

(19)

OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 267 133**

(51) Int. Cl.:

**C07C 311/06** (2006.01)    **C07D 333/38** (2006.01)  
**A61K 31/18** (2006.01)    **A61K 31/16** (2006.01)  
**C07C 59/90** (2006.01)    **C07C 311/04** (2006.01)  
**C07C 317/44** (2006.01)    **C07C 323/25** (2006.01)  
**C07C 323/59** (2006.01)    **C07D 207/26** (2006.01)  
**C07D 213/42** (2006.01)    **C07D 215/12** (2006.01)  
**C07D 239/26** (2006.01)    **C07D 307/81** (2006.01)  
**C07D 241/12** (2006.01)    **C07D 249/08** (2006.01)  
**C07D 257/04** (2006.01)    **C07D 271/12** (2006.01)  
**C07D 277/28** (2006.01)    **C07D 277/56** (2006.01)  
**C07D 307/24** (2006.01)    **C07D 307/52** (2006.01)  
**C07D 307/68** (2006.01)    **C07D 319/16** (2006.01)  
**C07D 333/20** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **97909544 .5**(86) Fecha de presentación : **10.11.1997**(87) Número de publicación de la solicitud: **0946501**(87) Fecha de publicación de la solicitud: **06.10.1999**(54) Título: **Prevención de la perdida de masa ósea y reconstitución de la misma por medio de ciertos agonistas de prostaglandinas.**(30) Prioridad: **20.12.1996 US 33451 P**(73) Titular/es: **PFIZER Inc.**  
**235 East 42nd Street**  
**New York, New York 10017, US**(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.03.2007**(72) Inventor/es: **Cameron, Kimberly, O'Keefe, Ke, Hua, Zhu; Lefker, Bruce, Allen; Rosati, Robert, Louis y Thompson, David, Duane**(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.03.2007**(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

## DESCRIPCIÓN

Prevención de la pérdida de masa ósea y reconstitución de la misma por medio de ciertos agonistas de prostaglandinas.

5 Esta invención se refiere a agonistas de prostaglandinas, composiciones farmacéuticas que contienen tales agonistas y el uso de tales agonistas para prevenir la pérdida ósea o re establecimiento o aumento de la masa ósea que incluye el tratamiento de afecciones que presentan baja masa ósea en mamíferos, incluyendo seres humanos.

10 La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica, caracterizada por baja masa ósea y deterioro de tejido óseo, con un consiguiente incremento en la fragilidad ósea y susceptibilidad a la fractura. En los Estados Unidos, la afección afecta a más de 25 millones de personas y provoca más de 1,3 millones de fracturas cada año, incluyendo 500.000 fracturas de columna vertebral, 250.000 de cadera y 240.000 de muñeca anualmente. Las fracturas de cadera son la consecuencia más grave de osteoporosis, con 5-20% de pacientes que mueren en un año, y por encima de 50% de supervivientes que están físicamente discapacitados.

15

20 Los ancianos son los de mayor riesgo de osteoporosis, y, por lo tanto, el problema se prevé que va aumentar significativamente con el envejecimiento de la población. La incidencia de fracturas en el mundo se prevé que se incremente tres veces durante los próximos 60 años, y un estudio ha estimado que habrá 4,5 millones de fracturas de cadera en el mundo en 2050.

25 Las mujeres tienen mayor riesgo de osteoporosis que los hombres. Las mujeres experimentan una aceleración pronunciada de pérdida ósea durante los cinco años siguientes a la menopausia. Otros factores que incrementan el riesgo incluyen, el fumar, abuso de alcohol, un estilo de vida sedentario y baja ingesta de calcio.

30 25 Existente actualmente dos tipos principales de terapia farmacéutica para el tratamiento de osteoporosis. El primero es el uso de compuestos anti-resortivos para reducir la resorción del tejido óseo.

35 30 El estrógeno es un ejemplo de agente anti-resortivo. Se sabe que el estrógeno reduce las fracturas. Además, Black y col., en el documento EP 0605193A1 describen que el estrógeno, particularmente cuando se toma oralmente, reduce los niveles en plasma de LDL e incrementa los de las lipoproteínas de alta densidad beneficiosas (abreviadamente HDL). Sin embargo, el estrógeno fracasa para re establecer el regreso óseo a los niveles de adultos jóvenes en el esqueleto osteoporótico establecido. Además, la terapia con estrógenos a largo plazo se ha implicado en una diversidad de trastornos, incluyendo un incremento del riesgo de cáncer de útero, cáncer de endometrio y posiblemente cáncer de mama, ocasionando que muchas mujeres eviten este tratamiento. Los efectos significativos indeseables asociados con la terapia con estrógenos soportan la necesidad de desarrollar terapias alternativas para osteoporosis que tengan el efecto deseable sobre LDL en suero pero que no produzcan defectos indeseables.

40 40 Un segundo tipo de terapia farmacéutica para el tratamiento de osteoporosis es el uso de agentes anabólicos que promuevan la formación ósea e incrementen la masa ósea. Esta clase de agentes se espera que re establezca el hueso hasta el esqueleto osteopórtico establecido.

45 La patente de Estados Unidos N° 4.112.236 describe ciertas interfenileno 8-aza-9-dioxotia-11,12-secoprostaglandinas para el tratamiento de pacientes con deterioro renal.

50 Ciertos agonistas de prostaglandinas se describen en los documentos GB 1478281, GB 1479156 y en las patentes de Estados Unidos números 4.175.203, 4.055.596, 4.175.203, 3.987.091 y 3.991.106 como que son útiles como, por ejemplo, vasodilatadores renales.

55 La patente de Estados Unidos N° 4.033.996 describe ciertas 8-aza-9-oxo (y dioxo)tia-11,12-secoprostaglandinas que son útiles como vasodilatadores renales, para la prevención de formación de trombos, para inducir la liberación de la hormona de crecimiento y como reguladores de la respuesta inmune.

La patente francesa N° 897.566 describe ciertos derivados de aminoácidos para el tratamiento de enfermedad neurológica, mental o cardiovascular.

J. Org. Chem. 26; 1961; 1437 describe el ácido N-acetil-N-bencil-p-aminofenilmercaptoacético.

60 Además de osteoporosis, aproximadamente 20-25 millones de mujeres y un número creciente de hombres tienen fracturas de vértebras detectables como consecuencia de masa ósea reducida con 250.000 fracturas de cadera adicionales descritas anualmente solamente en América. El último caso se asocia con una tasa de mortalidad de 12% en los primeros dos años y con una tasa del 30% de pacientes que requieren asistencia y cuidado en casa después de la fractura. Aunque esto es ya significativo, las consecuencias económicas y médicas de la convalecencia debido a la curación lenta o imperfecta de estas fracturas óseas se espera que incremente, debido al envejecimiento de la población general. Aunque existen varias terapias prometedoras (bis-fosfonatos, etc) en desarrollo para prevenir la pérdida ósea con al edad y de este modo reducir la probabilidad de sufrir fracturas debilitantes, estas terapias no son indicadas para la restauración de la masa ósea una vez que la fractura se produce.

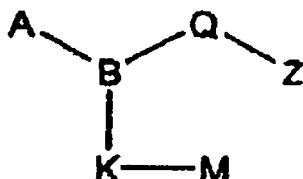
# ES 2 267 133 T3

Los estrógenos se han mostrado (Bolander y col., 38° Annual Meeting Orthopedic Research Society, 1992) para mejorar la calidad de la curación de fracturas apendiculares. Por lo tanto, la terapia de sustitución de estrógenos pudiera parecer que fuera un procedimiento para el tratamiento de la reparación de fracturas. Sin embargo, la conformidad de los pacientes con la terapia de estrógenos es relativamente escasa debido a sus efectos secundarios, que incluyen la reanudación de las menstruaciones, mastodinia e incremento de riesgo de cáncer de útero, un incremento de riesgo detectado de cáncer de mama y el uso concomitante de progestinas. Además, los hombres están indicados para ser objeto del uso de tratamiento de estrógenos. Existe la necesidad de una terapia que podría ser beneficiosa para pacientes que han sufrido fracturas óseas debilitantes y que podrían incrementar la conformidad del paciente.

10 Aunque existen una diversidad de terapias de osteoporosis, existe una continua necesidad y una continua investigación en este campo de la técnica para terapias alternativas de osteoporosis. Además, existe la necesidad de terapias de curación óseas.

## Sumario de la invención

15 Esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I



25 **Fórmula I**

o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo

30 en la que

B es N;

35 A es alquil ( $C_1-C_3$ ) sulfonilo opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido en carbono independientemente con hidroxi, alquilo ( $C_1-C_4$ ) o halo;

Q es

40 -alquilen ( $C_2-C_6$ )-W-alquilen ( $C_1-C_3$ ), -alquilen ( $C_3-C_8$ ), dicho -alquilen ( $C_3-C_8$ ) opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro o alquilo ( $C_1-C_4$ ),

-X-alquilen ( $C_1-C_5$ )-,

-alquilen ( $C_1-C_5$ )-X-,

45 -alquilen ( $C_1-C_3$ )-X-alquilen ( $C_1-C_3$ )-,

-alquilen ( $C_2-C_4$ )-W-X-alquilen ( $C_0-C_3$ )-,

50 -alquilen ( $C_0-C_4$ )-X-W-alquilen ( $C_0-C_3$ )-,

-alquilen ( $C_2-C_5$ )-W-X-W-alquilen ( $C_1-C_3$ )-, en la que las dos apariciones de W son independientes entre sí;

55 X es fenilo, tienilo, taizolilo, dicho fenilo, tienilo, o tiazolilo opcionalmente mono- o di-sustituidos independiente- mente con fluoro, cloro, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi

Z es carboxilo, alcoxi ( $C_1-C_6$ ) carbonilo o tetrazolilo;

K es metileno;

60 M es -Ar en la que Ar es fenilo, triazolilo, piridilo, tienilo, oxazolilo, furanilo, ciclopentilo o ciclohexilo

dicho Ar, opcionalmente sustituido sobre carbono con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  en la que Ar se sustituye con al menos  $R'$  y en la que  $R'$  es alquilo ( $C_1-C_7$ ) o alcoxi ( $C_1-C_5$ ), dicho alquilo ( $C_1-C_7$ ) o alcoxi ( $C_1-C_5$ ) opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituido con hidroxi o fluoro; y  $R^2$  y  $R^3$  son cada uno de ellos independientemente cloro, fluoro, metilo, difluorometoxi, trifluorometoxi o trifluorometilo.

# ES 2 267 133 T3

Compuestos especialmente preferidos son

ácido 7-{[4-(1-hidroxi-hexil)bencil]-metanosulfonil-amino]-heptanoico,

5 ácido 7-{[4-butil-bencil)-metanosulfonil-amino]-heptanoico,

ácido 7-{[5-(1-hidroxi-hexil)-tiofen-2-ilmetil]-metanosulfonil-amino}-heptanoico y

10 ácido (3-{[(4-butil-bencil)-metanosulfonil-amino]-metil}-fenil)-acético.

Un grupo de compuestos que se prefiere denominado el grupo E, contiene los compuestos en los que

Q es -alquilen(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-W-alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-; y

15 W es oxi.

Un grupo de compuestos que se prefiere denominado el grupo F, contiene los compuestos en los que

Q es -alquilen(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-, dicho -alquilen(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)- opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro flúor.

20 Los compuestos especialmente preferidos entre el grupo F de compuestos son los compuestos en los que

a. A es metilsulfonilo;

25 Q es n-hexileno;

Z es carboxilo;

K es metileno; y

30 M es 4-(1-hidroxi-n-hexileno-1-il)fenilo;

b. A es metilsulfonilo;

35 Q es n-hexileno;

Z es carboxilo;

K es metileno; y

40 M es 4-(n-buten-1-il)fenilo; y

c. A es metilsulfonilo;

45 Q es n-hexileno;

Z es carboxilo;

K es metileno; y

50 M es 5-(1-hidroxi-n-hexileno-1-il)tienil-2-ilo.

Un grupo de compuestos que se prefiere denominado el grupo G, contiene los compuestos en los que

55 Q es -X-alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-; y

X es tienilo o fenilo; dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxi.

60 Un grupo de compuestos que se prefiere denominado el grupo H, contiene los compuestos en los que

Q es -X-alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-; y

65 X es tienilo o fenilo; dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxi.

Un grupo de compuestos que se prefiere denominado el grupo I, contiene los compuestos en los que

# ES 2 267 133 T3

Q es -X-alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-X-alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-; y

X es tienilo o fenilo; dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxi.

5 Un compuesto especialmente preferido dentro del grupo I de compuestos es un compuesto en el que

A es metilsulfonilo;

10 Q es 3-metilenfenilmetilo;

Z es carboxilo;

K es metileno; y

15 M es 4-(n-butilen-1-il)fenilo.

Un grupo de compuestos que se prefiere denominado el grupo J, contiene los compuestos en los que

20 Q es -alquilen(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-W-X-alquilen(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-; y

X es tienilo o fenilo; dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxi; y

25 W es oxi.

Un grupo de compuestos que se prefiere denominado el grupo K, contiene los compuestos en los que

Q es -alquilen(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-X-W-alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-;

30 X es tienilo o fenilo; dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxi; y

W es oxi.

35 Un grupo de compuestos que se prefiere denominado el grupo L, contiene los compuestos en los que

Q es -alquilen(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-W-X-W-alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-;

40 W es oxi.

X es tienilo o fenilo; dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxi.

45 Esta invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para el aumentar, y mantener la masa ósea y prevenir la pérdida de masa ósea en un mamífero.

50 Esta invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un mamífero que tiene una afección que presenta baja masa ósea. Preferiblemente se tratan las mujeres posmenopáusicas y hombres por encima de los 60. También se incluyen individuos independientemente de la edad que tiene masa ósea reducida significativamente, es decir, mayor que o igual a 1,5 desviaciones estándar por debajo de los niveles normales de jóvenes.

55 Todavía otro aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de osteoporosis, fracturas óseas, osteotomía, pérdida ósea asociada con periodontitis, o crecimiento hacia dentro protésico en un mamífero (incluyendo un ser humano).

60 Todavía otro aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de osteoporosis en un mamífero (incluyendo un ser humano).

Todavía otro aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pérdida de masa ósea por osteotomía en un mamífero (incluyendo un ser humano). En un aspecto el compuesto de fórmula I se aplica localmente a un sitio de osteotomía.

65 Todavía otro aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pérdida de masa ósea alveolar en un mamífero (incluyendo un ser humano).

# ES 2 267 133 T3

Todavía otro aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pérdida de masa ósea asociada a periodontitis en un mamífero (incluyendo un ser humano).

5 Todavía otro aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pérdida de masa ósea idiopática en la infancia en un mamífero (incluyendo un ser humano).

10 Todavía otro aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de “osteoporosis secundaria” que incluye osteoporosis inducida por glucocorticoides, osteoporosis inducida por hipertiroidismo, osteoporosis inducida por inmovilización, osteoporosis inducida por heparina, u osteoporosis inducida por inmunosupresores en un mamífero (incluyendo un ser humano).

15 Todavía otro aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de osteoporosis inducida por glucocorticoides en un mamífero (incluyendo un ser humano).

20 Todavía otro aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de osteoporosis inducida por hipertiroidismo en un mamífero (incluyendo un ser humano).

25 Todavía otro aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de osteoporosis inducida por inmovilización en un mamífero (incluyendo un ser humano).

Todavía otro aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de osteoporosis inducida por heparina en un mamífero (incluyendo un ser humano).

30 Todavía otro aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de osteoporosis inducida por inmunosupresores en un mamífero (incluyendo un ser humano).

35 Todavía otro aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una fractura ósea en un mamífero (incluyendo un ser humano). En un aspecto de esta invención para tratar una fractura ósea el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se aplica localmente en el sitio de la fractura ósea. En otro aspecto de esta invención el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra sistemáticamente.

40 Todavía otro aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para potenciar la curación ósea después de una reconstrucción facial, reconstrucción maxilar o reconstrucción mandibular en un vertebrado, por ejemplo, un mamífero (incluyendo un ser humano). En un aspecto de este procedimiento el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se aplica localmente en el sitio de la reconstrucción ósea.

45 Todavía otro aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para inducir crecimiento hacia adentro protésico en un mamífero (incluyendo un ser humano).

Todavía otro aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para inducir sinostosis vertebral en un mamífero (incluyendo un ser humano).

50 Todavía otro aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para potenciar la extensión de hueso largo en un mamífero (incluyendo un ser humano).

55 Todavía otro aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para uso en el sitio de un injerto óseo en un mamífero (incluyendo un ser humano). En un aspecto de este procedimiento el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se aplica localmente al sitio del injerto óseo. También, si es necesario injerto óseo, una cantidad de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede aplicar al sitio de un injerto óseo para reestablecer hueso.

60 Una dosificación preferida es aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg/día del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una dosificación especialmente preferida es aproximadamente 0,01 a 10 mg/kg/día del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65 Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

# ES 2 267 133 T3

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para el aumento de masa ósea que comprenden una cantidad de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que aumenta la masa ósea y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5     Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de una afección que presenta baja masa ósea en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprenden una cantidad de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de una afección de baja masa ósea y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10    Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de osteoporosis, fracturas óseas, osteotomía, pérdida ósea asociada con periodontitis, sustitución de injerto óseo o crecimiento hacia adentro protésico en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15    Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de “osteoporosis secundaria”, que incluye osteoporosis inducida por glucocorticoides, osteoporosis inducida por hipertiroidismo, osteoporosis inducida por inmovilización, osteoporosis inducida por heparina u osteoporosis inducida por inmunosupresores en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de “osteoporosis secundaria”.
- 20    Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de osteoporosis en un mamífero (incluyendo un ser humano) que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de osteoporosis.
- 25    Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para potenciar la curación de fractura ósea en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprenden una cantidad de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de fractura ósea.
- 30    Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de pérdida ósea por osteotomía en un mamífero (incluyendo un ser humano) que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de pérdida ósea por osteotomía.
- 35    Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de pérdida ósea alveolar en un mamífero (incluyendo un ser humano) que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de pérdida ósea alveolar.
- 40    Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de pérdida ósea idiopática de la infancia en un niño que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de pérdida ósea idiopática de la infancia en un niño.
- 45    Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para el aumento de curación ósea que sigue a la reconstrucción facial o reconstrucción maxilar o reconstrucción mandibular en un mamífero (incluyendo un ser humano) que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de curación ósea.
- 50    Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de pérdida ósea asociada con periodontitis en un mamífero (incluyendo un ser humano) que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de pérdida ósea asociada a periodontitis.
- 55    Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de recrecimiento hacia adentro protésico en un mamífero (incluyendo un ser humano) que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de crecimiento hacia adentro protésico.
- 60    Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para inducir sinostosis vertebral en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 65    Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para el aumento de la extensión de hueso largo en un mamífero (incluyendo un ser humano) que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el tratamiento aumento de masa ósea.

# ES 2 267 133 T3

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de osteoporosis inducida por glucocorticoides en un mamífero (incluyendo un ser humano) que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de osteoporosis inducida por glucocorticoides.

5 Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de osteoporosis inducida por hipertiroidismo en un mamífero (incluyendo un ser humano) que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de osteoporosis inducida por hipertiroidismo.

10 Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de osteoporosis inducida por inmovilización en un mamífero (incluyendo un ser humano) que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de osteoporosis inducida por inmovilización.

15 Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de osteoporosis inducida por heparina en un mamífero (incluyendo un ser humano) que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de osteoporosis inducida por heparina.

20 Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de osteoporosis inducida por inmunosupresores en un mamífero (incluyendo un ser humano) que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de osteoporosis inducida por inmunosupresores.

25 Todavía otro aspecto de esta invención son combinaciones de los compuestos de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y otros compuestos como se describe más adelante.

Todavía otro aspecto de esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente anti-resortivo para el uso de tales composiciones para la fabricación de un medicamento para el tratamiento (por ejemplo, prevención) de afecciones que presentan baja masa ósea, incluyendo osteoporosis en mamíferos (por ejemplo, seres humanos, particularmente mujeres) o el uso de dichas composiciones para la fabricación de un medicamento para otros usos que aumentan la masa ósea.

30 Las combinaciones de esta invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y una cantidad terapéuticamente eficaz de un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un agente anti-resortivo tal como un agonista/antagonista de estrógenos o un bifosfonato.

35 Los agonistas/antagonistas de estrógenos preferidos incluyen droloxifeno, raloxifeno, tamoxifeno; 4-hidroxitamoxifeno; toremifeno; centroman; levormeloxifeno; idoxifeno; 6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-iletoxy)bencíl]naftalen-2-ol; {4-[2-(2-azabiciclo[2,2,1]hept-2-il)etoxy]fenil}-[6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiofen-3-il]metanona,

40 *cis*-6-(4-fluorofenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxy)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol;

(*-*)-*cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxy)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol;

*cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxy)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol;

50 *cis*-1-[6'-pirrolidinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4"-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

55 *cis*-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxy)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol; y

1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

60 Los agonistas/antagonistas de estrógenos especialmente preferidos incluyen droloxifeno;

*cis*-6-(4-fluorofenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxy)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol;

(*-*)-*cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxy)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol;

65 *cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxy)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol;

*cis*-1-[6'-pirrolidinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

# ES 2 267 133 T3

1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4"-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;  
*cis*-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxy)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno)-2-ol; y

5 1-(4'-pirrolidinoletoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Los bifosfonatos preferidos incluyen ácido tiludrónico, ácido alendrónico, ácido ibandrónico, ácido risedrónico, ácido etidrónico, ácido clodrónico y ácido pamidrónico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 Otro aspecto de esta invención es el uso de una composición para la preparación de un medicamento para tratar mamíferos que presentan baja masa ósea que comprende la administración a dicho vertebrado, por ejemplo, un mamífero que tiene una afección que presenta baja masa ósea

- 15 a. una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y  
b. una cantidad terapéuticamente eficaz de un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un agente anti-resortivo tal como agonista/antagonista de estrógenos o un bifosfonato.

20 Tales composiciones también se pueden usar para otros usos de aumento de masa ósea.

Los agonistas/antagonistas de estrógenos en este procedimiento preferidos incluyen droloxifeno, raloxifeno, tamoxifeno; 4-hidroxitamoxifeno; toremifeno; centroman; levormeloxifeno; idoxifeno; 6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxy)bencil]naftalen)-2-ol; {4-[2-(2-azabiciclo[2.2.1]hept-2-il)etoxy]fenil}-[6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiofen-3-il]metanona,

30 *cis*-6-(4-fluorofenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxy)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol;  
*(-)-cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxy)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol;  
*cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxy)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno)-2-ol;  
35 *cis*-1-[6'-pirrolidinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;  
1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4"-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;  
*cis*-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxy)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno)-2-ol; y

40 1-(4'-pirrolidinoletoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

Los agonistas/antagonistas de estrógenos especialmente preferidos incluyen droloxifeno;  
45 *cis*-6-(4-fluorofenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxy)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol;  
*(-)-cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxy)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol;  
*cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxy)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno)-2-ol;  
50 *cis*-1-[6'-pirrolidinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;  
1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4"-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;  
55 *cis*-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxy)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno)-2-ol; y

1-(4'-pirrolidinoletoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

60 Los bifosfonatos preferidos incluyen ácido tiludrónico, ácido alendrónico, ácido ibandrónico, ácido risedrónico, ácido etidrónico, ácido clodrónico y ácido pamidrónico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un aspecto preferido de esta invención es en la que la afección que presenta baja masa ósea es osteoporosis.

65 Otro aspecto preferido de esta invención es en la que el primer compuesto y el segundo compuesto sustancialmente se administran simultáneamente.

# ES 2 267 133 T3

Otro aspecto preferido de esta invención es en la que el primer compuesto se administra durante un período de entre aproximadamente una semana y aproximadamente tres años.

Opcionalmente a la administración del primer compuesto sigue la administración del segundo compuesto en la 5 que el segundo compuesto es un agonista/antagonista de estrógenos durante un período entre aproximadamente tres meses y aproximadamente tres años sin la administración del primer compuesto durante el segundo período entre aproximadamente tres meses y aproximadamente tres años

Como alternativa, a la administración del primer compuesto sigue la administración del segundo compuesto en la 10 que el segundo compuesto es un agonista/antagonista de estrógenos durante un período mayor que aproximadamente tres años sin la administración del primer compuesto durante el período mayor que aproximadamente tres años.

Otro aspecto de esta invención es un kit que comprende:

- 15 a. una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria;
- 20 b. una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente anti-resortivo tal como un agonista/antagonista de estrógenos o un bifosfonato y un vehículo farmacéuticamente aceptable en una segunda forma de una dosificación unitaria; y
- c. medios de recipientes para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

Los agonistas/antagonistas de estrógenos en este kit incluyen droloxifeno, raloxifeno, tamoxifeno; 4-hidroxitamoxifeno; toremifeno; centcroman; levormeloxifeno; idoxifeno; 6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxy)bencil]naftalen-2-ol; {4-[2-(2-azabiciclo[2.2.1]hept-2-il)etoxy]fenil}-[6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiofen-3-il]metanona,

*cis*-6-(4-fluorofenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxy)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol;

30 (-)*cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxy)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol;

*cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxy)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno)-2-ol;

35 *cis*-1-[6'-pirrolidinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4"-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

40 *cis*-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxy)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno)-2-ol; y

1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

45 Los agonistas/antagonistas de estrógenos especialmente preferidos incluyen droloxifeno;

*cis*-6-(4-fluorofenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxy)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol;

(-)*cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxy)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol;

50 *cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxy)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno)-2-ol;

*cis*-1-[6'-pirrolidinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

55 1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4"-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

*cis*-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxy)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno)-2-ol; y

1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

60 Los bifosfonatos preferidos incluyen ácido tiludrónico, ácido alendrónico, ácido ibandrónico, ácido risedrónico, ácido etidrónico, ácido clodrónico y ácido pamidrónico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Todavía otro aspecto de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y otro agente anabólico óseo (aunque el otro agente anabólico óseo puede ser un compuesto diferente de fórmula I) y para el uso de tales composiciones para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de afecciones que presentan baja masa ósea, incluyendo osteoporosis en mamí-

feros (por ejemplo, seres humanos, particularmente mujeres) o el uso de tales composiciones para la fabricación de medicamentos para otros usos que aumentan la masa ósea.

La combinación comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y una cantidad terapéuticamente eficaz de un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto otro agente anabólico óseo.

Los agentes anabólicos óseos preferidos incluyen IGF-1, opcionalmente con IGF-1 que se une a proteína 3, prostaglandina, agonista/antagonista de prostaglandinas, fluoruro sódico, hormona paratiroidea (PTH), fragmentos activos de hormona paratiroidea, péptidos relacionados con la hormona paratiroidea y fragmentos activos y análogos de péptidos relacionados con la hormona paratiroidea, hormona de crecimiento o secretagogos de hormonas de crecimiento y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otro aspecto de esta invención es el uso de composiciones para la preparación de un medicamento para tratar mamíferos que presentan baja masa ósea que comprende

- a. una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- b. una cantidad terapéuticamente eficaz de un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto otro agente anabólico distinto del compuesto de fórmula I.

Tales composiciones también se pueden usar para otros usos de aumento de masa ósea.

Los agentes anabólicos óseos preferidos incluyen IGF-1, opcionalmente con IGF-1 que se une a proteína 3, prostaglandina, agonista/antagonista de prostaglandinas, fluoruro sódico, hormona paratiroidea (PTH), fragmentos activos de hormona paratiroidea, péptidos relacionados con la hormona paratiroidea y fragmentos activos y análogos de péptidos relacionados con la hormona paratiroidea, hormona de crecimiento o secretagogos de hormonas de crecimiento y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un aspecto preferido de esta invención es en la que la afección que presenta baja masa ósea es osteoporosis.

Otro aspecto preferido de esta invención es en la que el primer compuesto y el segundo compuesto sustancialmente se administran simultáneamente.

Otro aspecto de esta invención es un kit que comprende:

- a. una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria;
- b. una cantidad terapéuticamente eficaz de un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un agente anabólico óseo distinto del compuesto de fórmula I; y
- c. medios de recipientes para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

Los agentes anabólicos óseos preferidos incluyen IGF-1, opcionalmente con IGF-1 que se une a proteína 3, prostaglandina, agonista/antagonista de prostaglandinas, fluoruro sódico, hormona paratiroidea (PTH), fragmentos activos de hormona paratiroidea, péptidos relacionados con la hormona paratiroidea y fragmentos activos y análogos de péptidos relacionados con la hormona paratiroidea, hormona de crecimiento o secretagogos de hormonas de crecimiento y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La frase “afección (afecciones) que presenta (n) baja masa ósea” se refiere a una afección donde el nivel de masa ósea es inferior al normal específico de la edad como se define en los estándar de la Organización Mundial de la Salud “Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis (1994). Report of a World Health Organization Study Group. World Health Organization Technical Series 843”. Incluido en “afección (afecciones) que presenta (n) baja masa ósea” son osteoporosis primaria y secundaria. La osteoporosis secundaria incluye osteoporosis inducida por glucocorticoides, osteoporosis inducida por hipertiroidismo, osteoporosis inducida por inmovilización, osteoporosis inducida por heparina y osteoporosis inducida por inmunosupresores. También se incluye enfermedad periodontal, pérdida ósea alveolar, pérdida de masa ósea después de osteotomía e idiopática de infancia. La frase “afección (afecciones) que presenta baja masa ósea” también incluye complicaciones a largo plazo de osteoporosis tales como curvatura de la espina dorsal, pérdida de altura y cirugía protésica.

La frase “afección que presenta baja masa ósea” también se refiere a un mamífero que se sabe que tiene una posibilidad significativamente mayor que la media de desarrollar dichas enfermedades como se ha descrito anteriormente incluyendo osteoporosis (por ejemplo, las mujeres posmenopáusicas, hombres por encima de los 60 años de edad).

Otros usos de aumento y potenciación de masa ósea incluyen incremento la velocidad de curación de fractura ósea, potenciación de la velocidad de injertos óseos exitosos, curación ósea que sigue a la reconstrucción facial o recons-

# ES 2 267 133 T3

trucción maxilar o reconstrucción mandibular, crecimiento hacia adentro protésico, sinostosis vertebral o alargamiento de hueso largo.

Los expertos en la técnica reconocerán que la expresión masa ósea realmente se refiere a masa ósea por unidad de área que algunas veces (aunque no estrictamente correcto) se refiere a densidad mineral del hueso.

El término “tratando” “tratar” o “tratamiento” como se utiliza en esta memoria descriptiva incluye tratamiento preventivo (por ejemplo, profiláctico) y paliativo.

10 Por “farmacéuticamente aceptable” se entiende que el vehículo, diluyente, excipientes y/o sal debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor del mismo.

15 Por alqueno se entiende hidrocarburo saturado (de cadena lineal o ramificada) en el que un átomo de hidrógeno se elimina de cada uno de los carbonos terminales. Los ejemplos de dichos grupos (asumiendo la longitud designada que abarca el ejemplo particular) son metileno, etileno, propileno, butileno, hexileno y heptileno.

Por halo se entiende cloro, bromo, yodo o fluoro.

20 Por alquilo se entiende hidrocarburo saturado de cadena lineal o hidrocarburo saturado ramificado. Los ejemplos de dichos grupos alquilo (asumiendo la longitud designada que comprende el ejemplo particular) son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, butilo terciario, pentilo, isopentilo, neopentilo, pentilo terciario, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, hexilo, isohexilo, heptilo y octilo.

25 Por alcoxi se entiende alquilo saturado de cadena lineal o alquilo saturado ramificado unido mediante un oxi. Los ejemplos de dichos grupos alcoxi (asumiendo la longitud designada que comprende el ejemplo particular) son metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi terciario, pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, pentoxi terciario, hexoxi, isohexoxi, heptoxi y octoxi.

30 Como se utiliza en esta memoria descriptiva, el término mono-N- o di-N,N-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>)... se refiere al resto alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>) tomado independientemente cuando es di-N,N-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>)... (x se refiere a números enteros).

35 Se entenderá que si un resto carbocíclico o heterocíclico se puede unir o de otra manera fijar al sustrato designado, mediante átomos de anillos diferentes sin denotar un punto específico de fijación, entonces se proponen todos los puntos, bien mediante un átomo de carbono o, por ejemplo, un átomo de nitrógeno trivalente. Por ejemplo, el término “piridilo” significa 2-, 3-, ó 4-piridilo, el término “tienilo” significa 2-, ó 3-tienilo y así sucesivamente.

40 La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales aniónicas no tóxicas que contienen aniones tales como (pero no limitados a) cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, fosfato, acetato, maleato, fumarato, oxalato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, metanosulfonato y 4-toluenosulfonato. La expresión también se refiere a sales catiónicas no tóxicas tales como (pero no limitadas a) sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio o benzatina protonada (N,N'-dibenciletilendiamina), colina, etanolamina, dietanolamina, etilendiamina, meglamina (N-metilglucamina), benetamina (N-bencifenetilamina), piperazina o trometamina (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol).

45 Como se utiliza en esta memoria descriptiva, las expresiones “disolvente inerte de reacción” y “disolvente inerte” se refiere a un disolvente que no interactúa con los materiales de partida, reactivos, intermedios o productos de una manera que afecta adversamente la producción del producto deseado.

50 El signo negativo o positivo entre paréntesis usado en esta memoria descriptiva en la nomenclatura designa el plano de dirección de la luz polarizada rotada por el estereoisómero particular.

55 El químico experto en la técnica reconocerá que ciertos compuestos de esta invención contendrán uno o más átomos que pueden estar en una configuración estereoquímica o geométrica particular, que da lugar a estereoisómeros e isómeros configuracionales. Todos estos isómeros y las mezclas de los mismos se incluyen en esta invención. También se incluyen los hidratos de los compuestos de esta invención.

60 El químico experto en la técnica reconocerá que ciertas combinaciones de los sustituyentes que contienen heteroátomos enumerados en esta invención definen los compuestos que serán menos estables en condiciones fisiológicas (por ejemplo, los que contienen enlaces acetal o aminal). De acuerdo con lo anterior, tales compuestos son menos preferidos.

DTT significa ditiotreitol. DMSO significa dimetilsulfóxido. EDTA significa ácido etilendiaminetetraacético.

65 Los compuestos de esta invención dan como resultado formación ósea que da como resultado un descenso de los índices de fracturas. Esta invención hace una contribución significativa a la técnica proporcionando compuestos y que incrementan la formación ósea que dan como resultado prevención, retraso, y/o regresión de osteoporosis y trastornos óseos relacionados.

Otras características y ventajas serán aparentes a partir de la memoria descriptiva y reivindicaciones que describen la invención.

### Descripción detallada de la invención

5 En general los compuestos de esta invención se pueden fabricar mediante procedimientos que incluyen procedimientos conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en esta memoria descriptiva. Ciertos procedimientos para la fabricación de los compuestos de esta invención se ilustran mediante los 10 siguientes esquemas de reacción. Se pueden describir otros procedimientos en la sección experimental. Alguno de los esquemas, cuando se refiere a los compuestos de fórmula I, incluyen no solamente la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención sino también se refiere a la preparación de los ejemplos de referencia.

Algunos sustituyentes (por ejemplo, carboxilo) se pueden preparar mejor mediante conversión de otro grupo funcional (los ejemplos de carboxilo son hidroxilo o carboxaldehído) en un punto posterior en la secuencia de síntesis.

15 En general, los compuestos de fórmula I en los que B es nitrógeno se pueden preparar mediante alquilación secuencial de una sulfonamida con dos haluros de alquilo o sulfonatos de alquilo; o aminación reductora de una amina que contiene la funcionalidad ácida necesaria (protegida adecuadamente) con un aldehído seguido de la reacción con un cloruro de sulfonilo seguido de hidrólisis.

20 En general, los compuestos de fórmula I (en los que B es N (nitrógeno) y A, K, M y Q son como se han descrito en el sumario) se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en los Esquemas 1 y 2 más adelante. En general, las secuencias implican alquilación secuencial de la sulfonamida 1 o amida apropiada de fórmula 1 con dos haluros de alquilo o sulfonatos de alquilo apropiados. Se ha de indicar que los Esquemas 1 y 2 se diferencian solamente en el orden de adición de los dos agentes alquilantes. El orden de alquilación se elige típicamente dependiendo de la reactividad de la cadena lateral electrófila. Con el fin de reducir la cantidad de dialquilación que se produce en la primera etapa de alquilación, la cadena lateral electrófila menos reactiva se introduce primero. Uno de los agentes alquílicos típicamente contiene un ácido carboxílico o isóstero de ácido protegido adecuadamente con un grupo protector apropiado. En los Esquemas 1 y 2, el precursor de ácido de fórmula 3 es un éster carboxílico donde R representa o bien un alquilo inferior de cadena lineal, preferiblemente metilo o etilo, o un grupo terc-butilo o fenilo. Se pueden emplear otros isósteros ácidos mediante la modificación apropiada de los Esquemas usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, véase el Esquema 6 que expone la preparación de un tetrazol). Los agentes típicos alquilantes son primarios, secundarios, bencílicos o alílicos y son preferiblemente bromuros de alquilo o yoduros de alquilo.

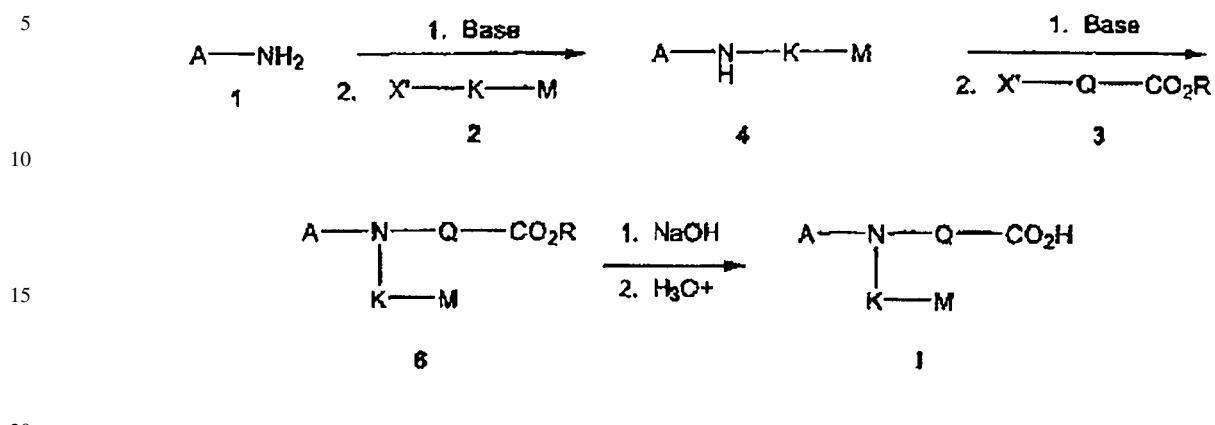
35 La sulfonamida de fórmula 1 se convierte en su anión con una base fuerte como hidruro sódico, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amiduro de litio, bis(trimetilsilil)amiduro de potasio, *terc*-butóxido de potasio, etc., en un disolvente aprótico tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano (THF) o dimetilformamida/benceno a una temperatura de -78°C a 100°C. El anión resultante se alquila con el haluro de alquilo apropiado de fórmula 2 ó 3 o sulfonato de alquilo (en el que X' es la porción de haluro o sulfonato) a una temperatura de 0°C a 100°C produciendo el correspondiente compuesto alquilado de fórmula 4 ó 5. En algunos casos, se obtienen cantidades variables de producto secundario que se produce por la dialquilación de la sulfonamida y se pueden eliminar utilizando técnicas cromatográficas, preferiblemente mediante cromatografía ultrarrápida (W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, J. Org. Chem. 43, 2923, 1978). Los compuestos de fórmula 4 ó 5 se convierte en el anión utilizando una base adecuada tal como hidruro de sodio, bis 40 (trimetilsilil)amiduro de litio, diisopropilamiduro de litio, bis(trimetilsilil)amiduro de potasio, *terc*-butóxido de potasio, o carbonato de potasio en un disolvente aprótico tal como dimetilformamida, THF, dimetilformamida/benceno, o acetona a una temperatura de -78°C a 100°C. La alquilación (como se ha descrito anteriormente) con el segundo haluro de alquilo o sulfonato de alquilo (compuesto de fórmula 3 ó 2) proporciona el éster de fórmula 6 correspondiente. Es éster de fórmula 6 se hidroliza en el correspondiente ácido de fórmula I (en los casos en los que R representa metilo o etilo) con una solución básica acuosa diluida (preferiblemente hidróxido sódico o potásico en metanol o etanol acuoso), hidróxido de litio en disolvente alcohólico acuoso, tetrahidrofurano acuoso a una temperatura de 0°C a 80°C, o mediante el uso de los procedimientos descritos en "Protecting Groups in Organic Synthesis", segunda edición, T. W. Green y P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., 1991.

55

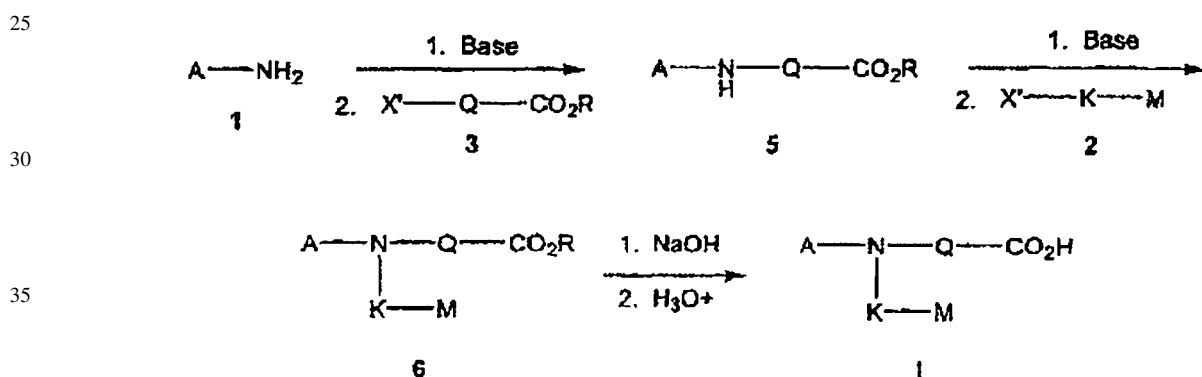
60

65

Esquema 1



Esquema 2



Los compuestos de fórmula I también se pueden preparar a partir de aminas (véanse los Esquemas 3-4 para ejemplos). En general, los materiales adecuados de partida de aminas (fórmulas 9 y 10) se pueden obtener comercialmente o se pueden preparar utilizando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica (véase "The Chemistry of Amino, Nitroso and Nitro Compounds and their Derivatives", Ed. S. Patai, J. Wiley, Nueva York, 1982). Por ejemplo, de acuerdo con los esquemas 3 y 4, los materiales de partida de aminas se pueden preparar a partir de los correspondientes nitrilos de fórmulas 7 u 8. Los nitrilos o bien están disponibles de fuentes comerciales o se pueden preparar utilizando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica (véase Rappaport, "The Chemistry of the Cyano Group", Interscience, Nueva York, 1970 o Parai y Rappaport, "The Chemistry of the Functional Group", pt. 2, Wiley, Nueva York, 1983). El nitrilo de fórmula 7 u 8 se reduce con un agente reductor tal como complejo borano - tetrahidrofurano, complejo borano - sulfuro de metilo, hidruro de litio y aluminio o hidrogenación en presencia de níquel Raney o un catalizador de platino o paladio en un disolvente protílico tal como metanol o etanol a una temperatura de 0°C a 50°C. La amina resultante de fórmula 9 ó 10 se convierte o bien en la sulfonamida o amida de fórmula 11 ó 12 mediante tratamiento (acilación) con un cloruro de ácido o un cloruro de sulfonylo en presencia de una base débil tal como trietilamina, o 4-metilmorfolina en disolvente aprótico tal como cloruro de metileno o éter dietílico a una temperatura de -20°C a 50°C. Como alternativa, el acoplamiento de aminas de fórmulas 9 ó 10 con ácidos carboxílicos se llevan a cabo convenientemente en un disolvente inerte tal como diclorometano o dimetilformamida (DMF) mediante un reactivo de acoplamiento tal como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida (EDC) ó 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) en presencia hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) generando los compuestos de fórmulas 11 ó 12. En el caso en que la amina esté presente en forma de sal clorhidrato, se prefiere añadir a la mezcla de reacción un equivalente de una base adecuada tal como trietilamina. Como alternativa, el acoplamiento se puede efectuar con un reactivo de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP) en un disolvente inerte tal como metanol. Dichas reacciones de acoplamiento generalmente se llevan a cabo a temperaturas de 30°C a 80°C, preferiblemente 0°C a 25°C. Para una descripción de otras condiciones utilizadas para péptidos de acoplamiento véase Houben - Weyl, Vol. XV, parte II, E. Wunsch, Ed. George Theime Verlag, 1974, Stuttgart. Si se desea la alquilación, la desprotección, del compuesto de fórmula 11 ó 12 como se describe en los Esquemas 1 y 2 proporciona el correspondiente compuesto ácido de fórmula 13 y 14.

# ES 2 267 133 T3

Las aminas de fórmulas 9 y 10 también se preparan mediante reducción de una amina adecuada de fórmulas 15 y 16. La reducción se puede lograr utilizando reactivos tales como un complejo borano - tetrahidrofurano, un complejo borano - sulfuro de metilo, o hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano o éter dietílico a una temperatura de -78°C a 60°C.

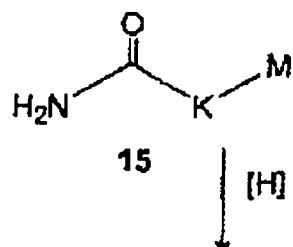
5

Las aminas de fórmulas 9 y 10 también se pueden obtener a partir de los correspondientes precursores nitro mediante reducción del grupo nitro utilizando reactivos reductores tales como cinc/HCl, hidrogenación en presencia de catalizadores de níquel Raney, de paladio o platino, y otros reactivos descritos por P. N. Rylander en "Hydrogenation Methods", Academic Press Nueva York, 1985.

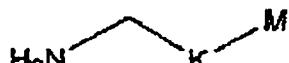
10

Esquema 3

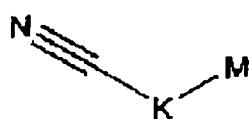
15



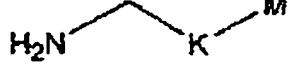
20



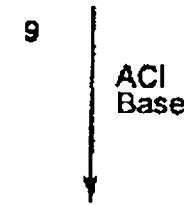
25



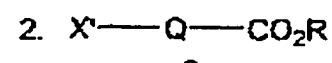
30



35

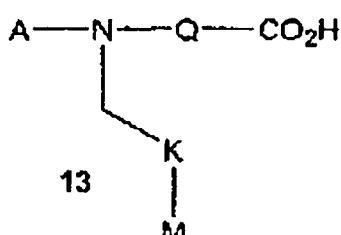


40



3. Hidrólisis

45



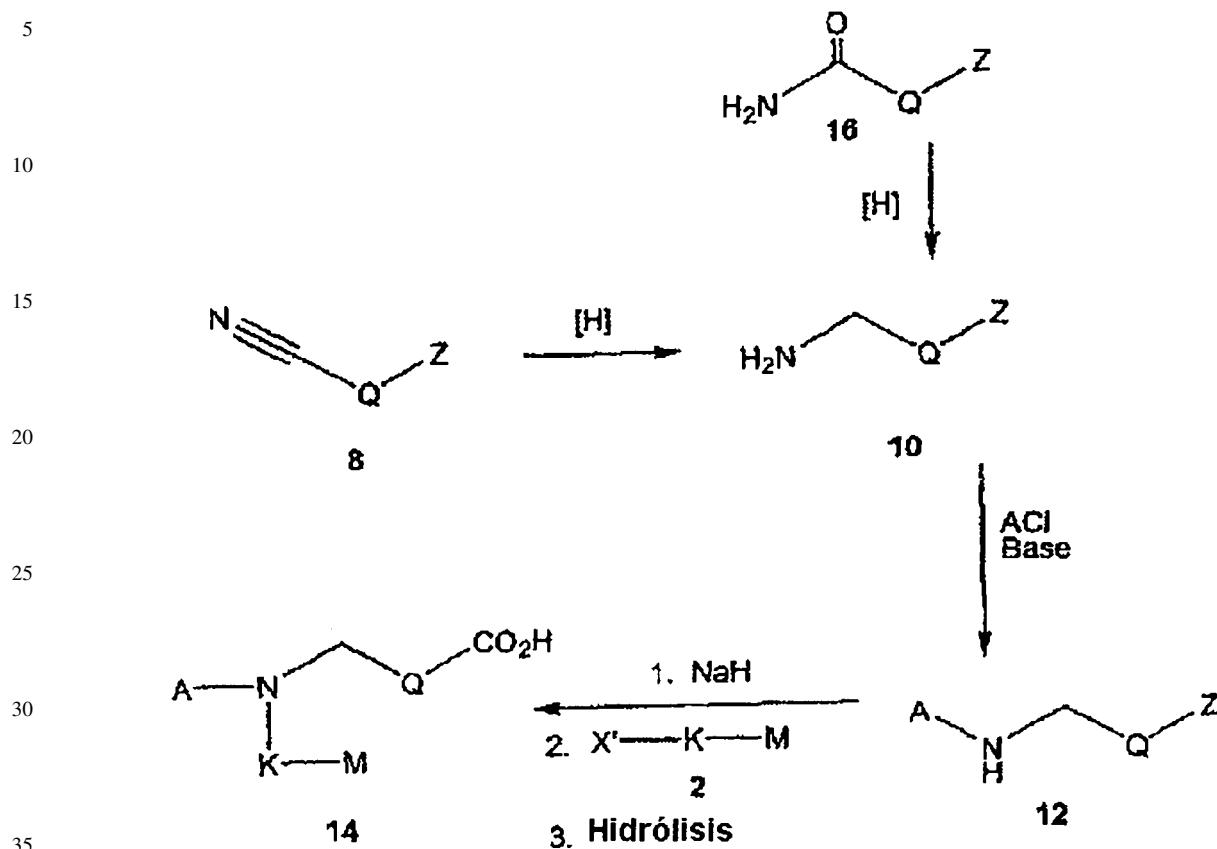
50

55

60

65

## Esquema 4

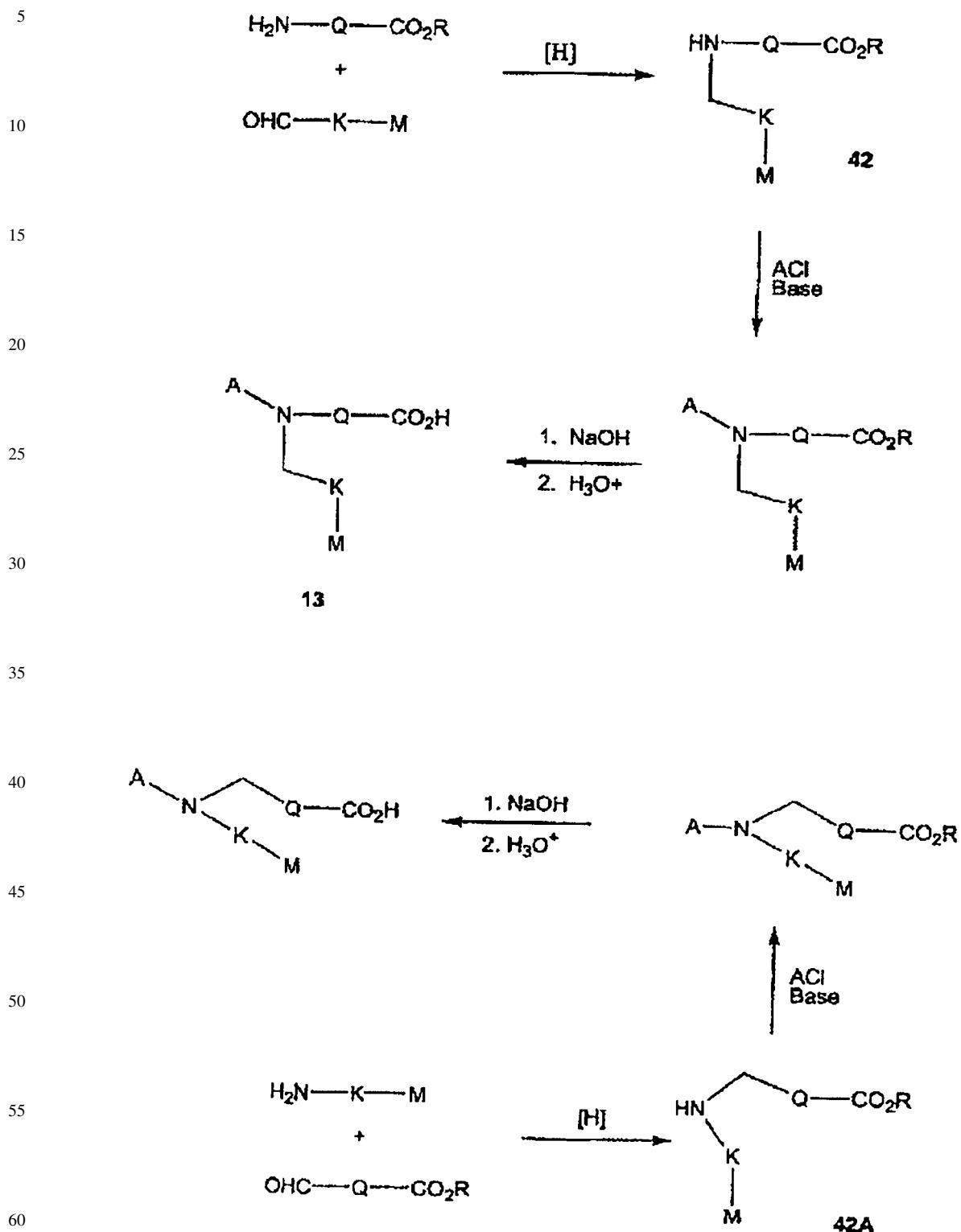


La descripción de, y preparación de otras aminas y agentes alquilantes útiles para la síntesis anterior se describen más adelante en la sección titulada Preparaciones.

Una alternativa a la química de alquilación descrita anteriormente para la preparación de los compuestos de fórmula I implica la aminación reductora de una amina que contiene la funcionalidad ácida necesaria (protegida adecuadamente) con un aldehído y se muestra en el Esquema 5. Como alternativa, el aldehído puede contener la funcionalidad ácida para acoplamiento con una amina.

La aminación reductora se lleva a cabo típicamente con un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio preferiblemente a un pH de entre 6 y 8. La reacción normalmente se realiza en un disolvente prótico tal como metanol o etanol a temperaturas de -78°C a 40°C (para una referencia destacada, véase A. Abdel - Magid, C. Maryanoff, K. Carson, Tetrahedron Lett. 39, 31, 5595-5598, 1990.) Otras condiciones implican el uso de isopropóxido de titanio y cianoborohidruro de sodio (R. J. Mattson y col., J. Org. Chem. 1990, 55, 2552-4) o mediante preformación de la imina en condiciones deshidratantes seguida de reducción. La amina resultante de fórmulas 42, 42 A, se transforma en la sulfonamida deseada mediante acoplamiento con un cloruro de sulfonylo como se ha descrito en los Esquemas 3 y 4. Si se desea, la hidrólisis proporciona el ácido correspondiente.

### Esquema 5

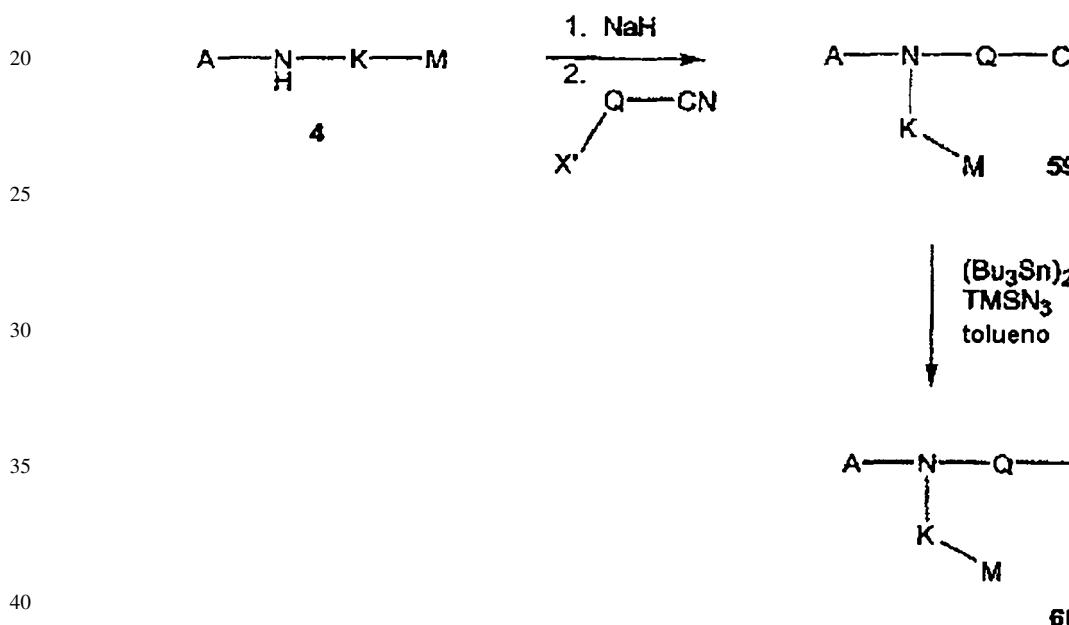


65 La descripción y uso de los aldehídos útiles en el anterior Esquema 5 se pueden encontrar en la sección Preparaciones.

Como alternativa, otro procedimiento de preparación de ciertos compuestos de fórmula I (es decir, los tetrazoles de la fórmula 60 en la que B es N y A, K, M, y Q son como se han descrito anteriormente) se describe en el Esquema 6. La sulfonamida o amida de fórmula 4 de partida se alquila con el haluro o sulfato de alquilo adecuado (en el que X' es haluro o sulfonato), preferiblemente un bromuro, yoduro o sulfonato de alquilo primario, secundario, bencílico 5 o alílico, que contiene un nitrilo para proporcionar un nitrilo de fórmula 59. Esta alquilación se lleva a cabo mediante tratamiento de la sulfonamida o amida de fórmula 59 con una base tal como hidruro sódico, bis(trimetilsilil)amiduro de litio, bis(trimetilsilil)amiduro de potasio, *terc*-butóxido de potasio o carbonato de potasio en un disolvente aprótico tal como dimetilformamida, dimetilformamida/benceno o acetona. La alquilación se produce a una temperatura de -78°C a 100°C. Las condiciones preferidas para convertir el nitrilo resultante en el tetrazol de fórmula 60, implican el 10 tratamiento del nitrilo alquilado con óxido de dibutilestaño y trimetilsilazida, en tolueno a reflujo (S. J. Wittenberger y B. G. Donner, J. Org. Chem. 1993, 58, 4139-4141, 1993). Para una revisión de preparaciones alternativas de tetrazoles véase R. N. Butler, Tetrazoles, In Comprehensive Heterocyclic Chemistry; Potts, K. T. Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1984, Vol. 5 p 791-838.

15

Esquema 6

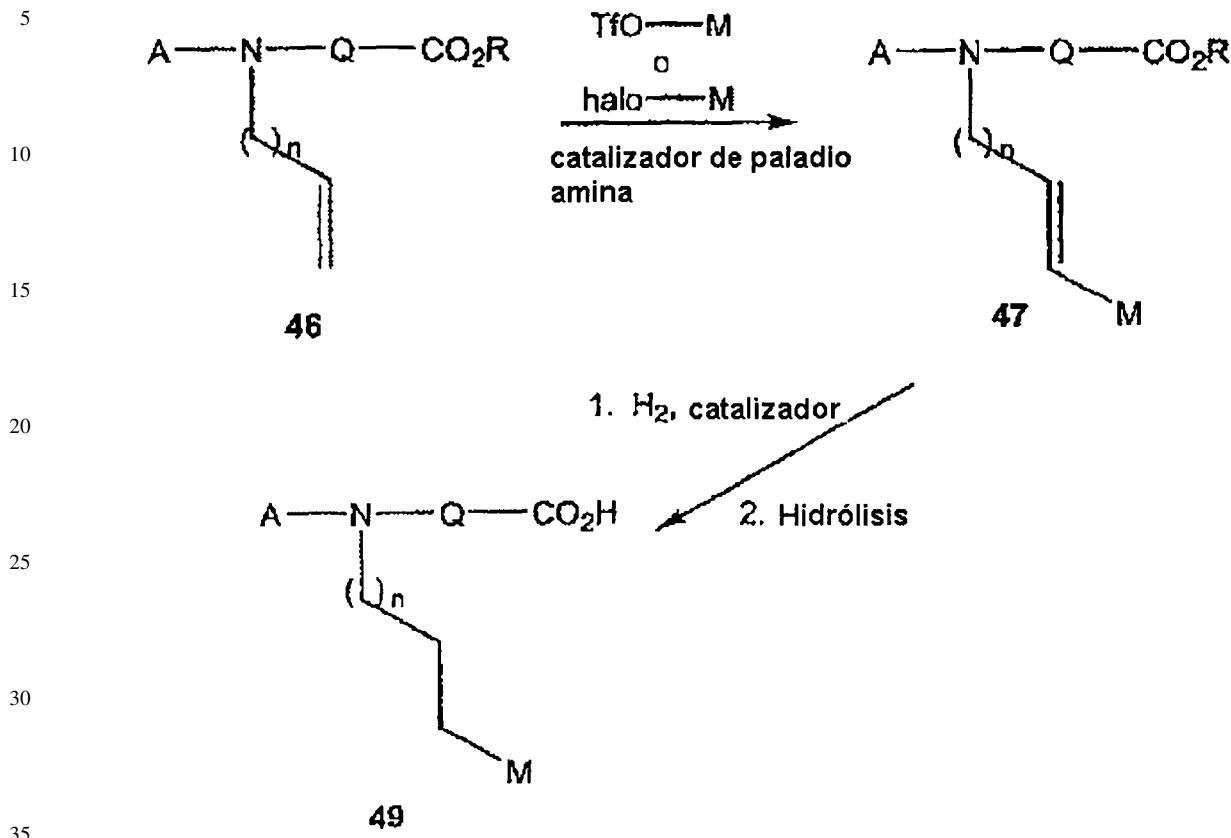


Como alternativa, otro procedimiento de preparación de ciertos compuestos de fórmula I se describe en el Esquema 7. Los ésteres de fórmula 46 se pueden preparar utilizando los procedimientos descritos anteriormente (véanse los Esquemas 1 y 2). Posteriormente el acoplamiento de Heck de este intermedio a un haluro de arilo (preferiblemente un bromuro de arilo o yoduro de arilo), un triflato de arilo o un sistema de anillos que contiene un bromuro, yoduro o triflato de vinilo se lleva a cabo con un catalizador de paladio tal como acetato de paladio o tetrakis(trifenilfosfina)palladio (0) en presencia de una trialquilamina, tal como trietilamina. En algunos casos, se puede añadir a la reacción una triarilfosfina. Típicamente la reacción se realiza en un disolvente aprótico tal como dimetilformamida o acetonitrilo a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 150°C (véase R. F. Heck en Comp. Org. Syn., Vol. 4, Ch. 4,3, p. 833 o Daves y Hallberg, Chem. Rev. 1989, 89, 1433). Si se desea, el compuesto de fórmula 47 se puede hidrolizar en el ácido correspondiente. Como alternativa, los compuestos de fórmula 47 se pueden hidrogenar y, si se desea, además hidrolizar en el ácido correspondiente de fórmula 49. Las condiciones preferidas para la hidrogenación implican el uso de un catalizador paladio o platino en un disolvente alcohólico tal como etanol o metanol a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 50°C. En los casos donde M representa un sistema de anillos parcialmente saturados, la hidrogenación generará un sistema de anillos saturados

60

65

## Esquema 7



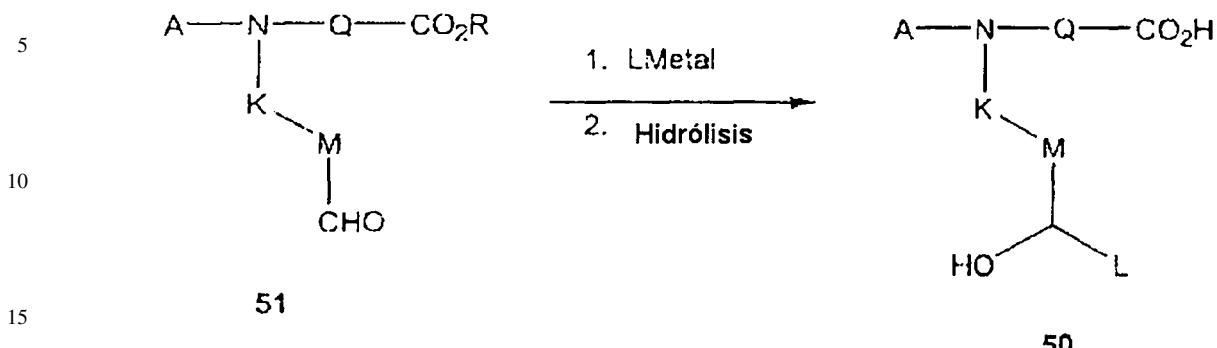
Como alternativa, otro procedimiento de preparación de ciertos compuestos de fórmula I (en los que B es N y A, Q, K y M son como se describe en el sumario y R es como se describe en los Esquemas 1 y 2 se describe en el esquema 8. Los compuestos de fórmula 51 se pueden preparar como se describe en los esquemas 1 y 2 mediante alquilación de los compuestos de fórmula 5 con un electrófilo de fórmula 2 que contiene la funcionalidad apropiada del anillo M, para la conversión posterior en un aldehído. Por ejemplo, los electrófilos de fórmula 2 (Esquema 2) podría contener un alcohol protegido en el anillo M, que después de alquilación, se puede desproteger y oxidar al aldehído, usando reactivos bien conocidos por los expertos en la técnica, generando los compuestos de fórmula 51. Un procedimiento alternativo es alquilar con un electrófilo de fórmula 2 donde M contiene un grupo vinilo. Después de la alquilación, la escisión oxidante del doble enlace proporciona el aldehído deseado de fórmula 51. La escisión oxidante se puede producir transformando el doble enlace en el 1,2-diol con tetróxido de osmio catalítico y N-metilmorfolina seguido de escisión oxidante al aldehído usando peryodato de sodio. Como alternativa, la escisión oxidante mediante ozonólisis seguida de reducción utilizando reactivos tales como sulfuro de metilo, trifenilfosfina, cinc/ácido acético, o tiourea, generará el aldehído deseado de fórmula 51. La adición de Lmetal donde Lmetal es un reactivo organometálico tal como organolitio o un reactivo de Grignard en un disolvente aprótico tal como éter dietílico o tetrahidrofurano a una temperatura de -78°C a 80°C, seguido de hidrólisis del éster como se ha descrito anteriormente, proporcionando el compuesto deseado de fórmula 50.

55

60

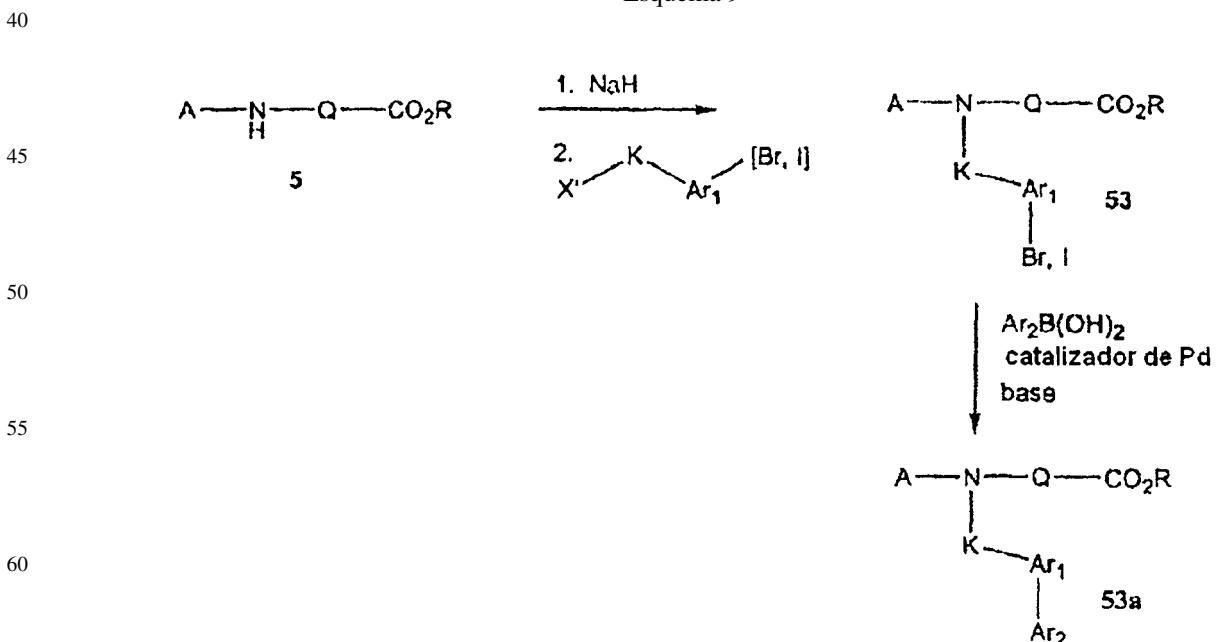
65

### Esquema 8



Como alternativa, otro procedimiento de preparación de ciertos compuestos de fórmula I se describe en el Esquema 20 9. La sulfonamida o amida apropiada de fórmula 5 se alquila utilizando las condiciones descritas en los Esquemas 1 y 2 con un electrófilo que contiene un bromuro o yoduro aromático o un sistema de anillos que contiene un bromuro o yoduro de vinilo ( $\text{Ar}_1$ ) proporcionando los compuestos de fórmula 53. El acoplamiento de tipo Suzuki del compuesto de fórmula 53 así con un ácido arilborónico ( $\text{Ar}_2$ ) proporciona los compuestos de fórmula 53 a (para una revisión de la reacción de Suzuki véase A. R. Martin e Y. Yang en Acta Chem. Scand. 1993, 47, 221). La reacción de acoplamiento 25 se lleva a cabo usando aproximadamente dos equivalentes de una base, tal como carbonato sódico, carbonato potásico, hidróxido sódico, hidróxido de talio, fosfato potásico o metóxido de sodio, en presencia de un catalizador de paladio, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), acetato de paladio, cloruro de paladio, tris(dibencildenoacetona) dipaladio (0) ó [1,4-bis(difenilfosfina)butano] paladio (0). La reacción se puede desarrollar en disolventes alcohólicos acuosos (metanol o etanol), tetrahidrofurano acuoso, acetona acuosa, glicol dimetil éter acuoso, o benceno acuoso a 30 temperaturas que varían entre 0°C y 120°C. Cuando  $\text{Ar}_1$  representa un anillo parcialmente saturado, si es apropiado, la reducción del anillo para proporcionar un sistema de anillos saturados se puede realizar en este punto. Las condiciones para realizar esta transformación implica la hidrogenación en presencia de un catalizador tal como paladio o platino en un disolvente alcohólico (etanol o metanol) y/o acetato de etilo. La hidrólisis de los ésteres de los compuestos de fórmulas 53 o 53a, si se desea, proporciona el ácido correspondiente. Los ácidos resultantes pueden contener 35 grupos funcionales en cualquiera de los sistemas de anillos ( $\text{Ar}_1$  o  $\text{Ar}_2$ ) que se pueden modificar utilizando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos de dichas modificaciones se muestran en el Esquema 10.

### Esquema 9



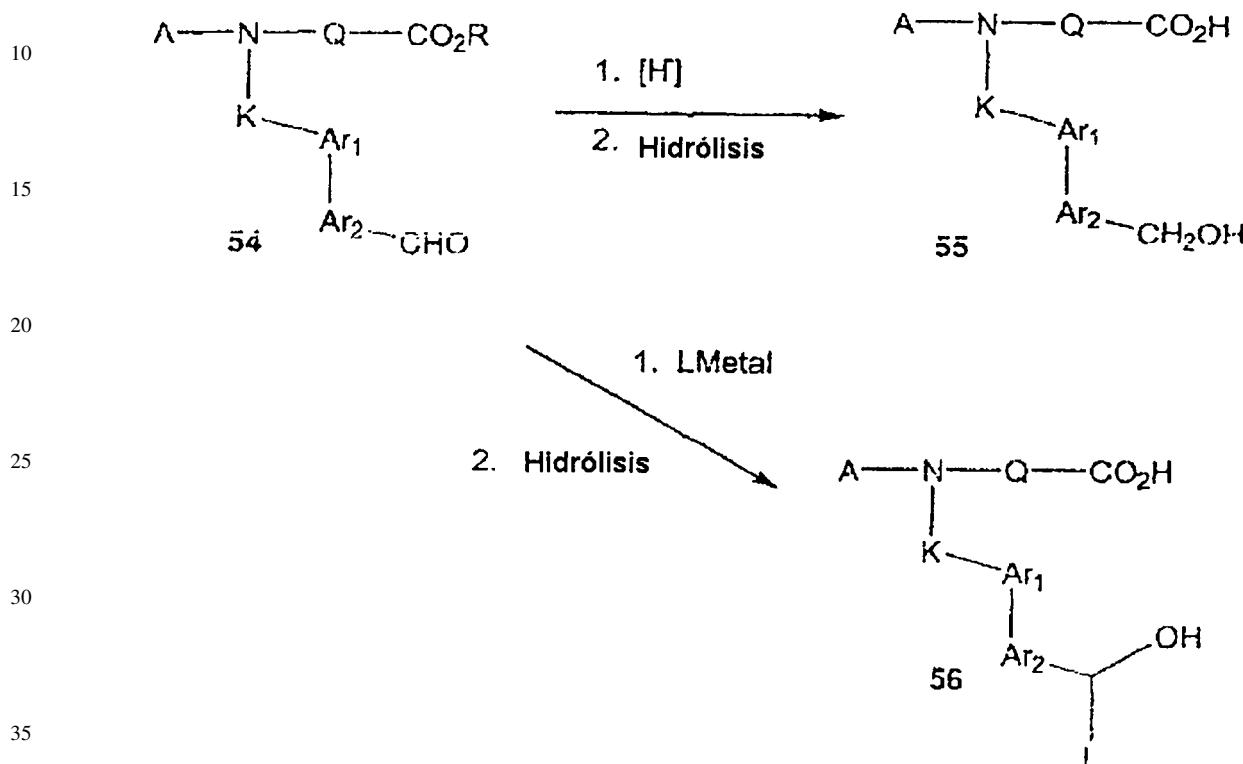
65 Los compuestos de fórmula 54 que contienen un grupo funcional aldehído se pueden preparar utilizando los procedimientos descritos en los Esquemas 8 y 9. De acuerdo con el Esquema 10, el tratamiento del compuesto de fórmula 54 con un reactivo organometálico adecuado (LMetal), tal como organolitio o reactivo de Grignard, en un disolvente

ES 2 267 133 T3

aprótico tal como éter dietílico o tetrahidrofurano a una temperatura de -78°C a 80°C, seguido de hidrólisis del éster, proporciona compuestos de fórmula 56. Como alternativa, la reducción del aldehído seguido de hidrólisis proporciona compuestos de fórmula 55.

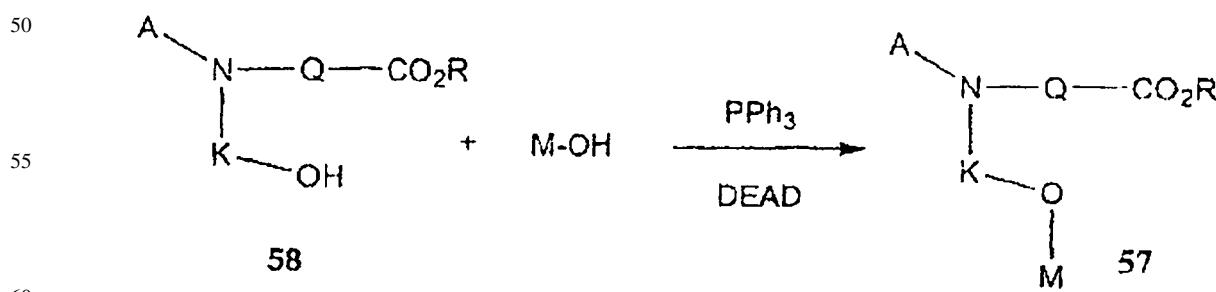
5

### Esquema 10



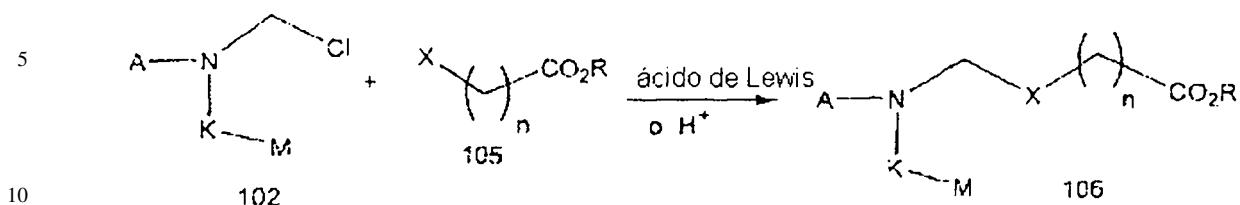
Como alternativa, otro procedimiento de preparación de ciertos compuestos de fórmula I se describe en el Esquema 40 11. El alcohol de partida de fórmula 58 se puede preparar usando los procedimientos descritos en los Esquemas 1 y 2. El intermedio 58 se acopla con una diversidad de alcoholes arálicos (M representa un anillo aromático) usando las condiciones de Mitsonobu (para una revisión véase O. Mitsonobu, *Synthesis*, 1, 1981). Típicamente el acoplamiento se lleva a cabo mediante adición de un agente de acoplamiento tal como trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo (DEAD) o azodicarboxilato de diisopropilo en disolventes inertes tales como cloruro de metileno o tetrahidrofurano a una temperatura de 0°C a 80°C. Si se desea, la hidrólisis posterior produce el ácido correspondiente.

### Esquema 11



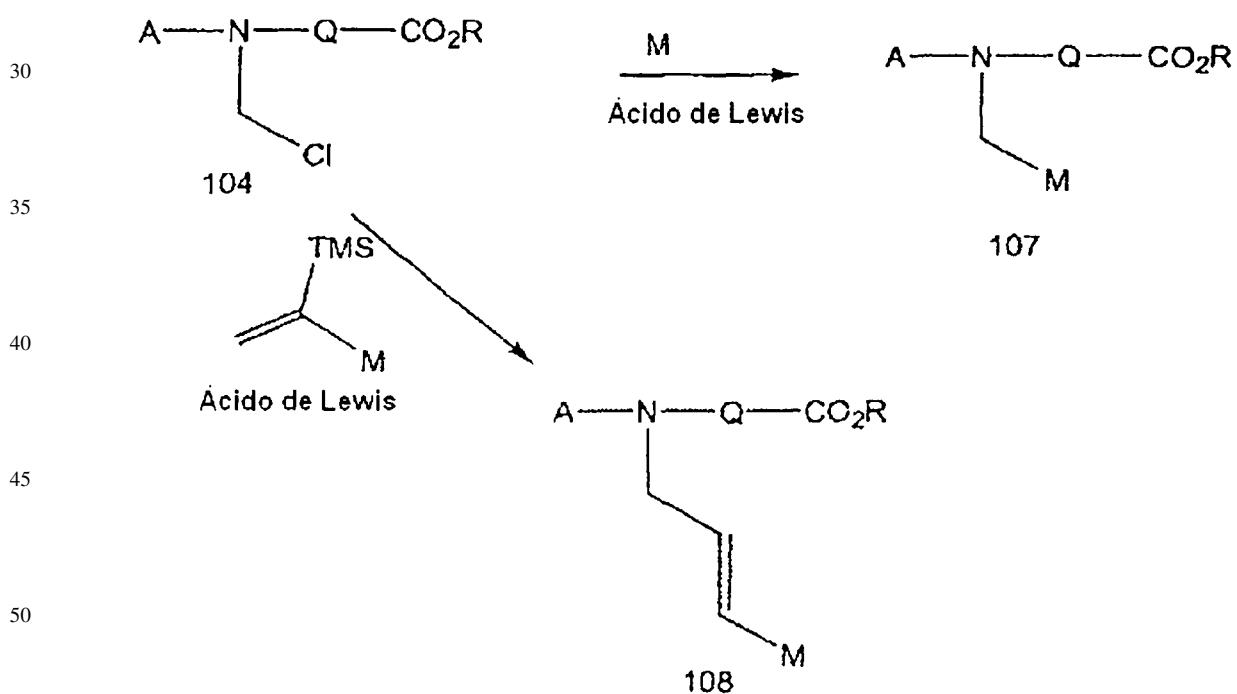
Como alternativa, otro procedimiento de preparación de ciertos compuestos de fórmula I se describe en el Esquema 12. Un compuesto de fórmula 102 se añade a un compuesto de fórmula 105 (en el que X es un anillo aromático tal como un anillo de benceno o un anillo de tiofeno) en presencia de un ácido de Lewis tal como tetracloruro de titanio o un ácido mineral tal como ácido clorhídrico. Si se desea el éster de fórmula 106 se puede convertir en el ácido correspondiente mediante hidrólisis o desprotección.

### Esquema 12



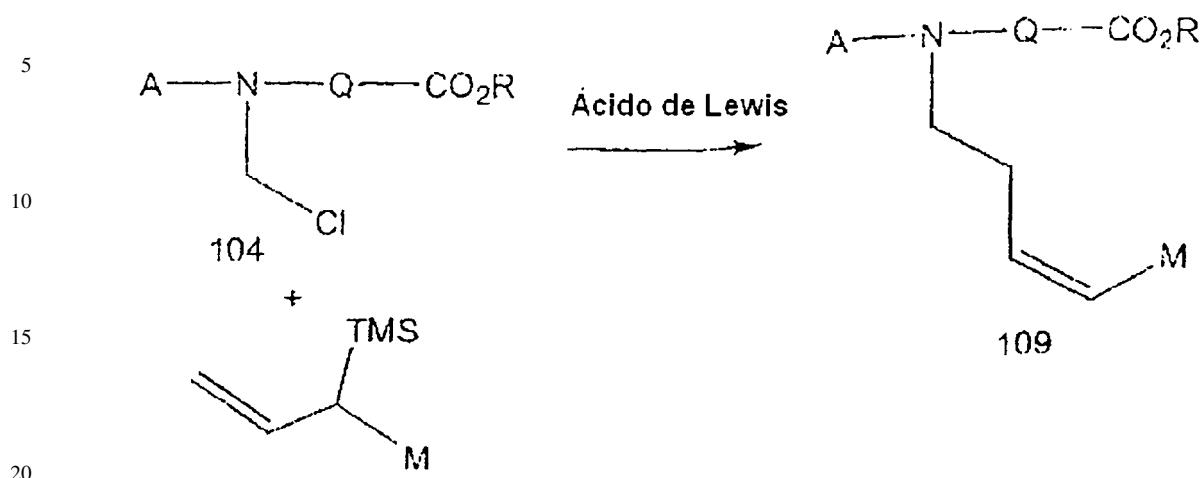
Como alternativa, otro procedimiento de preparación de ciertos compuestos de fórmula I se describe en el Esquema 13. Los compuestos de clorometilo de fórmula 104 se tratan con el sistema de anillos aromáticos sustituidos adecuado, M, tal como 4-etoxibenceno o tiofeno en presencia de un ácido de Lewis tal como tetracloruro de titanio o un ácido mineral tal como ácido clorhídrico en un disolvente aprótico tal como cloroformo a una temperatura de 0°C a 80°C produciendo el compuesto de fórmula 107 que se pueden hidrolizar posteriormente o desproteger como se ha descrito anteriormente produciendo el ácido correspondiente. Como alternativa, los compuestos de clorometilo de fórmula 104 se pueden tratar con un ácido de Lewis tal como tetracloruro de titanio y un silano de vinilo sustituido adecuadamente en un disolvente aprótico tal como cloruro de metileno a una temperatura de -50°C a 50°C proporcionando los compuestos de fórmula 108 que se pueden hidrolizar o desproteger posteriormente produciendo el ácido correspondiente. Si se desea, la reducción del doble enlace se puede llevar a cabo utilizando las condiciones descritas en el Esquema 7.

### Esquema 13



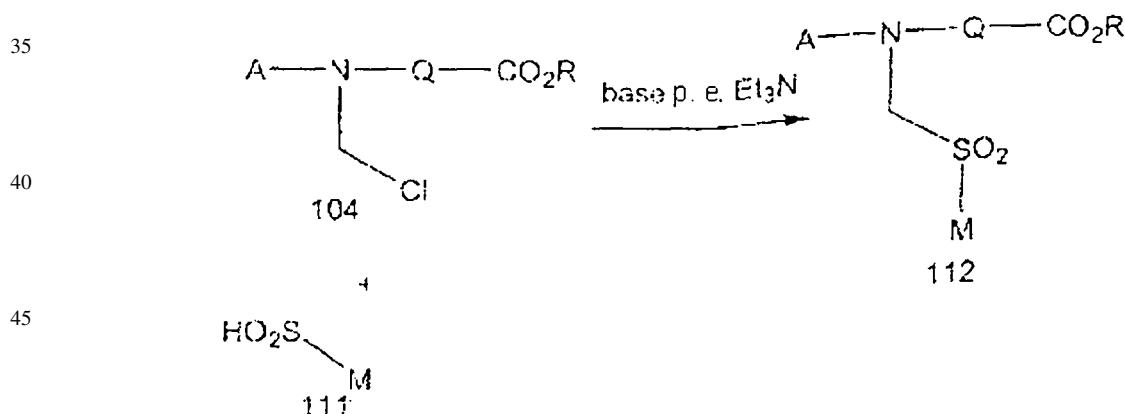
55 Como alternativa, otro procedimiento de preparación de ciertos compuestos de fórmula I se describe en el Esquema  
14. Los compuestos de clorometilo de fórmula 104 se tratan con un ácido de Lewis tal como tetracloruro de titanio y  
60 un silano de alilo sustituido adecuadamente en un disolvente aprótico tal como cloroformo a una temperatura de 0°C  
a 80°C proporcionando los compuestos de fórmula 109 que se pueden hidrolizar o desproteger posteriormente como  
se ha descrito anteriormente.

Esquema 14



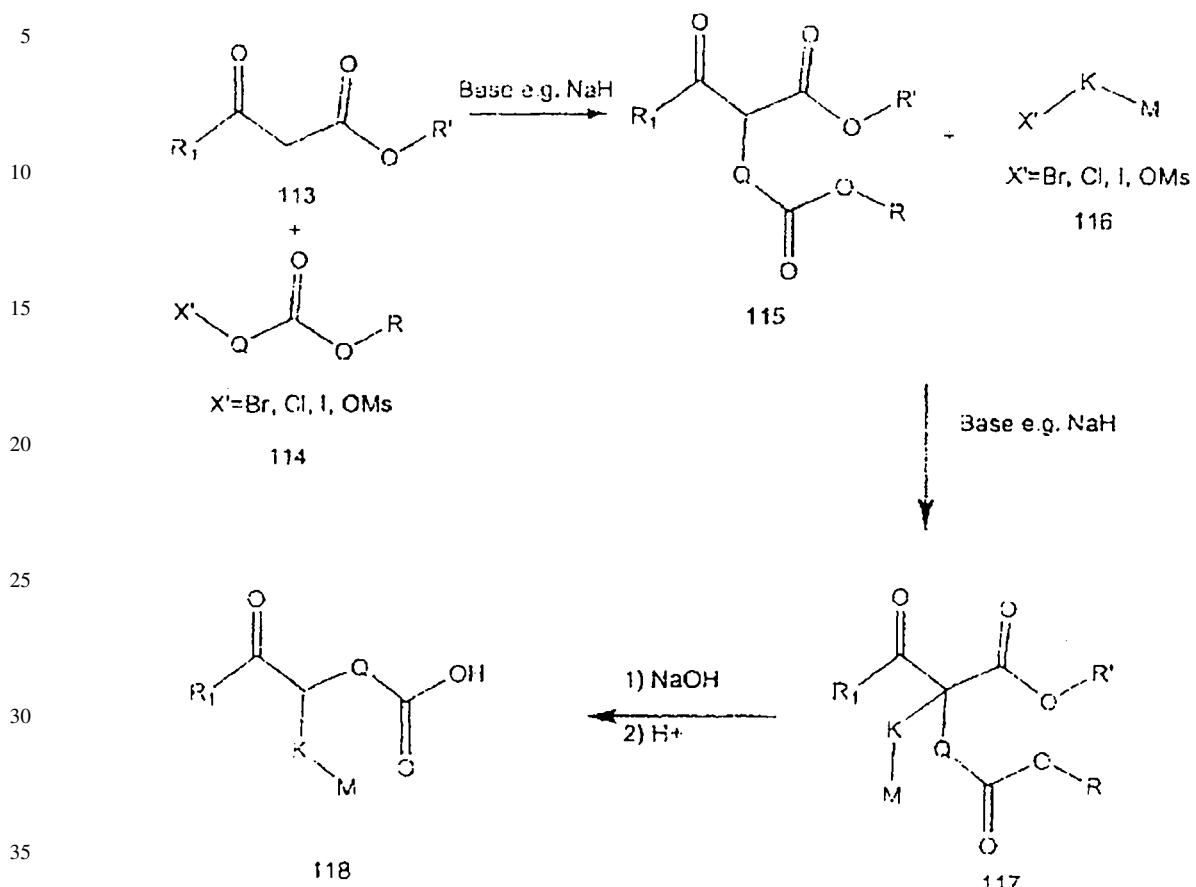
Como alternativa, otro procedimiento de preparación de ciertos compuestos de fórmula I (es decir compuestos de fórmula 112, en los que B es N y A, Q, R y M son como se han descrito anteriormente, y de acuerdo con lo anterior, los ácidos correspondientes) se describe en el Esquema 15. Los compuestos de clorometilo de fórmula 104 se tratan con un ácido sulfínico de fórmula 111 en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente aprótico tal como cloroformo a una temperatura entre aproximadamente -30°C y aproximadamente 50°C proporcionando los compuestos de fórmula 112 que se pueden hidrolizar o desproteger posteriormente como se ha descrito anteriormente para proporcionar el ácido correspondiente.

Esquema 15



Los compuestos de la fórmula I (en la que B es C(H)  $R'$  es un grupo alquilo de cadena pequeña, y  $R_1$  representa los grupos alquilo sobre A como se ha descrito en el sumario) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 16. Los beta-cetoésteres de fórmula 113 se alquilan secuencialmente con los compuestos de fórmula 114 seguido de alquilación con compuestos de fórmula 116 proporcionando los compuestos de fórmula 117 (J. Med. Chem. 26, 1993, p. 335-41). Las alquilaciones se pueden llevar a cabo en un disolvente adecuado tal como DMF, THH, éter o benzano utilizando una base apropiada tal como hidruro sódico, LDA, o carbonato potásico a una temperatura entre aproximadamente -78°C y aproximadamente 80°C. Los cetoésteres disustituidos resultantes de fórmula 117 se hidrolizan y descarboxilan proporcionando los compuestos de fórmula 118 utilizando una base acuosa tal como hidróxido sódico para hidrolizar el éster, seguido de una inactivación ácida tal como con ácido clorhídrico acuoso para efectuar la descarboxilación.

Esquema 16



Como alternativa, los compuestos de fórmula I (en la que B es C(H), R' es como se ha descrito anteriormente, y R<sub>1</sub> representa los grupos alquilo sobre A como se ha descrito en el sumario) se pueden preparar según el Esquema 17. La alquilación secuencial de un derivado de malonato de fórmula 119 proporciona las especies dialquiladas de fórmula 121. La desprotección del grupo éster mediante tratamiento con un ácido fuerte tal como TFA o HCl en etanol a una temperatura entre aproximadamente -20°C y aproximadamente 50°C conduce al producto descarboxilado de fórmula 122. La conversión del ácido en un cloruro de ácido utilizando cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo en un disolvente aprótico a una temperatura de -78°C a 50°C o a una amida de Weinreb utilizando metoximetilamina en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como DCC o DEC en un disolvente aprótico a una temperatura entre aproximadamente -30°C y aproximadamente 50°C proporciona compuestos de fórmula 123. Los compuestos de fórmula 123 son sustratos adecuados para la adición de diversas especies organometálicas (por ejemplo reactivos de Grignard, reactivos de organocadmio) que después de hidrólisis del éster terminal proporcionan los compuestos cetoácidos de fórmula 118.

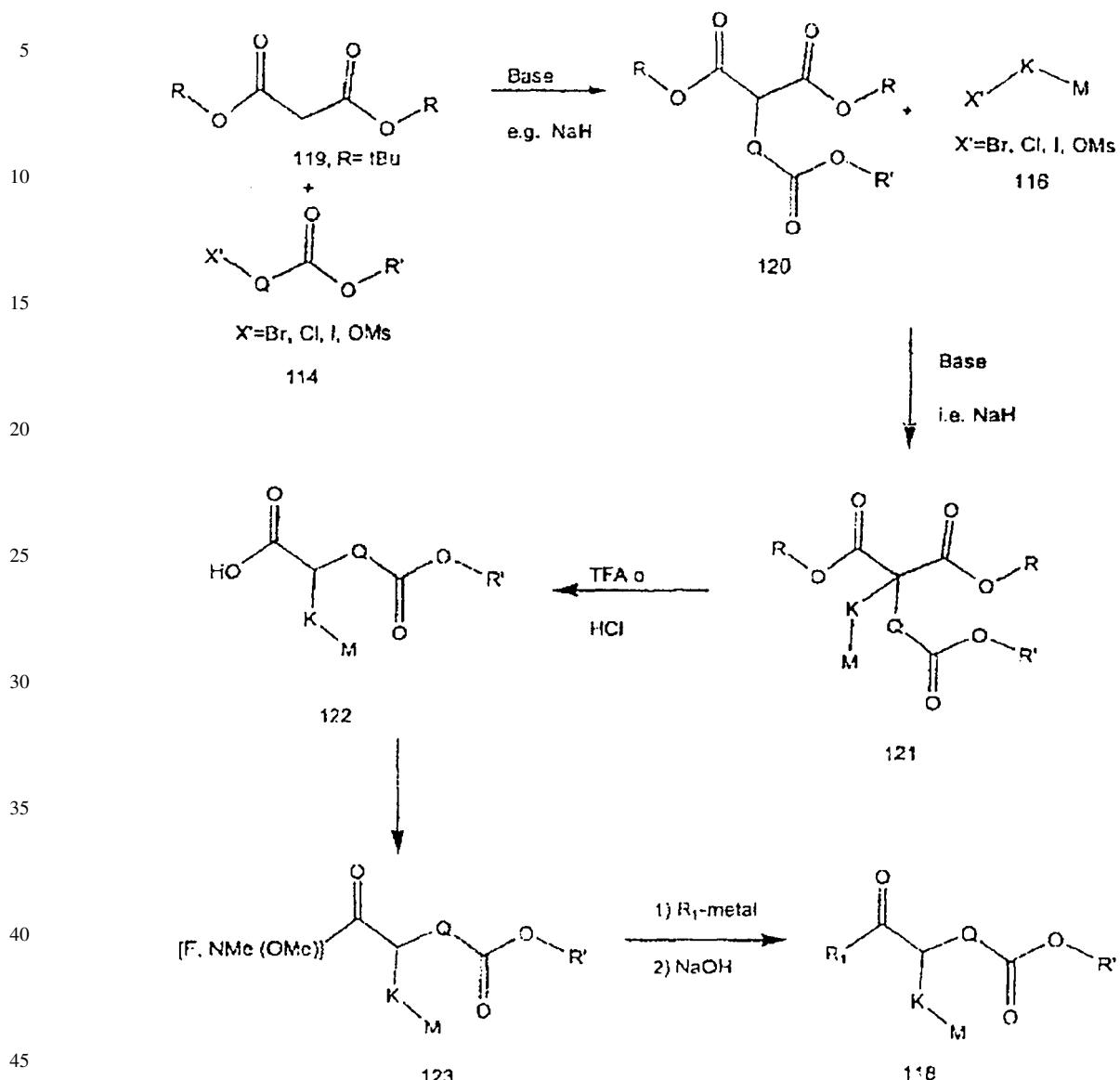
Como alternativa, los compuestos de fórmula 118 se pueden preparar utilizando los procedimientos descritos previamente (por ejemplo, véanse los esquemas 7, 8, 9, 10, y 11) donde una o ambas cadenas laterales se funcionalizan adicionalmente después de la unión.

55

60

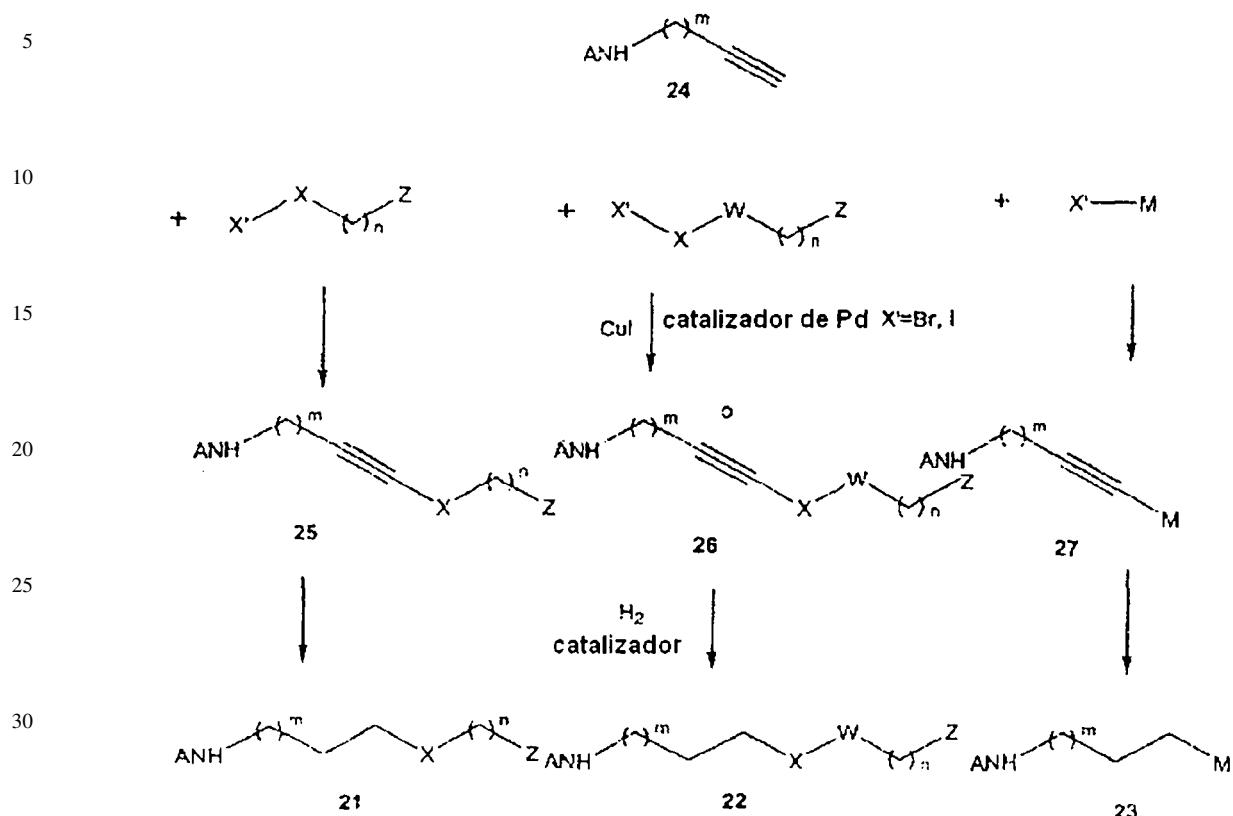
65

Esquema 17

**Preparaciones**50 *Aminas, amidas y sulfonamidas*

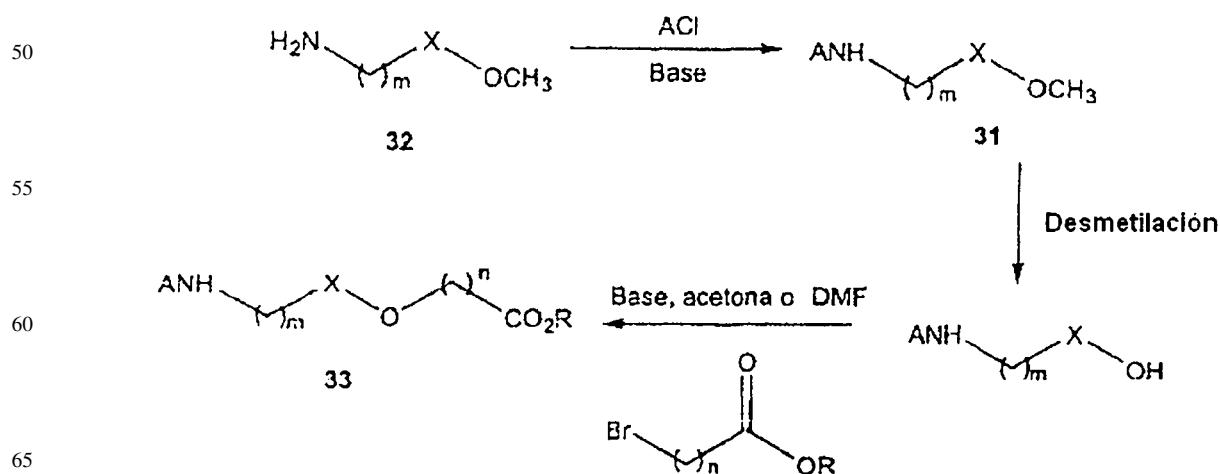
Ciertas amidas o sulfonamidas descritas por las fórmulas 21, 22 y 23 se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 18. Las alquinil amidas o sulfonamidas de fórmulas 25, 26 y 27 se preparan mediante acoplamiento de una alquinil sulfonamida o amida de fórmula 24 a un haluro aromático o de vinilo, preferiblemente un bromuro o yoduro aromático o de vinilo (en los que W y Z son como se ha definido anteriormente y donde W y M representan un anillos aromático o un sistema de anillos parcialmente saturados). El acoplamiento se lleva a cabo típicamente en presencia de yoduro de cobre, un catalizador de paladio, tal como cloruro de paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, o tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una amina tal como trietilamina, diisopropilamina o butilamina en un disolvente aprótico tal como acetonitrilo a una temperatura de 0°C a 100°C. Los alquinos de fórmulas 25, 26 y 27 resultantes se pueden convertir en los correspondientes alcanos de fórmulas 21, 22 ó 23 mediante hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio o platino en disolventes tales como metanol, etanol y/o acetato de etilo a una temperatura de 0°C a 50°C. Como alternativa, se puede convertir el alquino en el cis-alqueno utilizando el catalizador de Lindlar ( $\text{Pd-CaO}_3\text{-PbO}$ ). En el caso en el que M representa un sistema de anillos parcialmente saturados, la hidrogenación convertirá M en un sistema de anillos totalmente saturados. La alquilación y desprotección como se describe en los Esquemas 1 y 2 proporciona los correspondientes compuestos de fórmula I.

Esquema 18



De acuerdo con el Esquema 19 los compuestos de fórmula 33 se pueden preparar a partir de una amina adecuada de fórmula 32 (por ejemplo, metoxiarilalquilamina). Las aminas de fórmula 32 están comercialmente disponibles o se pueden preparar mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, véase el Esquema 4) y se convierten en sulfonamidas o amidas de fórmula 31 utilizando procedimientos, por ejemplo, los descritos en el Esquema 3 y 4. El éter metílico aromático resultante de fórmula 31 se desprotege con reactivos tales como tribromuro de boro, clorhidrato de piridinio, bromuro de hidrógeno/ácido acético, u otros reactivos como se describe en Protecting Groups in Organic Synthesis, segunda edición, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, John Wiley y Sons, Inc., 1991. La alquilación con un bromoalquiléster usando una base suave tal como carbonato potásico en un disolvente apríctico tal como dimetilformamida o acetona a una temperatura de 0°C a 100°C genera la amida o sulfonamida de fórmula 33 deseada.

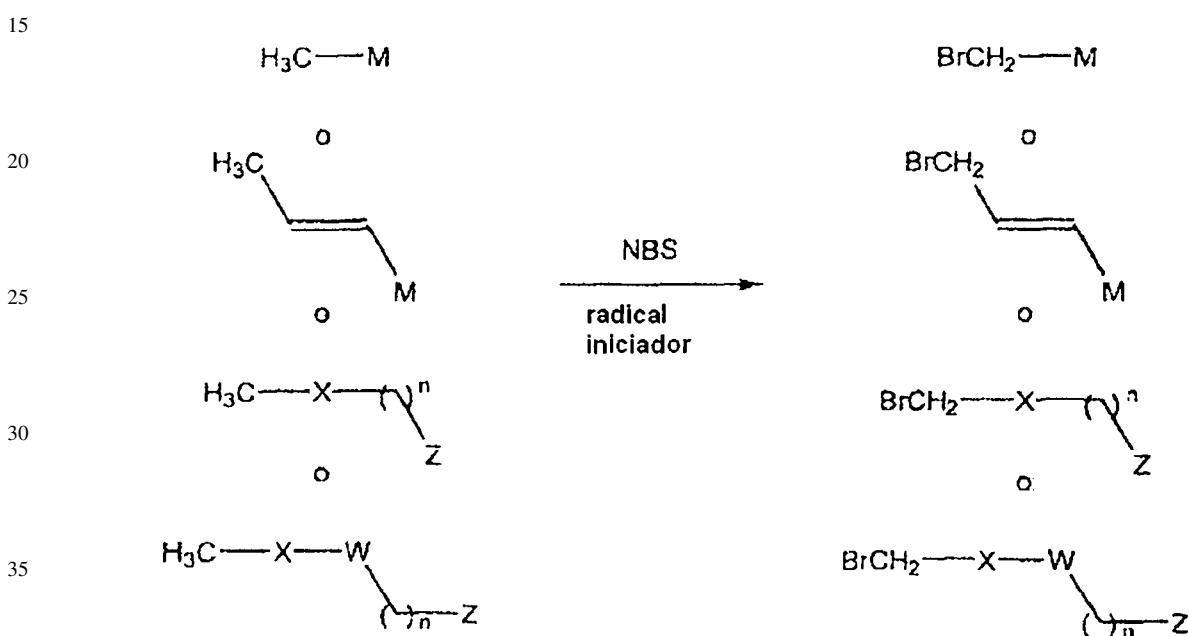
Esquema 19



*Agentes alquilantes*

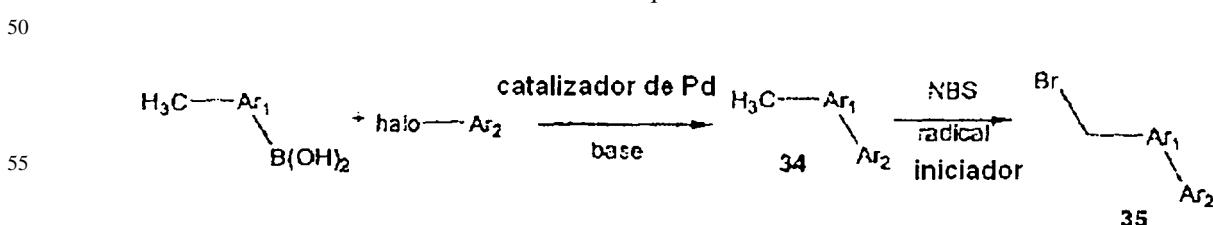
Existen numerosos procedimientos para la síntesis de los agentes alquilantes deseados usados en los procedimientos anteriores y son conocidos por los expertos en la técnica (véase "The Chemistry of the Carbon - Halogen Bond", Ed. S. Patai, J. Wiley, Nueva York, 1973 y "The Chemistry of Halides, Pseudo - Halides, y Azides", Eds. S. Patai y Z. Rappaport, J. Wiley, Nueva York, 1983). Algunos ejemplos se muestran en los Esquemas 20-24. Como se muestra en el Esquema 20, sustratos de tolilo o alílicos se pueden convertir mediante halogenación a bromuros bencílicos o arílicos (en los que M, X, W y Z son como se ha descrito en el sumario). Esta reacción se realiza típicamente con N-bromosuccinimida (NBS) en presencia de un iniciador de radical tal como AIBN o un peróxido, preferiblemente peróxido de benzoilo. Como alternativa, la reacción se puede iniciar con luz. La reacción se realiza en un disolvente inerte tal como tetracloruro de carbono o cloroformo a una temperatura de 50°C a 100°C.

Esquema 20



El Esquema 21 prueba la síntesis de agentes alquilantes útiles para preparar compuestos de fórmula 1 donde M representa un grupo cíclico de biarilo o de arilo. El acoplamiento de tipo Suzuki de un yoduro o bromuro de arilo o un sistema de anillos que contiene un bromuro o yoduro de vinilo ( $\text{Ar}_2$ ) con un ácido metilarilborónico ( $\text{Ar}_1$ ) utilizando las condiciones descritas en el Esquema 9 proporciona compuestos de fórmula 34. Cuando se utiliza un bromuro o yoduro de vinilo, los compuestos de fórmula 34 se pueden reducir generando un anillo totalmente saturado. La reducción se lleva a cabo mediante hidrogenación en presencia de catalizadores de paladio o platino típicamente en disolventes prócticos (metanol o etanol), en tetrahidrofurano o acetato de etilo. La halogenación del grupo metilo que utiliza reactivos y condiciones como se describe en el Esquema 20 proporciona agentes alquilantes de fórmula 35.

Esquema 21

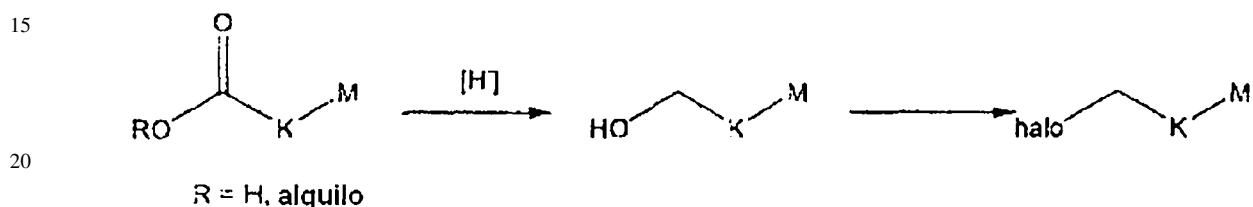


Otro procedimiento común para acceder a los haluros de alquilo es mediante la halogenación de un alcohol o un derivado de alcohol. Los alcoholes se obtienen de fuentes comerciales o se pueden preparar utilizando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, en el Esquema 22 se reduce un ácido carboxílico o éster al alcohol utilizando reactivos tales como borohidruro sódico, hidruro de litio y aluminio, complejo borano - tetrahidrofurano, complejo borano - sulfuro de metilo, etc. Los cloruros de alquilo correspondientes se preparan típicamente a partir de alcoholes con reactivos tales como cloruro de hidrógeno, cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, oxí-cloruro de fósforo o trifenilfosfina/tetracloruro de carbono. Para la preparación de bromuros de alquilo, el alcohol se trata comúnmente con reactivos tales como bromuro de hidrógeno, tribromuro de fósforo, trifenilfosfina/bromo

ES 2 267 133 T3

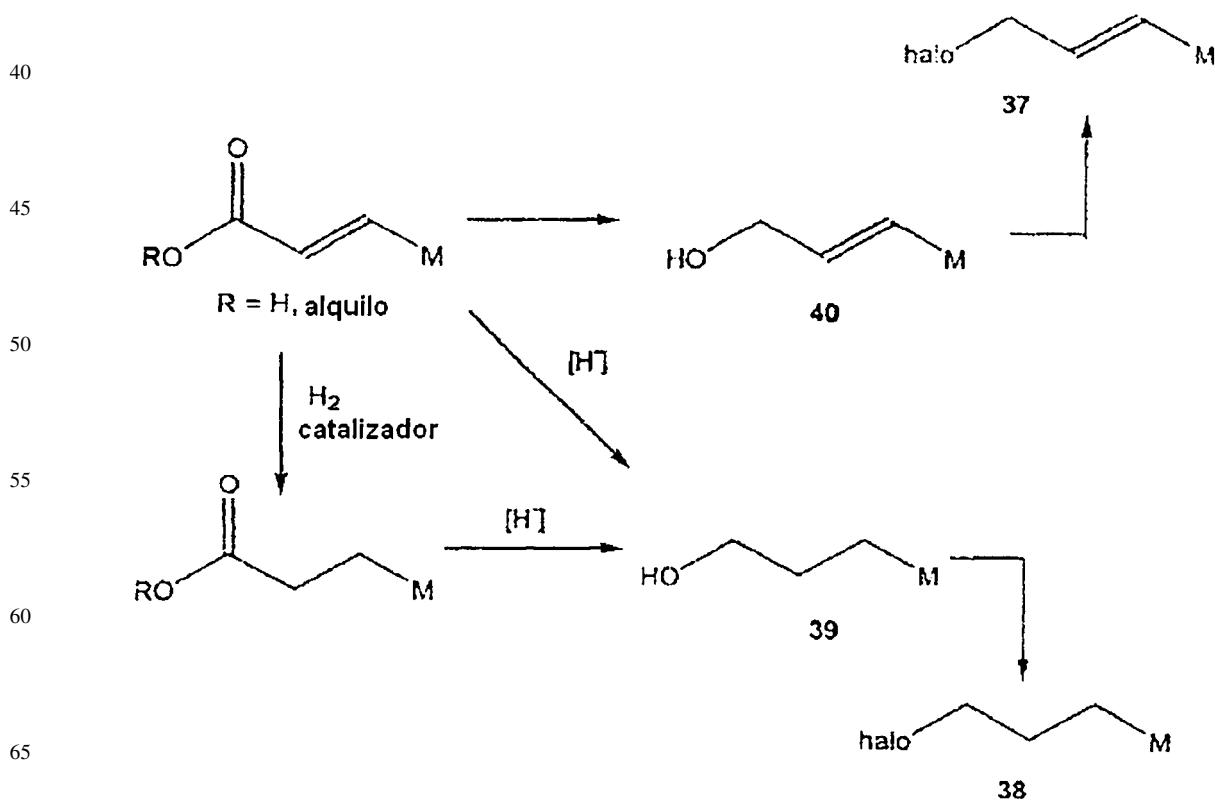
o carbonildiimidazol/bromuro de alilo (Kamijo, T., Harada, Iizuka, K. Chem. Pharm. Bull. 1983, 38, 4189). Para acceder a los yoduros de alquilo, típicamente se hace reaccionar un alcohol adecuado con reactivos tales como trifenilfosfina/yodo/imidazol o yoduro de hidrógeno. Los cloruros de alquilo se pueden convertir en bromuros de alquilo o yoduros de alquilo más reactivos mediante tratamiento con una sal inorgánica tal como bromuro de sodio, bromuro de litio, yoduro de sodio o yoduro de potasio en disolventes tales como acetona o metiletilcetona. Los sulfonatos de alquilo también se pueden utilizar como eletrófilos o se pueden convertir en haluros de alquilo. Los sulfonatos se preparan a partir del alcohol correspondiente utilizando una base suave tal como trietilamina o piridina y un cloruro de sulfonilo en un disolvente inerte tal como cloruro de metileno o éter dietílico. La conversión en el haluro se lleva a cabo mediante tratamiento con un haluro inorgánico (yoduro sódico, bromuro sódico, yoduro potásico, bromuro potásico, cloruro de litio, bromuro de litio, etc.) o un haluro de tetrabutilaminio.

Esquema 22



Los ácidos cinámicos o ésteres están comúnmente disponibles de fuentes comerciales y se pueden convertir en agentes alquilantes de fórmulas 37 ó 38 como sigue (véase Esquema 23). Los derivados de ácido cinámico o éster se reducen mediante hidrogenación en presencia de catalizadores de paladio o platino típicamente en disolventes prócticos (por ejemplo, metanol o etanol), tetrahidrofurano o acetato de etilo. La reducción y conversión en el haluro o sulfonato de alquilo como se describe en el Esquema 22 proporciona los compuestos de fórmula 38. Donde es adecuado, los ácidos cinámicos o ésteres se convierten directamente en los alcoholes de fórmula 39 mediante tratamiento de aquellos ácidos cinámicos o ésteres con reactivos tales como hidruro de litio y aluminio en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano y éter dietílico. Como alternativa, el ácido cinámico o éster se puede reducir a un alcohol alílico de fórmula 40 usando reactivos tales como hidruro de litio y aluminio/cloruro de aluminio, hidruro de diisobutilaluminio o borohidruro de litio. La conversión en el haluro o sulfonato alílico como se describe en el Esquema 22 proporciona los compuestos de fórmula 37.

Esquema 23



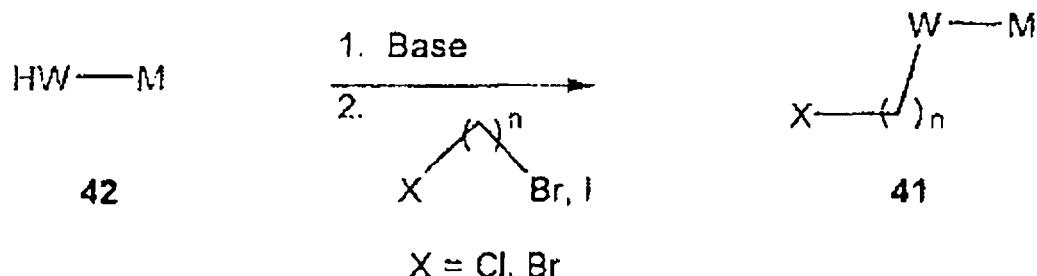
## ES 2 267 133 T3

La preparación de agentes alquilantes de fórmula 41 (en los que W y M son como se ha descrito anteriormente en el Sumario) se describe en el Esquema 24. Los compuestos de fórmula 42 se pueden alquilar con una diversidad de bases, cuya elección depende de la naturaleza de W y M. Algunas bases preferidas son hidróxido sódico, hidruro sódico, diisopropilamiduro de litio, bis(trimetilsilil)amiduro de litio, bis(trimetilsilil)amiduro de potasio y *tert*-butóxido de potasio, etc. El tratamiento del anión resultante con uno de una diversidad de haluros de dialquilo genera los agentes alquilantes deseados de fórmula 41. Para la preparación de compuestos donde W es un oxígeno y M es un anillo aromático, las condiciones preferidas implican la formación del anión alcóxido con hidróxido de sodio seguido de la adición de un dihaloalcano, por ejemplo, dibromoalcano. La reacción se realiza normalmente en agua de 75°C a 125°C.

10

Esquema 24

15



25

30

35

40

Los aldehídos útiles para el procedimiento descrito en el Esquema 5 están disponibles de fuentes comerciales o se pueden preparar a partir de intermedios disponibles que utilizan procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. El Esquema 25 muestra un procedimiento ejemplar utilizado para preparar hidroxialdehídos de fórmula 43 (donde M en el esquema 5 contiene un grupo alquilo hidroxi sustituido). El tratamiento de un dialdehído, donde uno de los aldehídos está protegido como un acetal de fórmula 44 (en la que los grupos OR son sustituyentes convencionales utilizados en un grupo protector de acetal), con un reactivo organometálico (LMetal), preferiblemente un organolitio o reactivo de Grignard, en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano o éter dietílico, proporciona compuestos de fórmula 45. La hidrólisis posterior del acetal en condiciones suavemente ácidas, por ejemplo, cloruro de hidrógeno diluido, resina Amberlyst - 15, gel de sílice, u otros reactivos como se describe en "Protecting Groups in Organic Synthesis", edición segunda, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, John Wiley y Sons, Inc., 1991, proporciona los hidroxialdehídos de fórmula 43.

45

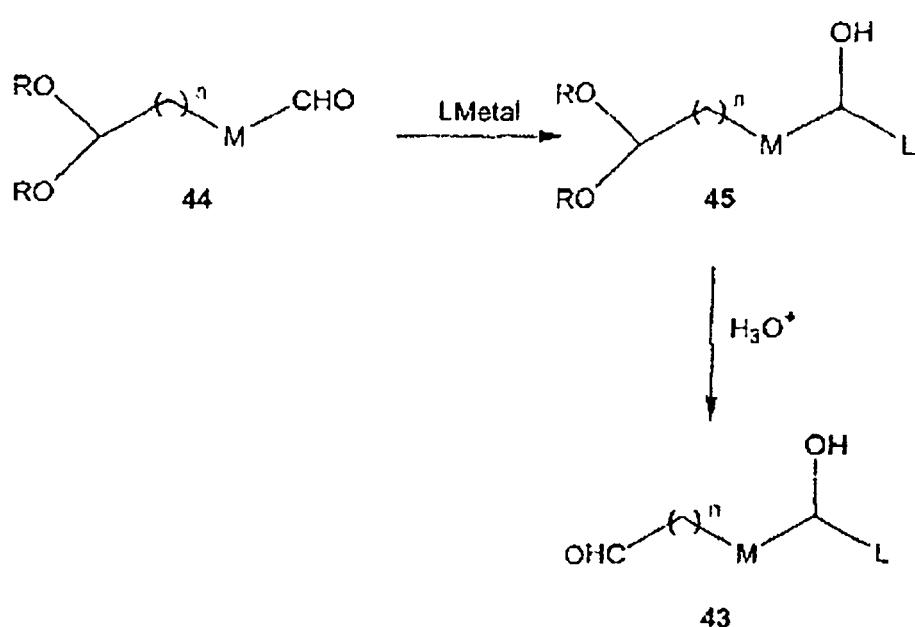
Esquema 25

50

55

60

65

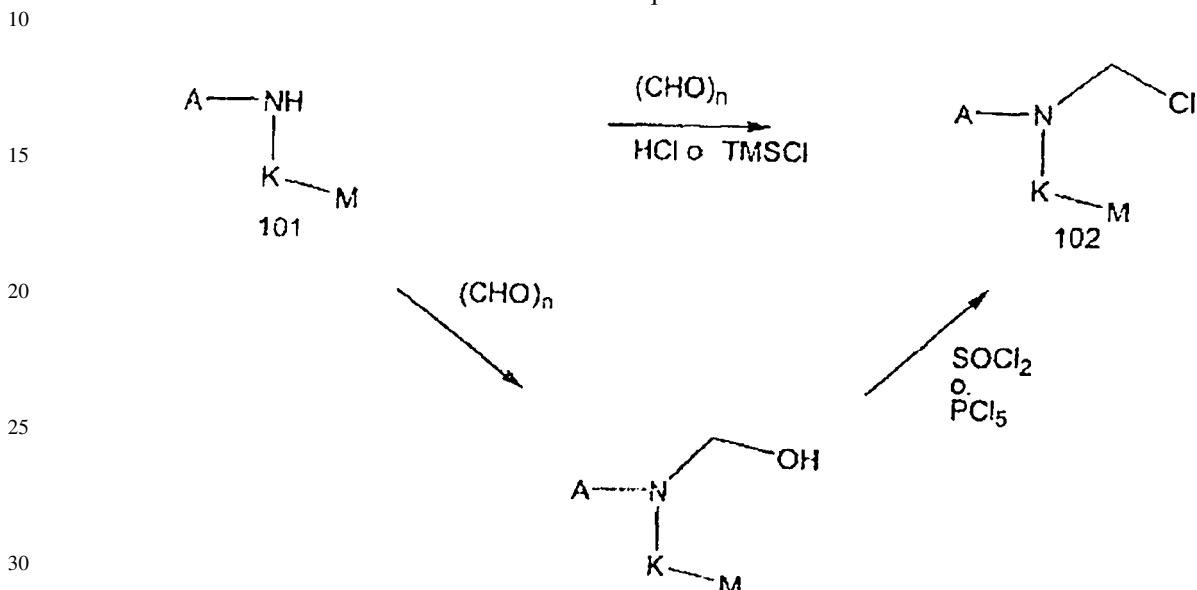


# ES 2 267 133 T3

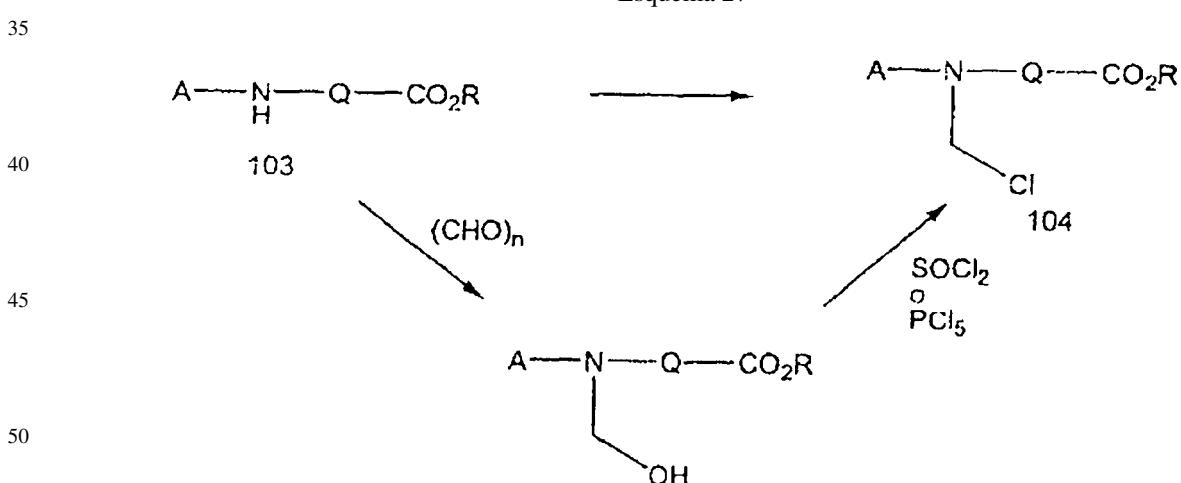
## *Intermedios de clorometilo*

Los compuestos intermedios de clorometilo se pueden preparar como se describe en los Esquemas 26 y 27. En general, la sulfonamida o carboxamida de fórmula 101 ó 103 adecuada se trata con un equivalente de formaldehído tal como paraformaldehído en un disolvente orgánico inerte tal como cloruro de metileno o cloroformo con un catalizador adecuado tal como HCl, cloruro de cinc o cloruro de trimetilsililo a temperaturas que varían entre 0°C y 60°C proporcionando los derivados de clorometilo de fórmula 102 y 104, respectivamente.

Esquema 26



Esquema 27



Los expertos en la técnica reconocerán que los agentes anti-resortivos (por ejemplo, progestinas, polifosfonatos, bifosfonato (s), agonistas/antagonistas de estrógenos, estrógeno, combinaciones de estrógenos/progestinas, Premarina, estrona, estriol o  $17\alpha$ - o  $17\beta$ -etinil estradiol) se pueden utilizar junto con los compuestos de esta invención.

Las progestinas ejemplares están disponibles de fuentes comerciales e incluyen: acetofenida algestona, altrenogest, acetato de amadinona, acetato de anagestona, acetato de clormadinona, cingestol, acetato de clogestona, acetato de clomegestona, acetato de delmadinona, desogestrel, dimetisterona, didrogesterona, etinerona, diacetato de etinodiol, etonogestrel, acetato de flurogestona, gestaclona, gestodeno, caproato de gestonorona, gestrinona, haloprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, levonorgestrel, línestrerol, medrogestona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de melengestrol, diacetato de metinodiol, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, norgestimato, norgestomet, norgestrel, fenpropionato de oxogestona, progesterona, acetato de quingestanol, quingestrona y tigestol.

Las progestinas preferidas son medroxiprogesterona, noretindrona y noretinodrel.

## ES 2 267 133 T3

Los polifosfonatos ejemplares que inhiben la resorción ósea incluyen polifosfonatos del tipo descrito en la patente de Estados Unidos 3.683.080, concedida el 8 de agosto de 1972. Los polifosfonatos preferidos son difosfonatos geminales (también denominados bis-fosfonatos). El tiludronato disódico es un polifosfonato especialmente preferido. El ácido ibandrónico es un polifosfonato especialmente preferido. El alendronato es un polifosfonato especialmente preferido. Otros polifosfonatos preferidos son el ácido 6-amino-1-hidroxihexilidenobisfosfónico y el ácido 1-hidroxi-3(metilpentilamino) propilidenobisfosfónico. Los polifosfonatos se pueden administrar en forma de ácido, o de una sal soluble de metal alcalino o sal de metal alcalinotérreo. Los ésteres hidrolizables de los polifosfonatos se incluyen igualmente. Los ejemplos específicos incluyen ácido etano-1-hidroxi1,1-difosfónico, ácido metanodifosfónico, ácido pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido metanodiclorodifosfónico, ácido metanohidroxidifosfónico, ácido etano-1-amino-1,1-difosfónico, ácido etano-2-amino-1,1-difosfónico, ácido propano-3-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido propano-N,N-dimetil-3-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido propano-3,3-dimetil-3-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido fenilaminometanodifosfónico, ácido N,N-dimetilaminometanodifosfónico, ácido N(2-hidroxietil)aminometanodifosfónico, ácido butano-4-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido pentano-5-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido hexano-6-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico y ésteres y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En particular, los compuestos de esta invención se pueden combinar con un agonista/antagonista de estrógenos de mamíferos. Cualquier agonista/antagonista de estrógenos se puede utilizar como el segundo compuesto de esta invención. La expresión agonista/antagonista de estrógenos se refiere a compuestos que se unen con el receptor de estrógenos, inhiben la rotación ósea y/o evitan la pérdida ósea. En particular, los agonistas de estrógenos se definen en esta memoria descriptiva como compuestos químicos capaces de unirse a los sitios receptores de estrógenos en tejido de mamíferos e imitar las acciones de estrógeno en uno o más tejidos. Los antagonistas de estrógenos se definen en esta memoria descriptiva como compuestos capaces de unirse a los sitios receptores de estrógenos en tejido de mamíferos y bloquean las acciones de estrógeno en uno o más tejidos. Tales actividades se determinan fácilmente por los expertos en la técnica de ensayos estándar que incluyen ensayos de unión de receptores de estrógenos, procedimientos histomorfométricos y densitométricos óseos convencionales, (Eriksen E. F. y col., Bone Histomorphometry, Raven Press, Nueva York, 1994, páginas 1-74; Grier S. J. y col., The Use of Dual - Energy X Ray Absorptiometry In Animals, Inv. Radiol., 1996, 31 (1): 50-62; Wahner H. W. y Fogelman I., The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X - Ray Absorptiometry in Clinical Practice., Martin Dunitz Ltd, Londres 1994, páginas 1-296). Una diversidad de estos compuestos se describe y se referencia más adelante.

Un agonista/antagonista de estrógenos preferido es droloxifeno: (fenol, 3-[1-[4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]-2-fenil-1-butenil]-, (E)-) y compuestos relacionados que se describen en la patente de Estados Unidos 5.047.431.

Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es tamoxifeno: (etanamina, 2-[4-(1,2-difenil-1-butenil)fenoxi]-N,N-dimetil, (Z)-2-, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato(1:1)) y los compuestos asociados que se describen en la patente de Estados Unidos 4.536.516, (cuya descripción se incorpora en esta memoria descriptiva como referencia).

Otro compuesto relacionado es 4-hidroxitamoxifen que se describe en la patente de Estados Unidos 4.623.660, (cuya descripción se incorpora en esta memoria descriptiva como referencia).

Un agonista/antagonista de estrógenos preferido es raloxifeno: (metanona, [6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tien-3-il][4-(2-(1-piperidinil)etoxi)fenilo]clorhidrato, que se describe en la patente de Estados Unidos 4.418.068.

Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es toremifeno: (etanamina, 2-[4-(4-cloro-1,2-difenil-1-butenil)fenoxi]-N,N-dimetil-, (Z), 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1) que se describe en la patente de Estados Unidos 4.996.225.

Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es centcroman: (1-[2-[[4-(metoxi-2,2,dimetil-3-fenil-croman-4-il)fenoxi]etil]pirrolidina, que se describe en la patente de Estados Unidos 3.822.287. También se prefiere levormeloxifeno.

Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es idoxifeno: pirrolidina, 1-[[-4-[[1-(4-yodofenil)-2-fenil-1-butenil]fenoxi]etil], que se describe en la patente de Estados Unidos 4.839.155.

Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es 6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-iletoxi)bencil]naftalen-2-ol que se describe en la patente de Estados Unidos 5.484.795.

Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es {4-[2-(2-azabiciclo[2,2,1]hept-2-il)etoxi]fenil}-[6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiofen-3-il]metanona que se describe, junto con los procedimientos de preparación, en la publicación PCT Nº WO 95/10513 cuyo cesionario es Pfizer Inc.

Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es GW5638: ácido 3-[4-(1,2-difenil-but-1-enil)-fenil]-acrílico; véase Wilson, T. M. y colaboradores en Endocrinology 1997, 138, 9, 3901-3911.

Otros agonistas/antagonistas de estrógenos incluyen compuestos como se describen en la patente de Estados Unidos 5.552.412 de cesión común con la presente. Los compuestos especialmente preferidos descritos en esta memoria descriptiva son:

# ES 2 267 133 T3

*cis*-6-(4-fluorofenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol;

(*-*)*cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol;

5      *cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno)-2-ol;

*cis*-1-[6'-pirrolidinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

10     1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4"-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

10     *cis*-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno)-2-ol; y

15     1-(4'-pirrolidinoletoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

15     Otros agonistas/antagonistas de estrógenos se describen en la patente de Estados Unidos 4.133.814. La patente de Estados Unidos 4.133.814 describe derivados de 2-fenil-3-aroilbenzotiofeno y 2-fenil-3-aroilbenzotiofeno-1-óxido.

20     Los expertos en la técnica reconocerán que otros agentes anabólicos óseos, (agentes que aumentan la masa ósea), se pueden utilizar junto con los compuestos de esta invención. Un agente que aumenta la masa ósea es un compuesto que aumenta la masa ósea hasta un nivel que es superior al umbral de fractura ósea (como se detalla en the World Health Organization Study World Health Organization, "Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis (1994). Report of a WHO Study Group. World Health Organization Technical Series 843".

25     Se puede utilizar cualquier prostaglandina, o agonista/antagonista de prostaglandinas como el segundo compuesto de esta invención (esto incluiría la utilización de dos compuestos diferentes de fórmula I de esta invención). Los expertos en la técnica reconocerán que también se pueden utilizar IGF-1, opcionalmente con o sin IGF-1 que se une a proteína 3, fluoruro sódico, hormona paratiroidea (PHT), fragmentos activos de hormona paratiroidea, hormona de crecimiento o secretagogos de hormonas de crecimiento. Los siguientes párrafos describen ejemplos de los segundos compuestos de esta invención en mayor detalle.

30     Se puede utilizar cualquier prostaglandina como el segundo compuesto de esta invención. El término prostaglandina se refiere a compuestos que son análogos de las prostaglandinas naturales PGD<sub>1</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGE<sub>1</sub> y PGF<sub>2</sub> que son útiles en el tratamiento de osteoporosis. Estos compuestos se unen a los receptores de prostaglandinas. Los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales determinan fácilmente dicha unión (por ejemplo, An S. y col., Cloning and Expression of the EP<sub>2</sub> Subtype of Human Receptors for Prostaglandin E<sub>2</sub>, Biochemical and Biophysical Research Communications, 1993, 197 (1): 263-270).

35     Las prostaglandinas son compuestos alicíclicos relacionados con el ácido prostanoico de los compuestos básicos. Los átomos de carbono de la prostaglandina básica se numeran secuencialmente desde el átomo de carbono carboxílico a través del anillo de ciclopentilo hasta el átomo de carbono terminal en el sitio de la cadena lateral adyacente. Normalmente las cadenas laterales adyacentes están en la orientación *trans*. La presencia de un grupo oxo en C-9 del resto de ciclopentilo es indicativo de una prostaglandina en la clase E mientras PGE<sub>2</sub> contiene un doble enlace insaturado *trans* en el C<sub>13</sub>-C<sub>14</sub> y un doble enlace *cis* en la posición C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>.

40     45     Más adelante se describen y mencionan a una diversidad de prostaglandinas, sin embargo, los expertos en la técnica conocen otras prostaglandinas. Las prostaglandinas ejemplares se describen en las patentes de Estados Unidos 4.171.331 y 3.927.197.

50     Norrdin y col., *The Role of Prostaglandins in Bone In Vivo*, (Prostaglandins Leukotriene Essential Fatty Acids 41, 139-150, 1990) es una revisión de prostaglandinas anabólicas óseas. Jee y Ma, *The In Vivo Anabolic Actions of Prostaglandins in Bone*. (Bone, 21: 297-304) es una revisión reciente de la acción anabólica ósea de las prostaglandinas.

55     Se puede utilizar cualquier agonista/antagonista de prostaglandinas como el segundo compuesto de esta invención. El término agonista/antagonista de prostaglandinas se refiere a compuestos que se unen a los receptores de prostaglandinas (por ejemplo, J. W. Regan y col., Cloning of a Novel Human Prostaglandin Receptor with Characteristics of the Pharmacologically Defined E<sub>2</sub> Subtype, Molecular Pharmacology, 46: 213-220, 1994) e imitan la acción de prostaglandina *in vivo* (por ejemplo, estimulan la formación ósea e incrementan la masa ósea y resistencia). Los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales determinan fácilmente tales acciones (Eriksen E. F. y col., *Bone Histomorphometry*, Raven Press, Nueva York, 1994, páginas 1-74; Grier S. J. y col., *The Use of Dual - Energy X Ray Absorptiometry In Animals*, Inv. Radiol., 1996, 31 (1): 50-62; Wahner H. W. y Fogelman I., *The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X - Ray Absorptiometry in Clinical Practice*., Martin Dunitz Ltd., Londres 1994, páginas 1-296). Una diversidad de estos compuestos se describe y se menciona más adelante, sin embargo, los expertos en la técnica conocerán bien otros agonistas/antagonistas de prostaglandinas. Los agonistas/antagonistas ejemplares se describen como sigue.

60     La patente de Estados Unidos 3.932.389 transferida al solicitante describe 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-11-desoxi-15-sustituido-omega-pantanoprostaglandinas útiles para la actividad de formación ósea.

# ES 2 267 133 T3

La patente de Estados Unidos 4.018.892 transferida al solicitante describe ésteres de 16-aryl-13,14-dihidro-PDE<sub>2</sub> *p*-bifenilo útiles para la actividad de formación ósea.

5 La patente de Estados Unidos 4.219.483 transferida al solicitante describe 2,3,6-sustituido-4-pironas útiles para la actividad de formación ósea.

La patente de Estados Unidos 4.132.847 transferida al solicitante describe 2,3,6-sustituido-4-pironas útiles para la actividad de formación ósea.

10 La patente de Estados Unidos 4.000.309 transferida al solicitante describe ésteres de 16-aryl-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub> *p*-bifenilo útiles para la actividad de formación ósea.

15 La patente de Estados Unidos 3.982.016 transferida al solicitante describe ésteres de 16-aryl-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub> *p*-bifenilo útiles para la actividad de formación ósea.

15 La patente de Estados Unidos 4.621.100 transferida al solicitante describe ciclopentanos sustituidos útiles para la actividad de formación ósea.

20 La patente de Estados Unidos 5.216.183 transferida al solicitante describe ciclopantanonas útiles para la actividad de formación ósea.

Se puede utilizar fluoruro sódico como el segundo compuesto de esta invención. La expresión fluoruro sódico se refiere a fluoruro sódico en todas sus formas (por ejemplo, fluoruro sódico de liberación lenta, fluoruro sódico de liberación sostenida). Fluoruro sódico de liberación mantenida se describe en la patente de Estados Unidos 4.904.478.

25 La actividad de fluoruro sódico la determinan fácilmente los expertos en la técnica de protocolos biológicos (por ejemplo, véase Eriksen E. F. y col., Bone Histomorphometry, Raven Press, Nueva York, 1994, páginas 1-74; Grier S. J. y col., The Use of Dual - Energy X Ray Absorptiometry In Animals, Inv. Radiol., 1996, 31 (1): 50-62; Wahner H. W. y Fogelman I., The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X - Ray Absorptiometry in Clinical, Practice., Martin Dunitz Ltd., Londres 1994, páginas 1-296).

30 Cualquier hormona paratiroidea (PTH) se puede utilizar como segundo compuesto en ciertos aspectos de esta invención. La expresión hormona paratiroidea se refiere a hormona paratiroidea, fragmentos o metabolitos de la misma y análogos estructurales de la misma que pueden estimular la formación ósea e incrementar la masa ósea. También se incluyen los péptidos relativos a la hormona paratiroidea y fragmentos activos y análogos de péptidos relativos 35 paratiroides véase el documento WO 94/01460. Tal actividad funcional anabólica ósea la determinan fácilmente los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, véase Eriksen E. F. y col., Bone Histomorphometry, Raven Press, Nueva York, 1994, páginas 1-74; Grier S. J. y col., The Use of Dual - Energy X Ray Absorptiometry In Animals, Inv. Radiol., 1996, 31 (1): 50-62; Wahner H. W. y Fogelman I., The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X - Ray Absorptiometry in Clinical, Practice., Martin Dunitz Ltd., Londres 1994, páginas 40 1-296). Más adelante se describen y se mencionan una diversidad de estos compuestos, sin embargo, los expertos en la técnica conocerán otras hormonas paratiroides. Las hormonas paratiroides ejemplares se describen en las siguientes referencias.

45 "Human Parathyroid Peptide Treatment of Vertebral Osteoporosis", Osteoporosis Int., 3, (Sup. 1): 199-203.

"PTH 1-34 Treatment of Osteoporosis with Added Hormone Replacement Therapy: Biochemical, Kinetic and Histological Responses" Osteoporosis Int. 1: 162-170.

50 Cualquier hormona de crecimiento o secretagogo de hormonas de crecimiento se puede utilizar como el segundo compuesto de esta invención. La expresión secretagogo de hormonas de crecimiento se refiere a un compuesto que estimula la liberación de hormona de crecimiento o imita la acción de hormona de crecimiento (por ejemplo, incrementa la formación ósea que conduce a masa ósea aumentada). Los expertos en la técnica de ensayos estándar bien conocidos por los expertos en la técnica determinan fácilmente tales acciones. Una diversidad de estos compuestos se describen en las siguientes solicitudes de patente PCT publicadas: WO 95/14666; WO 95/13069; WO 94/19367; WO 94/13696 55 y WO 95/34311. Sin embargo, los expertos en la técnica conocen otras hormonas de crecimiento o secretagogos de hormonas de crecimiento.

En particular un secretagogo de hormonas de crecimiento preferido es N-[1(R)-[1,2-dihidro-1-metanosulfonilspiro [3H-indol-3,4'-piperidin]-1'-il]carbonil]-2-(fenilmetiloxi)etyl]-2-amino-2-metilpropanamida: MK-677.

60 Otros secretagogos de hormonas de crecimiento preferidos incluyen

2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo-[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximeto-65 2-oxoetyl]isobutiramida o su sal de ácido L-tartárico;

2-amino-N-{1-(R)-benciloximetil-2-[3a-(R)-(4-fluorobencil)-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo-[4,3-c]piridin-5-il]-2-oxoetyl}isobutiramida;

# ES 2 267 133 T3

2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo-[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)benciloximetil-2-oxoetil]isobutiramida; y

5 2-amino-N-{1-(2,4-difluorobenciloximetil)-2-oxo-2-[3-oxo-3a-piridin-2-ilmetil-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo-[4,3-c]piridin-5-il]-ethyl}-2-metilpropionamida.

Algunos de los procedimientos de preparación útiles para la preparación de los compuestos en esta memoria descriptiva pueden requerir protección de funcionalidad remota (por ejemplo, amina primaria, amina secundaria, carbonilo en precursores de fórmula I). La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza de la 10 funcionalidad remota y de las condiciones de los procedimientos de preparación. La necesidad de dicha protección la determina fácilmente un experto en la técnica. El uso de dichos procedimientos de protección/desprotección está también dentro de la experiencia en la técnica. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley y Sons, Nueva York, 1991.

15 Los materiales de partida y reactivos para los compuestos descritos anteriores se obtienen también fácilmente o se pueden sintetizar fácilmente por los expertos en la técnica utilizando procedimientos convencionales de síntesis orgánica. Por ejemplo, muchos de los compuestos utilizados en esta memoria descriptiva se relacionan, o se derivan de, compuestos encontrados en la naturaleza, en los que hay un gran interés científico y necesidad comercial y por consiguiente muchos de dichos compuestos están comercialmente disponibles o se describen en la bibliografía o se 20 preparan fácilmente a partir de otras sustancias comúnmente disponibles mediante procedimientos que se describen en la bibliografía. Dichos compuestos incluyen, por ejemplo, prostaglandinas.

Algunos de los compuestos de esta invención tienen al menos un átomo de carbono asimétrico y, por lo tanto, son 25 enantiómeros o diastereómeros. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias fisicoquímicas mediante procedimientos conocidos *per se*, como, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiómera en una mezcla diastereomérica mediante reacción con un compuesto adecuado óptimamente activo (por ejemplo, alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Todos estos isómeros, incluyendo diastereómeros, enantiómeros y mezclas 30 de los mismos se consideran parte de esta invención. También, algunos de los compuestos de esta invención son atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta invención.

Muchos de los compuestos de esta invención son ácidos y forman una sal con un catión farmacéuticamente aceptable. Algunos de los compuestos de esta invención son básicos y forman una sal con un anión farmacéuticamente 35 aceptable. Todas estas sales están dentro del alcance de esta invención y se pueden preparar mediante procedimientos convencionales. Por ejemplo, se pueden preparar simplemente poniendo en contacto las entidades ácidas y básicas, usualmente en una relación estequiométrica, en un medio o bien acuoso, no acuoso o parcialmente acuoso, según sea apropiado. Las sales se recuperan o bien mediante filtración, mediante precipitación con un no disolvente seguido de 40 filtración, mediante evaporación del disolvente, o, en caso de soluciones acuosas, mediante liofilización, según sea adecuado.

Además, cuando los compuestos de esta invención forman hidratos o solvatos están también dentro del ámbito de la invención.

45 Los compuestos de esta invención se adaptan todos al uso terapéutico como agentes que estimulan la formación ósea e incrementan la masa ósea en mamíferos, particularmente seres humanos. Ya que la formación ósea está estrechamente relacionada con el desarrollo de osteoporosis y trastornos relativos de los huesos, estos compuestos en virtud de su acción sobre el hueso, evitan, detienen y/o hacen retroceder la osteoporosis.

50 La utilidad de los compuestos de la presente invención como agentes medicinales en el tratamiento de afecciones que presentan baja masa ósea (por ejemplo, osteoporosis), en mamíferos (por ejemplo, seres humanos, particularmente la mujer) se demuestra por la actividad de los compuestos de esta invención en ensayos convencionales, que incluyen un ensayo *in vivo*, un ensayo de unión a receptores, un ensayo de AMP cíclico y el ensayo de curación de fracturas (todos los cuales se describen más adelante). El ensayo *in vivo* (con modificaciones adecuadas dentro de la experiencia 55 en la técnica) se pueden utilizar para determinar la actividad de otros agentes anabólicos así como los agentes agonistas de las prostaglandinas de esta invención. El protocolo de agonistas/antagonistas de estrógenos se puede utilizar para determinar la actividad de agonistas/antagonistas de estrógenos en particular y también otros agentes anti-resortivos (con modificaciones apropiadas dentro de la experiencia en la técnica). El protocolo de tratamiento de combinación y secuencial descrito más adelante es útil para demostrar la utilidad de las combinaciones de los agentes anabólicos (por ejemplo, los compuestos de esta invención) y agentes anti-resortivos (por ejemplo, agonistas/antagonistas de estrógenos) descritos en esta memoria descriptiva. Tales ensayos también proporciona un medio por el cual las actividades 60 de los compuestos de esta invención (o los otros agentes anabólicos y agentes anti-resortivos descritos en esta memoria descriptiva) se pueden comparar entre sí y con las actividades de otros compuestos conocidos. Los resultados de estas comparaciones son útiles para determinar los niveles de dosificación en vertebrados, por ejemplo mamíferos, incluyendo seres humanos, para el tratamiento de dichas enfermedades.

# ES 2 267 133 T3

## *Ensayo in vivo de agentes anabólicos*

La actividad de agentes anabólicos óseos en la estimulación de la formación ósea e incremento de masa ósea se puede experimentar en machos o hembras de ratas intactas, machos o hembras de ratas, ratas machos deficientes en hormonas sexuales (orquidectomía) o hembras (ovariectomía) respectivamente.

Machos o hembras de ratas de diferentes edades (tales como 3 meses de edad) se pueden utilizar en el estudio. Las ratas están o bien intactas o castradas (ovariectomizadas u orquidectomizadas), e inyectadas subcutáneamente o mediante sonda con agonistas de prostaglandinas a diferentes dosis (tales como 1, 3 ó 10 mg/kg/día) durante 30 días.  
10 En las ratas castradas, el tratamiento comenzó el siguiente día después de la cirugía (con el propósito de prevenir la pérdida de masa ósea) o cuando la pérdida de masa ósea ya se haya producido (con el propósito de restaurar la masa ósea). Durante el estudio, se dejó que todas las ratas tuvieran libre acceso a agua y dieta comercial en gránulos (Teklad Rodent Diet nº 8064, Harlan Teklad, Madison, WI) que contenía 1,46% de calcio, 0,99% de fósforo y 4,96 UI/g de vitamina D<sub>3</sub>. A todas las ratas se les inyectó subcutáneamente de 10 mg/kg de calceína los días 12 y 2 antes 15 del sacrificio. Se sacrificaron las ratas. Se determinan los siguientes criterios de valoración:

### *Mediciones minerales de huesos femorales*

Se extrae el fémur derecho de cada rata en la autopsia y se barre utilizando absorciometría con energía dual de 20 rayos X (DXA, QDR 1000/W, Hologic Inc., Waltham, MA) equipado con un software de "barrido de alta resolución regional" (Hologic Inc., Waltham, MA). El tamaño del campo de barrido es 5,08 x 1,902 cm, la resolución es 0,0254 x 0,0127 cm y la velocidad de barrido es 7,25 mm/segundo. Se analizan las imágenes de barrido femoral y se determinan el área ósea, contenido mineral óseo (BMC) y densidad mineral ósea (BMD) de femoral completo (WF), metáfisis femoral distal (DFM), diáfisis femoral (FS), y femoral proximal (PF).

### *Análisis histomorfométricos de huesos tibiales*

Se extrae la tibia derecha en la autopsia, se disecciona sin el músculo y se corta en tres partes. La tibia proximal y la diáfisis tibial se fija en etanol al 70%, se deshidrata en concentraciones graduadas de etanol, se desengrasa en 30 acetona, después se incrusta en metacrilato de metilo (Eastman Organic Chemicals, Rochester, NY).

Se cortan secciones frontales de metáfisis proximales de las tibias a 4 y 10 µm de espesor utilizando un microtomo Reichert - Jung Polycut S. Se tiñen las secciones de 4 µm con tinte tricromo de Masson modificado mientras las secciones de 10 µm permanecieron sin teñir. Una sección de 4 µm y una de 10 µm de cada rata se utilizan para 35 histomorfometría de hueso esponjoso.

Las secciones transversales de la diáfisis tibial de 10 µm de espesor se cortan utilizando un microtomo Reichert - Jung Polycut S. Se utilizan estas secciones para análisis de histomorfometría de hueso cortical.

40 *Histomorfometría de hueso esponjoso:* Se utiliza un sistema de histomorfometría Bioquant OS/2 (R & M Biometrics, Inc., Nashville, TN) para las mediciones histomorfométricas estáticas y dinámicas de la espongiosa secundaria de las metáfisis proximales de las tibias entre 1,2 y 3,6 mm distal de la unión placa de crecimiento - epifiseal. Los primeros 1,2 mm de la región metafisal tibial necesita omitirse debido con el fin de restringir las mediciones a la 45 espongiosa secundaria. Se utilizan las secciones de 4 µm para determinar índices relativos al volumen óseo, estructura ósea y resorción ósea, mientras que las secciones de 10 µm se usan para determinar los índices relativos a la formación ósea y rotación ósea.

I) *Mediciones y cálculos relativos al volumen y estructura ósea trabecular:* (1) Área metafisal total (TV, 50 mm<sup>2</sup>): área metafisal entre 1,2 y 3,6 mm distal a la unión de placa de crecimiento-epifiseal. (2) Área ósea trabecular (BV, mm<sup>2</sup>): área total de trabéculos dentro de TV. (3) Perímetro óseo trabecular (abreviadamente BS, mm): la longitud del perímetro total de los trabéculos. (4) Volumen óseo trabecular (BV/TV, %): BV/TV x 100. (5) Número óseo trabecular (abreviadamente TBN, n°/mm): 1,199/2 x BS/TV. (6) Espesor óseo trabecular (abreviadamente TBT, µm): (2000/1,199) x (BV/BS). (7) Separación ósea trabecular (abreviadamente TBS, µm): (2000 x 1,199) x (TV-BV).

55 II) *Mediciones y cálculos relativos a la resorción ósea:* (1) Número osteoclástico (abreviadamente OCN, n°): número total de osteoclastos en el área total metafisal. (2) Perímetro osteoclástico (abreviadamente OCP, mm): longitud de perímetro trabecular cubierta por osteoclastos. (3) Número de osteoclastos/mm (OCN/mm, n°/mm): OCN/BS. (4) Porcentaje de perímetro osteoclástico (% de OCP, %): OCP/BS x 100.

60 III) *Mediciones y cálculos relativos a la formación y rotación ósea:* (1) Perímetro marcado una sola vez con calceína (SLS, mm): longitud total de perímetro trabecular marcado con un marcador de calceína. (2) Perímetro marcado dos veces con calceína (DSL, mm): longitud total de perímetro trabecular marcado con dos marcadores de calceína. (3) Anchura inter - marcada (ILW, µm): distancia media entre dos marcadores de calceína. (4) Porcentaje de mineralización del perímetro (PMS, %): (SLS/2 + DSL)/BS x 100. (5) Velocidad de aposición mineral (MAR, µm/día): ILW/intervalo de marcador. (6) Velocidad de formación ósea/ref. de superficie (BRF/BS, µm<sup>2</sup>/d/µm): (SLS/2 + DSL) x MAR/BS. (7) Velocidad de rotación ósea (BTR, %/y): (SLS/2 + DSL) x MAR/BV x 100.

# ES 2 267 133 T3

*Histogramorfometría de hueso cortical:* Se utiliza un sistema de histomorfometría Bioquant OS/2 (R & M Biometrics, Inc., Nashville, TN) para las mediciones histomorfométricas estáticas y dinámicas de hueso cortical de la diáfisis tibial. Área de tejido total, área de cavidad de la médula ósea, perímetro periosteal, perímetro endocortical, perímetro marcado una sola vez, perímetro marcado dos veces y anchura inter-marcada tanto en la superficie periosteal como

- 5 endocortical se miden y se calculan el área de hueso cortical (área de tejido total - área de la cavidad de la médula ósea), porcentaje del área de hueso cortical (área cortical/área de tejido total x 100), porcentaje de área de médula ósea (área de cavidad de médula ósea/área de tejido total x 100), porcentaje de perímetro marcado periosteal y endocortical [(perímetro marcado una sola vez/2 + perímetro marcado dos veces)/perímetro total x 100], velocidad de aposición mineral (anchura intermarcada/intervalos) y velocidad de formación ósea [velocidad de aposición mineral x 10] [(perímetro marcado una sola vez/2 + perímetro marcado dos veces)/perímetro total].

## Estadísticas

Las estadísticas se pueden calcular utilizando paquetes StatView 4.0 (Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA). El ensayo de análisis de la varianza (ANOVA) seguido de PLSD de Fisher se utilizan para comparar las diferencias entre grupos.

*Determinación de elevación de cAMP en líneas celulares 293-S que sobreexpresan establemente los receptores de EP<sub>2</sub> y EP<sub>4</sub> de recombinantes humanos*

20 Los ADNc que representan las fases de lectura abierta completa de los receptores de EP<sub>2</sub> y EP<sub>4</sub> humanos se generan mediante reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa inversa utilizando cebadores de oligonucleótidos a base de secuencia publicadas (1, 2) y RNA de células primarias de riñón humano (EP<sub>2</sub>) o células primarias de pulmón humano (EP<sub>4</sub>) como moldes. Los ADNc se clonian el sitio de clonación múltiple de pcDNA3 (Invitrogen Corporation, 3985B 25 Sorrento Valley Blvd., San Diego, CA 92121) y se utilizan para transfectar células embrionarias de riñón humano 293-S mediante coprecipitación con fosfato de calcio. Las colonias G418-resistentes se expandieron y se ensayaron para unión específica a [<sup>3</sup>H]PGE2. Los transfectantes que demostraron altos niveles de unión específica a [<sup>3</sup>H]PGE2 se caracterizan posteriormente mediante análisis de Scatchard para determinar Bmax y Kds para PGE<sub>2</sub>. Las líneas 30 seleccionadas para los compuestos que se analizan tienen aproximadamente 338.440 receptores por célula y un valor de Kd = 12 nM para PGE<sub>2</sub> (EP<sub>2</sub>) y aproximadamente 256.000 receptoras y un valor de Kd = 2,9 nM para PGE<sub>2</sub> (EP<sub>4</sub>). La expresión constitutiva de ambos receptores en células 293-S parentales es despreciable. Se mantienen las células en RPMI suplementada con suero bovino fetal (10% final) y G418 (700 ug/ml final).

35 Las respuestas de AMPc en las líneas 293 - S/EP<sub>2</sub> y 293 - S/EP<sub>4</sub> se determinan separando las células de los matraces de cultivo en 1 ml de PBS deficiente en Ca++ y Mg++ mediante trituración vigorosa, añadiendo RPMI exento de suero hasta una concentración final de 1 x 10<sup>6</sup> células/ml y añadiendo 3-isobutil-1-metilxantina (IBMX) hasta una concentración final de 1 mM. Se toma inmediatamente 1 ml de alícuota en tubos de centrífuga roscados de 2 ml y se incuban durante 10 minutos, sin tapar, a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub>, 95% de humedad relativa. Después los 40 compuestos a ensayar se añaden a las células en diluciones 1:100 de forma que las concentraciones finales en DMS o etanol sean 1%. Inmediatamente después de añadir el compuesto se tapan los tubos, se mezclan mediante inversión dos veces y se incuban a 37°C durante 12 minutos. Después las muestras se lisán mediante incubación a 100°C durante 10 minutos y se enfrián inmediatamente en hielo durante 5 minutos. Se sedimentan los residuos celulares mediante centrifugación a 1000 x g durante 5 minutos y los lisados clarificados se transfieren a tubos recientes. Las 45 concentraciones de cAMP se determinan utilizando un kit RIA de radioinmunoensayo de AMPc comercialmente disponible (NEK - 033, NEN/DuPont) después de diluir los lisados clarificados 1:10 en tampón de ensayo RIA de cAMP (incluido en el kit). Típicamente, se tratan las células con 6-8 concentraciones del compuesto a analizar en incrementos de 1 log. Los cálculos de CE50 se realizan en una calculadora utilizando análisis de regresión lineal en la porción lineal de las curvas dosis respuesta.

## 50 Referencias

1. Regan, J. W. Bailey, T. J. Pepperl, D. J. Pierce, K. L. Bogardus, A. M. Donello, J. E. Fairbairn, C. E. Kedzie, K. M. Woodward, D. F. y Gil, D. W. 1994 Cloning of a Novel Human Prostaglandin Receptor with Characteristics of the Pharmacologically Defined EP<sub>2</sub> Subtype. *Mol. Pharmacology* 46: 213-220.
2. Bastien, L., Sawyer, N., Grygorczyk, R., Metters, K., y Adam, M. 1994 Cloning, Functional Expression, and Characterization of the Human Prostaglandin E2 Receptor EP2 Subtype. *J. Biol. Chem.* Vol 269, 16: 11873-11877.

## 60 Ensayo de unión a receptores E<sub>2</sub> de Prostaglandinas

*Preparación de membranas:* Todas las operaciones se realizan a 4°C. Células transfectadas que expresan receptores de tipo 1 (EP<sub>1</sub>) de prostaglandinas E<sub>2</sub>, receptores de tipo 2 (EP<sub>2</sub>), de tipo 3 (EP<sub>3</sub>) o de tipo 4 (EP<sub>4</sub>) se recogieron y se suspendieron hasta 2 millones de células por ml en tampón A [Tris - HCl 50 mM (pH 7,4), MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EDTA 1mM, péptido Pefabloc 1 mM, (Sigma, San Luis, MO), péptido Phosphoramidon 10 uM, (Sigma, San Luis, MO), péptido pepstatin A 1 uM, (Sigma, San Luis, MO), péptido elastatinal 10 uM, (Sigma, San Luis, MO), péptido antipain 100 uM, (Sigma, San Luis, MO)]. Éstas se lisán mediante sonicación con un sonificador Branson (modelo nº 250, Branson Ultrasonics Corporation, Danbury, CT) en 2 ráfagas de quince segundos. Las células no lisadas y residuos se retiraron

## ES 2 267 133 T3

mediante centrifugación a 100 x g durante 10 minutos. Después las membranas se recogieron mediante centrifugación a 45.000 x g durante 30 minutos. Las membranas sedimentadas se resuspenden hasta 3-10 mg de proteína por ml, la concentración de proteína se determina por el procedimiento de Bradford [Bradford, M., Anal. Biochem., 72, 248 (1976)]. Después las membranas resuspendidas se congelan y se almacenan a -80°C hasta su uso.

5        *Ensayo de unión:* Las membranas congeladas preparadas como se ha indicado anteriormente se descongelan y se diluyen hasta 1 mg de proteína por ml en tampón A anterior. Se combina un volumen de preparación de membranas con 0,05 volúmenes de compuesto de ensayo o tampón y un volumen de  $^3\text{H}$ -prostaglandina E<sub>2</sub> 3 nM (nº TRK 431, Amersham, Arlington Heights, IL) en tampón A. La mezcla (205  $\mu\text{L}$  de volumen total) se incuba durante 1 hora a 25°C. Despues las membranas se recuperan mediante filtración a través de filtros de fibra de vidrio tipo GF/C (nº 1205-401, Wallac, Gaithersburg, MD) utilizando un recolector Tomtec (Modelo Mach II/96, Tomtec, Orange, CT). Las membranas con  $^3\text{H}$ -prostaglandina E<sub>2</sub> unida quedan atrapadas por el filtro, mientras que el tampón y la  $^3\text{H}$ -prostaglandina E<sub>2</sub> no unida pasa a través del filtro en el desecho. Despues cada muestra se lava 3 veces con 3 ml de [Tris - HCl 50 mM (pH 7,4), MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EDTA 1 mM]. Despues los filtros se secan mediante calor en un horno de microondas. Para determinar la cantidad de  $^3\text{H}$ -prostaglandina E<sub>2</sub> unida a las membranas, se sitúan los filtros secos en bolsas de plástico con fluido de centelleo y se cuentan en un lector Betaplate LKB 1205 (Wallac, Gaithersburg, MD). Las CI50 se determinan a partir de la concentración del compuesto de ensayo requerida para desplazar el 50% de  $^3\text{H}$ -prostaglandina E<sub>2</sub> unida específicamente.

10      20    *Ensayos de curación de fracturas*

15

### *Ensayo de efectos en curación de fracturas después de administración sistemática*

20        *Técnica de fracturas:* Se anestesian ratas Sprague - Dawley de 3 meses de edad con cetamina: Se realiza una incisión de 1 cm en la cara anteromedial de la parte proximal de la tibia o fémur derecho. Los siguiente describe la técnica quirúrgica tibial. La incisión se lleva a cabo a través del hueso y se taladra un orificio de 1 mm a 4 mm proximal respecto a la cara distal de la tuberosidad tibial y a 2 mm medial con respecto al borde anterior. Se realiza un claveteado intramedular con un tubo de acero inoxidable de 0,8 mm (carga máxima 36,3 N, rigidez máxima 61,8 N/mm, ensayado en las mismas condiciones que los huesos). No se realiza escariado del canal medular. Se produce una fractura cerrada estandarizada 2 mm por encima de la unión tibiofibular mediante curvatura de tres puntos utilizando forceps ajustables especialmente diseñados con abrazaderas despuntadas. Para minimizar el daño de tejido blando se tiene cuidado de no desplazar la fractura. Se cierra la piel con suturas de nylon monofilamento. Se realiza la operación en condiciones estériles. Se toman radiografías de todas las fracturas inmediatamente después del claveteado y se excluyen las ratas con fracturas externas al área diafiseal especificada o con clavos desplazados. Los animales restantes se dividen aleatoriamente en los grupos siguientes con 10-12 animales en cada subgrupo por cada tiempo para ensayar la curación de la fractura. El primer grupo recibe diariamente por sonda vehículo (agua: 100% de Etanol = 95: 5) a 1 ml/rata mientras los otros reciben diariamente por sonda entre 0,01 y 100 mg/kg/día del compuesto a ensayar (1 ml/rata) durante 10, 20, 40 y 80 días.

25        40    En los días 10, 20, 40 y 80, se anestesiaron 10-12 ratas de cada grupo con cetamina y se sacrificaron por desangrado. Se extraen ambos huesos tibiofibulares mediante disección y se quitan todos los tejidos blandos. Los huesos de 5-6 ratas de cada grupo se almacenan en etanol al 70% para análisis histológico y los huesos de otras 5-6 ratas de cada grupo se almacenan en solución Ringer tamponada (+4°C, pH 7,4) para que se realice radiografía y análisis biomédico.

30        45    *Análisis histológico:* Los procedimientos de análisis histológicos de hueso fracturado los han publicado previamente Mosekilde y Bak (The effects of Growth Hormone on Fracture Healing in Rats: A Histological Description. Bone, 14: 19-27, 1993). Brevemente, se corta la parte de fractura 8 mm a cada lado de la línea de fractura, se incrusta sin descalcificar en metimetacrilato y cortan secciones frontales de 8  $\mu\text{m}$  de espesor en un microtomo Reichert - Jung Polycut. Las secciones frontales centrales teñidas con tricromo de Masson (incluyendo tanto la tibia como la fibula) se utilizan para visualización de la respuesta celular y tisular a la curación de la fractura con y sin tratamiento. Las secciones teñidas con rojo Sirius se utilizan para mostrar las características de la estructura del callo y diferenciar entre hueso tejido y hueso lamelar en el sitio de la fractura. Se realizan las siguientes mediciones: (1) abertura de la fractura - medida como la distancia más corta entre los extremos de hueso cortical en la fractura, (2) longitud del callo y diámetro de callo, (3) área del volumen de hueso total de callo, (4) tejido óseo por área de tejido dentro del área de callo, (5) tejido fibroso en el callo y (6) área cartilaginosa en el callo.

50        55    *Análisis biomecánico:* Los procedimientos de análisis biomecánicos los han publicado previamente Bak y Andreassen (The Effects of Aging on Fracture Healing in Rats. Calcif Tissue Int 45: 292-297, 1989). Brevemente, se toman radiografías de todas las fracturas antes del ensayo biomecánico. Las propiedades mecánicas de las fracturas curadas se analizan mediante un procedimiento destructivo de curvatura de tres o cuatro puntos. Se determinan la carga máxima, rigidez, energía en carga máxima, deflección en carga máxima y tensión máxima.

### *Ensayo de los efectos en la curación de fracturas después de administración local*

60        65    *Técnica de fracturas:* Se usaron en el estudio hembras o machos de perros pachones de aproximadamente dos años de edad. Se produjeron fracturas radiales transversales mediante carga continua lenta en curvatura de tres puntos como describen Lenehan y col., (Lenehan, T. M.; Balligand, M.; Nunamaker, D. M.; Word, F. E.: Effects of EHDP on Fracture Healing in Dogs. J. Orthop Res 3: 499-507; 1985). Se desliza el cable a través del lugar de la fractura para

## ES 2 267 133 T3

asegurar la completa ruptura anatómica del hueso. Mas tarde se lleva a cabo la administración local de agonistas de prostaglandinas en el lugar de la fractura mediante la liberación lenta del compuesto administrado mediante gránulos de liberación lenta o minibombas Alzet durante 10, 15 ó 20 semanas.

5      *Análisis histológico:* Los procedimientos de análisis histológicos de hueso fracturado se han publicado previamente por Meter y col., (Peter, C. P.; Cook, W. O.; Nunamaker, D. M.; Provost, M. T.; Seedor, J. G.; Rodan, G. A. Effects of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs. *J. Orthop. Res.* 14: 74-70, 1996) y Mosekilde and Bak (The effects of growth Hormona on Fracture Healing in Rats: A Histological Description. *Bone*, 14: 19-27, 1993). Brevemente, la parte de la fractura se corta 3 cm a cada lado de la línea de fractura, se embebe sin descalcificar en metimetacrilato y se cortan secciones frontales de 8  $\mu\text{m}$  de espesor en un microtomo Reichert - Jung Polycut. Las secciones frontales centrales teñidas con tricromo de Masson (incluyendo tanto la tibia como la fíbula) se utilizan para visualización de la respuesta celular y tisular a la curación de la fractura con y sin tratamiento. Las secciones teñidas con rojo Sirius se utilizan para mostrar las características de la estructura del callo y diferenciar entre hueso tejido y hueso lamelar en el sitio de la fractura. Se realizan las siguientes mediciones: (1) abertura de la fractura - medida como la distancia más corta entre los extremos de hueso cortical en la fractura, (2) longitud del callo y diámetro de callo, (3) área del volumen óseo total de callo, (4) tejido óseo por área de tejido dentro del área de callo, (5) tejido fibroso en el callo y (6) área de cartílago en el callo.

20     *Análisis biomecánico:* Los procedimientos de análisis biomecánicos los han publicado previamente Bak y Andressen (The Effects of Aging on Fracture Healing in Rats. *Calcif Tissue Int* 45: 292-297, 1989) y Peter y col., (Peter, C. P.; Cook, W. O.; Nunamaker, D. M.; Provost, M. T.; Seedor, J. G.; Rodan, G. A. Effects of Aledronate On fracture Healing And Bone Remodeling In Dogs. *J. Orthop. Res.* 14: 74-70, 1996). Brevemente, se toman radiografías de todas las fracturas antes del ensayo biomecánico. Las propiedades mecánicas de las fracturas curadas se analizan mediante un procedimiento destructivo de curvatura de tres o cuatro puntos. Se determinan la carga máxima, rigidez, energía en carga máxima, deflección en carga máxima y tensión máxima.

### *Protocolo de agonistas/antagonistas de estrógenos*

30     Los agonistas/antagonistas de estrógenos son una clase de compuestos que inhiben la rotación de los huesos y evitan la pérdida ósea inducida por deficiencia de estrógenos. El modelo de pérdida ósea en ratas ovariectomizadas se ha utilizado ampliamente como modelo de pérdida ósea posmenopáusica. Usando este modelo, se puede ensayar la eficacia de los compuestos de agonistas/antagonistas de estrógenos para prevenir la pérdida ósea e inhibir la resorción ósea.

35     Se utilizaron en estos estudios hembras de ratas de Sprague - Dawley (Charles River, Wilmington, MA) de diferentes edades (tal como 5 meses de edad). Las ratas se enjaulan individualmente en jaulas de 20 cm x 32 cm x 20 cm durante el período experimental. Se deja que todas las ratas tengan libre acceso a agua y a una dieta comercial en gránulos (Agway ProLab 3000, Agway County Food, Inc., Syracuse, NY) que contiene 0,97% de calcio, 0,85% de fósforo y 1,05 UI/g de vitamina D<sub>3</sub>.

40     Un grupo de ratas (8 a 10) al que se realiza una operación simulada y se tratan por vía oral con vehículo (10% de etanol y 90% de solución salina, 1 ml/día), mientras las ratas restantes se ovariectomizan bilateralmente (OVX) y se tratan bien con vehículo (por vía oral), 17 $\beta$ -estradiol (Sigma, E-8876, E<sub>2</sub>, 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , diariamente por inyección subcutánea), o agonistas/antagonistas de estrógenos (tal como droloxifeno a 5, 10 ó 20 mg/kg, diariamente por vía oral) durante un cierto período (tal como 4 semanas). Todas las ratas se inyectaron subcutáneamente con 10 mg/kg de calceína (marcador óseo de fluorocromo) 12 y 2 días antes de que se sacrificen con el fin de examinar los cambios dinámicos en tejido óseo. Despues de cuatro semanas de tratamiento se sacrifican las ratas y se les realiza la autopsia. Se determinan los siguientes puntos terminales:

50     *Ganancia de peso corporal:* Peso corporal en la autopsia menos peso corporal en la cirugía.

55     *Peso e histología de útero:* Se extrae el útero de cada rata durante la autopsia y se pesa inmediatamente. Posteriormente, se prepara el útero para mediciones histológicas tales como área del tejido de la sección transversal del útero, espesor estromal y espesor epitelial luminal.

55     *Colesterol total en suero:* Se obtiene sangre mediante punción cardiaca y se deja coagular a 4°C, y después se centrifuga a 2.000 g durante 10 minutos. Las muestras se analizan para colesterol total en suero usando un ensayo calorimétrico de colesterol de alto rendimiento (Boehringer Mannheim Biochemicals, Indianápolis, IN).

60     *Mediciones de minerales en hueso femoral.* Se extrae el fémur derecho de cada rata en la autopsia y se barre utilizando absorciometría con energía dual de rayos X (DEXA, QDR 1000/W, Hologic Inc., Waltham, MA) equipado con el software "barrido de alta resolución regional" (Hologic Inc., Waltham, MA). El tamaño del campo de barrido es 5,08 x 1,902 cm, la resolución es 0,0254 x 0,0127 cm y la velocidad de barrido es 7,25 mm/segundo. Se analizan las imágenes de barrido femoral y se determinan el área ósea, contenido mineral óseo (BMC) y densidad mineral ósea (BMD) de femoral completo (WF), metáfisis femoral distal (DFM), diáfisis femoral (FS), y femoral proximal (PF).

65     *Análisis histomorfométricos de huesos esponjosos metafiseales de tibias proximales:* Se extrae la tibia derecha en la autopsia, se disecciona sin el músculo y se corta en tres partes. La tibia proximal se fija en etanol al 70%, se

# ES 2 267 133 T3

deshidrata en concentraciones graduadas de etanol, se desengrasa en acetona, después se incrusta en metacrilato de metilo (Eastman Organic Chemicals, Rochester, NY). Se cortan secciones frontales de metáisisis de tibias proximales a 4 y 10  $\mu\text{m}$  de espesor utilizando un microtomo Reichert - Jung Polycut S. Una sección de 4  $\mu\text{m}$  y una de 10  $\mu\text{m}$  de cada rata se utilizan para histomorfometría de huesos esponjosos. Se tiñen las secciones de 4  $\mu\text{m}$  con tinte tricromo de Masson modificado mientras las secciones de 10  $\mu\text{m}$  permanecieron sin teñir.

Se utiliza un sistema de histomorfometría Bioquant OS/2 (R & M Biometrics, Inc., Nashville, TN) para las mediciones histomorfométricas estáticas y dinámicas de la espongiosa secundaria de las metáisisis proximales de las tibias entre 1,2 y 3,6 mm distal de la unión placa de crecimiento-epifiseal. Los primeros 1,2 mm de la región metafisial de las tibias se omite con el fin de restringir las mediciones a la espongiosa secundaria. Se utilizan las secciones de 4  $\mu\text{m}$  para determinar índices relativos al volumen óseo, estructura ósea y resorción ósea, mientras que las secciones de 10  $\mu\text{m}$  se usan para determinar los índices relativos a la formación ósea y rotación ósea.

## I. *Mediciones y cálculos relativos al volumen óseo trabecular y estructura*

1. Área metafisial total (TV,  $\text{mm}^2$ ): área metafisial entre 1,2 y 3,6 mm distal de la unión placa de crecimiento - epifiseal.
2. Área ósea trabecular (BV,  $\text{mm}^2$ ): área total de trabéculos dentro de TV.
3. Perímetro óseo trabecular (BS, mm): la longitud del perímetro total de los trabéculos.
4. Volumen óseo trabecular (BV/TV, %):  $\text{BV}/\text{TV} \times 100$ .
5. Número óseo trabecular (abreviadamente TBN,  $\text{n}^\circ/\text{mm}$ ):  $1,199/2 \times \text{BS}/\text{TV}$ .
6. Espesor óseo trabecular (abreviadamente TBT,  $\mu\text{m}$ ):  $(2000/1,199) \times (\text{BV}/\text{BS})$ .
7. Separación ósea trabecular (abreviadamente TBS,  $\mu\text{m}$ ):  $(2000 \times 1,199) \times (\text{TV}-\text{BV})$ .

## II. *Mediciones y cálculos relativos a la resorción ósea*

1. Número osteoclástico (OCN,  $\text{n}^\circ$ ): número total de osteoclastos en el área total metafisial.
2. Perímetro osteoclástico (OCP, mm): longitud de perímetro trabecular cubierta por osteoclastos.
3. Número de osteoclastos/mm (OCN/mm,  $\text{n}^\circ/\text{mm}$ ):  $\text{OCN}/\text{BS}$ .
4. Porcentaje de perímetro osteoclástico (% de OCP, %):  $\text{OCP}/\text{BS} \times 100$ .

## III. *Mediciones y cálculos relativos a la formación y rotación ósea*

1. Perímetro marcado una sola vez con calceína (SLS, mm): longitud total de perímetro trabecular marcado con un marcador de calceína.
2. Perímetro marcado dos veces con calceína (DSL, mm): longitud total de perímetro trabecular marcado con dos marcadores de calceína.
3. Anchura inter - marcada (abreviadamente ILW,  $\mu\text{m}$ ): distancia media entre dos marcadores de calceína.
4. Porcentaje de mineralización del perímetro (PMS, %):  $(\text{SLS}/2 + \text{DLS})/\text{BS} \times 100$ .
5. Velocidad de aposición mineral (abreviadamente MAR,  $\mu\text{m/día}$ ):  $\text{ILW}/\text{intervalo de marcador}$ .
6. Velocidad de formación ósea/superficie de ref. (BRF/BS,  $\mu\text{m}^2/\text{d}/\mu\text{m}$ ):  $(\text{SLS}/2 + \text{DLS}) \times \text{MAR}/\text{BS}$ .
7. Velocidad de rotación ósea (BTR), (%/y):  $(\text{SLS}/2 + \text{DLS}) \times \text{MAR}/\text{BV} \times 100$ .

## 60 Estadísticas

Las estadísticas se calculan utilizando paquetes StatView 4.0 (Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA). El ensayo de análisis de la varianza (ANOVA) seguido de PLSD de Fisher se utilizan para comparar las diferencias entre grupos.

# ES 2 267 133 T3

## *Protocolo de tratamiento de combinación y secuencial*

Ciertamente los expertos en la técnica pueden modificar los siguientes protocolos. Por ejemplo, se pueden utilizar machos o hembras de ratas intactas, machos (orquidectomía) o hembras (ovariectomía) de ratas deficientes en hormonas sexuales. Además, se pueden utilizar en los estudios machos o hembras de ratas de diferentes edades (tales como 12 meses de edad). Las ratas pueden estar bien intactas o castradas (ovariectomizadas u orquidectomizadas) y se les administra agentes anabólicos tales como los compuestos de la invención a dosis diferentes (tales como 1,3 ó 6 mg/kg/día) durante cierto período (tal como dos semanas a dos meses) y seguido de administración de un agente anti-resortivo tal como droloxfeno a dosis diferentes (tal como 1, 5, 10 mg/kg/día) durante un cierto período (tal como dos semanas a dos meses), o un tratamiento de combinación tanto con agente anabólico como con agente anti-resortivo a dosis diferentes durante un cierto período (tal como dos semanas a dos meses). En las ratas castradas, el tratamiento puede comenzar el siguiente día después de la cirugía (con el propósito de prevenir la pérdida ósea) o cuando la pérdida ósea ya se ha producido (con el propósito de restaurar la masa ósea).

15 Se sacrifican las ratas en anestesia de cetamina. Se determinan los siguientes criterios de valoración:

### *Mediciones minerales de huesos femorales*

20 Se extrae el fémur derecho de cada rata en la autopsia y se explora utilizando absorciometría con energía dual de rayos X (DXA, QDR 1000/W, Hologic Inc., Waltham, MA) equipado con un software de “barrido de alta resolución regional” (Hologic Inc., Waltham, MA). El tamaño del campo de barrido es 5,08 x 1,902 cm, la resolución es 0,0254 x 0,0127 cm y la velocidad de barrido es 7,25 mm/segundo. Se analizan las imágenes de barrido femoral y se determinan el área ósea, contenido mineral óseo (BMC) y densidad mineral ósea (BMD) de femoral completo (WF), metáfisis femoral distal (DFM), diáfisis femoral (FS), y femoral proximal (PF).

25 *Mediciones minerales óseas de vértebras lumbares:* Se utiliza absorciometría con energía dual de rayos X (QDR 1000/W, Hologic Inc., Waltham, MA) equipado con un software “barrido de alta resolución regional” (Hologic Inc., Waltham, MA) para determinar el área ósea, contenido mineral óseo (BMC) y densidad mineral ósea (BMD) de la columna lumbar completa y de cada una de seis vértebras lumbares (LV1-6) en las ratas anestesiadas. Las ratas se anestesiaron mediante inyección (i. p.) de 1 mg/kg de una mezcla de cetamina/rompun (relación de 4 a 3), y después se sitúan en una plataforma de ratas. El tamaño de campo de barrido es 6 x 1,9 cm, la resolución es 0,0254 x 0,0127 cm y la velocidad de barrido es 7,25 mm/sec. La imagen de barrido de la columna lumbar completase obtiene y se analiza. Se determina el área ósea (BA) y el contenido mineral óseo (BMC) y se calcula la densidad ósea (MBC dividida por BA) para la columna lumbar completa y cada una de las seis vértebras lumbares (LV1-6).

35 *Análisis histomorfométricos de huesos esponjosos metafiseales de tibias proximales:* Se extrae la tibia derecha en la autopsia, se disecciona sin el músculo y se corta en tres partes. La tibia proximal se fija en etanol al 70%, se deshidrata en concentraciones graduadas de etanol, se desengrasa en acetona, después se incrusta en metacrilato de metilo (Eastman Organic Chemicals, Rochester, NY). Se cortan secciones frontales de metáfisis de tibias proximales a 4 y 10 µm de espesor utilizando un microtomo Reichert - Jung Polycut S. Una sección de 4 µm y una de 10 µm de cada rata se utilizan para histomorfometría de huesos esponjosos. Se tifan las secciones de 4 µm con tinte tricromo de Masson modificado mientras las secciones de 10 µm permanecieron sin teñir.

45 Se utiliza un sistema de histomorfometría Bioquant OS/2 (R & M Biometrics, Inc., Nashville, TN) para las mediciones histomorfométricas estáticas y dinámicas de la espongiosa secundaria de las metáfisis proximales de las tibias entre 1,2 y 3,6 mm distal de la unión placa de crecimiento-epifiseal. Los primeros 1,2 mm de la región metafisal de las tibias se omite con el fin de restringir las mediciones a la espongiosa secundaria. Se utilizan las secciones de 4 µm para determinar índices relativos al volumen óseo, estructura ósea y resorción ósea, mientras que las secciones de 10 µm se usan para determinar los índices relativos a la formación ósea y rotación ósea.

### *I. Mediciones y cálculos relativos al volumen óseo trabecular y estructura*

1. Área metafisal total (TV, mm<sup>2</sup>): área metafisal entre 1,2 y 3,6 mm distal de la unión placa de crecimiento-epifiseal.
2. Área ósea trabecular (BV, mm<sup>2</sup>): área total de trabéculos dentro de TV.
3. Perímetro óseo trabecular (BS, mm): la longitud del perímetro total de los trabéculos.
4. Volumen óseo trabecular (BV/TV, %): BV/TV x 100.
5. Número óseo trabecular (abreviadamente TBN, n°/mm): 1,199/2 x BS/TV.
6. Espesor óseo trabecular (abreviadamente TBT, µm): (2000/1,199) x (BV/BS).
7. Separación ósea trabecular (abreviadamente TBS, µm): (2000 x 1,199) x (TV-BV).

# ES 2 267 133 T3

## II. *Mediciones y cálculos relativos a la resorción ósea*

1. Número osteoclástico (OCN, nº): número total de osteoclastos en el área total metafisal.
- 5 2. Perímetro osteoclástico (OCP, mm): longitud de perímetro trabecular cubierta por osteoclastos.
3. Número de osteoclastos/mm (OCN/mm, nº/mm): OCN/BS.
- 10 4. Porcentaje de perímetro osteoclástico (% de OCP, %): OCP/BS x 100.

## III. *Mediciones y cálculos relativos a la formación y rotación ósea*

1. Perímetro marcado una sola vez con calceína (SLS, mm): longitud total de perímetro trabecular marcado con un marcador de calceína.
- 15 2. Perímetro marcado dos veces con calceína (DSL, mm): longitud total de perímetro trabecular marcado con dos marcadores de calceína.
- 20 3. Anchura inter - marcada (abreviadamente ILW,  $\mu\text{m}$ ): distancia media entre dos marcadores de calceína.
4. Porcentaje de mineralización del perímetro (PMS, %): (SLS/2 + DLS)/BS x 100.
- 25 5. Velocidad de aposición mineral (abreviadamente MAR,  $\mu\text{m}/\text{día}$ ): ILW/intervalo de marcador.
6. Velocidad de formación ósea/superficie de ref. (BRF/BS,  $\mu\text{m}^2/\text{d}/\mu\text{m}$ ): (SLS/2 + DLS) x MAR/BS.
- 30 7. Velocidad de rotación ósea (BTR), (%/y): (SLS/2 + DLS) x MAR/BV x 100.

## 30 Estadísticas

Las estadísticas se calculan utilizando paquetes StatView 4.0 (Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA). El ensayo de análisis de la varianza (ANOVA) seguido de PLSD de Fisher se utilizan para comparar las diferencias entre grupos.

## 35 Uso de un agonista de receptor de prostaglandina en regeneración de riñón.

El papel de un agonista de protaglandinas en la regeneración renal se investiga mediante la capacidad de PEG<sub>2</sub> o un agonista de protaglandinas para inducir la expresión de la proteína morfogenética ósea 7 (BMP-7) en células 293S de tipo salvaje y en células 293S transfectadas con el receptor EP<sub>2</sub>.

Procedimientos: Se desarrollaron células 293S y 293S de EP<sub>2</sub> en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM, Gibco, BRL; Gaithersburg, MD). Un día antes del tratamiento con PGE<sub>2</sub> o un agonista de prostaglandinas, se sembraron las células a una densidad de  $1,5 \times 10^6$  células/placa de 10 cm. El día siguiente se lava una vez la monocapa celular con OptiMEM (Gibco, BRL; Gaithersburg, MD) seguido de la adición de 10 ml de OptiMEM/placa en presencia y ausencia de vehículo (DMSO), PGE<sub>2</sub>, ( $10^{-6}$  M) o un agonista de prostaglandinas ( $10^{-6}$  M). Las células se recogen y se extrae el ARN a las 8, 16 y 24 horas. Se lleva a cabo un análisis de transferencia Northern del ARN total (20 mg/banda) investigando las transferencias con sonda de BMP-7 marcada con <sup>32</sup>P. Las transferencias se normalizan para ARN cargando mediante hibridación con sonda de ARN ribosomal 18s marcado con <sup>32</sup>P. Se observó que tanto PEG<sub>2</sub> como el agonista de prostaglandinas inducen la expresión de BMP-7 en las células 293S de EP<sub>2</sub> de una manera dependiente del tiempo pero no en la línea celular parental. Dado el papel conocido de BMP-7 en la regeneración renal y la capacidad de un agonista de prostaglandinas de inducir la expresión de BMP-7 en células renales 293S en un momento y de manera específica del receptor indica un papel del agonista de prostaglandina en la regeneración renal.

55 La administración de los compuestos de esta invención puede ser mediante cualquier procedimiento que libere un compuesto de esta invención sistemáticamente y/o localmente (por ejemplo, en el sitio de la fractura ósea, osteotomía o cirugía ortopédica). Estos procedimientos incluyen vías oral, parenteral, intraduodenal, etc. Generalmente, los compuestos de esta invención se administran por vía oral, pero se pueden utilizar la administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, transdérmica, subcutánea, rectal o intramedular), por Ejemplo, cuando la administración es inadecuada para el objetivo o cuando el paciente es incapaz de ingerir el fármaco.

60 Los compuestos se utilizan para el tratamiento y promoción de curación de fracturas óseas y osteotomías mediante la aplicación local (por ejemplo, a los sitios de fracturas óseas de osteotomías) los compuestos de esta invención o composiciones de los mismos. Los compuestos de esta invención se aplican a las fracturas óseas u osteotomías, por ejemplo, bien mediante inyección del compuesto en un disolvente adecuado (por ejemplo, un disolvente oleoso tal como aceite de maní) a la placa de crecimiento del cartílago o, en casos de cirugía abierta, mediante aplicación local en dicho sitio de tales compuestos en un vehículo o diluyente adecuado tal como cera de huesos, polvo de huesos desmineralizados, cementos de huesos poliméricos, selladores de huesos, etc. Como alternativa, la aplicación local

## ES 2 267 133 T3

se puede llevar a cabo mediante la aplicación de una solución o dispersión del compuesto en un vehículo o diluyente adecuado en la superficie, o incorporándolo en implantes sólidos o semisólidos usados convencionalmente en la cirugía ortopédica, tal como malla de dacron, Gore-tex®, espuma de gel y hueso de kiel o prótesis.

5 Los compuestos de esta invención se pueden aplicar localmente en el sitio de la fractura u osteotomía en un vehículo o diluyente adecuado en combinación con uno o más de los agentes anabólicos o agentes anti-resortivos óseos descritos anteriormente.

10 Los dos compuestos diferentes de esta invención se pueden coadministrar simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden, o en una composición farmacéutica única que comprende un compuesto de fórmula I como se ha descrito anteriormente y se puede administrar un segundo compuesto como se ha descrito anteriormente en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15 Por ejemplo, el agente anabólico óseo se puede utilizar en esta invención solo o en combinación con un agente anti-resortivo durante tres meses a tres años, seguido de un agente anti-resortivo solo durante tres meses a tres años, con repetición opcional del ciclo de tratamiento completo. Como alternativa, por ejemplo, el agente anabólico óseo se puede utilizar solo o en combinación con un agente anti-resortivo durante tres meses a tres años, seguido de un agente anti-resortivo solo durante el resto de la vida del paciente. Por ejemplo, en un modo preferido de administración, un compuesto de fórmula I, o un profármaco del mismo o una sal farmacéutica de dicho compuesto o dicho profármaco como se ha descrito anteriormente se puede administrar una vez diariamente y un segundo compuesto como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, agonista/antagonista de estrógenos) se puede administrar diariamente en dosis únicas o múltiples. Como alternativa, por ejemplo, en otro modo preferido de administración los dos compuestos se pueden administrar secuencialmente en el que el compuesto de fórmula I como se ha descrito anteriormente se puede administrar una vez diariamente durante un período de tiempo suficiente para aumentar la masa ósea a un nivel 20 que está por encima del umbral de fractura ósea (World Health Organization Study "Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis (1994). Report of a World Health Organization Study Group. World Health Organization Technical Series 843") seguido de administración de un segundo compuesto, como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, agonista/antagonista de estrógenos), diariamente en dosis únicas o múltiples. Se prefiere que el primer compuesto como se ha descrito anteriormente se administre una vez diariamente 25 en una forma de administración rápida tal como administración oral.

30 En cualquier caso, la cantidad y programación de los compuestos administrados ciertamente, dependerá del sujeto que se está tratando, de la gravedad de la afección, de la manera de administración y del juicio del médico que prescribe. De este modo, debido a la variabilidad de un paciente a otro, las dosificaciones dadas más adelante son una directriz y el médico puede graduar la dosis del fármaco para llevar a cabo el tratamiento (por ejemplo, el aumento de masa ósea) que él considere adecuado para el paciente. Considerando el grado de tratamiento deseado, el médico debe balancear una diversidad de factores tales como nivel de partida de masa ósea, edad del paciente, presencia de enfermedad preexistente, así como la presencia de otras enfermedades (por ejemplo, enfermedad cardiovascular).

35 40 En general se utiliza una cantidad de un compuesto de esta invención que es suficiente para aumentar la masa ósea hasta un nivel que está por encima del umbral de fractura ósea (como se detalla en The World Health Organization Study citado anteriormente en esta memoria descriptiva).

45 En general una dosificación eficaz, descrita anteriormente, de los agentes anabólicos utilizados en esta invención se encuentra en el intervalo entre 0,001 y 100 mg/kg/día, preferiblemente 0,01 y 50 mg/kg/día.

Los siguientes párrafos proporcionan intervalos de dosificación preferidos de diversos agentes anti-resortivos.

50 La cantidad de agente anti-resortivo a utilizar se determina por su actividad como agente inhibidor de pérdida ósea. Esta actividad se determina por medio de la farmacocinética de un compuesto individual y su mínimo frente a la dosis eficaz máxima en inhibición de pérdida ósea utilizando un protocolo tal como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, Protocolo de agonistas/Antagonistas de estrógenos).

55 En general, una dosificación eficaz de un agente anti-resortivo está entre aproximadamente 0,001 mg/kg/día y aproximadamente 20 mg/kg/día.

En general, una dosificación eficaz de progestinas está entre aproximadamente 0,1 mg/kg/día y 10 mg por día; la dosis preferida está entre aproximadamente 0,25 y 5 mg por día.

60 En general, una dosificación eficaz de polifosfonatos se determina por su potencia como agente inhibidor de resorción ósea de ensayos convencionales.

Los intervalos de administración diaria de algunos fosfonatos están entre aproximadamente 0,001 mg/kg/día y aproximadamente 20 mg/kg/día.

65 En general una dosificación eficaz para el tratamiento de esta invención, por ejemplo, el tratamiento de resorción ósea de esta invención, para los agonistas/antagonistas de estrógenos de esta invención está en el intervalo entre aproximadamente 0,01 y 200 mg/kg/día, preferiblemente entre 0,5 y 100 mg/kg/día.

## ES 2 267 133 T3

En particular, una dosificación eficaz de droloxifeno está en el intervalo entre 0,1 y 40 mg/kg/día, preferiblemente entre 0,1 y 5 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz de raloxifeno está en el intervalo entre 0,1 y 100 mg/kg/día, preferiblemente entre 0,1 y 10 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz de tamoxifeno está en el intervalo entre 0,1 y 100 mg/kg/día, preferiblemente entre 0,1 y 5 mg/kg/día.

10 En particular una dosificación eficaz de

*cis*-6-(4-fluorofenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxy)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol;

(*-*)-*cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxy)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol;

15 *cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxy)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno)-2-ol;

*cis*-1-[6'-pirrolidinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

20 1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4"-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

*cis*-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxy)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno)-2-ol; y

25 1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina está en el intervalo entre 0,0001 y 100 mg/kg/día, preferiblemente entre 0,001 y 10 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz de 4-hidroxitamofen está en el intervalo entre 0,0001 y 100 mg/kg/día, preferiblemente entre 0,001 y 10 mg/kg/día.

30 Generalmente los compuestos de la presente invención se administran en forma de una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de esta invención junto un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. De este modo, los compuestos de esta invención se pueden administrar individualmente o juntos en cualquier forma de dosificación oral, parenteral, rectal, o transdérmica.

35 Para administración oral una composición farmacéutica puede tomar la forma de soluciones, suspensiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos y los similares. Los comprimidos que contienen diversos excipientes tales como citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato cálcico se emplean junto con agentes disgregantes tales como almidón y preferiblemente almidón de patata o de tapioca y ciertos silicatos complejos, junto con agentes aglutinantes tales como poli (pirrolidona de vinilo), sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, agentes lubricantes tales como esteárate de magnesio, lauril sulfato sódico y talco son a menudo muy útiles para propósitos de formación de comprimidos. Las composiciones sólidas de un tipo similar se emplean también como cargas en cápsulas blandas y duras de gelatina; los materiales preferidos en esta combinación también incluyen lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, los compuestos de esta invención se pueden combinar con diversos agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, 40 agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión, así como diluyentes como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones similares de los mismos.

45 Para propósitos de administración parenteral, se pueden emplear las soluciones en aceite de sésamo o cacahuete o en propilenglicol acuoso, así como soluciones acuosas estériles de las correspondientes sales hidrosolubles. Dichas soluciones acuosas se pueden taponar adecuadamente, si es necesario, y el diluyente líquido primero produjo solución isotónica con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas son especialmente adecuadas para propósitos de inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. A este respecto, los medios acuosos estériles empleados se obtienen todos fácilmente mediante técnicas estándar bien conocidas por los expertos en la técnica.

50 55 Para propósitos de administración transdérmica (por ejemplo, tópica), se preparan soluciones estériles diluidas, acuosas o parcialmente acuosas (usualmente en aproximadamente concentración de 0,1% a 5%), de otra manera similares a las soluciones parenterales anteriores.

60 Se conocen los procedimientos de preparación de diversas composiciones farmacéuticas con una cierta cantidad de ingrediente activo, o serán evidentes a la luz de esta descripción, para los expertos en la técnica. Para ejemplos de procedimientos para preparar composiciones farmacéuticas, véase *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easter, Pa., edición 15<sup>a</sup> (1975).

65 65 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden contener 0,1% - 95% de (de los) compuesto (s) de esta invención, preferiblemente 1% - 70%. En cualquier caso, la composición o formulación a administrar contendrá una cantidad de un (unos) compuesto (s) de esta invención en una cantidad eficaz para tratar la enfermedad/afección del sujeto que se está tratando, por ejemplo, un trastorno óseo.

# ES 2 267 133 T3

Aunque la presente invención tiene un aspecto que se refiere al aumento y mantenimiento de masa ósea mediante tratamiento con una combinación de ingredientes activos que se pueden administrar separadamente, la invención también se refiere a la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit comprende dos composiciones farmacéuticas separadas: un compuesto de fórmula I un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho profármaco y un segundo compuestos como se ha descrito anteriormente.

El kit comprende medios de recipientes para contener las composiciones separadas tal como un frasco dividido o un envase con láminas dividido. Típicamente el kit comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma de kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferiblemente en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral), se administran a diferentes intervalos de dosificación, o cuando el médico que prescribe la valoración de los compuestos individuales de la combinación.

Un ejemplo de dicho kit es el llamado blister. Los blister se conocen bien en la industria del envase y se utilizan ampliamente para el envasado de formas farmacéuticas de dosificación unitaria (comprimidos, cápsulas y similares).

Generalmente los envases blister consisten en una hoja de material relativamente rígido cubierto con una lámina de un material preferiblemente transparente. Durante el procedimiento de envasado se forman los huecos en la lámina de plástico. Los huecos tienen el tamaño y forma del comprimido o cápsula a envasar. A continuación, los comprimidos o cápsulas se colocan en los huecos y la hoja de material relativamente rígido se sella contra la lámina de plástico en la cara de la lámina que es opuesta a la dirección en la que se ha formado el hueco. Como resultado, los comprimidos o cápsulas se sellan en los huecos entre la lámina de plástico y la hoja. Preferiblemente la resistencia de las hojas es tal que los comprimidos o cápsulas se pueden extraer del blister mediante la aplicación manual de una presión en los huecos en los que se forma una abertura en la hoja en el lugar del hueco. Entonces el comprimido o cápsula se puede extraer mediante dicha abertura.

Se puede desear proporcionar un recordatorio en el kit, por ejemplo, en forma de números próximos a los comprimidos o cápsulas en los que los números corresponden con los días del régimen cuya forma de dosificación así especificada se debe ingerir. Otro ejemplo de dicho recordatorio es un calendario impreso en la cartulina, por ejemplo como sigue "Primera semana, lunes, martes,... etc... segunda semana, lunes, martes,... " etc. Otras variaciones de recordatorios serán fácilmente evidentes. Una "dosis diaria" puede ser un comprimido o cápsula o diversos comprimidos o cápsulas a tomar en un día establecido. También, una dosis diaria de un compuesto de fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho profármaco puede consistir en un comprimido o cápsula mientras una dosis diaria del segundo compuesto puede consistir en varios comprimidos o cápsulas y viceversa. El recordatorio debe reflejar esto.

En otra realización específica de la invención, se proporciona un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias de una vez en el orden pretendido de su uso. Preferiblemente, se equipa el dispensador con un recordatorio, de manera que además facilite cumplimiento del régimen. Un ejemplo de dicho recordatorio es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se han dispensado. Otro ejemplo de dicho recordatorio es una memoria de microchip con batería acoplado a una lectura de cristal líquido o a una señal recordatoria audible que, por ejemplo, lee en voz alta la fecha en la que se ha tomado la última dosis diaria y/o recuerda a uno cuando se debe tomar la dosis siguiente.

Los compuestos de esta invención bien solos o en combinación con cada otro de los compuestos generalmente se administrarán en una formulación conveniente. Los siguientes ejemplos de formulaciones son solamente ilustrativos y no tienen la intención de limitar el alcance de la presente invención.

En las formulaciones que siguen, "ingrediente activo" quiere decir un compuesto o compuestos de esta invención.

## 50 Formulación 1

### *cápsulas de gelatina*

Cápsulas duras de gelatina se preparan utilizando lo siguiente:

55 Ingrediente	Cantidad (mg/cápsula)
Ingrediente activo	0,25 - 100
Almidón, NF	0 - 650
Polvo suelto de almidón	0 - 50
Fluido de silicona 350 centistokes (cm/segundo al cuadrado)	0 - 15

# ES 2 267 133 T3

Una formulación de comprimidos se prepara utilizando los ingredientes siguientes:

## Formulación 2

### 5 Comprimidos

	Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
10	Ingrediente activo	0,25 - 100
	Celulosa microcristalina	200 - 650
	Dióxido de silicio, pirógeno	10 - 650
	Ácido esteárico	5 - 15

15 Los componentes se mezclan y se comprimen para formar comprimidos. Como alternativa, los comprimidos conteniendo cada uno 0,25-100 mg de ingredientes activos se preparan como sigue:

## Formulación 3

### 20 Comprimidos

	Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
25	Ingrediente activo	0,25 - 1000
	Almidón	45
	Celulosa microcristalina	35
30	Poli (pirrolidona de vinilo) (en forma de solución al 10% en agua)	4
	Carboximetilcelulosa de sodio	4,5
	Esterato de magnesio	0,5
35	Talco	1

35 Los ingredientes activos, almidón, y celulosa se pasan a través de un tamiz de malla N° 45 de Estados Unidos y se mezclan completamente. Se mezcla la solución de poli (pirrolidona de vinilo) con los polvos resultantes que se pasan después a través de un tamiz de malla N° 14 de Estados Unidos. Los gránulos así producidos se secan a 50°C - 60°C y se pasan a través de un tamiz de malla N° 18 de Estados Unidos. La carboximetil de sodio, almidón, estearato de magnesio y talco, previamente pasados a través de un tamiz N° 60 de Estados Unidos se añaden después a los gránulos que, después de mezclar, se comprimen en una máquina de comprimidos para formar comprimidos.

40 Las suspensiones que contiene cada una 0,25-100 mg de medicamento por 5 ml se fabrican como sigue:

## 45 Formulación 4

### Suspensiones

	Ingrediente	Cantidad (mg/5 ml)
50	Ingrediente activo	0,25 - 100 mg
	Carboximetilcelulosa de sodio	50 mg
55	Jarabe	1,25 mg
	Solución de ácido benzoico	0,10 ml
	Aromatizante	c. s.
	Colorante	c. s.
60	Agua purificada hasta	5 ml

60 El ingrediente activo se pasa a través de un tamiz de malla N° 45 de Estados Unidos y se mezcla con la carboximetilcelulosa de sodio y jarabe para formar una pasta suave. La solución de ácido benzoico, aromatizante y colorante se diluye con algo del agua y se añaden con agitación. Despues se añade suficiente agua para producir el volumen requerido.

# ES 2 267 133 T3

Una solución de aerosol se prepara conteniendo los siguientes ingredientes:

## Formulación 5

### 5 Aerosol

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Ingrediente activo	0,25
Etanol	25,75
Propulsor 22 (clorodifluorometano)	70,00

15 El ingrediente activo se mezcla con etanol y la mezcla se añade a una porción del propulsor 22, se enfriá hasta 30°C y se transfiere hasta un dispositivo de llenado. Después la cantidad requerida se introduce en un recipiente de acero inoxidable y se diluye con el resto del propulsor. Después las unidades de válvula se ajustan al recipiente.

Los supositorios se preparan como sigue:

## 20 Formulación 6

### Supositorios

Ingrediente	Cantidad (mg/supositorio)
Ingrediente activo	250
Glicéridos de ácidos grasos saturados	2000

30 El ingrediente activo se pasa a través de un tamiz de malla N° 60 de Estados Unidos y se suspende en los glicéridos de ácidos grasos saturados previamente fundidos utilizando el mínimo calor necesario. Después la mezcla se vierte en un molde de supositorios de 2 g de capacidad nominal y se deja enfriar.

35 Una formulación intravenosa se prepara como sigue:

## Formulación 7

### Solución intravenosa

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente activo	20 mg
Solución salina isotónica	1000 ml

40 La solución de los ingredientes anteriores se administra por vía intravenosa a un paciente a una velocidad de aproximadamente 1 ml por minuto.

50 El ingrediente activo anterior puede ser también una combinación de agentes.

## Procedimientos experimentales generales

55 Se registraron los espectros de RMN en un Varian XL-300 (Varian Co., Palo Alto, California), un espectrómetro Bruker AM-300 a aproximadamente 23°C a 300 MHz para núcleos de protón y 75,4 MHz para carbono (Bruker Co., Billerica, Massachusetts) o un Varian Unity 400 a 400 para núcleos de protones. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón campo abajo de trimetilsilano. Las formas de pico se designan como sigue: s, singlete, d, doblete, t, triplete, q, cuartete; m, multiplete; sa = singlete ancho. Las resonancias designadas como intercambiables no aparecieron en un experimento de RMN separado donde la muestra se agitó con varias gotas de D<sub>2</sub>O en el mismo di 60 separado donde la muestra se agitó en solvente. Los espectros de masas de ionización química a presión atmosférica (APCI) se obtuvieron en un espectrómetro Fisons Platform II. Los espectros de masas de ionización química se obtuvo en un instrumento Hewlett - Packard 5989 (Hewlett - Packard Co., Palo Alto, California) (ionización de amoníaco, PBMS). Cuando se describe la intensidad de iones que contienen cloro o bromo se observó la relación de intensidad esperada (aproximadamente 3:1 para iones que contienen <sup>35</sup>Cl/<sup>37</sup>Cl) y 1:1 para iones que contienen <sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br) y se proporciona 65 la intensidad del ión de masa inferior solamente.

## ES 2 267 133 T3

Se realizó la cromatografía en columna o bien con gel de sílice Baker ( $40\text{ }\mu\text{m}$ ) (J. T. Baker, Phillipsburg, N. J.) o gel de sílice 60 (E. M. Sciences, Gibbstown, N. J.) en columnas de vidrio en presión baja de nitrógeno. La cromatografía radial se realizó usando un Chromatotron (modelo 7924T, Harrison Research). Salvo que se especifique otra cosa, los reactivos se usaron según se obtenían de las fuentes comerciales. Dimetilformamida, 2-propanol, tetrahidrofurano y diclorometano usados como disolventes de reacción, eran de calidad anhidra suministrados por Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wisconsin). Los microanálisis se realizaron por Schwarzkopf Microanalytical Laboratory, Woodside, NY. Los términos “concentrado” y “coevaporado” se refieren a la retirada del disolvente a una presión de aspiración de agua en un evaporador rotatorio con una temperatura de baño inferior a  $45^\circ\text{C}$ . Las reacciones realizadas a “ $0\text{-}20^\circ\text{C}$ ” ó “ $0\text{-}25^\circ\text{C}$ ” se llevaron a cabo con enfriamiento inicial del recipiente en un baño de hielo aislado que se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante varias horas. La abreviatura “min” y “h” representan “minutos” y “horas” respectivamente.

### Ejemplo 1

#### 15 Ácido 7-[(4-butilbencil)-metanosulfonil-amino]heptanoico

##### Etapa A

###### Alquilación

20 *7-[(4-butilbencil)-metanosulfonil-amino]heptanoato de etilo*: Una solución de etil-7-metanosulfonil-amino-heptanoato (250 mg, 1,0 mmoles) en DMF se añadió gota a gota a NaH (48 mg, 1,19 mmoles, 60% en aceite) en DMF a  $0^\circ\text{C}$ . Después de agitar durante 45 minutos a temperatura ambiente, se añadió gota a gota 1-bromometil-4-butil-benceno (271 mg, 1,19 mmoles). La reacción se agitó durante 2 horas y se retiró el DMF a vacío. El residuo se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la solución orgánica se lavó secuencialmente con HCl 1 N (1 x), agua (2 x), y salmuera (1 x). La solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía radial (EtOAc al 15%/hexanos a EtOAc al 40%/hexanos) produciendo el compuesto del título de la etapa A (379 mg). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7,12-7,30 (m, 4H), 4,35 (s, 2H), 4,12 (c, 2H), 3,10-3,19 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 2,25 (t, 2H), 1,46-1,62 (m, 7H), 1,18-1,39 (m, 6H), 0,92 (t, 3H); EM 415 (M + 18).

##### 30 Etapa B

###### Hidrólisis de éster

35 Ácido 7-[(4-butilbencil)-metanosulfonil-amino]heptanoico. A una solución del compuesto del título de la etapa A (379 mg, 0,95 mmoles) en MeOH (6 ml) se añadió NaOH (1,0 ml, 5 N). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se acidificó con HCl acuoso (1 N). Se retiró el MeOH a vacío y el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavó la solución orgánica secuencialmente con HCl (1N, 1 x), agua (2 x), y salmuera (1 x). La solución orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía radial (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a MeOH al 6%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionando el compuesto del título (356 mg). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7,30-7,12 (m, 4H), 4,35 (s, 2H), 3,10-3,19 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 2,31 (t, 2H), 1,48-1,65 (m, 7H), 1,20-1,40 (m, 6H), 0,97 (t, 3H); EM 387 (M + 18).

### Ejemplos 2-44

45 Los ejemplos 2-44 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados usando los procedimientos descritos en los Esquemas 1 y 2 y de una manera análoga al ejemplo 1 con variaciones en temperatura y tiempo de reacción en la etapa A como se ha indicado.

##### 50 Ejemplo 2

#### Ácido (3-[(4-butilbencil)-metanosulfonilamino]metil)feni)acético

55 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7,32-7,14 (m, 5H), 4,32 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 0,93 (t, 3H); EM 388 (M +).

##### Ejemplo 3

###### (Ejemplo de referencia)

#### 60 Ácido 7-[(2-(3,5-diclorofenoxy)etil)metanosulfonil-amino]heptanoico

65 Etapa A: Tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7,00 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,37 (t, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,39 (m, 4H); EM 412 (M +).

# ES 2 267 133 T3

Ejemplo 4

(Ejemplo de referencia)

5      *Ácido 4-(2-[3-(3,5-diclorofenil)alil]metanosulfonil-amino)etil)benzoico*

1H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,02 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,39 (d, 1H), 6,08 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,78 (s, 3H).

10     Ejemplo 5

Ácido 7-[metanosulfonil-(4-trifluorometil-bencil)-amino]heptanoico

15     1H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,60 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,16 (t, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,29 (t, 2H), 1,40-1,61 (m, 4H), 1,13-1,33 (m, 4H).

Ejemplo 6

20     (Ejemplo de referencia)

Ácido trans-7-[metanosulfonil-(3-fenil-alil)amino]heptanoico

Etapa A: Tiempo de reacción de 24 horas a 90°C. 1H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,2-7,4 (m, 5H), 6,59 (d, 1H), 6,12-6,21 (m, 1H), 4,0 (d, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,32 (t, 2H), 1,55-1,70 (m, 4H), 1,27-1,40 (m, 4H); EM 338,1 (M - 1).

25     Ejemplo 7

(Ejemplo de referencia)

30     Ácido trans-(4-[3-(3,5-diclorofenil)alil]metanosulfonilamino)butoxi)acético

Etapa A: Tiempo de reacción de 2 horas a 100°C. 1H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,37 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 6,42-6,52 (m, 1H), 6,15-6,28 (m, 1H), 3,96 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,55-1,72 (m, 4H); EM 411,5 (M + 1).

Ejemplo 8

40     Ácido 7-[[4-(1-hidroxihexil)bencil]metanosulfonil-amino]heptanoico

Etapa A: Tiempo de reacción de 24 horas a 90°C. P. de F. 68-70°C; H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,20-7,38 (m, 4H), 4,62-4,66 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,10-3,18 (m, 2H), 2,94 (s, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,17-2,39 (m, 3H), 1,10-1,83 (m, 16H), 0,80-0,90 (m, 3H).

45     Ejemplo 9

(Ejemplo de referencia)

50     Ácido 7-[metanosulfonil-(2'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-amino]-heptanoico

Etapa A: Tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente. 1H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,75-7,23 (m, 8H), 4,46 (s, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,34 (t, 2H), 1,57 (m, 4H), 1,28 (m, 4H).

55     Ejemplo 10

(Ejemplo de referencia)

Ácido 7-[(2',6'-diclorobifenil-4-ilmetil)metanosulfonil-amino]-heptanoico

60     Etapa A: Tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente. 1H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,60-7,20 (m, 7H), 4,41 (s, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,30 (t, 2H), 1,56 (m, 4H), 1,27 (m, 4H); EM 458 (M +).

# ES 2 267 133 T3

Ejemplo 11

(Ejemplo de referencia)

5        *Ácido 7-[metanosulfonil-(2-fenoxy-etil)amino]-heptanoico*

10       $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,25-7,36 (m, 2H), 6,85-7,03 (m, 3H), 4,11 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,34 (t, 2H), 1,72-1,54 (m, 4H), 1,45-1,25 (m, 4H).

15      Ejemplo 12

(Ejemplo de referencia)

15      *Sal clorhidrato del ácido 7-[metilsulfonil][[4-(2-piridinil)fenil]metil]amino]-heptanoico*

20      Etapa A: Tiempo de reacción de 45 minutos a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,72 (s a, 1H), 7,64-7,95 (m, 4H), 7,48 (d, 2H), 7,21-7,32 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,15-2,35 (m, 2H), 1,40-1,60 (m, 4H), 1,08-1,30 (m, 4H).

25      Ejemplo 13

(Ejemplo de referencia)

25      *Ácido 7-[metanosulfonil-(5-fenil-pentil)amino]-heptanoico*

30      Etapa A: Tiempo de reacción de 2 horas a temperatura ambiente y 18 horas a 70°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,28-7,14 (m, 5H), 3,12 (m, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 2,34 (t, 2H), 1,62 (m, 8H), 1,32 (m, 6H).

35      Ejemplo 14

(Ejemplo de referencia)

35      *Ácido 7-[[2-(2,4-diclorofenoxy)etil]metanosulfonil-amino]-heptanoico*

40      Etapa A: Tiempo de reacción de 20 horas a 65°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,33 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,31 (t, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,31 (m, 2H), 1,61 (m, 4H), 1,33 (m, 4H).

45      Ejemplo 15

(Ejemplo de referencia)

45      *Ácido trans-[3-([3-(3,5-diclorofenil)alil]metanosulfonil-amino)metil]-fenil]acético*

50       $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,32-7,13 (m, 7H), 6,33 (d, 1H), 6,09 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,91 (d, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,89 (s, 3H).

55      Ejemplo 16

(Ejemplo de referencia)

55      *Ácido 7-[[3-(3,5-diclorofenil)-propil]metanosulfonil-amino]-heptanoico*

60      Etapa A: Tiempo de reacción de 72 horas a 60°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,25 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,81 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 2,34 (t, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,32 (m, 4H).

65      Ejemplo 17

(Ejemplo de referencia)

65      *Ácido [3-([3-(3-clorofenil)propil]metanosulfonil-amino)metil]fenil]acético*

70      Etapa A: Tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,31-6,91 (m, 8H), 4,34 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,49 (t, 2H), 1,78 (m, 2H); EM 413 (M + 18).

# ES 2 267 133 T3

Ejemplo 18

(Ejemplo de referencia)

5      *Ácido 7-[(2-indan-2-il-etyl)metanosulfonil-amino]-heptanoico*

Etapa A: Tiempo de reacción de 4 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,13 (m, 4H), 3,24 (t, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,35 (t, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,37 (m, 4H).

10     Ejemplo 19

(Ejemplo de referencia)

15     *Ácido 7-[metanosulfonil-(4-fenilbutil)-amino]-heptanoico*

Etapa A: Tiempo de reacción de 72 horas a 60°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,26 (m, 2H), 7,16 (m, 3H), 3,16 (t, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 2,34 (t, 2H), 1,70-1,51 (m, 8H), 1,32 (m, 4H).

20     Ejemplo 20

(Ejemplo de referencia)

25     *Ácido [3-({[2-(3,5-diclorofenoxy)ethyl]metanosulfonil-amino}-metil)-fenil]-acético*

Etapa A: Tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,27 (m, 5H), 4,48 (s, 2H), 3,97 (t, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,57 (t, 2H), 2,92 (s, 3H).

Ejemplo 21

30     (Ejemplo de referencia)

35     *Ácido [4-(4-{[3-(3-clorofenil)-propil]metanosulfonil-amino}-fenil]-butírico*

Etapa A: Tiempo de reacción de 1 hora a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,32-6,97 (m, 8H), 3,67 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,68 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,77 (m, 2H).

Ejemplo 22

40     (Ejemplo de referencia)

45     *Ácido [2-(2-{[3-(3-clorofenil)-propil]metanosulfonil-amino}-etil)-fenoxy]-acético*

Etapa A: Tiempo de reacción de 1 hora a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,29-6,71 (m, 8H), 4,64 (s, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,58 (t, 2H), 1,89 (m, 2H).

Ejemplo 23

50     (Ejemplo de referencia)

55     *Ácido [3-({metanosulfonil-[3-(3-trifluorometil-fenil)propil]amino}-metil)-fenil]acéticoamino}-etil)-fenoxy]-acético*

Etapa A: Tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,42-7,21 (m, 4H), 4,34 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,56 (t, 2H), 1,79 (m, 2H); EM 447 (M + 18).

Ejemplo 24

60     (Ejemplo de referencia)

65     *Ácido {4-[(4-butilbencil)-metanosulfonil-amino]-butoxi}-acético*

Etapa A: Tiempo de reacción de 2 horas a 100°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,23 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 1,57 (m, 6H), 1,32 (m, 2H), 0,91 (t, 3H); EM 370 (M - 1).

# ES 2 267 133 T3

Ejemplo 25

(Ejemplo de referencia)

5      *Ácido 5-{[3-(3-cloro-fenil)-propil]metanosulfonil-amino}-propil-tiofeno-2-carboxílico*

Etapa A: Tiempo de reacción de 5 horas a 100°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,71 (m, 1H), 7,24-7,15 (m, 3H), 7,03 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 3,19 (m, 4H), 2,89 (t, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,61 (t, 2H), 1,94 (m, 4H).

10     Ejemplo 26

*Ácido 7-{[5-(1-hidroxi-hexil)-tiofen-2-ilmetil]metanosulfonil-amino}-heptanoico*

15      $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,87 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,86 (t, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,33 (t, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,22-1,68 (m, 14H), 0,82-0,92 (m, 3H).

Ejemplo 27

20     *Ácido 5-{3-[(butilbencil)-metanosulfonil-amino]-propil}-tiofeno-2-carboxílico*

Etapa A: Tiempo de reacción de 4 horas a 100°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,65 (s, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,68 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,81 (m, 5H), 2,81 (m, 5H), 2,59 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 0,91 (m, 3H); EM 408 (M - 1).

25     Ejemplo 28

(Ejemplo de referencia)

30     *Ácido trans-7-{[3-(3,5-difluorofenil)-alil]metanosulfonil-amino}-heptanoico*

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,87 (m, 2H), 6,70 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,14-6,25 (m, 1H), 3,98 (d, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,32 (t, 2H), 1,61 (m, 4H), 1,35 (m, 4H).

35     Ejemplo 29

(Ejemplo de referencia)

40     *Ácido 7-{[3-(3-cloro-fenil)-propil]metanosulfonil-amino}-heptanoico*

Etapa A: Tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,04-7,30 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,62 (t, 2H), 2,35 (t, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,50-1,67 (m, 4H), 1,25-1,40 (m, 4H).

45     Ejemplo 30

(Ejemplo de referencia)

50     *Ácido trans-5-{[3-(3,5-diclorofenil)-alil]metanosulfonil-amino}-propil-tiofeno-2-carboxílico*

Etapa A: Tiempo de reacción de 4 horas a 100°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,15 - 7,46 (m, 4H), 6,79 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,35 (m, 1H), 3,99 (d, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,91 (m, 5H), 1,99 (m, 2H); EM 447,7 (M - 1).

Ejemplo 31

55     (Ejemplo de referencia)

*Ácido 7-{(4-isobutilbencil)-metanosulfonil-amino}-heptanoico*

60     Etapa A: Tiempo de reacción de 72 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,24 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,45 (d, 2H), 2,30 (t, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,45-1,62 (m, 4H), 1,16-1,62 (m, 4H), 1,16-1,32 (m, 4H), 0,90 (d, 6H).

# ES 2 267 133 T3

Ejemplo 32

(Ejemplo de referencia)

5      *Ácido 7-{{3-(2-cloro-fenil)-propil}metanosulfonil-amino}-heptanoico*

Etapa A: Tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,10-7,39 (m, 4H), 3,22 (t, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 2,35 (t, 2H), 1,86-2,00 (m, 2H), 1,52-1,70 (m, 4H), 1,28-1,45 (m, 4H); EM 376 (M + 1).

10     Ejemplo 33

(Ejemplo de referencia)

15     *Ácido 7-[(2'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-metanosulfonil-amino]-heptanoico*

Etapa A: Tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,21-7,50 (m, 8H), 4,44 (s, 2H), 3,15-3,26 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,27-2,38 (m, 2H), 1,48-1,68 (m, 5H), 1,20-1,38 (m, 4H).

20     Ejemplo 34

(Ejemplo de referencia)

25     *Ácido 7-[(4-bencil-bencil)-metanosulfonil-amino]-heptanoico*

Etapa A: Tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,13-7,30 (m, 9H), 4,32 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,30 (t, 2H), 2,45-2,60 (m, 4H), 1,16-1,32 (m, 4H).

30     Ejemplo 35

(Ejemplo de referencia)

35     *Ácido [3-({[3-(3,5-dicloro-fenil)-alil}metanosulfonil-amino}-metil)-fenoxi]-acético*

Etapa A: Tiempo de reacción de 4 horas a 100°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,30 - 7,22 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 6,98-6,82 (m, 3H), 6,34 (d, 1H), 6,09 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,93 (d, 2H), 2,89 (s, 3H); EM 443,8 (M - 1).

40     Ejemplo 36

(Ejemplo de referencia)

45     *Ácido (4-{{(4-butil-bencil)-metanosulfonil-amino}-metil}-fenoxi)-acético*

Etapa A: Tiempo de reacción de 4 horas a 100°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,29 - 7,13 (m, 5H), 6,98-6,82 (m, 3H), 4,65 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,58 (t, 2H), 1,57 (M, 2H), 1,33 (m, 2H), 0,91 (t, 3H); EM 405 (M +).

50     Ejemplo 37

(Ejemplo de referencia)

55     *Ácido 3-(2-{{2-(3,5-dicloro-fenoxi)etil}metanosulfonil-amino}-etoxi)-benzoico*

Etapa A: Tiempo de reacción de 4 horas a 100°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7,60 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,20 (m, 4H), 3,73 (m, 4H), 3,01 (s, 3H); EM 447,8 (M - 1).

60     Ejemplo 38

(Ejemplo de referencia)

65     *Ácido 7-{{2-(3-cloro-fenoxi)-etil}metanosulfonil-amino}-heptanoico*

Etapa A: Tiempo de reacción de 24 horas a 65°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,19 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,33 (t, 2H), 1,63 (m, 4H), 1,35 (m, 4H); EM 395 (M + 18).

# ES 2 267 133 T3

Ejemplo 39

(Ejemplo de referencia)

5      *Ácido 7-[(2'-ciano-bifenil-4-ilmetil)-metanosulfonil-amino]-heptanoico*

Etapa A: Tiempo de reacción de 6 horas a 90°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,75 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,40-7,60 (m, 6H), 4,20 (s, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,25 (t, 2H), 1,55 (m, 4H), 1,25 (m, 4H); EM 414 (M + 1).

10     Ejemplo 40

(Ejemplo de referencia)

15     *Ácido 5-(3-{{[2-(3,5-dimetilfenoxi)-etil]metanosulfonil-amino}-propil}tiofeno-2-carboxílico*

Etapa A: Tiempo de reacción de 72 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,69 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,46 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,92 (m, 5H), 2,27 (s, 6H), 2,07 (m, 2H); EM 411 (M +).

20     Ejemplo 41

(Ejemplo de referencia)

25     *Ácido 5-(3-{{[2-(3,5-dimetoxi-fenoxi)-etil]metanosulfonil-amino}-propil}tiofeno-2-carboxílico*

Etapa A: Tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,69 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,09 (m, 1H), 6,01 (m, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,74 (s, 6H), 3,61 (t, 2H), 3,34 (t, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,07 (m, 2H); EM 444 (M + 1).

30     Ejemplo 42

(Ejemplo de referencia)

35     *Ácido 5-(3-{{[2-(3,5-dicloro-fenoxi)-etil]metanosulfonil-amino}-propil}tiofeno-2-carboxílico*

Etapa A: Tiempo de reacción de 5 horas a 100°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,70 (d, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,22 (d, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,33 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,06 (m, 2H); EM 452 (M + 1).

40     Ejemplo 43

(Ejemplo de referencia)

45     *Ácido [3-({[3-(3-cloro-fenil)-propil]metanosulfonil-amino}-metil}fenoxi]-acético*

Etapa A: Tiempo de reacción de 5 horas a 100°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,30-6,85 (m, 8H), 4,66 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,49 (t, 2H), 1,76 (m, 2H); EM 412 (M +).

50     Ejemplo 44

(Ejemplo de referencia)

55     *Ácido [3-({[2-(3,5-dicloro-fenoxi)-etil]metanosulfonil-amino}-metil}fenoxi]-acético*

Etapa A: Tiempo de reacción de 5 horas a 100°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7,24 (t, 1H), 6,98 (m, 3H), 6,84 (m, 1H), 6,78 (d, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,99 (t, 2H), 3,57 (t, 2H), 2,98 (s, 3H); EM 448 (M +).

60

65

# ES 2 267 133 T3

## Ejemplo 45

(Ejemplo de referencia)

### 5 Ácido trans-7-{[3-(3-hidroxi-fenil)alil]metanosulfonil-amino}-heptanoico

Etapa A

10 Acoplamiento de Heck

Trans-etil-7-{[3-(3-hidroxi-fenil)-alil]metanosulfonil-amino}-heptanoato

A una solución del éster etílico del ácido 7-(alil-metanosulfonil-amino)-heptanoico (250 mg, 0,86 mmoles), 1-acetoxi-3-yodo-benceno (225 mg, 0,86 mmoles), y trietilamina (139 ml, 1 mmol) en DMF (3 ml) se añadió acetato de paladio (25 mg). La reacción se calentó hasta 80°C en nitrógeno durante 24 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron tiosulfato sódico acuoso y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La solución acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x) y salmuera (1 x). La solución orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía radial (hexanos a EtOAc al 25%/hexanos) produciendo el compuesto del título de la etapa A (95 mg). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 6,88-7,34 (m, 4H), 6,53-6,60 (m, 1H), 6,13-6,20 (m, 1H), 4,10 (c, 2H), 3,95 (d, 2H), 3,17-3,21 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,24-2,31 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,56-1,62 (m, 4H), 1,27-1,33 (m, 4H), 1,23 (t, 3H).

Etapa B

25 Hidrólisis de éster

Ácido Trans-7-{[3-(3-hidroxi-fenil)-alil]metanosulfonil-amino}-heptanoico

De una manera análoga al procedimiento descrito en la etapa B del ejemplo 1, el compuesto del título de la etapa A se hidrolizó proporcionando el compuesto del título (53 mg). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,14-7,25 (m, 1H), 6,81-6,89 (m, 2H), 6,74-6,77 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,08-6,15 (m, 1H), 3,95 (d, 2H), 3,16-3,20 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,26-2,33 (m, 2H), 1,50-1,65 (m, 4H), 1,20-1,38 (m, 4H); EM 353,9 (M - 1).

## 35 Ejemplos 46-50

Los ejemplos 46-50 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados de una manera análoga al ejemplo 45.

## 40 Ejemplo 46

(Ejemplo de referencia)

Ácido trans-7-{[3-(2-hidroxifenil)alil]-metanosulfonil-amino}-heptanoico

45 <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 6,49 (d, 1H), 6,12 (m, 1H), 3,94 (d, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,31 (t, 2H), 1,58 (m, 4H), 1,32 (m, 4H); EM 353,9 (M - 1).

## 50 Ejemplo 47

(Ejemplo de referencia)

Ácido trans-7-{[3-(2-hidroximetil-fenil)alil]-metanosulfonil-amino}-heptanoico

55 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,19-7,41 (m, 4H), 6,58 (d, 1H), 6,13-6,25 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,92-4,02 (m, 2H), 3,15-3,25 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,29 (t, 2H), 1,52 - 1,68 (m, 4H), 1,18-1,39 (m, 4H); EM 368 (M - 1).

## 60 Ejemplo 48

(Ejemplo de referencia)

Ácido trans-7-{[3-(3,5-dicloro-fenil)alil]-metanosulfonil-amino}-heptanoico

65 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,25 (m, 3H), 4,80 (d, 1H), 6,15-6,28 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 1,48-1,72 (m, 4H), 1,19-1,42 (m, 4H).

# ES 2 267 133 T3

Ejemplo 49

(Ejemplo de referencia)

5      *Ácido trans-7-{[3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)alil]-metanosulfonil-amino}-heptanoico*

10      $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,77 (m, 3H), 6,66 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 4,02 (d, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,33 (t, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,35 (m, 4H).

15     Ejemplo 50

(Ejemplo de referencia)

15     *Ácido trans-7-[metanosulfonil-(4-fenil-but-3-enil)-amino]-heptanoico*

20      $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,23 (m, 5H), 6,45 (d, 1H), 6,13 (m, 1H), 3,31 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,52 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,35 (m, 4H); EM 353 (M +).

25     Ejemplo 51

(Ejemplo de referencia)

25     *Ácido trans-7-{[3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)propil]-metanosulfonil-amino}-heptanoico*

## 25     *Hidrogenación*

30     Una solución del ácido trans-7-{[3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-alil][-metanosulfonil-amino]-heptanoico (210 mg, 0,44 mmoles) en MeOH (10 ml) se añadió a Pd al 10%/carbono (200 mg). La mezcla se colocó en un hidrogenador Parr a 50 psi (344,74 kPa) y se hidrogenó durante 20 horas. La reacción se filtró a través de Celita con la ayuda de MeOH y el disolvente se retiró a vacío. La purificación mediante cromatografía radial (placa rotatoria de 2 mm, 20:80:0,1 v/v/v EtOAc/hexanos/AcOH) proporcionó el compuesto del título (190 mg).  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,69 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,81 (m, 5H), 2,28 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,32 (m, 4H); EM 495 (M + 18).

35     Ejemplos 52-54

40     Los ejemplos 52-54 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados de una manera análoga al ejemplo 51.

45     Ejemplo 52

(Ejemplo de referencia)

45     *Ácido 7-[metanosulfonil-(3-fenil-propil)-amino]-heptanoico*

50      $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,10-7,30 (m, 5H), 3,18 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 2,34 (t, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,48-2,72 (m, 4H), 1,09-1,42 (m, 4H).

55     Ejemplo 53

(Ejemplo de referencia)

55     *Ácido 7-[metanosulfonil-(3-m-tolil-propil)amino]-heptanoico*

60      $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,94-7,21 (m, 4H), 3,18 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 2,34 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,85-2,97 (m, 2H), 2,50-2,68 (m, 5H) (m, 5H), 1,23-1,40 (m, 5H).

65     Ejemplo 54

(Ejemplo de referencia)

65     *Ácido 7-{[3-(3,5-difluoro-fenil)-propil]-metanosulfonil-amino}-heptanoico*

70      $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,60-6,78 (m, 3H), 3,12 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,64 (t, 2H), 2,37 (t, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,50-1,70 (m, 4H), 1,18-1,42 (m, 4H).

## Ejemplo 55

(Ejemplo de referencia)

5 *Ácido 7-{{4-(1-hidroxi-3-fenil-propil)-bencil]metanosulfonil-amino}-heptanoico*

## Etapa A

10 *Reacción de Grignard**Etil-7-{{4-(1-hidroxi-3-fenil-propil)-bencil]metanosulfonil-amino}-heptanoato}*

Una solución de 7-[(4-formil-bencil)-metanosulfonil-amino]heptanoato de etilo (200 mg, 0,54 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,5 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota cloruro de fenetilmagnesio (0,6 ml, 1M en THF, 0,6 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadieron agua y HCl (1N) y la solución acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La solución orgánica se lavó con agua (1 x) seguido de salmuera (1 x), se secó sobre  $\text{MeSO}_4$ , se filtró, y se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10%/Hex a EtOAc al 40%/hex) produciendo el compuesto del título de la etapa A (40 mg).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,95 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,13-7,40 (m, 7H), 4,65-4,73 (m, 1H), 4,32-4,46 (m, 2H), 4,11 (c, 2H), 3,25-3,35 (m, 1H), 3,00-3,22 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,60-2,81 (m, 1H), 1,96-2,34 (m, 4H), 1,15-1,70 (m, 12H); EM 493 (M + 18).

## Etapa B

25 *Hidrólisis de éster**Ácido 7-{{4-(1-hidroxi-3-fenil-propil)-bencil]-metanosulfonil-amino}-heptanoico*

De una manera análoga al procedimiento descrito en la etapa B del ejemplo 1, el compuesto del título de la etapa A se hidrolizó proporcionando el compuesto del título (11 mg).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,93 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,15-7,38 (m, 7H), 4,31-4,50 (m, 2H), 3,02-3,35 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 2,60-2,80 (m, 1H), 1,96-2,33 (m, 4H), 1,12-1,61 (m, 8H).

## 35 Ejemplos 56-58

Los ejemplos 56-58 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados de una manera análoga al ejemplo 55.

## 40 Ejemplo 56

*Ácido 7-{{4-(1-hidroxi-pentil)-bencil]-metanosulfonil-amino}-heptanoico*

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,35-7,25 (m, 4H), 4,66 (t, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,25 (t, 2H), 1,85-1,61 (m, 2H), 1,55-1,12 (m, 13H), 0,90-0,82 (m, 3H); EM 417 (399 + 18).

## 45 Ejemplo 57

## (Ejemplo de referencia)

50 *Ácido 7-{{4-(1-hidroxi-2-fenil-etil)-bencil]-metanosulfonil-amino}-heptanoico*

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,15-7,35 (m, 9H), 4,85-4,97 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,98-3,05 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,28 (t, 2H), 1,40-1,60 (m, 4H), 1,14-1,32 (m, 4H); EM 451 (M + 18).

## 55 Ejemplo 58

## (Ejemplo de referencia)

60 *Ácido 7-{{2'-(1-hidroxi-hexil)-bifenil-4-ilmetil]metanosulfonil-amino}-heptanoico*

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,55-7,62 (m, 1H), 7,15-7,45 (m, 7H), 4,74 (t, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,12-3,28 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,30 (t, 3H), 1,43-1,75 (m, 6H), 1,05-1,32 (m, 11H), 0,80 (t, 3H); EM 507 (M + 18).

## Ejemplo 59

(Ejemplo de referencia)

- 5 *Trans-N-[3-(3,5-dicloro-fenil)-alil]-N-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]metanosulfonamida*

## Etapa A

*Alquilación*

- 10 *Trans-N-[6-ciano-hexil]-N-[3-(3,5-dicloro-fenil)-alil]-metanosulfonamida*

De una manera análoga al procedimiento descrito en la etapa A del ejemplo 1, se alquiló *trans-N-[3-(3,5-dicloro-fenil)-alil]-metanosulfonamida* (500 mg, 2,45 mmoles) con 7-bromoheptanonitrilo (781 mg, 2,94 mmoles) a temperatura ambiente durante 24 horas proporcionando el compuesto del título de la etapa A (760 mg).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,26 (m, 3H), 6,49 (d, 1H), 6,22 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,36 (t, 2H), 1,68-1,35 (m, 8H).

## Etapa B

- 20 *Formación de tetrazol*

- Trans-N-[3-(3,5-dicloro-fenil)-alil]-N-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]-metanosulfonamida*

Se añadieron trimetilsililazida (0,136 ml, 1,026 mmoles) y óxido de dibutilestaño (38 mg, 0,15 mmoles) a una solución de *trans-N-[6-ciano-hexil]-N-[3-(3,5-dicloro-fenil)-alil]-metanosulfonamida* (59A) (199 mg, 0,52 mmoles) en tolueno (4 ml). La reacción se calentó a refluro durante toda una noche. La reacción se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y al solución orgánica se lavó de manera secuencial con HCl (1 N, 1 x), agua (1 x), y salmuera (1 x). La solución se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía radial ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a MeOH al 5%/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) produciendo el compuesto del título (120 mg).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,26 (m, 3H), 6,50 (d, 1H), 6,22 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,23 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,90 (s, 3H), 1,83 (t, 2H), 1,62 (t, 2H), 1,38 (m, 4H); EM 132 (M +).

## Ejemplos 60-61

35 Los ejemplos 60-61 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados de una manera análoga al ejemplo 59.

## Ejemplo 60

- 40 *N-(4-butil-bencil)-N-[6-(2H-tetrazol-5-il)-hexil]-metanosulfonamida*

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,26-7,17 (m, 4H), 4,36 (s, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 1,88 (t, 2H), 1,54 (m, 6H), 1,15 (m, 4H), 0,93 (t, 3H); EM 394 (M + 18).

## Ejemplo 61

(Ejemplo de referencia)

- 50 *N-[2-(3,5-dicloro-fenoxy)etil]-N-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]-metanosulfonamida*

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,99 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,40 (m, 4H); EM 436 (M +).

## Ejemplo 62

(Ejemplo de referencia)

*Ácido 7-{[2'-hidroximetil-bifenil-4-ilmetil]-metanosulfonil-amino}-heptanoico*

## 60 Etapa A

*Reducción*

- 65 *7-{[2'-hidroximetil-bifenil-4-ilmetil]-metanosulfonil-amino}-heptanoato de etilo*

Se añadió borohidruro de sodio (37 mg, 0,95 mmoles) a una solución de *7-{[2'-(1-formil)-bifenil-4-ilmetil]}-heptanoato de etilo* (415 mg, 0,95 mmoles) en MeOH (4 ml) a -78°C. La reacción se agitó a -20°C durante 1,5 h

# ES 2 267 133 T3

y se añadió agua. La reacción se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la solución orgánica se lavó con agua (1 x) y salmuera (1 x). La solución orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10%/hexanos a EtOAc al 50%/hexanos) produciendo el compuesto del título de la etapa A (397 mg).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,55-7,62 (m, 1H), 7,23-7,45 (m, 7H), 4,62 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,09 (c, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,26 (t, 2H), 1,19-1,70 (m, 11H); EM 465 (M + 18).

## Etapa B

### Hidrólisis

#### Ácido 7-[(2'-hidroximetil-bifenil-4-ilmetil)-metanosulfonil-amino]-heptanoico

De una manera análoga al procedimiento descrito en la etapa B del ejemplo 1, se hidrolizó el compuesto del título de la etapa A produciendo el compuesto del título (300 mg).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,51-7,59 (m, 1H), 7,22-7,43 (m, 7H), 4,60 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,30 (t, 2H), 1,45-1,62 (m, 4H), 1,20-1,30 (m, 4H); EM 437 (M + 18).

## Ejemplo 63

### (Ejemplo de referencia)

#### Ácido 7-(bifenil-4-ilmetil-metanosulfonil-amino)-heptanoico

## Etapa A

### Acoplamiento de Suzuki

#### 7-(bifenil-4-ilmetil-metanosulfonil-amino)-heptanoato

Se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (102 mg, 0,09 mmoles),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,9 ml, 1 M), y ácido fenil borónico (216 mg, 1,77 mmoles) a una solución de 7-{{4-yodobencil}-metanosulfonil-amino}-heptanoato de etilo (415 mg, 0,89 mmoles) en tolueno (37 ml) y EtOH (7 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La solución se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (2 x) seguido de salmuera (1 x). La solución orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía radial (EtOAc al 10%/hexanos a EtOAc al 30%/hexanos) proporcionó el compuesto del título de la etapa A (298 mg).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,62-7,30 (m, 4H), 4,41 (s, 2H), 4,12 (c, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,23 (t, 3H), 1,58 (m, 4H), 1,35 (m, 7H); EM 418,3 (M +).

## Etapa B

### Hidrólisis

#### Ácido 7-(bifenil-4-ilmetil-metanosulfonil-amino)-heptanoico

De una manera análoga al procedimiento descrito en la etapa B del ejemplo 1, se hidrolizó el compuesto del título de la etapa A (298 mg, 0,71 mmoles) produciendo el compuesto del título (200 mg).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,62-7,30 (m, 9H), 4,42 (s, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,30 (t, 2H), 1,58 (m, 4H); EM 407 (M + 18).

## Ejemplo 64

### (Ejemplo de referencia)

#### Ácido 7-[(2'-formil-bifenil-4-ilmetil)-metanosulfonil-amino]-heptanoico

## Etapa A

### Acoplamiento de Suzuki

#### 7-{{[2'-(1-formil)-bifenil-4-ilmetil]}-heptanoato de etilo}

Se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (85 mg, 0,07 mmoles),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,8 ml, 1 M), y ácido 2-formilbenceno a una solución de 7-{{4-yodobencil}-metanosulfonil-amino}-heptanoato de etilo (345 mg, 0,74 mmoles) en tolueno (30 ml) y EtOH (6 ml). Después de calentar a reflujo durante 3 horas, la solución se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (2 x), seguido de salmuera (1 x). La solución orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía radial produciendo 7-{{[2'-(1-formil)-bifenil-4-ilmetil]}-heptanoato de etilo (320 mg).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  9,95 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,35-7,70 (m, 7H), 4,46 (s, 2H), 4,10 (c, 2H), 3,19-3,28 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,28 (t, 2H), 1,50-1,62 (m, 5H), 1,20-1,35 (m, 6H); EM 463 (M + 18).

## Etapa B

*Hidrólisis*5      **Ácido 7-[(2'-formil-bifenil-4-ilmetil)-metanosulfonil-amino]-heptanoico**

De una manera análoga al procedimiento descrito en la etapa B del ejemplo 1, se hidrolizó 7-{[2'-(1-formil)bifenil-4-ilmetil]}-heptanoato de etilo (75 mg, 0,172 mmoles) produciendo el compuesto del título (55 mg).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  9,93 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,52-7,37 (m, 6H), 4,43 (s, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,32 (t, 2H), 1,56 (m, 4H), 1,30 (m, 4H).

## 10     Ejemplo 65

## 15     (Ejemplo de referencia)

15     **Ácido 7-{{4-(3-hidroximetil-tiofen-2-il)bencil}-metanosulfonil-amino}-heptanoico**

## Etapa A

20     **Acoplamiento de Suzuki**20     **7-{{4-(3-hidroximetil-tiofen-2-il)bencil}-metanosulfonil-amino}-heptanoato de etilo**

Se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (91 mg, 0,08 mmoles),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,87 ml, 1 M), y ácido 5-formil-2-tiofenoborónico (247 mg, 1,58 mmoles) a una solución de 7-{{4-yodobencil}-metanosulfonil-amino}-heptanoato de etilo (371 mg, 0,79 mmoles) en tolueno (33 ml) y EtOH (6,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a refluo durante 3 horas. La solución se diluyó con EtOAc y se lavó la solución orgánica con agua (2 x) seguido de salmuera (1 x). La solución orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía radial (EtOAc al 25%/hexanos a EtOAc al 50%/hexanos) produciendo el compuesto del título de la etapa A (75 mg).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  9,89 (s, 1H), 7,44-7,60 (m, 5H), 7,21-7,31 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,10 (c, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,25 (t, 3H), 1,58 (m, 4H), 1,35 (m, 7H); EM 452 (M +).

## Etapa B

35     **Reducción**35     **7-{{4-(3-hidroximetil-tiofen-2-il)bencil}-metanosulfonil-amino}-heptanoato de etilo**

Se añadió borohidruro de sodio (6,0 mg, 0,16 mmoles) a una solución del compuesto del título de la etapa A (70 mg, 0,16 mmoles) en MeOH (1 ml) a -78°C. La reacción se agitó a -20°C durante 2 h y se añadió agua. La mezcla se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la solución orgánica se lavó con agua (1 x) y salmuera (1 x). La solución orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró a vacío produciendo 65B (62 mg) que se usó sin purificación adicional.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,15-7,52 (m, 6H), 4,68 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,09 (c, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,24 (t, 2H), 1,82 (s a, 1H), 1,18-1,60 (m, 11H).

## 45     Etapa C

*Hidrólisis*50     **Ácido 7-{{4-(3-hidroximetil-tiofen-2-il)-bencil}-metanosulfonil-amino}-heptanoico**

De una manera análoga al procedimiento descrito en la etapa B del ejemplo 1, se hidrolizó el compuesto del título de la etapa B (60 mg, 0,13 mmoles) produciendo el compuesto del título (29 mg).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,15-7,52 (m, 7H), 4,68 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,30 (t, 2H), 1,52 (m, 4H), 1,33 (m, 4H); EM 443 (M + 18).

## Ejemplo 66

## (Ejemplo de referencia)

60     **Ácido 7-[(4-hexanoil-bencil)-metanosulfonil-amino]-heptanoico**

Una solución de ácido 7-{{4-(1-hidroxi-hexil)-bencil}-metanosulfonil-amino}-heptanoico (88 mg, 0,21 mmoles) y reactivo de Dess-Martin (145 mg, 0,34 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Se añadió solución de tiosulfato sódico y la mezcla de reacción se agitó hasta que se disolvieron los sólidos. La fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x), y la solución orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía radial ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a MeOH al 5%/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) proporcionó el compuesto del

título (93,6 mg).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,92 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,28 (t, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 1,15-1,40 (m, 8H), 0,85-0,95 (m, 3H).

Ejemplo 67

<sup>5</sup> *Ácido (4-{2-[{(4-butil-bencil)-metanosulfonil-amino]-etil}-fenil}-acético)*

Etapa A

10 *Alquilación*

*Éster metílico del ácido (4-{2-[(-butil-bencil)-metanosulfonil-amino]-etil}-fenil)-acético*

Una mezcla de éster metílico del ácido [4-[2-metanosulfonilamino-etil]-fenil]-acético (38 mg, 0,14 mmoles), 1-bromometil-4-butilbenceno (35 mg, 0,15 mmoles),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (25 mg, 0,182 mmoles) y acetonitrilo se calentó a reflujo durante 1 h. Se añadieron a la reacción HCl acuoso (2 ml, 1 N) y EtOAc (30 ml). La solución orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 30%/hexanos) produciendo el compuesto del título de la etapa A.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,28-7,05 (m, 8H), 4,37 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,94 (t, 3H).

Etapa B

*Hidrólisis*

<sup>25</sup> *Ácido (4-{2-[{(4-butil-bencil)-metanosulfonil-amino]-etil}-fenil}-acético)*

De una manera análoga al procedimiento descrito en la etapa B del ejemplo 1, se hidrolizó el compuesto del título de la etapa A proporcionando el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,15 (m, 8H), 4,35 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,59 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

Ejemplo 68

*Ácido 7-[[4-(1-hidroxi-hexil)-bencil]-(propano-1-sulfonil)-amino]-heptanoico*

<sup>35</sup> Etapa A

*Aminación reductora*

40 *7-Metil-{{[4-(1-hidroxi-hexil)-bencil]-amino}-heptanoato}*

Una solución de clorhidrato del éster metílico del ácido 7-aminoheptanoico (1,57 g, 8,02 mmoles), 4-(1-hidroxi-hexil)-benzaldehído (1,98 g, 9,63 mmoles), acetato de sodio (1,32 g, 16,05 mmoles) y  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (605 mg, 9,63 mmoles) en MeOH (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se diluyó con EtOAc. La solución se lavó de manera secuencial con  $\text{NaHCO}_3$  (1 x), agua (1 x), y salmuera (1 x). La solución orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH al 1%/CHCl<sub>3</sub>) produciendo 7-Metil-{{[4-(1-hidroxi-hexil)-bencil]-amino}-heptanoato (1,28 g).

<sup>50</sup> Etapa B

*Formación de amida*

*Éster metílico del ácido 7-{{[4-(1-hidroxi-hexil)bencil]-(propano-1-sulfonil)amino}-heptanoico}*

<sup>55</sup> Una solución de 7-metil-{{[4-(1-hidroxi-hexil)-bencil]-amino}-heptanoato (82,2 mg, 0,235 mmoles), cloruro de 1-propanosulfonilo (29,1  $\mu$ l, 0,259 mmoles) y 4-metilmorfolina (28,5  $\mu$ l, 0,259 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadieron adicionalmente cloruro de 1-propanosulfonilo (14,5  $\mu$ l) y 4-metilmorfolina (14,3  $\mu$ l), y la reacción se agitó durante 5 días. La solución orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se concentró produciendo el éster metílico del ácido 7-{{[4-(1-hidroxi-hexil)bencil]-(propano-1-sulfonil)amino}-heptanoico que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

## Etapa C

*Hidrólisis*5      *Ácido 7-[[4-(1-hidroxi-hexil)bencil]-(propano-1-sulfonil)amino]-heptanoico*

De una manera análoga al procedimiento descrito en la etapa B del ejemplo 1, se hidrolizó el éster metílico del ácido 7-[[4-(1-hidroxi-hexil)bencil]-(propano-1-sulfonil)amino]-heptanoico a temperatura ambiente durante 24 horas produciendo el compuesto del título (43 mg) en forma de un aceite.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,35-7,22 (d, 2H), 7,11-7,00 (d, 2H), 4,61 (c, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,31 (t, 2H), 2,40-2,20 (m, 4H), 2,81-1,43 (m, 10H), 1,41-1,22 (m, 8H), 1,31-0,81 (m, 6H); EM 440 (M - 1).

## Ejemplo 69

15     El ejemplo 69 se preparó a partir de los materiales de partida apropiados de una manera análoga al ejemplo 68.

## Ejemplo 69

## (Ejemplo de referencia)

20     *Ácido 7-[metanosulfonil-(4-fenil-tiofen-2-ilmetil)-amino]-heptanoico*

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,55 (d, 1H), 7,40-7,20 (m, 6H), 4,65 (s, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,25 (t, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,25 (m, 4H); EM 394 (M - 1).

## Ejemplo 70

## (Ejemplo de referencia)

30     *Ácido 7-[[4-(1-hidroxi-hexil)-bencil]-propionil-amino]-heptanoico*

## Etapa A

35     *Formación de amida*

## 7-Metil-{{[4-(1-hidroxi-hexil)bencil]-propionil-amino}-heptanoato

Una solución de 7-metil-{{[4-(1-hidroxi-hexil)-bencil]-amino}-heptanoato (314 mg, 0,90 mmoles), ácido propiónico (73,02 mg, 0,99 mmoles), y DCC (203,6 mg, 0,99 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Los sólidos se retiraron mediante filtración y el filtrado se concentró a vacío. Se añadió EtOAc al residuo y se retiraron los insolubles por filtración. La solución orgánica se lavó consecutivamente con HCl acuoso (5,5%, 1 x), agua (1 x),  $\text{NaHCO}_3$  acuoso (1 x), y salmuera (1 x). La solución orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se concentró produciendo 7-Metil-{{[4-(1-hidroxi-hexil)bencil]-propionil-amino}-heptanoato (403 mg) y un aceite que se usó sin purificación adicional.

## 45     Etapa B

*Hidrólisis*50     *Ácido 7-[[4-(1-hidroxi-hexil)bencil]-propionil-amino]-heptanoico*

De una manera análoga al procedimiento descrito en la etapa B del ejemplo 1, se hidrolizó 7-Metil-{{[4-(1-hidroxi-hexil)bencil]-propionil-amino}-heptanoato a temperatura ambiente durante 24 horas produciendo el compuesto del título (254 mg) en forma de un aceite.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7,33-7,11 (m, 4H), 4,43-4,66 (m, 3H), 3,33 (t, 1H), 3,17 (t, 1H), 2,25-2,47 (m, 4H), 1,02-1,87 (m, 19H), 0,86 (m, 3H); EM 391,4 (M +).

60

65

# ES 2 267 133 T3

## Ejemplos 71-72

Los ejemplos 71-72 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados de una manera análoga al ejemplo 70.

5

### Ejemplo 71

(Ejemplo de referencia)

10 *Ácido 7-{butil-[4-(1-hidroxi-hexil)bencil]-amino}-heptanoico*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7,32-7,21 (d, 2H), 7,15-7,02 (d, 2H), 4,60 (c, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,41-2,20 (t, 2H), 1,85-1,55 (m, 10H), 1,45-1,22 (m, 8H), 1,01-0,85 (m, 6H); (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,40 (m, 4H); EM 404 (M - 1).

15

### Ejemplo 72

*Ácido 7-[(4-butil-bencil)-propionil-amino]-heptanoico*

20 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7,32-7,21 (d, 2H), 7,10-7,00 (d, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,30 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,32 (m, 4H), 1,50 (m, 4H), 1,22 (m, 8H), 1,20 (t, 3H), 0,95 (t, 3H); EM 348 (M +).

25 Ejemplo 73

(Ejemplo de referencia)

*Ácido 7-[metanosulfonil-(4-fenetil-bencil)-amino]-heptanoico*

30 Etapa A

*Alquilación*

*Éster etílico del ácido Trans-[metanosulfonil-(4-estiril-bencil)-amino]-heptanoico*

35

De una manera análoga al procedimiento descrito en la etapa A del ejemplo 1, se alquiló etil-7-amino-heptanoato (502 mg, 2 mmoles) con trans-4-clorometilestilbeno (502,7 mg, 2,2 mmoles) a temperatura ambiente durante 24 horas proporcionando el éster etílico del ácido trans-[metanosulfonil-(4-estiril-bencil)-amino]-heptanoico (0,90 g). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,50 (m, 4H), 7,40-7,20 (m, 5H), 7,10 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,09 (c, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,22 (t, 2H), 1,54 (m, 4H), 1,15-1,32 (m, 7H).

40

Etapa B

*Hydrogenación*

45

*Éster etílico del ácido 7-[metanosulfonil-(4-fenetil-bencil)-amino]-heptanoico*

Una solución del ácido trans-7-[metanosulfonil-(4-estiril-bencil)-amino]-heptanoico (0,60) en MeOH (5 ml) y EtOAc (50 ml) se añadió a Pd al 10%/carbono (0,2 g). La mezcla se colocó en un hidrogenador Parr y se hidrogenó durante 20 h a 50 psi (344,74 kPa). La mezcla de reacción se filtró a través de Celita y se concentró a vacío produciendo el éster etílico del ácido 7-[metanosulfonil-(4-fenetil-bencil)-amino]-heptanoico (0,60 g). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,30-7,10 (m, 9H), 4,32 (s, 2H), 4,10 (c, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,90 (s, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,25 (t, 2H), 1,60-1,45 (m, 4H), 1,30-1,19 (m, 7H).

50

Etapa C

*Hidrólisis de éster*

*Ácido 7-[metanosulfonil-(4-fenetil-bencil)-amino]-heptanoico*

55

De una manera análoga al procedimiento descrito en la etapa B del ejemplo 1, el éster etílico del ácido 7-[metanosulfonil-(4-fenetil-bencil)-amino]-heptanoico (600 mg) se hidrolizó produciendo el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,30-7,10 (m, 9H), 4,32 (s, 2H), 3,13 (t, 2H), 2,91 (s, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,30 (t, 2H), 1,61-1,47 (m, 4H), 1,32-1,18 (m, 4H).

60

## Ejemplo 74

(Ejemplo de referencia)

5 *Ácido trans-4-{2-[metanosulfonil-(3-fenil-alil)-amino]-etoxi}-benzoico*

## Etapa A

10 *Alquilación*10 *Éster metílico del ácido Trans-4-{2-[metanosulfonil-(3-fenil-alil)-amino]-etoxi}-benzoico*

A una solución del éster metílico del ácido 4-(2-metanosulfonilamino-ethoxy)-benzoico (62 mg, 0,23 mmoles) en DMF (10 ml) a 0°C se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de sodio (1,0 M en THF, 0,24 mmoles) gota a gota. Después de 20 minutos, se añadió bromuro de cinnamilo (51 mg, 0,26 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió HCl 1 N acuoso y el producto se extrajo en EtOAc. La solución orgánica se lavó con HCl 1 N (3 x) seguido de salmuera. La solución orgánica se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró, y se concentró. La cromatografía radial (EtOAc al 20% en hexanos) proporcionó el éster metílico del ácido trans-4-{2-[metanosulfonil-(3-fenil-alil)-amino]-etoxi}-benzoico (70 mg).  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,97 (d, 2H), 7,35-7,23 (m, 5H), 6,88 (d, 2H), 6,58 (d, 1H), 6,18 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 4,12 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,68 (t, 2H), 2,95 (s, 3H).

## Etapa B

25 *Hidrólisis*25 *Ácido trans-4-{2-[metanosulfonil-(3-fenil-alil)-amino]-etoxi}-benzoico*

De una manera análoga al procedimiento descrito en la etapa B del ejemplo 1, el éster metílico del ácido trans-4-{2-[metanosulfonil-(3-fenil-alil)-amino]-etoxi}-benzoico (60 mg) se hidrolizó proporcionando el compuesto del título (35 mg).  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,04 (d, 2H), 7,30 (m, 5H), 6,92 (d, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,19 (m, 1H), 4,24 (t, 2H), 4,15 (d, 2H), 3,71 (t, 2H), 2,98 (s, 3H); EM 375 (M +).

## Preparación A 1

35 *N-(4-butil-bencil)metanosulfonamida*

## Etapa A

40 *Reducción de nitrilo*

*4-Butilbencilmamina.* Una solución de 4-butilbenzonitrilo (3,63 g, 22,8 mmoles) en THF (10 ml) se colocó en un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con una columna Vigreux y un cabezal de destilación de camino corto. La solución se calentó a refluo y se añadió gota a gota complejo de BH<sub>3</sub>-sulfuro de metilo (2,0 M en THF, 15 ml, 30 mmoles) durante 15 minutos. Se retiró por destilación el sulfuro de metilo de la mezcla de reacción durante 1 hora y la solución se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió HCl acuoso (6 N, 25 ml) lentamente mediante un embudo de adición y la mezcla se calentó a refluo durante 30 minutos. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (3 x) y la solución orgánica se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró. El producto (4,01 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,34 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 2,62 (t, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

50

## Etapa B

*Formación de sulfonamida*

55 A una solución de 4-butilbencilmamina (4,01 g, 24,6 mmoles) en  $CH_2Cl_2$  (75 ml) se añadió piridina (4,0 ml, 49 mmoles) seguido de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (2,5 ml, 32,3 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se añadió agua. El producto se extrajo en  $CH_2Cl_2$  (2 x) y se secó la solución orgánica ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (2:1 a 1:1 de hexanos:EtOAc) proporcionó el compuesto de título en forma de un sólido de color blanco (3,4114).  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,23 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 4,84 (m, 1H), 4,25 (d, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,58 (t, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

60 De una manera análoga, se prepararon los siguientes compuestos a partir de los materiales de partida apropiados usando el procedimiento general anterior de la preparación A 1.

65

# ES 2 267 133 T3

Preparación A 2

*N-[2-(3,5-diclorofenoxy)etil]metanosulfonamida*

5 Preparación A 3

*N-[2-(3-clorofenoxy)etil]metanosulfonamida*

Preparación A 4

10 *4-yodobencil-metanosulfonamida*

El compuesto del título se preparó a partir de 4-yodobencilamina de una manera análoga a la etapa B de la preparación A 1.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,69 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,82 (s a, 1H), 4,28 (d, 2H), 2,87 (s, 3H).

15 Preparación A 5

*N-[3-(2-clorofenil)propil]metanosulfonamida*

20 Preparación B 1

*7-{{[4-yodobencil]metanosulfonil-amino}heptanoato de etilo}*

De una manera análoga al procedimiento descrito en la etapa A del ejemplo 1, se alquiló 4-yodobencil-metanosulfonamida (2,67 g, 8,59 mmoles) con etil-7-bromoheptanoato (2,00 g, 8,44 mmoles) a 50°C durante 2 horas a temperatura ambiente durante 24 horas proporcionando el compuesto del título (3,61 g).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,68 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,31 (s, 2H), 4,12 (c, 2H), 3,13 (t, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,27 (t, 2H)m 1,42-1,65 (m, 5H), 1,15-1,35 (m, 6H); EM 468 (M +).

30 De una manera análoga, se prepararon los siguientes compuestos a partir de los materiales de partida apropiados usando el procedimiento general anterior de la preparación B 1 con variaciones en la temperatura de reacción y tiempo como se ha indicado.

Preparación B 2

35 *Éster etílico del ácido 7-(alil-metanosulfonil-amino)-heptanoico*

Como se ha descrito en la preparación B1: 24 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5,71-5,81 (m, 1H), 5,16-5,24 (m, 2H), 4,01-4,10 (m, 2H), 3,70-3,80 (m, 2H), 3,07-3,15 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,21 (t, 2H), 1,47-1,58 (m, 4H), 1,22-1,34 (m, 4H), 1,18 (t, 3H).

Preparación B 3

45 *Éster etílico del ácido 7-(butil-3-enil-metanosulfonil-amino)-heptanoico*

Como se ha descrito en la preparación B1: 90°C durante 24 horas.

Preparación B 4

50 *N-(6-ciano-hexil)-metanosulfonamida*

Como se ha descrito en la preparación B1: 90°C durante 24 horas.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4,24 (m, 1H), 3,15 (c, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,35 (t, 2H), 1,70-1,37 (m, 8H); EM 222 (M + 18).

55 Preparación C 1

*Éster metílico del ácido 5-(3-metanosulfonilamino-propil)-tiofeno-2-carboxílico*

60 Etapa A

*Éster metílico del ácido 5-(3-metanosulfonilamino-prop-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico*

A una solución de éster metílico del ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico (1,66 g, 8,0 mmoles), N-prop-2-inil-metanosulfonamida (1,09 g, 8,2 mmoles),  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,7 ml, 12,1 mmoles), y  $\text{CH}_3\text{CN}$  (30 ml) se añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (462 mg, 0,4 mmoles) seguido de  $\text{CuI}$  (76 mg, 0,4 mmoles). La reacción se calentó a refljo durante 24 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. Los compuestos volátiles se retiraron a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 20% en hexanos a EtOAc al 33% en hexanos) produciendo el éster metílico del ácido 5-(3-

# ES 2 267 133 T3

metanosulfonilamino-prop-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,1 g).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7,64 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,22 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,10 (s, 3H); EM 274 ( $M + 1$ ).

5      Etapa B

*Hidrogenación*

Una solución del éster metílico del ácido 5-(3-metanosulfonilamino-prop-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico (3,0 g, 10,9 mmoles) en EtOAc (100 ml) y MeOH (50 ml) se hidrogenó con Pd al 10%/C (680 mg) a 50 psi (344,74 kPa) durante 7 horas. La solución se filtró a través de un lecho de Celita con al ayuda de MeOH y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (2,95 g).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7,62 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,18 (c, 2H), 2,93 (m, 5H), 1,96 (m, 2H).

15     De una manera análoga, se prepararon los compuestos siguientes a partir de los materiales de partida adecuados usando el procedimiento general anterior de la preparación C 1.

Preparación C 2

20    *N-[3-(3-clorofenil)-propil]-metanosulfonamida*

Preparación C 3

25    *N-[3-(3-trifluorometil-fenil)-propil]-metanosulfonamida*

Preparación D 1

*1-Bromometil-4-butil-benceno*

30     Se burbujeó HBr en una solución de (4-butil-fenil)-metanol (10,0 g, 60,9 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) durante 15 minutos. La reacción se agitó durante 45 minutos adicionales y se vertió en agua con hielo. La solución acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x) y se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se concentró proporcionando el compuesto del título que se usó sin posterior purificación.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,29 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,60 (t, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

35     De una manera análoga, se preparó el compuesto siguiente a partir de los materiales de partida adecuados usando el procedimiento general anterior de la preparación D 1.

Preparación D 2

40    *1-Bromometil-4-isopropil-benceno*

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,31 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,90 (m, 1H), 1,24 (d, 6H).

45    Preparación E 1

*4'-Bromometil-2-cloro-bifenil*

Etapa A

50    *Acoplamiento de Suzuki*

55     *4'Metil-2-cloro-bifenil*. Se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (637 mg, 0,551 mmoles),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (5 ml, 1 M) y ácido 4-metilbenceno borónico (1,5 g, 11,0 mmoles) a una solución de 2-cloroyodobenceno (1,315 g, 5,514 mmoles mmoles) en tolueno (98 ml) y EtOH (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a refluro durante 3 horas. La solución enfriada se diluyó con EtOAc, y la solución orgánica se lavó con agua (2 x) seguido de salmuera (1 x). La solución orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (hexanos a EtOAc al 10%/hexanos) produciendo 4'-metil-2-cloro-bifenilo (1,08 g).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,49-7,21 (m, 8H), 2,39 (s, 3H).

60    Etapa B

*Bromación bencílica*

65     Se calentó a refluro una mezcla de 4'-metil-2-cloro-bifenilo (1,08 g, 5,33 mmoles), NBS (1,14 g, 6,40 mmoles) y AIBN (175 mg, 1,06 mmoles) en  $\text{CCl}_4$  (37 ml) durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y al solución orgánica se lavo secuencialmente con  $\text{NaHCO}_3$  (2 x), agua (1 x), y salmuera (1 x). La solución orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida

# ES 2 267 133 T3

(hexanos a EtOAc al 5%/hexanos) produciendo el compuesto del título (920 mg).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,63-7,25 (m, 8H), 4,56 (s, 2H).

De una manera análoga, se prepararon los compuestos siguientes a partir de los materiales de partida adecuados usando el procedimiento general anterior de la preparación E 1.

## Preparación E 2

### *4'-bromometil-2-trifluorometil-bifenil*

#### Preparación E 3

### *4'-bromometil-2,6-dicloro-bifenil*

#### Preparación F 1

### *Éster metílico del ácido (3-bromometil-fenil)acético*

Se calentó a reflujo una solución de éster metílico del ácido m-tolil-acético (11,41 g, 69,49 mmoles), N-bromo-succinimida (12,59 g, 70,73 mmoles) (1,08 g, 5,33 mmoles), NBS (1,14 g, 6,40 mmoles) y AIBN (100 mg) en  $\text{CCl}_4$  (200 ml) durante 15 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió  $\text{NaHCO}_3$  (sat.), agua (1 x), y salmuera (1 x). La solución acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x) y la solución orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (hexanos a 9:1 de hexanos:EtOAc) proporciona el compuesto del título en forma de un líquido transparente e incoloro (11,99 g).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,27 (m, 4H), 4,47 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,62 (s, 2H).

De una manera análoga, se preparó el compuesto siguiente a partir de los materiales de partida adecuados usando el procedimiento general anterior de la preparación F 1.

#### Preparación F 2

### *2-(4-bromometil-fenil)piridina*

#### Preparación G 1

### *Bromuro de 4-[(1-Acetiloxi)-hexil]bencílico*

#### Etapa A

#### Reacción de Grignard y protección

*4-[(1-acetiloxi)hexil]tolueno.* Se añadió lentamente bromuro de pentilmagnesio (2,0 M en  $\text{Et}_2\text{O}$ , 25 ml, 50 mmoles) a p-tolilbenzaldehído (5,0 ml, 42,4 mmoles) en THF (50 ml) a 0°C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se añadió HCl 1 N y la solución acuosa se extrajo con EtOAc. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró. El residuo se disolvió en piridina (35 ml) y se añadió  $\text{Ac}_2\text{O}$ . La reacción se agitó durante 24 horas y se diluyó con agua. El producto se extrajo en EtOAc (3 x) y al solución orgánica se lavó con HCl 1N seguido de salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10%/hexanos) produciendo 4-[(1-acetiloxi)-hexil]-tolueno (2,082 g).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,12-7,28 (m, 4H), 5,69 (t, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,27 (m, 6H), 0,86 (m, 3H); EM 252 (M + 18).

#### Etapa B

### *Bromación bencílica*

Se calentó a reflujo una mezcla de 4-[(1-acetiloxi)-hexil]-tolueno (2,082 g, 8,89 mmoles), NBS (1,58 g, 8,89 mmoles) y AIBN catalítico en  $\text{CCl}_4$  (30 ml) durante 2 horas. La reacción se enfrió con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso (sat), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 5%/hexanos) produciendo el compuesto del título (2,67 g).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,34-7,40 (t, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,27 (m, 6H), 0,85 (m, 3H).

De una manera análoga, se preparó el compuesto siguiente a partir de los materiales de partida adecuados usando el procedimiento general anterior de la preparación G 1.

# ES 2 267 133 T3

## Preparación G 2

### *Éster 1-(5-bromometil-tiofen-2-il)-hexílico del ácido acético*

#### 5 Preparación H 1

##### *Trans-1-(3-bromo-propenil)-3,5-diclorobenceno*

###### 10 Etapa A

###### *Reacción de Grignard*

15 *1-(3,5-diclorofenil)-prop-2-en-1-ol.* Se enfrió una solución de 3,5-diclorobenzaldehído (7,5 g, 43 mmoles) en THF (75 ml) hasta 0°C y se añadió gota a gota bromuro de vinilmagnesio (1 M en THF, 48 ml, 48 mmoles). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda una noche. Se añadieron HCl (1 N) y EtOAc. La solución acuosa se extrajo con EtOAc y la solución orgánica se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró, y se concentró. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

###### 20 Etapa B

###### *Bromación*

25 Se disolvió el residuo preparado en la etapa A en  $Et_2O$  y se burbujeó lentamente gas HBr en al solución durante aproximadamente 15 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se añadió EtOAc. La solución acuosa se extrajo con EtOAc y la solución orgánica se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró, y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (hexanos) proporcionó el compuesto del título (6,91 g).  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,24 (s, 3H), 6,53 (d, 1H), 6,40 (m, 1H), 4,10 (m, 2H).

30 De una manera análoga, se preparó el compuesto siguiente a partir de los materiales de partida adecuados usando el procedimiento general anterior de la preparación H 1.

## Preparación H 2

### *Trans-1-(3-bromo-propenil)-3,5-difluoro-benceno*

35  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,83-6,95 (m, 2H), 6,65-6,75 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,34-6,45 (m, 1H), 4,10 (d, 2H).

## Preparación I 1

### *4-isobutilbencilbromuro*

###### 40 Etapa A

###### *Reducción*

45 *(4-isobutilfenil)-metanol.* Una solución de hidruro de litio y aluminio (30 ml, 1 M en THF, 30 mmoles) se añadió gota a gota a una solución de ácido 4-isobutilbenzoico (5,34 g, 30 mmoles) en THF (50 ml) a 0°C. Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se vertió cuidadosamente en una mezcla de hielo y HCl acuoso (10 ml, 6N). El producto se extrajo en EtOAc y se secó la solución orgánica ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró obteniendo (4-isobutil-fenil)-metanol que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,26 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,65 (s, 2H), 2,46 (d, 2H), 1,85 (m, 1H), 0,89 (d, 6H).

###### 50 Etapa B

###### *Bromación*

55 Se burbujeó gas HBr a través de una solución de (4-isobutil-fenil)-metanol (5 g, 28 mmoles) en  $Et_2O$  (50 ml) durante 10-15 minutos. La reacción se agitó durante una hora y se vertió en hielo (100 g). Se añadió  $Et_2O$  y se lavó la solución orgánica con salmuera (2 x). La solución orgánica se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró, y se concentró proporcionando el compuesto del título (6 g).  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,28 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,45 (d, 2H), 1,84 (m, 1H), 0,89 (d, 6H).

60 De una manera análoga, se preparó el compuesto siguiente a partir de los materiales de partida adecuados usando el procedimiento general anterior de la preparación I 1.

# ES 2 267 133 T3

## Preparación I 2

### *1-(Bromometil)-4-(fenilmethyl)-benceno*

#### 5 Preparación J 1

### *ácido 7-[ (4-formil-bencil)-metanosulfonil-amino]-heptanoico*

#### Etapa A

10 *1-Bromometil-4-vinil-benceno.* Se añadió lentamente bromo a una solución de trifenilfosfina (28,87 g, 110,1 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (260 ml) a 0°C. Después de 10 minutos, se añadió alcohol 4-vinilbencílico (12,5 g, 93,3 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (1 x) seguido de salmuera (1 x). La solución orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío. El producto se trituró con éter de petróleo (3 x), y la solución de éter se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (escaños) produciendo bromuro de 4-vinil-bencilo (6,23 g).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,32-7,45 (m, 4H), 6,72 (dd, 1H), 5,77 (d, 1H), 5,28 (d, 1H), 4,50 (s, 2H).

#### Etapa B

#### 20 *Alquilación*

25 *Etil-7-[ (4-vinil-bencil)metanosulfonil-amino]-heptanoato.* De acuerdo con el procedimiento descrito en la preparación B 1, se alquiló etil-7-metanosulfonil-amino-heptanoato (2,30 g, 9,02 mmoles) con bromuro de 4-vinilbencilo (1,77 g, 9,02 mmoles) durante 3 horas a temperatura ambiente proporcionando, después de cromatografía ultrarrápida ( $\text{EtOAc}$  al 10%/hexanos a  $\text{EtOAc}$ /hexanos), etil-7-[ (4-vinil-bencil)metanosulfonil-amino]-heptanoato (2,21 g).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,23-7,45 (m, 4H), 6,72 (dd, 1H), 5,76 (d, 1H), 5,28 (d, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,12 (c, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,83 (t, 2H), 1,15-1,64 (m, 11H); EM 385 (M + 18).

#### 30 Etapa C

#### *Oxidación*

35 Una solución de etil-7-[ (4-vinil-bencil)metanosulfonil-amino]-heptanoato (2,2 g, 6,0 mmoles) en dioxano (45 ml) se añadió a una solución de N-metilmorfolina N-óxido (1,47 g, 12,5 mmoles) en agua (45 ml). Se añadió tetróxido de osmio (4,4 ml, 2,5% en peso en 2-metil-2-propanol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó con HCl 1 N (50 ml) y la solución acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se lavó con agua (1 x) seguido de salmuera (1 x), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en THF acuoso al 35% (100 ml) y se añadió  $\text{NaIO}_4$  (1,41 g, 6,59 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se diluyó con  $\text{EtOAc}$  y agua. La solución orgánica se lavó con agua (1 x) seguido de salmuera (1 x), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título (1,9 g) que se usó sin purificación adicional.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  10,0 (s, 1H), 7,82-7,90 (d, 1H), 7,50-7,59 (d, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,05-4,18 (m, 2H), 3,12-3,22 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,19-2,30 (m, 2H), 1,42-1,62 (m, 6H), 1,18-1,30 (m, 3H); EM 387 (M + 18).

#### 45 Preparación K 1

### *Éster etílico del ácido (4-metanosulfonilamino-butoxi)-acético*

#### 50 Etapa A

#### *Alquilación*

55 *Éster etílico del ácido (4-bromo-butoxi)acético.* Una solución de glicolato de etilo (4,6 g, 44 mmoles) en DMF (50 ml) se enfrió hasta 0°C y se añadió lentamente bis(trimetilsilil)amiduro de sodio (1,0 M en THF, 53 ml, 53 mmoles). La reacción se agitó durante 15 minutos y se añadió 1,4-dibromobutano (5,6 ml, 48,4 mmoles). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Se añadió  $\text{Et}_2\text{O}$ , y la solución orgánica se lavó consecutivamente con HCl (1 N, 3 x), agua (3 x)), y salmuera (1 x). La solución orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró. La destilación a vacío retiró la mayoría de las impurezas y proporcionó una mezcla de producto y 1,4-dibromobutano (3,539 g). La cromatografía ultrarrápida (9:1 de hexanos: $\text{EtOAc}$ ) de este material proporcionó el éster etílico del ácido (4-bromo-butoxi)acético (1,862 g).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4,19 (c, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,26 (t, 3H); EM 239,1 (M + 18).

# ES 2 267 133 T3

## Etapa B

### *Alquilación*

5 A una mezcla de NaH (60% en aceite, 167 mg, 4,18 mmoles) y DMF (10 ml) se añadió a una solución de metanosulfonamida (398 mg, 418 mmoles) en DMF (5 ml). La mezcla se calentó a 100°C durante 1,5 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió una solución del éster etílico del ácido (4-bromo-butoxi)acético (1,000 g, 4,182 mmoles) en DMF (10 ml) y la reacción se calentó a 100°C durante 21 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción enfriada y la solución acuosa se acidificó hasta pH = 2 con HCl concentrado. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (4 x) y la solución orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 60%/hexanos) produciendo el compuesto del título (181 mg).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4,90 (m, 1H), 4,20 (c, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,93 (s, 2H), 1,69 (m, 4H), 1,26 (t, 3H); EM 254,1 ( $M + 1$ ).

10

## 15 Preparación L 1

### *1-(2-bromo-etoxy)-3,5-dicloro-benceno*

20 A una solución de NaOH (2,45 g, 61,3 mmoles) en agua (20 ml) se añadió 3,5-diclorofenol (5 g, 30,7 mmoles). La solución se calentó a refluo durante 1 hora y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (11,52 g, 61,3 mmoles) y la reacción se calentó a refluo durante 24 horas. La solución enfriada se diluyó con EtOPAc y la solución orgánica se lavó secuencialmente con HCl (1 N, 1 x), agua (1 x), y salmuera (1 x). La solución orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (hexanos a EtOAc al 5% en hexanos) proporcionó el compuesto del título (3,79 g).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,98 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,61 (t, 2H).

25

De una manera análoga, se prepararon los compuestos siguientes a partir de los materiales de partida adecuados usando el procedimiento general anterior de la preparación L 1.

## 30 Preparación L 2

### *1-(2-bromo-etoxy)-3,5-dimetil-benceno*

### Preparación L 3

## 35 *1-(2-bromo-etoxy)-3,5-dimetoxy-benceno*

### Preparación M 1

## 40 *4-(1-hidroxi-hexil)benzaldehído*

Una solución de 4-dietoximetil-benzaldehído (0,300 ml, 1,51 mmoles) en THF (3 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota bromuro de pentilmagnesio (3,0 ml, 2,0 M en THF, 6 mmoles). La reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y se calentó hasta temperatura ambiente. Se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (saturado) y la solución acuosa se extrajo con EtOAc. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se concentró. El residuo se disolvió en acetona acuosa al 10% (50 ml) y se añadió resina Amberlyst-15 húmeda (1,5 g). La mezcla se agitó durante 24 horas y al resina se retiró por filtración a través de Celita. La solución se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (4:1 de hexanos : EtOAc) proporcionó el compuesto del título (1,15 g).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  9,99 (s, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 4,77 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,48-1,28 (m, 6H), 0,87 (m, 3H).

## 50 Preparación N 1

### *1-(3-bromopropil)-3-clorobenceno*

## 55 Etapa A

### *Reducción*

3-(3-Clorofenil)-propan-1-ol. Una suspensión de hidruro de litio y aluminio (2,08 g, 54,7 moles) en THF (100 ml) se enfrió hasta -78°C. Se añadió gota a gota una solución de ácido 3-clorocinnámico (5,00 g, 27,4 mmoles) en THF (25 ml). Se retiró el baño frío y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Despues de 6 horas, la reacción se inactivó mediante la adición de sulfato sódico decahidrato y la mezcla se agitó durante toda una noche. Se retiraron los sólidos mediante filtración con la ayuda de EtOAc y la solución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío produciendo 3-(3-clorofenil)propan-1-ol (5,17 en forma de un aceite.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,30-7,07 (m, 4H), 5,06 (s a, 1H), 3,67 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 1,89 (m, 2H).

# ES 2 267 133 T3

## Etapa B

### Bromación

5 Se agitó una solución de 3-(3-clorofenil)propan-1-ol (12,54 g, 73,6 mmoles) y N,N'-carbonil diimidazol (13,12 g, 81 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió bromuro de alilo (53,43 g, 442 mmoles) y la reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron salmuera y EtOAc. La solución se extrajo con EtOAc y la solución orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró. La cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título con aproximadamente un 85% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,30-7,09 (m, 4H), 3,38 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,15 (t, 2H).

## Preparación O 1

### Bromuro de 2-indanil-etilo

15 Etapa A

### Reducción

20 2-indaniletanol. Se añadió lentamente hidruro de litio y aluminio (14 ml, 1 M en Et<sub>2</sub>O, 14 mmoles) a una solución de ácido 2-indanilacético (2,5 g, 14 mmoles) en Et<sub>2</sub>O. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron agua y EtOAc y la solución orgánica se lavó con agua (2 x) y salmuera (1 x), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró produciendo 2-indaniletanol (2,1 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,08-7,24 (m, 4H), 3,75 (t, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,61 (m, 3H), 1,80 (m, 2H); EM 180 (M + 18).

## Etapa B

### Bromación

30 Bromuro de 2-indanil-etilo. Se añadió N,N-carbonildiimidazol (2,0 g, 12,3 mmoles) a una solución de 2-indaniletanol (2,0 g, 12,3 mmoles) en ecetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente y se añadió bromuro de alilo (8,93 g, 73,8 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante 24 horas y se vertió en agua. La solución acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O y la solución orgánica se lavó con agua (1 x), seguido de salmuera (1 x). La solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró produciendo el compuesto del título (2,54 g). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,10-7,25 (m, 4H), 3,48 (t, 2H), 3,11(m, 2H), 2,63 (m, 3H), 2,07 (m, 2H).

## Preparación P 1

### Trans-3-[(3,5-diclorofenil)alil]-metanosulfonamida

40 Una mezcla de metanosulfonamida (3,27 g, 34,4 mmoles), bromuro de trans-(3,5-dicloro-fenil)-alilo (1,83 g, 6,88 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,95 g, 6,88 mmoles) y CH<sub>3</sub>CN se calentó a 55°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc y HCl 1 N. La solución orgánica se lavó varias veces con HCl 1 N, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 30%/hexanos a EtOAc al 40%/hexanos) produciendo el compuesto del título (1,40 g). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,24 (m, 3H), 6,50 (d, 1H), 6,25 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,00 (s, 3H).

## Preparación Q 1

### Éster etílico del ácido (4-metanosulfonilamino-fenil)-butírico

55 Etapa A

### Esterificación

60 Éster etílico del ácido 4-(4-aminofenil)butírico. Se añadió ácido sulfúrico catalítico a una solución de ácido 4-(4-aminofenil)butírico (6,0 g, 33,48 mmoles) en EtOH. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió HCl (5 ml, 6 N) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se añadieron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se ajustó el pH hasta 7,0 con NaHCO<sub>3</sub> (saturado). La solución orgánica se lavó con agua (1 x) y salmuera (1 x), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró produciendo el éster etílico del ácido 4-(4-aminofenil)butírico (1,53 g). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 6,95 (d, 2H), 6,61 (d, 2H), 4,10 (c, 2H), 3,66 (s a, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,29 (t, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,24 (t, 3H).

65

# ES 2 267 133 T3

## Etapa B

### *Formación de sulfonamida*

5 Se añadió piridina (0,87 ml, 10,9 mmoles) a una solución de éster etílico del ácido 4-(4-aminofenil)butírico (1,50 g, 7,25 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (913 mg, 7,97 mmoles). La reacción se agitó a 0°C durante 1 h a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua y se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se ajustó el pH hasta 1,0 usando HCl 1 N. La solución orgánica se lavó con agua (1 x) y salmuera (1 x), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. El producto cristalizó tras reposo produciendo 10 el compuesto del título (2,03 g). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,09-7,32 (m, 4H), 4,12 (c, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 2,30 (t, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,24 (t, 3H).

## Preparación R 1

### 15 Éster etílico del ácido [2-(2-metanosulfonilamino-etil)fenoxy]acético

## Etapa A

### *Formación de sulfonamida*

20 *N-[2-(2-metoxifenil)-etil]-metanosulfonamida.* Se añadió piridina (12,0 ml, 150 mmoles) a una solución de 2-metoxifenetilamina (15,1 g, 100 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml). La reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (12,6 g, 110 mmoles). La reacción se agitó a 0°C durante 0,5 h a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x). La solución orgánica se lavó con agua (1 x) y salmuera (1 x), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró produciendo N-[2-(2-metoxifenil)-etil]-metanosulfonamida (18,5 g).

## Etapa B

### 30 Desmetilación

35 *N-[2-(2-hidroxifenil)-etil]-metanosulfonamida.* Se añadió tribromuro de boro (1,0 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 80,8 ml, 80,8 mmoles) a una solución de N-[2-(2-metoxifenil)-etil]-metanosulfonamida (18,5 g, 80,8 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se vertió en agua (200 ml). La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x) y la solución orgánica se lavó con agua (1 x) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso (saturado, 1 x). La solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró produciendo N-[2-(2-hidroxifenil)-etil]-metanosulfonamida (16,8 g). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,11 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 3,39 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,77 (s, 3H).

### 40 Etapa C

### *Alquilación*

45 Una mezcla de N-[2-(2-hidroxifenil)-etil]-metanosulfonamida (4,3 g, 20 mmoles), NaI (1,2 g, 8,0 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,07 g, 44 mmoles), bromoacetato de etilo (3,34 g, 20 mmoles), y DMF (70 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se vertió en agua y la solución acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La solución orgánica se lavó con agua (1 x) seguida de salmuera (1 x). La solución orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (hexanos a 7:3 de hexanos:EtOAc) proporcionó el compuesto del título (800 mg). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,18 (m, 2H), 6,93 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,24 (c, 2H), 3,42 (m, 2H), 50 2,94 (t, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,27 (t, 3H); EM 319 (M + 18).

## Preparación S 1

### 55 Bromuro de 1-(3,5-diclorofenil)-propilo

## Etapa A

60 *Ácido 3-(3,5-diclorofenil)acrílico.* Se calentó una mezcla de 3,5-diclorobenzaldehído (15,0 g, 85,7 mmoles), ácido masónico (12,5 g, 120,2 mmoles), y piperidina (5 ml) a 100°C durante 2 horas y a 150°C durante 1 hora. La reacción se vertió en HCl (200 ml) y el precipitado se retiró mediante filtración. El producto se purificó mediante recristalización (100 ml de EtOH caliente) produciendo el ácido 3-(3,5-diclorofenil)acrílico (11,5 g). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz) δ 12,6 (s a, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,64-7,51 (m, 2H), 6,72 (d, 1H).

## Etapa B

*Hidrogenación*

5      *Ácido 3-(3,5-diclorofenil)propiónico.* A una solución de Pd al 10%/carbono (1,5 g) en THF se añadió ácido 3-(3,5-diclorofenil)acrílico (11,5 g). La reacción se hidrógenó sobre un agitador Parr a 50 psi (344,74 kPa) durante 3 horas. El catalizador se retiró mediante filtración a través de Celita y al solución orgánica se concentró a vacío produciendo el ácido 3-(3,5-diclorofenil)propiónico. (190 mg).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,00-7,35 (m, 3H), 2,89 (t, 2H), 2,66 (t, 2H).

10

## Etapa C

*Reducción*

15     *3-(3,5-diclorofenil)propoanol.* Se añadió lentamente  $\text{LiAlH}_4$  (1 M en  $\text{Et}_2\text{O}$ , 10 ml, 10 mmoles) a una solución de ácido 3-(3,5-diclorofenil)propiónico (2,19 g, 10 mmoles) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron cuidadosamente  $\text{NaOH}$  2 N (1 ml) y  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso (saturado, 3 ml). La solución se filtró a través de Celita y el filtrado se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida ( $\text{EtOAc}$  al 25%/hexanos) produciendo 3-(3,5-diclorofenil)propoanol (640 mg).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,17 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 1,84 (m, 2H).

20

## Etapa D

25     *Bromación*

Se añadió trifenilfosfina (315 mg, 1,20 mmoles) a una solución de 3-(3,5-diclorofenil)-propanol (200 mg, 0,98 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió bromo gota a gota (207 mg, 1,30 mmoles). La reacción se agitó a 0°C durante 1 hora t se calentó hasta temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua y la solución acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (hexanos) proporcionando el compuesto del título (134 mg).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,21 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,13 (m, 2H).

35

## Preparación T 1

*Éster metílico del ácido 4-(2-metanosulfonilamino-etoxy)-benzoico*

40

## Etapa A

*Desprotección*

45     *Sal clorhidrato del éster metílico del ácido 4-(2-amino-etoxy)benzoico.* A una solución del éster metílico del ácido 4-[2-(2,2-dimetil-propionilamino)-etoxy]benzoico (350 mg) en  $\text{EtOH}$  (6 ml) a 0°C se añadió HCl concentrado (3 ml). La solución se calentó hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío proporcionando la sal clorhidrato del éster metílico del ácido 4-(2-amino-etoxy)benzoico (266 mg) en forma de un sólido de color blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

50

## Etapa B

*Formación de sulfonamida*

55     Se añadió cloruro de metanosulfonilo (144 mg, 1,27 mmoles) a una solución del éster metílico del ácido 4-(2-amino-etoxy)benzoico (266 mg, 1,15 mmoles) y piridina (255 mg, 2,52 mmoles)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) a 0°C. La solución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Se añadió EtOA y se lavó la solución orgánica con HCl (1 N, 2 x) seguido de salmuera. La solución orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró produciendo el compuesto del título (240 mg).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,99 (dd, 2H), 6,90 (dd, 2H), 4,77 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 3,02 (s, 3H); EM 274 (M + 1).

60

## Preparación U 1

*Éster metílico del ácido 7-(4-butilfenilamino)heptanoico*

65     Siguiendo el procedimiento descrito en la etapa A del ejemplo 68, al afinación reductora de 4-butilbenzaldehído (1,50 g, 9,26 mmoles) con clorhidrato del éster metílico del ácido 7-aminoheptanoico (1,51 g, 7,72 mmoles) proporcionó el compuesto del título (955 mg).

# ES 2 267 133 T3

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7,29 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,54 (m, 1H), 2,70 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,29 (t, 2H), 1,60 (m, 6H), 1,32 (m, 6H), 0,92 (t, 3H); EM 306 (M + 1).

## Preparación V 1

5

### Ácido [3-(metanosulfonilamino-metil)fenoxy]-acético

#### Etapa A

##### 10 Formación de sulfonamida

*N*-(3-metoxi-bencil)metanosulfonamida. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (4,170 g, 36,4 mmoles) a una solución de 3-metoxibencilmamina (5,000 g, 36,4 mmoles) y trietilamina (3,946 g, 39,0 mmoles) en THF (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 18 horas y se retiraron los compuestos insolubles mediante filtración. La solución orgánica se concentró hasta un aceite de color amarillo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (6:4 de hexanos:EtOAc a 1:1 de hexanos:EtOAc) produciendo *N*-(3-metoxibencil)metanosulfonamida (7,431 g). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,26 (m, 1H), 6,92-6,82 (m, 3H), 4,62 (m, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,87 (s, 3H); EM 214 (M + 1).

##### 20 Etapa B

#### Desmetilación

*N*-(3-hidroxibencil)-metanosulfonamida. Se añadió lentamente una solución de BBr<sub>3</sub> (1,0 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 111 ml, 111 mmoles) a una solución de *N*-(3-metoxibencil)-metanosulfonamida (12,000 g, 55,7 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (200 ml) a 0°C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante a temperatura ambiente durante 2 h y se vertió en agua (200 ml). La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x) y la solución orgánica se lavó con agua (1 x). Se añadió cuidadosamente metanol (100 ml) y se concentró la solución a vacío. La cromatografía ultrarrápida (1:1 de hexanos:EtOAc) proporcionó *N*-3-(hidroxi-bencil)metanosulfonamida (11,50 g). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,20 (m, 1H), 6,84 (m, 2H), 6,77 (m, 1H), 4,83 (s a, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,86 (s, 3H); EM 201 (M +).

#### Etapa C

##### 35 Alquilación

35

Una mezcla de *N*-(3-hidroxibencil)-metanosulfonamida (6,000 g, 29,82 mmoles), bromoacetato de metilo (4,562 g, 29,82 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,121 g, 29,82 mmoles) y acetona (250 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 68 horas. Los sólidos se retiraron por filtración y la solución se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (1:1 de hexanos:EtOAc) proporcionó el compuesto del título (5,637 g). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,25 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,82 (m, 1H), 4,63 (m, 3H), 4,28 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,86 (s, 3H); EM 274 (M + 1).

Se debe entender que la invención no se limita a las realizaciones particulares descritas en esta memoria descriptiva, sino que se pueden realizar diversos cambios y modificaciones sin salirse del espíritu y ámbito de este concepto novedoso como se define por las siguientes reivindicaciones.

## Preparación W 1

##### 50 Éster etílico del ácido [3-(metanosulfonilamino-metil)-fenil]acético

#### Etapa A

##### Formación de éster

*55 Éster etílico del ácido (3-bromo-fenil)-acético.* A una solución del ácido 3-bromofenilacético (10,0 g, 46,5 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (150 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,39 g, 53,5 mmoles) seguido de yoduro de etilo (5,6 ml, 70,0 mmoles). La mezcla se calentó a refluo durante 2,5 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se retiraron los compuestos volátiles y se añadió agua. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (3 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera. Se secó la solución orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró proporcionando el éster etílico del ácido (3-bromo-fenil)-acético (9,30 g) en forma de un aceite (955 mg). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7,43 (s, 1H), 7,21-7,16 (m, 2H), 4,14 (c, 2H), 3,56 (s, 2H), 1,24 (t, 3H).

##### Formación de nitrilo

*65 Éster etílico del ácido (3-ciano-fenil)-acético.* Una mezcla del éster etílico del ácido (3-bromo-fenil)-acético (9,15 g, 37,6 mmoles), cianuro de cobre (5,06 g, 56,5 mmoles), y 1-metil-2-pirrolidinona (80 ml) se colocó en un baño de aceite calentado a 120°C detrás de una pantalla protectora. La reacción se calentó hasta 200°C durante 1 hora y se

# ES 2 267 133 T3

añadió cianuro de cobre adicional (punta de espátula). Después de calentar durante 0,5 horas adicionales, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc y la solución orgánica se lavó con solución de agua/hidróxido amónico (2:1 v/v) hasta que la solución acuosa no era más de color azul. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (9:1 de hexanos : EtOAc) proporcionó éster etílico del ácido (3-ciano-fenil)-acético (6,31 g) en forma de un aceite transparente que se solidificó tras reposo.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,57-7,50 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 4,15 (c, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,24 (t, 3H).

## Etapa C

### 10 Reducción de nitrilo

Clorhidrato del éster etílico del ácido (3-aminometilfenil)acético. Una solución del éster etílico del ácido (3-ciano-fenil)acético (6,3 g, 33,29 mmoles) en EtOH (50 ml) se añadió a una mezcla de Pd al 10%C (1,26 g) en EoOH (50 ml) en nitrógeno. Se añadió EtOH adicional (150 ml) seguido de una solución de HCl en dioxano (4 M, 11,4 ml, 45,6 mmoles). La mezcla se hidrogenó en un agitador Parr a 45 psi (310,26 kPa) durante 20 horas y se retiró el catalizador mediante filtración a través de Celita. La solución se concentró produciendo la sal clorhidrato del éster etílico del ácido (3-aminometilfenil)acético (7,31 g).  $^1H$  RMN ( $CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$  7,42-7,32 (m, 4H), 4,12 (c, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 1,23 (t, 3H).

## 20 Etapa D

### Formación de sulfonamida

#### Éster etílico del ácido [3-(metanosulfonilamino-metil)fenil]acético

25 Se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (2,6 ml, 34 mmoles) a una solución de clorhidrato del éster etílico del ácido (3-aminometilfenil)acético (7,31 g, 34 mmoles) y trietilamina (9,8 ml, 70 mmoles) en  $CH_2Cl_2$  (100 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 hora y se añadió HCl acuoso. La solución acuosa se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (3 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera. La solución orgánica se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (1:1 de hexanos:EtOAc) proporcionó la sulfonamida del título (8,56 g) en forma de un aceite transparente incoloro.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,34-7,21 (m, 4H), 4,70 (ancho, 1H), 4,29 (d, 2H), 4,12 (c, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,24 (t, 3H).

## Procedimientos experimentales generales adicionales

35 Se realizó la cromatografía de media presión en un Sistema Flash 40 Biotage (Biotage Inc., Dyax, Corp., Charlottesville, VA).

## Ejemplos 75-110

40 Los ejemplos 75-110 se prepararon de una manera análoga al ejemplo 1 partiendo de los agentes alquilantes apropiados y las sulfonamidas en la etapa de Alquilación A seguido de la hidrólisis de éster en la etapa B con variaciones en la temperatura de reacción y tiempo en la etapa A como se ha indicado.

## 45 Ejemplo 75

### (Ejemplo de referencia)

#### Ácido 5-[3-[(6-cloroquinolin-2-ilmetil)-metanosulfonil-amino]-propil]tiofeno-2-carboxílico

50 Etapa A: Tiempo de reacción de 2 horas a temperatura ambiente y 24 horas a 75°C.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,01 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,52-7,54 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,02 (s a, 1H), 3,19-3,24 (m, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,62 (t, 2H), 1,72 (t, 2H); EM 453 (M + 1).

## 55 Ejemplo 76

### (Ejemplo de referencia)

#### Ácido 5-(3-[[3,5-bis-trifluorometil-fenoxy]etil]metanosulfonil-amino)-propil)tiofeno-2-carboxílico

60 Etapa A: Tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,69 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 6,84 (d, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,36 (t, 2H), 2,91-2,96 (m, 5H), 2,10 (t, 2H); EM 519 (M + 1).

# ES 2 267 133 T3

## Ejemplo 77

(Ejemplo de referencia)

### 5      *Ácido 5-(3-{metanosulfonil-[2-(3-metoxifenoxy)ethyl]amino}-propil)tolueno-2-carboxílico*

Etapa A: Tiempo de reacción de 30 minutos a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,70 (d, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,51-6,54 (m, 1H), 6,39-6,47 (m, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,62 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,07 (t, 2H); EM 412 (M - 1).

## 10     Ejemplo 78

(Ejemplo de referencia)

### 15     *Ácido 7-{[3-(3-cloro-5-metoxifenoxy)propil]metanosulfonil-amino}-heptanoico*

Etapa A: Tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,48 -6,51 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 3,97 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,33 (t, 2H), 3,16 (t, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,33 (t, 2H), 2,07 (t, 2H), 1,60-1,61 (m, 4H), 1,31-1,33 (m, 4H); EM 420 (M - 1).

## 20     Ejemplo 79

(Ejemplo de referencia)

### 25     *Ácido 5-(3-{[3-(3-cloro-5-metoxifenoxy)propil]metanosulfonil-amino}-propil)-tolueno-2-carboxílico*

Etapa A: Tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,69 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,47-6,50 (m, 2H), 6,30-6,31 (m, 1H), 3,97 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,36 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,83 (s, 2H), 1,98-2,11 (m, 4H); EM 460 (M - 1).

## 30     Ejemplo 80

(Ejemplo de referencia)

### 35     *Ácido 5-(3-{[3-(3,5-diclorofenoxy)propil]metanosulfonil-amino}-propil)-tolueno-2-carboxílico*

Etapa A: Tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,69 (d, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,76 (s, 2H), 3,99 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,84 (s, 2H), 1,98-2,12 (m, 4H); EM 466 (M - 1).

## 40     Ejemplo 81

(Ejemplo de referencia)

### 45     *Ácido 5-(3-{[2-(3-etilfenoxi)ethyl]metanosulfonil-amino}-propil)-tolueno-2-carboxílico*

Etapa A: Tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,70 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 6,81-6,85 (m, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,36 (t, 2H), 2,91-2,95 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,60 (c, 2H), 2,06-2,12 (m, 2H), 1,19-1,25 (m, 3H); EM 410 (M<sup>+</sup>-1).

## 50     Ejemplo 82

(Ejemplo de referencia)

### 55     *Ácido 5-(3-{[2-(3-isopropilfenoxi)ethyl]metanosulfonil-amino}-propil)-tolueno-2-carboxílico*

Etapa A: Tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,70 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,84-6,86 (m, 2H), 6,65-6,71 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,92-2,95 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,82-2,89 (m, 1H), 1,22 (d, 6H); EM 424 (M<sup>+</sup>-1).

## ES 2 267 133 T3

Ejemplo 83

(Ejemplo de referencia)

5      *Ácido 5-(3-{metanosulfonil-[2-(3-trifluorometil-fenoxy)etil]amino}-propil)-tiofeno-2-carboxílico*

Etapa A: Tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,68 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,21-7,23 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 4,14 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,34 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,07 (t, 2H); EM 450 ( $\text{M}^+-1$ ).

10

Ejemplo 84

(Ejemplo de referencia)

15      *Ácido 2-(3-{{[2-(3,5-dicloro-fenoxy)etil]metanosulfonil-amino}-propil}-tiazol-4-carboxílico*

Etapa A: Tiempo de reacción de 5 horas a 100°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,20 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,15 (t, 2H); EM 452 ( $\text{M}^+-1$ ).

20

Ejemplo 85

(Ejemplo de referencia)

25      *Ácido 5-{3-[metanosulfonil-(3-fenil-propil)-amino]-propil}tiofeno-2-carboxílico*

Etapa A: Tiempo de reacción de 5 horas a 100°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,57 (d, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,12-7,18 (m, 3H), 6,86 (d, 1H), 3,16-3,22 (m, 4H), 2,87 (t, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,61 (t, 2H), 1,84-1,97 (m, 4H); EM 380 ( $\text{M}^+-1$ ).

30

Ejemplo 86

(Ejemplo de referencia)

35      *Ácido 7-{{3-(3,5-diclorofenoxy)propil]-metanosulfonil-amino}heptanoico*

Etapa A: Tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,70 (d, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 8,84 (d, 1H), 6,61-6,70 (m, 2H), 6,56 (d, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,86-2,95 (m, 2H), 2,07 (t, 2H); EM 401 ( $\text{M}^+-1$ ).

40

Ejemplo 87

(Ejemplo de referencia)

45      *Ácido 5-(3-{metanosulfonil-[2-(3-fluoro-fenoxy)etil]amino}propil)tiofeno-2-carboxílico*

Etapa A: Tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,70 (d, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,61-6,70 (m, 2H), 6,56 (d, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,34 (t, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,86 (m, 2H), 2,07 (t, 2H); EM 400 ( $\text{M}^+-1$ ).

50

Ejemplo 88

(Ejemplo de referencia)

55      *Ácido 5-(3-{metanosulfonil-[3-(3-metoxi-fenil)propil]tiofeno-2-carboxílico*

Etapa A: Tiempo de reacción de 2 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,70 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,71-6,78 (m, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,17-3,22 (m, 4H), 2,89 (t, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,61 (t, 2H), 1,88-2,01 (m, 4H); EM 411 ( $\text{M}^+$ ).

60

65

# ES 2 267 133 T3

Ejemplo 89

(Ejemplo de referencia)

5      *Ácido 5-[3-(benzofuran-2-ilmetil-metanosulfonil-amino)propil]tiofeno-2-carboxílico*

Etapa A: Tiempo de reacción de 2 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,68 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,22-7,32 (m, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,32 (t, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,01 -2,08 (m, 2H); EM 393 (M +).

10     Ejemplo 90

(Ejemplo de referencia)

15     *Ácido 5-[3-{[2-(3-cloro-5-metoxi-fenoxy)etil]-metanosulfonil-amino}propil]tiofeno-2-carboxílico*

Etapa A: Tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,71 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,08 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,34 (t, 2H), 2,90-2,95 (m, 3H), 2,07 (t, 2H); EM 448 (M +).

20     Ejemplo 91

(Ejemplo de referencia)

25     *Ácido 5-[3-{[2-(3-ethoxifenoxy)etil]-metanosulfonil-amino}propil]tiofeno-2-carboxílico*

Etapa A: Tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,69 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,50-6,53 (m, 1H), 6,39-6,44 (m, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,98 (c, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,86-2,94 (m, 5H), 2,04-2,11 (m, 2H), 1,39 (t, 3H); EM 428 (M +).

30     Ejemplo 92

(Ejemplo de referencia)

35     *Ácido 4-{[2-(3,5-diclorofenoxy)etil]-metanosulfonil-amino}butoxi)acético*

Etapa A: Tiempo de reacción de 2 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,96 (s, 1H), 6,77 (s, 2H), 4,10 (s, 4H), 3,56-3,60 (m, 4H), 3,30 (t, 2H), 2,89 (s, 3H), 1,73-1,80 (m, 2H), 1,63-1,69 (m, 2H); EM 415 (M + 1).

40     Ejemplo 93

45     *Ácido (3-[(4-butoxibencil)metanosulfonil-amino]metil]fenil)acético*

Etapa A: Tiempo de reacción de 2 horas a temperatura ambiente y 3 horas a 70°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,28-7,33 (m, 1H), 7,17-7,25 (m, 5H), 6,85 (d, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,94 (t, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,72-1,79 (m, 2H), 1,44-1,53 (m, 2H), 0,97 (t, 3H); EM 423 (M + 18).

50     Ejemplo 94

*Ácido 7-[(4-butoxi-bencil)-metanosulfonil-amino]heptanoico*

55     Etapa A: Tiempo de reacción de 2 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,23 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,94 (t, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,29 (t, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,58-1,43 (m, 6H), 1,24 (m, 4H), 0,96 (t, 3H); EM 403 (M + 18).

60     Ejemplo 95

(Ejemplo de referencia)

*Ácido 7-[(6-cloro-quinolin-2-ilmetil)-metanosulfonil-amino]heptanoico*

65     Etapa A: Tiempo de reacción de 2 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,13 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,25 (t, 2H), 1,52 (m, 4H), 1,22 (m, 4H); EM 417 (M + 18).

## ES 2 267 133 T3

Ejemplo 96

(Ejemplo de referencia)

5      *Ácido {3-[(benzofuran-2-ilmetil-metanosulfonil-amino)-metil]fenil}-acético*

Etapa A: Tiempo de reacción de 2 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,52-7,19 (m, 8H), 4,42 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,91 (s, 3H).

10     Ejemplo 97

(Ejemplo de referencia)

15     *Ácido 3-{{(4-etilbencil)-metanosulfonil-amino]metil]fenil}-acético*

Etapa A: éster metílico del ácido (3-{{(4-etilbencil)metanosulfonil-amino]metil]-fenil}acético. Tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,29-7,33 (m, 1H), 7,16-7,25 (m, 7H), 4,30 (d, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,64 (c, 2H), 1,54 (t, 3H); EM 376 ( $M^+ + 1$ ).

20     Etapa B: ácido (3-{{(4-etilbencil)metanosulfonil-amino]metil]-fenil}acético.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,30-7,34 (m, 1H), 7,15-7,25 (m, 7H), 4,29 (d, 4H), 3,65 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,63 (c, 2H), 1,20-1,24 (m, 3H).

Ejemplo 98

25     *Ácido 3-{{[metanosulfonil-(4-propil-bencil)-amino]metil]fenil}-acético*

Etapa A: éster metílico del ácido (3-{{[metanosulfonil-(4-propil-bencil)-amino]metil]-fenil}acético. Tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente. EM 408 ( $M^+ + 18$ ).

30     Etapa B: ácido (3-{{[metanosulfonil-(4-propil-bencil)-amino]metil]-fenil}acético. EM 374 ( $M^+ - 1$ ).

Ejemplo 99

35     (Ejemplo de referencia)

*Ácido 3-{{(4-bencil-bencil)-metanosulfonil-amino]metil]fenil}-acético*

40     Etapa A: éster metílico del ácido 3-{{(4-bencil-bencil)-metanosulfonil-amino]metil]-fenil}acético. Tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,14-7,29 (m, 13H), 4,28 (d, 4H), 3,95 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 2,75 (s, 3H); EM 456 ( $M^+ + 18$ ).

45     Etapa B: ácido 3-{{(4-bencil-bencil)-metanosulfonil-amino]metil]fenil}-acético.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,12-7,29 (m, 13H), 4,27 (d, 4H), 3,94 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,73 (s, 3H); EM 422 ( $M^+ - 1$ ).

Ejemplo 100

(Ejemplo de referencia)

50     *Ácido 3-{{(4-bencil-bencil)-(propano-1-sulfonil)-amino]metil]fenil}-acético*

55     Etapa A: éster metílico del ácido 3-{{(4-butil-bencil)-(propano-1-sulfonil)-amino]metil]-fenil}acético. Tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4,30 (d, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,82-2,86 (m, 2H), 2,59 (t, 2H), 1,78-1,84 (m, 2H), 1,58 (t, 2H).

60     Etapa B: ácido 3-{{(4-bencil-bencil)-metanosulfonil-amino]metil]fenil}-acético.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,12-7,32 (m, 8H), 4,30 (d, 4H), 3,64 (s, 3H), 2,81-2,90 (m, 2H), 2,59 (t, 2H), 1,74-1,83 (m, 2H), 1,54-1,61 (m, 2H), 1,31-1,40 (m, 2H), 0,87-0,97 (m, 6H); EM 416 ( $M^+ - 1$ ).

Ejemplo 101

(Ejemplo de referencia)

65     *Ácido 7-[metanosulfonil-{3-(5-metiltiofen-2-il)-propil}amino]-heptanoico*

Etapa A: éster metílico del ácido 7-[metanosulfonil-{3-(5-metiltiofen-2-il)-propil}amino]-heptanoico. Tiempo de reacción de 1 hora a 60°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,55 (d, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,12-3,21 (m, 4H), 2,80 (s, 3H),

## ES 2 267 133 T3

2,76-2,80 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,30 (t, 2H), 1,89-1,97 (m, 2H), 1,53-1,65 (m, 4H), 1,31-1,36 (m, 4H); EM 376 ( $M^+ + 1$ ), 393 ( $M^+ + 18$ ).

Etapa B: *ácido 7-[metanosulfonil-[3-(5-metiltiofen-2-il)-propil]amino]-heptanoico.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,53-6,57 (m, 2H), 3,12-3,21 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,78 (t, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,34 (t, 2H), 1,89-1,97 (m, 2H), 1,54-1,66 (m, 4H), 1,30-1,40 (m, 4H); EM 376 ( $M^+ + 18$ ).

### Ejemplo 102

10 (Ejemplo de referencia)

#### *Ácido 5-{3-[(3-furan-2-il-propil)-metanosulfonil-amino]propil}-tiofeno-2-carboxílico*

Etapa A: *éster metílico del ácido 5-{3-[(3-furan-2-il-propil)-metanosulfonil-amino]propil}-tiofeno-2-carboxílico.* Tiempo de reacción de 2 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,62 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,26-6,28 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,18-3,23 (m, 4H), 2,88 (t, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,66 (t, 2H), 1,90-2,03 (m, 4H).

Etapa B: *ácido 5-{3-[(3-furan-2-il-propil)-metanosulfonil-amino]propil}-tiofeno-2-carboxílico.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,71 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,26-6,28 (m, 1H), 6,00-6,01 (m, 1H), 3,22 (c, 4H), 2,90 (t, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 1,88-2,03 (m, 4H); EM 370 ( $M^+ - 1$ ).

### Ejemplo 103

25 (Ejemplo de referencia)

#### *Ácido 7-{metanosulfonil-[3-(3-metoxifenil)-propil]amino}-heptanoico*

Etapa A: *éster metílico del ácido 7-{metanosulfonil-[3-(3-metoxifenil)-propil]amino}-heptanoico.* Tiempo de reacción de 2 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,18-7,22 (m, 1H), 6,75 - 6,78 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,11-3,20 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,61 (t, 2H), 2,29 (t, 2H), 1,88-1,95 (m, 2H), 1,52-1,64 (m, 4H), 1,28-1,32 (m, 4H).

Etapa B: *ácido 7-{metanosulfonil-[3-(3-metoxifenil)-propil]amino}-heptanoico.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,18-7,22 (m, 1H), 6,75-6,78 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,11-3,20 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,61 (t, 2H), 2,34 (t, 2H), 1,89-1,95 (m, 2H), 1,53-1,66 (m, 4H), 1,29-1,36 (m, 4H).

### Ejemplo 104

40 *Ácido [3-({[4-(1-hidroxi-hexil)-bencil]-metanosulfonil-amino}-metil)-fenil]acético*

Etapa A: *éster metílico del ácido [3-({[4-(1-hidroxi-hexil)-bencil]-metanosulfonil-amino}-metil)-fenil]acético.* Tiempo de reacción de 2 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,17-7,31 (m, 8H), 5,70 (t, 1H), 4,31 (s, 4H), 4,12-4,17 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,83-1,88 (m, 1H), 1,57-1,75 (m, 1H), 1,20-1,27 (m, 9H), 0,85 (t, 3H); EM 525 ( $M^+ + 18$ ).

Etapa B: *ácido [3-({[4-(1-hidroxi-hexil)-bencil]-metanosulfonil-amino}-metil)-fenil]acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,13-7,28 (m, 7H), 7,02 (s, 1H), 4,61 (t, 1H), 4,29 (d, 4H), 3,53 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 1,60-1,77 (m, 2H), 1,18-1,36 (m, 6H), 0,83 (t, 3H); EM 432 ( $M^+ - 1$ ).

### Ejemplo 105

55 (Ejemplo de referencia)

#### *Ácido 5-(3-{{2-(3-cloro-fenoxy)-ethyl]-metanosulfonil-amino}-propil}-tiofeno-2-carboxílico*

Etapa A: *éster metílico del ácido 5-(3-{{2-(3-cloro-fenoxy)-ethyl]-metanosulfonil-amino}-propil}-tiofeno-2-carboxílico.* Tiempo de reacción de 18 horas a 60°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,60-7,62 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 6,93-6,95 (m, 1H), 6,79-6,80 (m, 2H), 6,71-6,73 (m, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,32 (t, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,86-2,94 (m, 2H), 2,01-2,08 (m, 2H).

Etapa B: *ácido 5-(3-{{2-(3-cloro-fenoxy)-ethyl]-metanosulfonil-amino}-propil}-tiofeno-2-carboxílico.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,67 (d, 1H), 7,11-7,22 (m, 1H), 6,91-6,93 (m, 1H), 6,81 (s, 2H), 6,69-6,72 (m, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,31 (t, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,78-2,91 (m, 2H), 2,01-2,05 (m, 2H).

## Ejemplo 106

(Ejemplo de referencia)

5      *Ácido 2-{3-[metanosulfonil-(3-fenil-propil)amino]-propil}tiazol-4-carboxílico*

Etapa A: *éster metílico del ácido 2-{3-[metanosulfonil-(3-fenil-propil)amino]-propil}tiazol-4-carboxílico*. Tiempo de reacción de 5 horas a 100°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,03 (s, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,13-7,18 (m, 3H), 10 4,38 (c, 2H), 3,18-3,25 (m, 4H), 3,06 (t, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,61 (t, 2H), 2,05-2,13 (m, 2H), 1,86-1,94 (m, 2H), 1,37 (t, 2H); EM 411 ( $M^+ + 1$ ).

Etapa B: *ácido ácido 2-{3-[metanosulfonil-(3-fenil-propil)amino]-propil}tiazol-4-carboxílico*.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,20 (s, 1H), 7,10-7,24 (m, 5H), 3,17-3,28 (m, 4H), 3,04 (t, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,61 (t, 2H), 2,02-2,09 (m, 2H), 1,85-1,92 (m, 2H), EM 381 ( $M^+ - 1$ ).

## 15     Ejemplo 107

(Ejemplo de referencia)

20     *Ácido 2-(3-[(3-cloro-fenil)-propil]metanosulfonil-amino)-propil}tiazol-4-carboxílico*

Etapa A: *éster metílico del ácido 2-(3-[(3-cloro-fenil)-propil]metanosulfonil-amino)-propil}tiazol-4-carboxílico*. Tiempo de reacción de 5 horas a 100°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,06 (s, 1H), 7,16-7,23 (m, 3H), 7,05 (d, 1H), 4,40 (c, 2H), 3,09 (t, 2H), 3,19-3,28 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 2,62 (t, 2H), 2,08-2,17 (m, 2H), 1,87-1,95 (m, 2H), 1,39 (t, 3H); EM 445 ( $MH^+$ ).

Etapa B: *ácido ácido 2-(3-[(3-cloro-fenil)-propil]metanosulfonil-amino)-propil}tiazol-4-carboxílico*.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,22 (s, 1H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,12-7,16 (m, 2H), 3,20 - 3,30 (m, 4H), 3,07 (t, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 2,05-2,12 (m, 2H), 1,86-1,94 (m, 2H); EM 415 ( $M^+ - 1$ ).

## 30     Ejemplo 108

(Ejemplo de referencia)

35     *Ácido 2-{3-[(4-butil-bencil)-metanosulfonil-amino]-propil}tiazol-4-carboxílico*

Etapa A: *éster metílico del ácido 2-{3-[(4-butil-bencil)-metanosulfonil-amino]-propil}tiazol-4-carboxílico*. Tiempo de reacción de 5 horas a 100°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,00 (s, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,38 (c, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,23 (t, 2H), 2,96 (t, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,56 (t, 2H), 1,96-2,03 (m, 2H), 1,50-1,58 (m, 2H), 1,37 (t, 3H), 1,26-1,33 (m, 2H), 0,89 (t, 3H); EM 439 ( $M + 1$ ).

Etapa B: *ácido 2-{3-[(4-butil-bencil)-metanosulfonil-amino]-propil}tiazol-4-carboxílico*.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,15 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,22-3,28 (m, 2H), 2,88-2,91 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,57 (t, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,27-1,32 (m, 2H), 0,90 (t, 3H); EM 409 ( $M^+ - 1$ ).

## 45     Ejemplo 109

50     *Ácido (5-[(4-isobutil-bencil)-metanosulfonil-amino]-metil)-tiofen-2-il)-acético*

Etapa A: *éster metílico del ácido (5-[(4-isobutil-bencil)-metanosulfonil-amino]-metil)-tiofen-2-il)-acético*. Tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente.

Etapa B: *ácido (5-[(4-isobutil-bencil)-metanosulfonil-amino]-metil)-tiofen-2-il)-acético*.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,80-7,32 (m, 6H), 4,40 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 0,85 (d, 6H); EM 394 ( $M - 1$ ).

## 55     Ejemplo 110

(Ejemplo de referencia)

60     *Ácido 2-{3-[(4-butil-bencil)-metanosulfonil-amino]-propil}tiazol-4-carboxílico*

Etapa A: *éster metílico del ácido 2-{3-[(4-butil-bencil)-metanosulfonil-amino]-propil}tiazol-4-carboxílico*. Tiempo de reacción de 5 horas a 100°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,00 (s, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,38 (c, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,23 (t, 2H), 2,96 (t, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,56 (t, 2H), 1,96-2,03 (m, 2H), 1,50-1,58 (m, 2H), 1,37 (t, 3H), 1,26-1,33 (m, 2H), 0,89 (t, 3H); EM 439 ( $M + 1$ ).

## ES 2 267 133 T3

Etapa B: *ácido 2-[3-(4-butil-bencil)-metanosulfonil-amino]-propil]tiazol-4-carboxílico.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,15 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,22-3,28 (m, 2H), 2,88-2,91 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,57 (t, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,27-1,32 (m, 2H), 0,90 (t, 3H); EM 409 ( $M^+ - 1$ ).

### 5 Ejemplo 111

(Ejemplo de referencia)

#### Ácido 7-{[2-(3,5-dicloro-fenoxi)-etil]metanosulfonil-amino}heptanoico

10 Etapa A: *2-[2-(3,5-dicloro-fenoxi)etil]-isoindol-1,3-diona.* Una solución de 1-(2-bromo-etoxi)-3,5-diclorobenceno (2,41 g, 8,93 mmoles) y ftalamida de potasio (2,00 g, 10,64 mmoles) en DMF (7,6 ml) se calentó a 85°C durante 1 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió cloroformo. La solución orgánica se lavó con NaOH 0,2 N acuoso seguido de agua. La solución orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró. El residuo se suspendió en  $\text{Et}_2\text{O}$  y el sólido se recogió por filtración proporcionando el compuesto del título (2,21 g).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,82 (m, 2H), 7,77 (m 2H), 6,89 (m, 1H), 6,88 (m, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,05 (t, 2H); EM 336 ( $M^+$ ).

15 Etapa B: *2-(3,5-dicloro-fenoxi)etilamina.* Una solución de 2-[2-(3,5-dicloro-fenoxi)etil]-isoindol-1,3-diona (1,29 g, 3,84 mmoles) e hidrato de hidracina (202 mg, 4,05 mmoles) en MeOH (16 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió  $\text{Et}_2\text{O}$ . La suspensión se agitó con hidróxido potásico acuoso al 40%. La solución acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x) y se secaron las fases orgánicas combinadas ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ), se filtraron y se concentraron proporcionando el compuesto del título (870 mg).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,95 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,07 (t, 2H), 1,70 (s a, 2H).

20 25 Etapa C: *N-[2-(3,5-dicloro-fenoxi)etil]metanosulfonamida.* El compuesto del título se preparó a partir de 2-(3,5-dicloro-fenoxi)etilamina,  $\text{Et}_3\text{N}$ , y cloruro de metanosulfonilo usando el procedimiento descrito en la etapa 2 de la preparación A1. La recristalización en EtOH proporcionó el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,93 (m, 1H), 6,74 (m, 2H), 5,09 (m, 1H), 4,01 (t, 2H), 3,47 (c, 2H), 2,96 (s, 3H).

30 35 Etapa D: *éster etílico del ácido 7-{[2-(3,5-dicloro-fenoxi)-etil]metanosulfonil-amino}-heptanoico.* Una solución de NaH (60% en aceite, 338 mg, 8,45 mmoles) en DMF (23 ml) se enfrió hasta 0°C seguido de la adición de N-[2-(3,5-dicloro-fenoxi)-etil]-metanosulfonamida (2,0 g, 7,04 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas y se enfrió hasta 0°C mediante la adición de 7-bromoheptanoato de etilo (2,0 g, 8,45 mmoles). La reacción se calentó a 65°C durante 3 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió EtOAc y al solución orgánica se lavó consecutivamente con HCl 1 N, agua y salmuera. La solución orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (4:1 de hexanos:EtOAc) proporcionó el compuesto del título (2,84 g).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,95 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,06 (m, 5H), 3,56 (t, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,26 (t, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,32 (m, 4H), 1,22 (t, 3H).

40 45 Etapa E: *ácido 7-{[2-(3,5-dicloro-fenoxi)-etil]metanosulfonil-amino}-heptanoico.* El compuesto del título se preparó a partir del éster etílico del ácido 7-{[2-(3,5-dicloro-fenoxi)-etil]metanosulfonil-amino}-heptanoico usando el procedimiento descrito en la etapa B del ejemplo 1 con NaOH 2 N. la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH al 1% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) proporcionó el ácido del título  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,95 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,23 (t, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,33 (t, 2H), 1,61 (m, 4H), 1,33 (m, 4H); EM 411 ( $M^+ - 1$ ).

Los números de ejemplos 112-122 no se usan en esta memoria descriptiva.

### Ejemplos 123-137

50 Los ejemplos 123-137 se prepararon de una manera análoga al ejemplo 1 partiendo de los agentes alquilantes y sulfonamidas apropiados en la etapa de alquilación A seguido de la hidrólisis del éster en la etapa B con variaciones e la temperatura de reacción y tiempo en la etapa A como se ha indicado.

### 55 Ejemplo 123

(Ejemplo de referencia)

#### Ácido [5-({[3-(3-cloro-fenil)-propil]metanosulfonil-amino}metil)-tiofen-2-il]-acético

60 Etapa A: *éster metílico del ácido [5-({[3-(3-cloro-fenil)-propil]metanosulfonil-amino}metil)tiofen-2-il]-acético.* Tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente.

65 Etapa B: *ácido [5-({[3-(3-cloro-fenil)-propil]metanosulfonil-amino}metil)tiofen-2-il]-acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,06-7,36 (m, 4H), 6,86 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,90 (s, 3H), 3,00 (t, 2H,  $J = 7,0$ ), 2,40 (t, 2H,  $J = 7,0$ ), 1,70 (m, 2H); EM 399 ( $M^+ - 1$ ).

# ES 2 267 133 T3

Ejemplo 124

(Ejemplo de referencia)

5      *Ácido [5-(2-(3,5-dicloro-fenoxy)-etil]metanosulfonil-amino}metil)-tiofen-2-il]-acético*

Etapa A: *éster metílico del ácido [5-(2-(3,5-dicloro-fenoxy)-etil]metanosulfonil-amino}metil)tiofen-2-il]-acético.*  
Tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente.

10     Etapa B: *ácido [5-(2-(3,5-dicloro-fenoxy)-etil]metanosulfonil-amino}metil)tiofen-2-il]-acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,60-7,60 (m, 5H), 4,60 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,90 (s, 3H); EM 436 (M - 1), 438 (M + 1).

15     Ejemplo 125

*Ácido (5-(4-butil-bencil)-metanosulfonil-amino}metil)-tiofen-2-il]-acético*

Etapa A: *éster metílico del ácido [5-(2-(3,5-dicloro-fenoxy)-etil]metanosulfonil-amino}metil)tiofen-2-il]-acético.*  
Tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente.

20     Etapa B: *ácido (5-(4-butil-bencil)-metanosulfonil-amino}metil)-tiofen-2-il]-acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,00-7,30 (m, 4H), 6,80 (d, 1H, J = 4,0), 6,70 (d, 1H, J = 4,0), 4,40 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 0,90 (T, 3H, J = 7,0); EM 394 (M - 1).

25     Ejemplo 126

(Ejemplo de referencia)

30     *Ácido (5-3-[2-(3,5-dicloro-fenoxy)etil]-metanosulfonil-amino}propil)furan-2-carboxílico*

Etapa A: *éster metílico del ácido (5-3-[2-(3,5-dicloro-fenoxy)etil]-metanosulfonil-amino}propil)furan-2-carboxílico.* Tiempo de reacción de 72 horas a temperatura ambiente. EM 450 (M + 1).

35     Etapa B: *ácido (5-3-[2-(3,5-dicloro-fenoxy)etil]-metanosulfonil-amino}propil)furan-2-carboxílico.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,80-7,70 (m, 5H), 6,19 (d, 1H, J = 3,8), 4,20 (d, 2H, J = 7,0), 3,80 (m, 2H), 3,25-3,40 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 2,65 m, 2H), 1,80-2,00 (m, 2H); EM 435 (M - 1), 436 (M + 1).

40     Ejemplo 127

(Ejemplo de referencia)

*Ácido trans-(5-(3-(3,5-dicloro-fenil)alil)-metanosulfonil-amino}propil)furan-2-carboxílico*

45     Etapa A: *éster metílico del ácido trans-(5-3-[3-(3,5-dicloro-fenil)alil]-metanosulfonil-amino}propil)furan-2-carboxílico.* Tiempo de reacción de 72 horas a temperatura ambiente. EM 446 (M + 1).

50     Etapa B: *ácido trans-(5-(3-(3,5-dicloro-fenil)alil)-metanosulfonil-amino}propil)furan-2-carboxílico.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,00-7,50 (m, 4H), 6,00-6,60 (m, 3H), 4,00 (d, 2H, J = 5,0), 3,20 (m, 2H), 2,60-2,70 (m, 2H), 1,70-2,00 (m, 2H); EM 430 (M - 1), 432 (M + 1).

55     Ejemplo 128

(Ejemplo de referencia)

55     *Ácido 3-(2-(3,5-dicloro-fenoxy)etil)-metanosulfonil-amino}etil)benzoico*

60     Etapa A: *éster metílico del ácido 3-(2-(3,5-dicloro-fenoxy)etil)-metanosulfonil-amino}etil)benzoico.* Tiempo de reacción de 2 horas a temperatura ambiente. EM 446 (M +).

65     Etapa B: *ácido 3-(2-(3,5-dicloro-fenoxy)etil)-metanosulfonil-amino}etil)benzoico.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,80-7,90 (m, 7H), 4,20 (m, 3H), 4,00 (t, 2H, J = 6,7), 3,20-3,30 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,30 (t, 2H, J = 6,8); EM 431 (M - 1).

# ES 2 267 133 T3

Ejemplo 129

(Ejemplo de referencia)

5      *Ácido [3-(3-{[3-(3-cloro-fenil)propil]-metanosulfonil-amino}propil)fenil]-acético*

Etapa A: éster metílico del ácido [3-(3-{[3-(3-cloro-fenil)propil]-metanosulfonil-amino}propil)fenil]-acético. Tiempo de reacción de 2 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,03-7,29 (m, 8H), 3,68 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,15-3,20 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,58-2,64 (m, 4H), 1,84-1,94 (m, 4H).

10     Etapa B: ácido [3-(3-{[3-(3-cloro-fenil)propil]-metanosulfonil-amino}propil)fenil]-acético.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,02-7,29 (m, 8H), 3,61 (s, 2H), 3,14-3,19 (m, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,57-2,80 (m, 4H), 1,82-1,93 (m, 4H).

15     Ejemplo 130

(Ejemplo de referencia)

Ácido 5-{[3-benzo[1,3]dioxol-5-il-propil]metanosulfonil-amino}propil]tiofeno-2-carboxílico

20     Etapa A: éster metílico del ácido 5-{[3-benzo[1,3]dioxol-5-il-propil]metanosulfonil-amino}propil]tiofeno-2-carboxílico. Tiempo de reacción de 2 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,61 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,58-6,72 (m, 3H), 5,91 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,14-3,21 (m, 4H), 2,87 (t, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,55 (t, 2H), 1,82-1,99 (m, 4H).

25     Etapa B: ácido 5-{[3-benzo[1,3]dioxol-5-il-propil]metanosulfonil-amino}propil]tiofeno-2-carboxílico.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,70 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,59-6,73 (m, 3H), 5,91 (s, 2H), 3,15-3,22 (m, 4H), 2,89 (t, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,55 (t, 2H), 1,83-2,01 (m, 4H); EM 424 (M - 1).

30     Ejemplo 131

(Ejemplo de referencia)

Ácido (3-{[(4-isobutil-bencil)-metanosulfonil-amino]metil}fenil)acético

35     Etapa A: éster metílico del ácido (3-{[(4-isobutil-bencil)-metanosulfonil-amino]metil}fenil)acético. Tiempo de reacción de 2 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,20-7,32 (m, 6H), 7,11 (d, 2H), 4,30 (d, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,46 (s, 2H), 1,81-1,88 (m, 1H), 0,88 (d, 6H); EM 404 (M + 1), 426 (M + 23).

40     Etapa B: ácido 3-{[(4-isobutil-bencil)-metanosulfonil-amino]metil}fenil)acético.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,18-7,31 (m, 6H), 7,10 (d, 2H), 4,29 (d, 4H), 3,63 (s, 2H), 32,73 (s, 3H), 2,45 (d, 2H), 1,80-1,87 (m, 1H), 0,88 (d, 6H).

45     Ejemplo 132

Ácido 7-{(4-isopropil-bencil)-metanosulfonil-amino}heptanoico

50     Etapa A: éster metílico del ácido 7-{(4-isopropil-bencil)-metanosulfonil-amino}heptanoico. Tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,20-7,30 (m, 4H), 4,35 (s, 2H), 4,10 (c, 2H), 3,15 (T, 2H), 2,85-2,95 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,25 (t, 2H), 1,48-1,62 (m, 4H), 1,18-1,32 (m, 13H); EM 384 (M + 1).

Etapa B: ácido 7-{(4-isopropil-bencil)-metanosulfonil-amino}heptanoico. EM 356 (M + 1).

55     Ejemplo 133

(Ejemplo de referencia)

Ácido 7-{(2-(3,5-difluoro-fenoxy)etil)-metanosulfonil-amino}heptanoico

60     Etapa A: éster metílico del ácido 7-{(2-(3,5-difluoro-fenoxy)etil)-metanosulfonil-amino}heptanoico. Tiempo de reacción de 24 horas a 50°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,39-6,45 (m, 3H), 4,08 (t, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,23-3,27 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,30 (t, 2H), 1,57-1,65 (m, 5H), 1,33-1,35 (m, 4H); EM 394 (M + 1).

65     Etapa B: ácido 7-{(2-(3,5-difluoro-fenoxy)etil)-metanosulfonil-amino}heptanoico.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,39-6,45 (m, 3H), 4,08 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,35 (t, 2H), 1,64 (m, 5H), 1,24-1,37 (m, 4H); EM 380 (M - 1).

## ES 2 267 133 T3

Ejemplo 134

(Ejemplo de referencia)

5      *Ácido 7-[(2-(3,5-dimetil-fenoxy)etil]-metanosulfonil-amino]heptanoico*

Etapa A: éster metílico del ácido 7-[(2-(3,5-dimetil-fenoxy)etil]-metanosulfonil-amino]heptanoico. Tiempo de reacción de 24 horas a 50°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,61 (s, 1H), 6,49 (s, 2H), 4,06-4,14 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,61 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,27-2,33 (m, 8H), 1,55-1,63 (m, 4H), 1,25 (s a, 4H); EM 385 (M + 1).

10     Etapa B: ácido 7-[(2-(3,5-dimetil-fenoxy)etil]-metanosulfonil-amino]heptanoico.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,61 (s, 1H), 6,49 (s, 2H), 4,06-4,07 (m, 2H), 3,59-3,61 (m, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,34 (t, 2H), 2,27 (s, 6H), 1,63-1,65 (m, 4H), 1,36 (s a, 4H); EM 370 (M - 1).

15     Ejemplo 135

*Ácido (2-{3-[(4-butil-bencil)-metanosulfonil-amino]-propil}-fenil)acético*

20     Etapa A: éster metílico del ácido (2-{3-[(4-butil-bencil)-metanosulfonil-amino]-propil}-fenil)acético.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,11-7,23 (m, 7H), 6,99-7,01 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,49-2,59 (m, 4H), 1,72-1,80 (m, 2H), 1,54-1,59 (m, 2H), 1,27-1,36 (m, 2H), 0,89 (t, 3H); EM 432 (M + 1).

25     Etapa B: ácido (2-{3-[(4-butil-bencil)-metanosulfonil-amino]-propil}-fenil)acético.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,13-7,27 (m, 7H), 7,02 (d, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,50-2,61 (m, 4H), 1,73-1,81 (m, 2H), 1,54-1,62 (m, 2H), 1,29-1,38 (m, 2H), 0,92 (t, 3H); EM 416 (M - 1).

Ejemplo 136

30     (Ejemplo de referencia)

*Ácido 5-(3-{{2-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-etil]-metanosulfonil-amino}-propil}-tiofeno-2-carboxílico*

35     Etapa A: éster metílico del ácido 5-(3-{{2-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-etil]-metanosulfonil-amino}-propil}-tiofeno-2-carboxílico. Tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,61 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,67-6,70 (m, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,24-6,27 (m, 1H), 5,91 (s, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 3,33 (t, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,88-2,92 (m, 2H), 2,01-2,08 (m, 2H); EM 442 (M + 1).

40     Etapa B: ácido 5-(3-{{2-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-etil]-metanosulfonil-amino}-propil}-tiofeno-2-carboxílico.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,69 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,24-6,27 (m, 1H), 5,91 (s, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,34 (t, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,90-2,94 (m, 2H), 2,02-2,10 (m, 2H); EM 426 (M - 1).

Ejemplo 137

45     (Ejemplo de referencia)

*Ácido [3-({[2-(3-cloro-fenoxy)etil]metanosulfonil-amino}metil]fenil)acético*

50     Etapa A: éster metílico del ácido [3-({[2-(3-cloro-fenoxy)etil]metanosulfonil-amino}metil]fenil)acético.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,15-7,33 (m, 5H), 6,93-6,95 (m, 1H), 6,80-6,81 (m, 1H), 6,69-6,71 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,96-4,02 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,54-3,67 (m, 4H), 2,94 (s, 3H).

55     Etapa B: ácido [3-({[2-(3-cloro-fenoxy)etil]metanosulfonil-amino}metil]fenil)acético.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,13-7,33 (m, 5H), 6,91 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,66-6,69 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,56 (t, 2H), 2,92 (s, 3H).

60

65

# ES 2 267 133 T3

Ejemplo 138

(Ejemplo de referencia)

5 Ácido [3-(2-{[3-(3-cloro-fenil)propil]metanosulfonil-amino}etil)fenil]acético

Etapa A

Alquilación

10 Éster terc-butílico del ácido [3-(2-{[3-(3-cloro-fenil)propil]metanosulfonil-amino}etil)fenil]acético. La etapa A se realizó con los materiales de partida apropiados de una manera análoga a la etapa A del ejemplo 1 con un tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente; EM 466 (M +).

15 Etapa B

Hidrólisis de éster

20 Ácido [3-(2-{[3-(3-cloro-fenil)propil]metanosulfonil-amino}etil)fenil]acético

Una solución del éster terc-butílico del ácido [3-(2-{[3-(3-cloro-fenil)propil]metanosulfonil-amino}etil)fenil]acético (170 mg, 0,36 mmoles) en HCl/dioxano (5 ml) se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró y el residuo se recogió en NaOH acuoso diluido (10 ml, pH = 9,3). La solución acuosa se lavó con EtOAc (10 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa después de la extracción con EtOAc (10 ml) se acidificó con HCl acuoso diluido hasta un pH de 2,5.. Después de la extracción de la fase acuosa ácida con EtOAc (10 ml) se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite (20 mg). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 6,90-7,50 (m, 8H), 3,00-3,30 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 2,45-2,85 (m, 4H), 1,80 (m, 2H); EM 408 (M - 1).

30 Ejemplos 139-140

Los ejemplos 139-140 se prepararon de una manera análoga al ejemplo 138 partiendo de los agentes alquilantes y sulfonamidas apropiados en la etapa A de alquilación seguido de la hidrólisis del éster en la etapa B con variaciones en la temperatura de reacción y tiempo en la etapa A como se ha indicado.

35 Ejemplo 139

(Ejemplo de referencia)

40 Ácido [3-(2-{[2-(3,5-dicloro-fenoxy)-etil]metanosulfonil-amino}etil)-fenil]acético

Etapa A: Éster terc-butílico del ácido [3-(2-{[2-(3,5-dicloro-fenoxy)-etil]metanosulfonil-amino}etil)-fenil]acético. Tiempo de reacción de 4 horas a temperatura ambiente.

45 Etapa B: ácido [3-(2-{[2-(3,5-dicloro-fenoxy)-etil]metanosulfonil-amino}etil)-fenil]acético. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 6,70-7,50 (m, 7H), 4,20 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 2,35-2,65 (m, 2H); EM 445 (M - 1).

Ejemplo 140

50 (Ejemplo de referencia)

Ácido 5-(3-{[3-(3-cloro-fenil)propil]-trifluoroacetil-amino}propil)tiofeno-2-carboxílico

55 Etapa A: Éster terc-butílico del ácido [5-(3-{[3-(3-cloro-fenil)propil]-trifluoroacetil-amino}propil)tiofeno-2-carboxílico. Tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente. EM 508 (M + 18).

60 Etapa B: ácido [5-(3-{[3-(3-cloro-fenil)propil]-trifluoroacetil-amino}propil)tiofeno-2-carboxílico. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 6,60-7,80 (m, 6H), 3,22 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 1,60-2,02 (m, 4H); EM 433 (M - 1).

## Ejemplo 141

(Ejemplo de referencia)

5 *Ácido (3-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilmetil)metanosulfonil-amino]-metil]fenil)-acético*

## Etapa A

10 *Aminación reductora*

## Éster etílico del ácido (3-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilmetil)metanosulfonil-amino]-metil]fenil)-acético

A una solución de 1,4-benzodioxan-6-carboxialdehído (100 mg, 0,609 mmoles) y clorhidrato del éster etílico del ácido (3-aminometil-fenil)-acético (148 mg, 0,645 mmoles) en MeOH (2,5 ml) se añadió trietilamina (65 mg, 0,646 mmoles). La reacción se agitó durante 3 horas, se enfrió hasta 0°C, y se añadió NaBH<sub>4</sub> (37 mg, 0,975 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadió una mezcla 1:1 de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado:H<sub>2</sub>O. El producto se extrajo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la solución orgánica se lavó con agua seguido de salmuera. La solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró produciendo el compuesto del título (202 mg). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,14-7,27 (m, 4H), 6,84 (s, 1H), 6,78 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 4,12 (c, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,57 (s, 2H); EM 343 (M + 1).

## Etapa B

25 *Formación de sulfonamida*

## Éster etílico del ácido (3-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilmetil)metanosulfonil-amino]-metil]fenil)-acético

A una solución del éster etílico del ácido (3-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilmetil)-amino]-metil]fenil)-acético (200 mg, 0,585 mmoles) y trietilamina (71 mg, 0,702 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,05 ml, 0,643 mmoles). La reacción se agitó durante 16 horas y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La solución orgánica se lavó con agua seguida de salmuera, se secó MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 20% en hexanos a EtOAc al 40% en hexanos) proporcionando el compuesto del título (210 mg). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,20-7,31 (m, 4H), 6,75-6,82 (m, 3H), 4,30 (s, 2H), 4,24 (s, 4H), 4,20 (s, 2H), 4,13 (c, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,24 (t, 3H); EM 420 (M +), 437 (M + 17).

## 35 Etapa C

*Hidrólisis de éster*

40 *Ácido (3-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilmetil)metanosulfonil-amino]-metil]fenil)-acético.* A una solución del éster etílico del ácido (3-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilmetil)-metanosulfonil-amino]-metil]fenil)-acético (210 mg, 0,5 mmoles) en MeOH (3 ml) a 0°C se añadió NaOH acuoso (2 N, 0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se diluyó con HCl 1 N. El producto se extrajo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la solución se lavó con agua seguida de salmuera. La solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró proporcionando el compuesto del título (165 mg). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,19-7,32 (m, 4H), 6,73-6,81 (m, 3H), 4,29 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 4,18 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,75 (s, 3H).

## Ejemplos 142-162

50 Los ejemplos 142-162 se prepararon de una manera análoga al ejemplo 141 partiendo de los reactivos aldehído y amina apropiados en la etapa A seguido de formación de la sulfonamida deseada en la etapa B e hidrólisis del éster en la etapa C.

## 55 Ejemplo 142

*Ácido (3-[(5-etiltiofen-2-ilmetil)-metanosulfonil-amino]metil]fenil)acético*

Etapa A: *Éster etílico del ácido (3-[(5-etiltiofen-2-ilmetil)-amino]metil]fenil)acético.* <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,15-7,29 (m, 4H), 6,70 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 4,11-4,15 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,76-2,82 (m, 2H), 1,84 (s a, 1H), 1,20-1,29 (m, 6H); EM 318 (M<sup>+</sup> + 1).

60 Etapa B: *Éster etílico del ácido (3-[(5-etiltiofen-2-ilmetil)-metanosulfonil-amino]metil]fenil)acético.* <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,23-7,35 (m, 4H), 6,77 (d, 1H), 6,63-6,64 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,15 (c, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,82 (c, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,23-1,31 (m, 6H); EM 413 (M<sup>+</sup> + 18).

## ES 2 267 133 T3

Etapa C: *ácido (3-{{(5-etil-tiofen-2-ilmetil)-metanosulfonil-amino}metil}-fenil)acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,23-7,33 (m, 4H), 6,74 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,80 (c, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,25-1,30 (m, 3H); EM 366 ( $M^+ - 1$ ).

5 Ejemplo 143

(Ejemplo de referencia)

Ácido (3-{{[metanosulfonil-(5-fenil-furan-2-ilmetil)-amino]metil}-fenil)acético

10 Etapa A: *Éster metílico del ácido (3-{{(5-fenil-furan-2-ilmetil)-amino}metil}-fenil)acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,62 (d, 2H), 7,34 (t, 2H), 7,14-7,29 (m, 5H), 6,55 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 3,81 (d, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 1,73 (s a, 1H).

15 Etapa B: *Éster etílico del ácido (3-{{[metanosulfonil-(5-fenil-furan-2-ilmetil)-amino]metil}-fenil)acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,62 (d, 2H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,23-7,38 (m, 5H), 6,60-6,61 (m, 1H), 6,34 (d, 1H), 4,37 (d, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 2,89 (s, 3H); EM 436 ( $M^+ + 23$ ).

20 Etapa C: *ácido (3-{{[metanosulfonil-(5-fenil-furan-2-ilmetil)-amino]metil}-fenil)acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,60 (d, 2H), 7,37 (t, 2H), 7,22-7,33 (m, 5H), 6,57 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,87 (s, 3H); EM 398 ( $M^+ - 1$ ).

Ejemplo 144

25 Ácido (3-{{(3-hidroxi-4-propoxi-bencil)-metanosulfonil-amino}metil}-fenil)acético

Etapa A: *Éster metílico del ácido {3-[(3-hidroxi-4-propoxi-bencilmámino)metil]-fenil}acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,24-7,30 (m, 3H), 7,16 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,79 (s, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 1,82 (c, 2H), 1,03 (t, 3H); EM 365 ( $M^+ + 22$ ).

30 Etapa B: *Éster metílico del ácido (3-{{[metanosulfonil-(3-metanosulfoniloxi-4-propoxi-bencil)-amino]metil}-fenil}acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,31-7,17 (m, 6H), 6,93 (d, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,97 (t, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,03 (t, 3H).

35 Etapa C: *ácido ({3-[(3-hidroxi-4-propoxi-bencil)-metanosulfonil-amino]metil}-fenil)acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,34-7,20 (m, 4H), 6,84-6,78 (m, 3H), 4,31 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,04 (t, 3H).

40 Ejemplo 145

(Ejemplo de referencia)

45 Ácido [3-{{[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-etil]-metanosulfonil-amino}metil}-fenil]acético EM 414 ( $M +$ )

Ejemplo 146

Ácido (3-{{[metanosulfonil-(4-fenetilsulfanil-bencil)amino]metil}-fenil)acético

50 Etapa A: *Éster metílico del ácido (3-{{[(4-fenetilsulfanil-bencil)amino]metil}-fenil}acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,16-7,33 (m, 13H), 3,78 (d, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,12-3,16 (m, 2H), 2,89-2,93 (m, 2H); EM 406 ( $M^+ + 1$ ).

55 Etapa B: *Éster metílico del ácido (3-{{[metanosulfonil-(4-fenetilsulfanil-bencil)amino]metil}-fenil}acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,18-7,31 (m, 13H), 4,30 (d, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,13-3,19 (m, 2H), 2,84-2,94 (m, 2H), 2,78 (s, 3H); EM 505 ( $M^+ + 22$ ).

60 Etapa C: *ácido (3-{{[metanosulfonil-(4-fenetilsulfanil-bencil)amino]metil}-fenil}acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,13-7,29 (m, 13H), 4,27 (d, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,12-3,16 (m, 2H), 2,88-2,92 (m, 2H), 2,76 (s, 3H); EM 468 ( $M^+ - 1$ ).

# ES 2 267 133 T3

Ejemplo 147

(Ejemplo de referencia)

5      *Ácido [3-(3,5-diclorofenoxy)bencil]-metanosulfonil-amino]-metil]fenil]acético*

Etapa A: *Éster metílico del ácido [3-(3,5-diclorofenoxy)bencil]-amino]-metil]fenil]acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,21-7,33 (m, 4H), 7,15 (d, 2H), 7,03-7,04 (m, 2H), 6,88-6,90 (m, 1H), 6,84 (s, 2H), 3,78 (d, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 1,82 (s a, 1H).

10     Etapa B: *Éster metílico del ácido [3-(3,5-diclorofenoxy)bencil]-metanosulfonil-amino]-metil]fenil]acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,81-7,17 (m, 11H), 4,31 (d, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 2,80 (s, 3H).

15     Etapa C: *ácido [3-(3,5-diclorofenoxy)bencil]-metanosulfonil-amino]-metil]fenil]acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,07-7,35 (m, 8H), 6,92-6,93 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 4,32 (d, 4H), 3,62 (s, 2H), 2,81 (s, 3H).

Ejemplo 148

20     (Ejemplo de referencia)

Ácido (3-[metanosulfonil-(4-pirimidin-2-il-bencil)amino]-metil]fenil]acético

Etapa A: *Éster metílico del ácido (3-[[4-pirimidin-2-il-bencil)-amino]-metil]fenil]acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,77 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,23-7,29 (m, 3H), 7,14-7,16 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,66 (s, 2H); EM 348 (M + 1).

25     Etapa B: *Éster metílico del ácido (3-[metanosulfonil-(4-pirimidin-2-il-bencil)-amino]-metil]fenil]acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,83 (s, 2H), 8,43 (s, 2H), 7,44-7,49 (m, 2H), 7,23-7,33 (m, 5H), 4,37-4,41 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,61-3,68 (m, 2H), 2,82 (s, 3H); EM 426 (M + 1).

30     Etapa C: *ácido (3-[metanosulfonil-(4-pirimidin-2-il-bencil)-amino]-metil]fenil]acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,82 (d, 2H), 8,15 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,24-7,27 (m, 3H), 7,15-7,17 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,90 (s, 3H).

35     Ejemplo 149

(Ejemplo de referencia)

40     Ácido (3-[metanosulfonil-(4-tiazol-2-il-bencil)amino]metil]fenil]acético

Etapa A: *Éster metílico del ácido [3-[[4-tiazol-2-il-bencil)amino]metil]fenil]acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,82-7,91 (m, 3H), 7,38-7,40 (m, 2H), 7,22-7,29 (m, 4H), 7,14-7,16 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,59 (s, 2H); EM 353 (M + 1).

45     Etapa B: *Éster metílico del ácido (3-[metanosulfonil-(4-tiazol-2-il-bencil)amino]metil]fenil]acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,92 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,17-7,37 (m, 7H), 4,33 (d, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 2,80 (s, 3H); EM 431 (M + 1).

50     Etapa C: *ácido (3-[metanosulfonil-(4-tiazol-2-il-bencil)amino]metil]fenil]acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,98-7,85 (m, 10H), 4,30-4,40 (d, 4H), 3,45 (s, 2H), 2,82 (s, 3H); EM 415 (M + 1).

Ejemplo 150

55     (Ejemplo de referencia)

Ácido (3-[(4-bencil-3-hidroxi-bencil)-metanosulfonil-amino]metil]fenil]acético

60     Etapa A: *Éster metílico del ácido (3-[(4-bencil-3-hidroxi-bencil)-amino]metil]fenil]acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,24-7,43 (m, 11H), 7,16 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,61 (s, 2H); EM 376 (M + 1).

65     Etapa B: *Éster metílico del ácido (3-[(4-bencil-3-hidroxi-bencil)-metanosulfonil-amino]metil]fenil]acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,20-7,43 (m, 12H), 6,94 (d, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,75 (s, 3H); EM 475 (M + 22).

## ES 2 267 133 T3

Etapa C: *ácido (3-{{(4-bencil-3-hidroxi-bencil)-metanosulfonil-amino}metil}fenil)acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,20-7,43 (m, 12H), 6,93 (d, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,74 (s, 3H); EM 438 (M - 1).

Ejemplo 151

5

(Ejemplo de referencia)

*Ácido (3-{{metanosulfonil-(4-pirazin-2-il-bencil)amino}metil}fenil)acético*

10 Etapa A: *Éster metílico del ácido (3-{{(4-pirazin-2-il-bencil)amino}metil}fenil)acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  9,00 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,96-7,98 (m, 2H), 7,46-7,48 (m, 2H), 7,11-7,30 (m, 4H), 3,77-3,88 (m, 4H), 3,58-3,69 (m, 5H); EM 348 (M + 1).

15 Etapa B: *Éster metílico del ácido (3-{{metanosulfonil-(4-pirazin-2-il-bencil)amino}metil}fenil)acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  9,03 (s, 1H), 8,63-8,64 (m, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,21-7,34 (m, 4H), 4,41 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,83 (s, 3H); EM 426 (M + 1).

20 Etapa C: *ácido (3-{{metanosulfonil-(4-pirazin-2-il-bencil)amino} metil}fenil)acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,96 (s, 1H), 8,61-8,62 (m, 1H), 8,56-8,57 (m, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,16-7,30 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,91 (s, 3H); EM 410 (M - 1).

Ejemplo 152

25

(Ejemplo de referencia)

*Ácido (3-{{metanosulfonil-(4-fenoxy-bencil)amino}metil}fenil)acético*

30 Etapa A: *Éster metílico del ácido (3-{{(4-fenoxy-bencil)amino}metil}fenil)acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,20-7,34 (m, 7H), 7,17-7,19 (m, 2H), 7,06-7,11 (m, 2H), 6,96-7,00 (m, 4H), 3,79 (d, 4H), 3,69 (s, 2H), 3,63 (s, 2H); EM 362 (M + 1).

35 Etapa B: *Éster metílico del ácido (3-{{metanosulfonil-(4-fenoxy-bencil)amino}metil}fenil)acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,20-7,37 (m, 9H), 7,12 (t, 1H), 6,95-7,01 (m, 3H), 4,32 (d, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,79 (s, 3H); EM 457 (M + 18).

40 Etapa C: *ácido (3-{{metanosulfonil-(4-fenoxy-bencil)amino}metil}fenil)acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,22-7,36 (m, 9H), 7,12 (t, 1H), 6,94-7,01 (m, 3H), 4,32 (d, 4H), 3,65 (s, 2H), 2,79 (s, 3H); EM 424 (M - 1).

Ejemplo 153

(Ejemplo de referencia)

*Ácido [3-({metanosulfonil-[4-(4-metil-[1,2,3]triazol-1-il)bencil]-amino}metil}fenil)acético*

45 Etapa A: *Éster metílico del ácido [3-({[4-(4-metil-[1,2,3]triazol-1-il)bencil]-amino}metil}fenil)acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,55 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,16-7,30 (m, 4H), 3,84 (t, 2H), 3,77 (s, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,59 (T, 2H), 2,31 (s s, 1H), 2,14 (t, 2H); EM 353 (M +).

50 Etapa B: *Éster metílico del ácido [3-({metanosulfonil-[4-(4-metil-[1,2,3]triazol-1-il)bencil]-amino}metil}fenil)acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,61 (d, 2H), 7,20-7,33 (m, 6H), 4,30 (s, 4H), 3,86 (t, 2H), 3,69 (s, 32H), 3,62 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,61 (t, 2H), 2,17 (t, 2H).

55 Etapa C: *ácido [3-({metanosulfonil-[4-(4-metil-[1,2,3]triazol-1-il)bencil]-amino}metil}fenil)acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,43 (d, 2H), 7,14-7,31 (m, 5H), 7,05 (s, 1H), 4,28 (d, 4H), 3,82 (t, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 2,13 (t, 2H).

Ejemplo 154

60

(Ejemplo de referencia)

*Ácido [3-({metanosulfonil-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)bencil]amino}-metil}fenil)acético*

65 Etapa A: *Éster metílico del ácido [3-({[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)bencil]amino}-metil}fenil)acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,63-7,68 (m, 1H), 7,52-7,58 (m, 2H), 7,41-7,47 (m, 2H), 7,17-7,36 (m, 4H), 3,90 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 2,34 (s, 3H); EM 351 (MH +).

## ES 2 267 133 T3

Etapa B: *Éster metílico del ácido [3-(metanosulfonil-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)bencil]amino)-metil]-fenil]acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,57 (s, 1H), 7,41-7,48 (m, 4H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,17-7,20 (m, 3H), 4,36 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

5 Etapa C: *ácido [3-(metanosulfonil-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)bencil]amino)-metil]-fenil]acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,58 (s, 1H), 7,13-7,39 (m, 8H), 4,40 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 155

10 (Ejemplo de referencia)

*Ácido 5-{3-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-metanosulfonil-amino]-propil}tiofeno-2-carboxílico*

15 Etapa A: *Éster metílico del ácido 5-{3-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-propil}tiofeno-2-carboxílico.* En la etapa A, se reemplazo N,N-diisopropiletilamina por trietilamina. EM 348 ( $M + 1$ ).

Etapa B: *Éster metílico del ácido 5-{3-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-propil}tiofeno-2-carboxílico.* EM 443 ( $M + 18$ ).

20 Etapa C: *ácido 5-{3-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-metanosulfonil-amino]-propil}tiofeno-2-carboxílico.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,70 (d, 1H,  $J = 3,8$ ), 6,50-6,80 (m, 4H), 4,40 (s, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 1,70 (m, 2H); EM 400 ( $M + 1$ ), 398 ( $M - 1$ ).

Ejemplo 156

*Ácido (3-[(4-etoxy-bencil)metanosulfonil-amino]-metil)-fenil)acético*

30  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,16-7,31 (m, 6H), 6,83 (d, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,99 (c, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,38 (t, 3H); 376 ( $M - 1$ ).

Ejemplo 157

(Ejemplo de referencia)

*Ácido (3-[(4-dimetilamino-bencil)metanosulfonil-amino]-metil)-fenil)acético*

35  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,14-7,37 (m, 6H), 6,66 (d, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,91 (s, 6H), 2,69 (s, 3H); 375 ( $M - 1$ ).

Ejemplo 158

(Ejemplo de referencia)

40 *Ácido (3-[(4-ciclohexil-bencil)metanosulfonil-amino]-metil)-fenil)acético*

45  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,32-7,16 (m, 8H), 4,31 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 1,83 (m, 5H), 1,38 (m, 5H).

Ejemplo 159

(Ejemplo de referencia)

50 *Ácido 5-{3-[(4-dimetilamino-bencil)-metanosulfonil-amino]-propil}tiofeno-2-carboxílico*

55 Etapa A: *Éster metílico del ácido 5-{3-(4-dimetilamino-bencilmámino)-propil}tiofeno-2-carboxílico.* El compuesto del título de la etapa A se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa Z del ejemplo 141 excepto que se reemplazó N,N-diisopropiletilamina por trietilamina.

60 Etapa B: *Éster metílico del ácido 5-{3-[(4-dimetilamino-bencil)-metanosulfonil-amino]-propil}tiofeno-2-carboxílico.* EM 411 ( $M + 1$ ).

65 Etapa C: *ácido 5-{3-[(4-dimetilamino-bencil)-metanosulfonil-amino]-propil}tiofeno-2-carboxílico.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,70 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,72 (m, 3H), 4,43 (s, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,95 (s, 6H), 2,85 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,82 (m, 2H); EM 395 ( $M - 1$ ).

## ES 2 267 133 T3

### Ejemplo 160

#### *Ácido (3-{{[metanosulfonil-(4-fenilbencil)-amino]-metil}-fenil)acético*

5 Etapa A: *Éster metílico del ácido {3-[(4-pentilbencilamino)-metil]-fenil}acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,29-7,12 (m, 8H), 3,78 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,57 (t, 2H), 1,59 (t, 2H), 1,31 (m, 4H), 0,88 (t, 3H); EM 340 (M + 1).

10 Etapa B: *Éster metílico del ácido (3-{{[metanosulfonil-(4-pentil-bencil)-amino]-metil}-fenil)acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,32-7,14 (m, 8H), 4,31 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,31 (m, 4H), 0,88 (t, 3H).

15 Etapa C: *ácido (3-{{[metanosulfonil-(4-pentil-bencil)-amino]-metil}-fenil)acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,34-7,13 (m, 8H), 4,31 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,58 (t, 2H), 1,59 (m, 4H), 0,88 (t, 3H); EM 402 (M - 1).

### Ejemplo 161

#### *Ácido (3-{{[(4-isopropil-bencil)-metanosulfonil-amino]-metil}-fenil)acético*

20 Etapa A: *Éster metílico del ácido (3-{{[(4-isopropil-bencilamino)-metil]-fenil}acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,29-7,15 (m, 6H), 6,84 (d, 2H), 4,52 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 1,32 (d, 6H).

25 Etapa B: *Éster metílico del ácido (3-{{[(4-isopropil-bencil)-metanosulfonil-amino]-metil}-fenil}acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,32-7,19 (m, 6H), 6,84 (d, 2H), 4,53 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,75 (s, 1H), 1,32 (d, 6H).

30 Etapa C: *ácido (3-{{[(4-isopropil-bencil)-metanosulfonil-amino]-metil}-fenil}acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,33-7,17 (m, 6H), 6,83 (d, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,32 (d, 6H); EM 390 (M - 1).

### Ejemplo 162

#### (Ejemplo de referencia)

#### *Ácido (3-{{[metanosulfonil-(4-pirimidinil-5-il-bencil)amino]-metil}-fenil)acético*

40 Etapa A: *ácido {3-[(4-pirimidinil-5-il-bencilamino)-metil]-fenil}acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  9,19 (s, 1H), 8,95 (s, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,32-7,15 (m, 4H), 3,88 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,63 (s, 2H).

Etapa B: *Éster metílico del ácido (3-{{[metanosulfonil-(4-pirimidinil-5-il-bencil)amino]-metil}-fenil}acético.* EM 425 (M +).

45 Etapa C: *ácido (3-{{[metanosulfonil-(4-pirimidinil-5-il-bencil)amino]-metil}-fenil}acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  9,20 (s, 1H), 8,95 (s, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,34-7,15 (m, 4H), 4,41 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,86 (s, 3H); EM 410 (M - 1).

### Ejemplo 163

#### (Ejemplo de referencia)

#### *Ácido (3-{{[metanosulfonil-(4-metil-bencil)-amino]-metil}-fenil}acético*

#### 55 Etapa A

##### *Aminación reductora*

60 *Éster etílico del ácido (3-{{[(4-metil-bencil)-amino]-metil}-fenil}acético.* Una solución de 4-metilbencilamina (0,097 ml, 0,76 mmoles) y éster etílico del ácido (3-formil-fenil)-acético (138 mg, 0,72 mmoles) en MeOH (2 ml) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se enfrió hasta 0°C, y se añadió  $\text{NaBH}_4$  (43 mg, 1,15 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadió una mezcla 1:1 de  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado:  $\text{H}_2\text{O}$ . El producto se extrajo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 X) y la solución orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró produciendo el compuesto del título (231 mg).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,13-7,30 (m, 8H), 4,14 (c, 2H), 3,83 (d, 4H), 3,78 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,25 (t, 3H); EM 298 (M + 1).

## Etapa B

*Formación de sulfonamida*

5      **Éster etílico del ácido (3-{{metanosulfonil-(4-metil-bencil)-amino]metil}fenil}-acético.** A una solución del éster etílico del ácido (3-{{(4-metil-bencil)-amino]metil}fenil}-acético (119 mg, 0,401 mmoles) y trietilamina (0,61 ml, 0,726 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) a 0°C se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,031 ml, 0,405 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas y se añadió HCl 1 N. El producto se extrajo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x). La solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía de media presión (3:1 de hexano:EtOAc) proporcionando el compuesto del título (101,4 mg). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,13-7,36 (m, 8H), 4,27-4,30 (m, 4H), 4,14 (c, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,33 (s, 3H); EM 376 (M + 1).

## Etapa C

15      *Hidrólisis de éster*

Etapa C: **Ácido (3-{{metanosulfonil-(4-metil-bencil)-amino]metil}fenil}-acético.** A una solución del éster etílico del ácido (3-{{metanosulfonil-(4-metil-bencil)-amino]metil}fenil}-acético (101,4 mg, 0,27 mmoles) en MeOH (3 ml) se añadió NaOH acuoso (2 N, 0,4 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se diluyó con una mezcla 1:1 de HCl 1 N y agua. El producto se extrajo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x) y la solución se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró proporcionando el compuesto del título (87 mg). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,13-7,34 (m, 8H), 4,28 (d, 4H), 3,65 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,33 (m, 2H); EM 346 M - 1).

## 25      Ejemplos 164-170

Los ejemplos 164-170 se prepararon de una manera análoga al ejemplo 163 partiendo de los reactivos aldehído y amina apropiados en la etapa A seguido de formación de la sulfonamida deseada en la etapa B e hidrólisis del éster en la etapa C.

## 30      Ejemplo 164

*Ácido (3-{{(4-terc-butil-bencil)-metanosulfonil-amino]metil}-fenil}acético*

Etapa A: **Éster etílico del ácido {3-[(4-terc-butil-bencilmámino)metil]-fenil}acético.** <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,32-7,34 (m, 2H), 7,24-7,27 (m, 5H), 7,15-7,16 (m, 1H), 4,13 (c, 2H), 3,77 (d, 4H), 3,59 (s, 2H), 1,30 (s, 9H), 1,21-1,26 (m, 3H); EM 340 (M<sup>+</sup> + 1).

Etapa B: **Éster etílico del ácido (3-{{(4-terc-butil-bencil)-metanosulfonil-amino]metil}-fenil}acético.** <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,20-7,37 (m, 8H), 4,30 (d, 4H), 4,14 (c, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,31 (s, 9H), 1,25 (t, 3H).

Etapa C: **Ácido (3-{{(4-terc-butil-bencil)-metanosulfonil-amino]metil}-fenil}acético.** <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,20-7,36 (m, 8H), 4,31 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,30 (s, 9H); 388 (M<sup>+</sup> - 1).

## 45      Ejemplo 165

*Ácido (3-{{(4-terc-butil-bencil)-metanosulfonil-amino]metil}-fenoxi}acético*

Etapa A: **Éster metílico del ácido {3-[(4-terc-butil-bencilmámino)metil]-fenoxi}acético.**

Etapa B: **Éster metílico del ácido (3-{{(4-terc-butil-bencil)-metanosulfonil-amino]metil}-fenoxi}acético.**

Etapa C: **Ácido (3-{{(4-terc-butil-bencil)-metanosulfonil-amino]metil}-fenoxi}acético.** <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,20-7,36 (m, 5H), 6,84-6,95 (m, 3H), 4,66 (s, 2H), 4,30 (s, 4H), 2,77 (s, 3H), 1,30 (s, 9H); EM 404 (M - 1).

## Ejemplo 166

*Ácido (3-{{metanosulfonil-(4-trifluorometoxi-bencil)-amino]metil}-fenil}acético*

Etapa A: **Éster etílico del ácido (3-{{(4-trifluorometoxi-bencil)-amino]metil}-fenil}acético.** <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,34-7,36 (m, 2H), 7,14-7,16 (m, 3H), 7,21-7,32 (m, 3H), 4,10-4,16 (m, 2H), 3,77 (d, 4H), 3,60 (s, 2H), 1,21-1,25 (m, 3H); EM 368 (M + 1).

65      Etapa B: **Éster etílico del ácido (3-{{metanosulfonil-(4-trifluorometoxi-bencil)-amino]metil}-fenil}acético.** <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,15-7,33 (m, 8H), 4,31 (d, 4H), 4,14 (c, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,25 (t, 3H); EM 446 (M + 1).

## ES 2 267 133 T3

Etapa C: *ácido (3-{{[metanosulfonil-(4-trifluorometoxi-bencil)-amino]metil}-fenil}acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,10-7,30 (m, 8H), 4,30 (s, 4H), 3,62 (s, 2H), 2,80 (s, 3H); EM 416 (M - 1).

Ejemplo 167

5

(Ejemplo de referencia)

*Ácido [3-({[3-(4-cloro-fenil)-propil]-metanosulfonilamino}metil)-fenil]acético*

10 Etapa A: *Éster etílico del ácido [3-({[3-(4-cloro-fenil)-propil]-amino}metil)-fenil]acético.*

Etapa B: *Éster etílico del ácido [3-({[3-(4-cloro-fenil)-propil]-metanosulfonilamino}metil)-fenil]acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,18-7,31 (m, 6H), 6,95 (d, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,11 (c, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,13-3,19 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,49 (t, 2H), 1,74-1,82 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,25 (t, 3H); EM 424 (M + 1).

15

Etapa C: *ácido [3-({[3-(4-cloro-fenil)-propil]-metanosulfonilamino}metil)-fenil]acético.* EM 393,9 (M - 1).

Ejemplo 168

20

*Ácido (3-{{[metanosulfonil-(3-trifluorometoxi-bencil)amino]metil}-fenil}acético*

Etapa A: *Éster etílico del ácido [3-({[3-(4-cloro-fenil)-propil]-amino}metil)-fenil]acético.*

25 Etapa B: *Éster etílico del ácido (3-{{[metanosulfonil-(3-trifluorometoxi-bencil)amino]metil}-fenil}acético.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,13-7,40 (m, 8H), 4,33 (d, 4H), 4,14 (c, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,25 (t, 3H); EM 446 (MH +).

30

Etapa C: *ácido (3-{{[metanosulfonil-(3-trifluorometoxi-bencil)amino]metil}-fenil}acético.* EM 417 (M - 1).

Ejemplo 169

(Ejemplo de referencia)

35

*Ácido [3-({[2-(3-cloro-fenilsulfanil)-etil]-metanosulfonil-amino}metil)-fenil]acético*

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,98-7,37 (m, 8H), 4,32 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,81-2,93 (m, 5H); 412 (M - 1).

40

Ejemplo 170

(Ejemplo de referencia)

45

*Ácido [3-({[4-(2-benzo[1,3]dioxo-5-il-vinil)bencil]-metanosulfonil-amino}metil)-fenil]acético*

478 (M - 1).

Ejemplo 171

50

(Ejemplo de referencia)

*Ácido (3-{{[metanosulfonil-(4-tiazol-2-il-bencil)-amino]metil}fenoxi}-acético*

55

Etapa A

*Aminación reductora*

60

*Éster terc-butílico del ácido {3-[{(4-tiazol-2-ilbencilmámino)-metil}fenoxi]-acético.* Una solución de éster terc-butílico del ácido (3-aminometil-fenoxi)-acético (0,14 ml, 0,59 mmoles) y 4-tiazol-2-il-benzaldehído (0,105 g, 0,55 mmoles) en 2 ml de MeOH se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Después de enfriar hasta 0°C, se añadió NaBH<sub>4</sub> (0,033 g, 0,88 mmoles) y la reacción se agitó durante 10 minutos. La mezcla se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado:H<sub>2</sub>O (1:1) y se retiró el MeOH a vacío. El producto se extrajo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró proporcionando un aceite de color marrón. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (6/4 de EtOAc/hexanos) produciendo el compuesto del título de la etapa A (0,140 g).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,91 (d, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,23-7,38 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 1,45 (s, 9H); EM 411 (M + 1).

# ES 2 267 133 T3

## Etapa B

### *Formación de sulfonamida*

5      **Éster terc-butílico del ácido (3-{{[metanosulfonil-(4-tiazol-2-il-bencil)-amino]-metil}fenoxi}-acético.** Una solución del éster etílico del ácido {(3-[(4-tiazol-2-il-bencilmámino)-metil]fenoxi)-acético (0,045 g, 0,109 mmoles), trietilamina (16,8 ml, 0,120 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (8,6 ml, 0,11 mmoles) en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua. La solución acuosa se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (1/1 de EtOAc/hexanos) produciendo el compuesto del título de la etapa B en forma de un aceite de color transparente. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,97 (d, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,32 (m, 1H), 6,80-6,90 (m, 3H), 4,48 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 1,47 (s, 9H); EM 489 (M + 1).

## Etapa C

### *Hidrólisis de éster*

15      **Etapa C: ácido (3-{{[metanosulfonil-(4-tiazol-2-il-bencil)-amino]-metil}fenoxi}-acético.** Una solución del éster terc-butílico del ácido (3-{{[metanosulfonil-(4-tiazol-2-il-bencil)-amino]-metil}fenoxi}-acético (0,074 g) en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se enfrió hasta 0°C y 2 ml de ácido trifluoroacético. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró mediante evaporación con destilación azeotrópica con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> produciendo el compuesto del título (40 mg). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 9,94 (s a, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 2,93 (s, 3H); EM 431 (M - 1).

## 25 Ejemplos 172-178

Los ejemplos 172-178 se prepararon de una manera análoga al ejemplo 171 partiendo de los reactivos aldehído y amina apropiados en la etapa A seguido de formación de la sulfonamida deseada en la etapa B e hidrólisis del éster en la etapa C.

### 30 Ejemplo 172

#### (Ejemplo de referencia)

### 35 Sal clorhidrato del ácido (3-{{[metanosulfonil-(4-piridin-2-il-bencil)amino]-metil}fenoxi})acético

La sal de TFA aislada en la etapa C se convirtió en la sal de HCl mediante la adición de 2 equivalentes de HCl 1 N seguido de la retirada de agua y secado a vacío. EM 427 (M + 1), 425 (M - 1).

### 40 Ejemplo 173

#### (Ejemplo de referencia)

### 45 Ácido 5-{{3-[(2-bencilsulfanil-etyl)metanosulfonil-amino]-propil}-tiofeno-2-carboxílico}

50      **Etapa A: Éster terc-butílico del ácido 5-{{3-[(2-bencilsulfanil-etyl-amino)-propil]-tiofeno-2-carboxílico.** <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,52 (d, 1H), 7,19-7,29 (m, 5H), 6,73 (d, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,53-2,59 (m, 4H), 1,81 (t, 2H), 1,54 (s, 9H); EM 392 (M + 1).

55      **Etapa B: Éster terc-butílico del ácido 5-{{3-[(2-bencilsulfanil-etyl)-metanosulfonil-amino]-propil}-tiofeno-2-carboxílico.** <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,52 (d, 1H), 7,22 - 7,30 (m, 5H), 6,74 (d, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,23 (t, 2H), 3,06-3,15 (m, 2H), 2,77-2,82 (m, 5H), 2,58 (t, 2H), 1,54 (s, 9H); EM 470 (M + 1).

60      **Etapa C: ácido 5-{{3-[(2-bencilsulfanil-etyl)-metanosulfonil-amino]-propil}-tiofeno-2-carboxílico.** EM 412 (M - 1).

### Ejemplo 174

#### (Ejemplo de referencia)

### 65 Ácido 5-(3-{{[2-(bifenil-2-iloxy)-etyl]metanosulfonil-amino}-propil}-tiofeno-2-carboxílico

70      **Etapa A: Éster terc-butílico del ácido 5-(3-{{[2-(bifenil-2-iloxy)-etyl]-amino}-propil}-tiofeno-2-carboxílico.** <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,49-7,52 (m, 3H), 7,24-7,39 (m, 5H), 6,90-7,20 (m, 2H), 6,69 (d, 1H), 4,08 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,22 (s a, 1H), 1,71-1,79 (m, 2H), 1,55 (s, 9H); EM 438 (M + 1).

75      **Etapa B: Éster terc-butílico del ácido 5-(3-{{[2-(bifenil-2-iloxy)-etyl]-metanosulfonil-amino}-propil}-tiofeno-2-carboxílico.** EM 460 (M - 56).

## ES 2 267 133 T3

Etapa C: ácido 5-(3-{[2-(bifenil-2-iloxi)-etil]-metanosulfonil-amino}-propil)-tiofeno-2-carboxílico. EM 458 (M - 1).

Ejemplo 175

5

(Ejemplo de referencia)

Ácido 5-(3-{[3-(1H-indol-3-il)-propil]metanosulfonil-amino}-propil)-tiofeno-2-carboxílico

10 Etapa A: Éster terc-butílico del ácido 5-(3-{[3-(1H-indol-3-il)-propil]-amino}-propil)-tiofeno-2-carboxílico.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,11 (s, 1H), 7,49-7,57 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,07-7,18 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 2,68-2,81 (m, 8H), 1,91-2,06 (m, 4H), 1,54 (s, 9H); EM 399 (M + 1).

15 Etapa B: Éster terc-butílico del ácido 5-(3-{[3-(1H-indol-3-il)-propil]metanosulfonil-amino}-propil)-tiofeno-2-carboxílico.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,07 (s a, 1H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,34-7,36 (m, 1H), 7,08-7,20 (m, 2H), 6,98-6,99 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,15-3,25 (m, 4H), 3,05-3,11 (m, 1H), 2,73-2,85 (m, 6H), 1,88-2,04 (m, 4H), 1,55 (s, 9H); EM 475 (M - 1).

20 Etapa C: ácido 5-(3-{[3-(1H-indol-3-il)-propil]metanosulfonil-amino}-propil)-tiofeno-2-carboxílico. EM 419 (M - 1).

Ejemplo 176

25 Ácido 5-{3-[{(4-terc-butil-bencil)metanosulfonil-amino}-propil]-tiofeno-2-carboxílico}

Etapa A: Éster terc-butílico del ácido 5-{3-[{(4-terc-butil-bencil-amino)-propil]-tiofeno-2-carboxílico}.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,51 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,23-7,25 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,69 (t, 2H), 1,90 (t, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,29 (s, 9H); EM 388 (M + 1).

30 Etapa B: Éster terc-butílico del ácido 5-{3-[{(4-terc-butil-bencil)metanosulfonil-amino}-propil]-tiofeno-2-carboxílico}.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,47-7,49 (m, 1H), 7,34-7,36 (m, 2H), 7,23-7,25 (m, 2H), 6,59 (d, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 1,83 (t, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,30 (s, 9H); EM 483 (M + 18).

35 Etapa C: ácido 5-{3-[{(4-terc-butil-bencil)metanosulfonil-amino}-propil]-tiofeno-2-carboxílico}.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,64 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,25-7,26 (m, 2H), 6,66 (d, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,23 (t, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,77 (t, 2H), 1,79-1,87 (m, 2H), 1,30 (s, 9H); EM 408 (M - 1).

Ejemplo 177

40

Ácido 5-(3-{[2-(3-cloro-fenilsulfanil)etil]metanosulfonil-amino}-propil)-tiofeno-2-carboxílico

45 Etapa A: Éster terc-butílico del ácido 5-(3-{[2-(3-cloro-fenilsulfanil)etil]-amino}-propil)-tiofeno-2-carboxílico.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,48-7,53 (m, 1H), 7,12-7,31 (m, 4H), 6,74 (d, 1H), 3,06 (t, 2H), 2,85 (c, 4H), 2,65 (t, 2H), 1,80-1,87 (m, 2H), 1,55 (m, 9H); EM 412 (M + 1).

50 Etapa B: Éster terc-butílico del ácido 5-(3-{[2-(3-cloro-fenilsulfanil)etil]metanosulfonil-amino}-propil)-tiofeno-2-carboxílico.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,52 (d, 1H), 7,14-7,31 (m, 4H), 6,75 (d, 1H), 3,31-3,35 (m, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,11-3,15 (m, 2H), 2,82-2,87 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,94 (t, 2H), 1,54 (s, 9H); EM 508 (M + 18).

55 Etapa C: ácido 5-(3-{[2-(3-cloro-fenilsulfanil)etil]metanosulfonil-amino}-propil)-tiofeno-2-carboxílico.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,72 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,15-7,25 (m, 3H), 6,97 (d, 1H), 3,34-3,42 (m, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,91 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,93-2,10 (m, 2H); EM 434 (M + 1).

Ejemplo 178

60

(Ejemplo de referencia)

60 Ácido (3-{[metanosulfonil-(4-piridin-3-il-bencil)-amino]metil}-fenoxi)acético

65 Etapa A: Éster terc-butílico del ácido {3-{[(4-piridin-3-il-bencilmámino)-metil]-fenoxi}acético}.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,81 (s a, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,22 (t, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 1,45 (s, 9H); EM 405 (M + 1).

65 Etapa B: Éster terc-butílico del ácido (3-{[metanosulfonil-(4-piridin-3-il-bencil)-amino]metil}-fenoxi)acético.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,83 (s a, 1H), 8,59 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,24

# ES 2 267 133 T3

(m, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,82 (dd, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,48 (s, 9H); EM 483 (M + 1).

Etapa C: *ácido (3-[metanosulfonil-(4-piridin-3-il-bencil)-amino]metil-fenoxy)acético*. EM 425 (M - 1).

Ejemplo 179

(Ejemplo de referencia)

Ácido 5-(3-{[3-(3-bromo-fenil)-propil]-metanosulfonil-amino}propil)tiofeno-2-carboxílico

Etapa A

Aminación reductora

Éster terc-butílico del ácido 5-(3-{[3-(3-bromo-fenil)-propil]-amino}propil)tiofeno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó a partir del clorhidrato del éster terc-butílico del ácido 5-(3-aminopropil)tiofeno-2-carboxílico y 3-(3-bromofenil)-propionaldehído siguiendo el procedimiento descrito en la etapa A del ejemplo 141. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,50 (d, 1H), 7,28-7,30 (m, 2H), 7,06-7,14 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 2,85 (t, 2H), 2,65-2,78 (m, 4H), 2,60 (t, 2H), 1,92-2,04 (m, 4H), 1,52-1,54 (m, 9H); EM 438 (M +).

Etapa B

Formación de sulfonamida

Éster terc-butílico del ácido 5-(3-{[3-(3-bromo-fenil)-propil]-metanosulfonil-amino}propil)tiofeno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó a partir del éster terc-butílico del ácido 5-(3-{[3-(3-bromo-fenil)-propil]-amino}propil)tiofeno-2-carboxílico usando el procedimiento descrito en la etapa B del ejemplo 141. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,52 (d, 1H), 7,30-7,32 (m, 2H), 7,07-7,16 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 3,15-3,20 (m, 4H), 2,84 (t, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 1,85-1,98 (m, 4H), 1,54 (m, 9H); EM 533 (M + 17).

Etapa C

Hidrólisis de éster

Ácido 5-(3-{[3-(3-bromo-fenil)-propil]-metanosulfonil-amino}propil) tiofeno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó a partir del éster terc-butílico del ácido 5-(3-{[3-(3-bromo-fenil)-propil]-metanosulfonil-amino}propil) tiofeno-2-carboxílico usando el procedimiento descrito en la etapa C del ejemplo 171. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,71 (d, 1H), 7,31-7,33 (m, 2H), 7,08-7,17 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 3,11-3,22 (m, 4H), 2,90 (t, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 1,82-1,99 (m, 4H); EM 458 (M - 1).

Ejemplo 180

El ejemplo 180 se preparó de una manera análoga al ejemplo 179 partiendo de los reactivos aldehído y amina apropiados en la etapa A seguido de formación de la sulfonamida deseada en la etapa B e hidrólisis del éster en la etapa C.

Ejemplo 180

(Ejemplo de referencia)

Ácido 5-(3-((butano-1-sulfonil)-[3-(3-cloro-fenil)-propil]amino)-propil)tiofeno-2-carboxílico

Etapa A: Éster terc-butílico del ácido 5-(3-{(3-(3-cloro-fenil)-propil]amino}-propil)tiofeno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa A del ejemplo 179 excepto que se uso diisopropiletilamina en lugar de tietilamina.

Etapa B: Éster terc-butílico del ácido 5-(3-((butano-1-sulfonil)-[3-(3-cloro-fenil)-propil]amino)-propil)tiofeno-2-carboxílico. EM 531 (M + 18).

Etapa C: ácido 5-(3-((butano-1-sulfonil)-[3-(3-cloro-fenil)-propil]amino)-propil)tiofeno-2-carboxílico. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,72 (d, 1H, J = 4,0), 7,00-7,40 (m, 4H), 6,70 (d, 1H, J = 4,0), 3,25 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,60-2,25 (m, 6H), 1,07 (t, 3H, J = 7,0); EM 457 (M - 1).

# ES 2 267 133 T3

## Ejemplo 181

(Ejemplo de referencia)

5 Ácido 5-{3-[ciclopropanocarbonil-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-propil}-tiofeno-2-carboxílico

### Etapa A

#### Aminación reductora

10 Éster metílico del ácido 5-{3-[2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil]-amino]-propil}-tiofeno-2-carboxílico.  
La etapa A se realizó de una manera análoga a la etapa A del ejemplo 163.

### Etapa B

#### Formación de amida

15 Éster metílico del ácido 5-{3-[ciclopropanocarbonil-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-propil}-tiofeno-2-carboxílico. Una solución del éster metílico del ácido 5-{3-[2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil]-amino}-propil}-tiofeno-2-carboxílico (0,435 g, 0,125 mmoles), DCC (0,0284 g, 0,137 mmoles) y ácido ciclopropanocarboxílico (0,0119 g, 0,137 mmoles) en 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró y el licor madre se concentró a vacío. El residuo se disolvió en 15 ml de EtOAc y se filtró. La solución orgánica se lavó con agua seguida de salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título de la etapa B en forma de un aceite (53 mg). EM 416 (M +).

### Etapa C

#### Hidrólisis de éster

20 Etapa C: ácido 5-{3-[ciclopropanocarbonil-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-propil}-tiofeno-2-carboxílico. La etapa C se realizó de una manera análoga a la etapa C del ejemplo 141.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,70 (s a, 1H), 6,50-7,00 (m, 4H), 4,50 (s, 2H), 4,20 (s a, 4H), 3,32 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,00-0,70 (m, 4H); EM 402 (M + 1), 400 M - 1.

## 35 Ejemplos 182-184

Los ejemplos 182-184 se prepararon de una manera análoga al ejemplo 181 partiendo de los reactivos aldehído y amina apropiados en la etapa A seguido de formación de la amida deseada en la etapa B e hidrólisis del éster en la etapa C.

### 40 Ejemplo 182

(Ejemplo de referencia)

45 Ácido 5-{3-(benzofuran-2-ilmetil-ciclopropanocarbonil-amino)propil}-tiofeno-2-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,70 (s a, 1H), 7,00-7,60 (m, 4H), 6,60-6,95 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,00-0,70 (m, 4H); EM 384 (M + 1), 382 (M - 1).

### 50 Ejemplo 183

(Ejemplo de referencia)

55 Ácido 5-(3-{[3-(3-cloro-fenil)-propil]-propionil-amino}-propil)-tiofeno-2-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,74 (d, 1H), 7,30-7,00 (m, 4H), 6,73 (d, 1H), 3,20 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,89-1,70 (m, 4H), 1,20 (t, 3H); EM 392 (M - 1).

### 60 Ejemplo 184

(Ejemplo de referencia)

Ácido 5-(3-{acetil-[3-(3-cloro-fenil)propil]amino}-propil)tiofeno-2-carboxílico

65 Etapa A: Éster metílico del ácido 5-(3-{[3-(3-cloro-fenil)propil]amino}-propil)tiofeno-2-carboxílico. EM 352 (M + 1).

# ES 2 267 133 T3

Etapa B: *Éster metílico del ácido ácido 5-(3-{acetil-[3-(3-cloro-fenil)propil]amino}-propil)tiofeno-2-carboxílico.* EM 394 (M + 1).

Etapa C: *ácido 5-(3-{acetil-[3-(3-cloro-fenil)propil]amino}-propil)tiofeno-2-carboxílico.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,70 (d, 1H,  $J$  = 4,0), 7,00-7,60 (m, 4H), 6,80 (d, 1H,  $J$  = 4,0), 3,25 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,60-2,00 (m, 2H); EM 378 (M - 1), 380 (M + 1).

## Ejemplo 185

### 10 *Ácido 5-{3-[(4-butilbencil)-propano-1-sulfonil]-amino}-propil-tiofeno-2-carboxílico*

#### Etapa A

##### *Aminación reductora*

15 *Éster metílico del ácido 5-{3-[(4-butilbencil)-amino]propil}-tiofeno-2-carboxílico.* Una mezcla de 4-butilbenzaldehído (250 mg, 1,541 mmoles), clorhidrato del éster metílico del ácido 5-(3-amino-propil)-tiofeno-2-carboxílico (403 mg, 1,695 mmoles), y  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (2,189 g, 15,41 mmoles) en MeOH (10 ml) se calentó a refluo durante 4,5 horas y se añadió  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (2,19 g). La relación se calentó a refluo durante 1 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se retiraron los sólidos por filtración con la ayuda de MeOH y se retiraron los sólidos a vacío. El residuo se disolvió en THF (10 ml) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) y la solución se enfrió hasta 0°C. Se añadió ácido acético (185 mg, 3,082 mmoles) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (653 mg, 3,082 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y la solución orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  seguido de salmuera. La solución orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (99:1 de 20  $\text{CHCl}_3$ :MeOH a 97,5:2,5 de  $\text{CHCl}_3$ :MeOH) proporcionó el compuesto del título (309 mg). EM 346 (M + 1).

#### Etapa B

##### *Formación de sulfonamida*

30 *Éster metílico del ácido 5-{3-[(4-butilbencil)-(propano-1-sulfonil)-amino]propil}-tiofeno-2-carboxílico.* El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en la etapa B del ejemplo 141 excepto se uso N-metilmorfolina en lugar de trietilamina.

#### 35 Etapa C

##### *Hidrólisis de éster*

40 *Etapa C: ácido 5-{3-[(4-butilbencil)-(propano-1-sulfonil)-amino]propil}-tiofeno-2-carboxílico.* El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en la etapa C del ejemplo 141.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,72 (d, 1H,  $J$  = 4,0), 7,00-7,40 (m, 4H), 6,70 (d, 1H,  $J$  = 4,0), 3,22 (t, 2H,  $J$  = 6,8), 1,60-2,25 (m, 6H), 1,02-1,10 (m, 6H); EM 436 (M - 1), 438 (P + 1).

## Ejemplo 186

### 45 (Ejemplo de referencia)

#### *Ácido (3-{{[benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonil)-(4-butil-bencil)amino]metil}-fenil)acético*

#### 50 Etapa A

##### *Formación de sulfonamida*

55 *Éster metílico del ácido (3-{{[benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonil)-(4-butil-bencil)amino]metil}-fenil)acético.* Se añadió cloruro de benzofurazan-4-sulfonilo (109 mg, 0,50 mmoles) a una solución de éster metílico del ácido {3-[(4-butilbencilamino)-metil]-fenil}-acético (163 mg, 0,50 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (65 mg, 0,50 mmoles) en 1,2-dicloroetano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La reacción se diluyó con EtOAc y la solución orgánica se lavó con agua seguido de salmuera. La solución orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró produciendo el éster metílico del ácido (3-{{[benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonil)-(4-butil-bencil)amino]metil}-fenil)acético.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,95 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,06-7,10 (m, 2H), 6,90-6,97 (m, 6H), 4,56 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 2,48 (t, 2H), 1,45-1,53 (m, 2H), 1,23-1,32 (m, 2H), 0,89 (t, 3H); EM 508 (M + 18).

# ES 2 267 133 T3

## Etapa C

### *Hidrólisis de éster*

5 Etapa C: *ácido (3-{[(benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonil)-(4-butil-bencil)amino]metil}-fenil)acético*. El compuesto del título se preparó mediante hidrólisis del (3-{[(benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonil)-(4-butil-bencil)amino]-metil éster siguiendo el procedimiento descrito en la etapa C del ejemplo 138.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,93 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,07-7,09 (m, 2H), 6,90 - 6,96 (m, 6H), 4,54 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,46 (t, 2H), 1,44-1,51 (m, 2H), 1,21 1,31 (m, 2H), 0,88 (t, 3H); EM 492 (M - 1).

10 Ejemplos 187-188

Los ejemplos 187-188 se prepararon de una manera análoga al ejemplo 186 mediante la formación de sulfonamida a partir de la amina apropiada en la etapa A seguida de la hidrólisis del éster en la etapa B.

15 Ejemplo 187

### *Ácido (3-{{(4-butil-bencil)-(propano-1-sulfonil)-amino]metil}fenil-acético*

20 Etapa A: *Éster metílico del ácido (3-{{(4-butil-bencil)-propano-1-sulfonil)-amino]metil}fenil(acético)*.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4,30 (d, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,82-2,86 (m, 2H), 2,59 (t, 2H), 1,78-1,84 (m, 2H), 1,58 (t, 2H).

25 Etapa B: *ácido (3-{{(4-butil-bencil)-(propano-1-sulfonil)-amino]metil}fenil(acético)*.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,12-7,32 (m, 8H), 4,30 (d, 4H), 3,64 (s, 2H), 2,81 - 2,90 (m, 2H), 2,59 (t, 2H), 1,74-1,83 (m, 2H), 1,54-1,61 (m, 2H), 0,87-0,97 (m, 6H); EM 416 (M<sup>+</sup> - 1).

Ejemplo 188

30 (Ejemplo de referencia)

### *Ácido (3-{{(4-butil-bencil)-(tiofeno-2-sulfonil)-amino]metil}fenil-acético*

35 Etapa A: *Éster metílico del ácido (3-{{(4-butil-bencil)-(tiofeno-2-sulfonil)-amino]metil}fenil-acético)*.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,51-7,57 (m, 2H), 7,12-7,20 (m, 2H), 6,95-7,08 (m, 7H), 4,30 (d, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 2,55 (t, 2H), 1,55-1,58 (m, 2H), 1,27-1,36 (m, 2H), 0,91 (t, 3H); EM 472 (M + 1).

40 Etapa B: *ácido (3-{{(4-butil-bencil)-(tiofeno-2-sulfonil)-amino]metil}fenil-acético)*.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,50-7,54 (m, 2H), 7,10-7,18 (m, 2H), 6,89-7,05 (m, 7H), 4,27 (d, 4H), 3,52 (s, 2H), 2,52 (t, 2H), 1,48-1,56 (m, 2H), 1,21-1,34 (m, 2H), 0,89 (t, 3H); EM 456 (M - 1).

Ejemplo 189

45 (Ejemplo de referencia)

### *Ácido 3-(3-[3-(3-cloro-fenil)-propil]-metanosulfonil-amino)-propil-benzoico*

Etapa A

50 *Formación de sulfonamida*

55 *Éster metílico del ácido 3-(3-[3-(3-cloro-fenil)-propil]-amino)-propil-benzoico*. A una solución del éster metílico del ácido 3-(3-[3-(3-cloro-fenil)-propil]-metanosulfonil-amino)-propil-benzoico (50,3 mg, 0,145 mmoles) y trietilamina (32,4 mg, 0,32 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (18,3 mg, 0,16 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente y se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La solución orgánica se lavó consecutivamente con HCl acuoso (5,5%, 1 x),  $\text{H}_2\text{O}$  (1 x),  $\text{NaHCO}_3$  (1 x) y salmuera (1 x). La solución orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró produciendo el compuesto del título de la etapa A en forma de un aceite (71 mg). EM 424 (M + 1).

60 Etapa B

### *Hidrólisis de éster*

65 *Ácido 3-(3-[3-(3-cloro-fenil)-propil]-metanosulfonil-amino)-propil-benzoico*. El compuesto del título se preparó mediante hidrólisis del éster metílico del ácido 3-(3-[3-(3-cloro-fenil)-propil]-metanosulfonil-amino)-propil-benzoico siguiendo el procedimiento descrito en la etapa C del ejemplo 141.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,00-8,00 (m, 8H), 3,19 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,79-2,03 (m, 4H); EM 408 (M - 1), 410 (M + 1).

# ES 2 267 133 T3

## Ejemplos 190-197

Los ejemplos 190-197 se prepararon de una manera análoga al ejemplo 189 mediante la formación de sulfonamida a partir de la amina apropiada en al etapa A seguido de la hidrólisis del éster en la etapa B.

5

### Ejemplo 190

(Ejemplo de referencia)

10 *Ácido 5-(3-{[3-(3-cloro-fenil)propil]metanosulfonil-amino}-propil)furan-2-carboxílico*

Etapa A: *Éster metílico del ácido 5-(3-{[3-(3-cloro-fenil)propil]metanosulfonil-amino}-propil)furan-2-carboxílico*. EM 414 (M + 1).

15

Etapa B: *ácido 5-(3-{[3-(3-cloro-fenil)propil]metanosulfonil-amino}-propil)furan-2-carboxílico*.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,75-7,50 (m, 5H), 6,20 (d, 1H, J = 4), 2,95 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 1,80-2,00 (m, 4H); EM 398 (M - 1), 400 (M + 1).

### Ejemplo 191

20

(Ejemplo de referencia)

*Ácido 5-(3-{[3-(3-cloro-fenil)propil]metanosulfonil-amino}-propil)tetrahidrofuran-2-carboxílico*

25

Etapa A: *Éster metílico del ácido 5-(3-{[3-(3-cloro-fenil)propil]metanosulfonil-amino}-propil)tetrahidrofuran-2-carboxílico*. EM 418 (M + 1).

30

Etapa B: *ácido 5-(3-{[3-(3-cloro-fenil)propil]metanosulfonil-amino}-propil)tetrahidrofuran-2-carboxílico*.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,00-7,30 (m, 14H), 3,20 (t, 2H, J = 6,8), 2,85 (s, 3H), 2,65 (t, 2H, J = 6,7), 1,90 (m, 2H); EM 402 (M - 1), 404 (M + 1).

### Ejemplo 192

35

(Ejemplo de referencia)

*Ácido 5-(3-{[3-(3-cloro-fenil)propil]-etanosulfonil-amino}-propil)-furan-2-carboxílico*

40

Etapa A: *Éster metílico del ácido 5-(3-{[3-(3-cloro-fenil)propil]-etanosulfonil-amino}-propil)-furan-2-carboxílico*. EM 428 (M + 1).

Etapa B: *ácido 5-(3-{[3-(3-cloro-fenil)propil]-etanosulfonil-amino}-propil)-furan-2-carboxílico*.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,80-7,70 (m, 5H), 6,21 (d, 1H, J = 4), 3,22 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 1,80-2,20 (m, 6H), 1,05 (t, 3H, J = 7); EM 412 (M - 1), 414 (M + 1).

45

### Ejemplo 193

*Ácido 5-(3-{[4-butil-bencil]-etanosulfonil-amino}-propil)-tiofeno-2-carboxílico*

50

Etapa A: *Éster metílico del ácido 5-(3-{[4-butil-bencil]-etanosulfonil-amino}-propil)-tiofeno-2-carboxílico*. EM 457 (M + 18).

Etapa B: *ácido 5-(3-{[4-butil-bencil]-etanosulfonil-amino}-propil)-tiofeno-2-carboxílico*.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,70 (d, 1H, J = 3,9), 7,00-7,40 (m, 4H), 6,72 (d, 1H, J = 3,8), 3,22 (t, 2H, J = 6,9), 2,60 (t, 2H, J = 7,0), 1,72-2,30 (m, 6H), 1,03-1,09 (m, 6H); EM 422 (M - 1).

### Ejemplo 194

60

(Ejemplo de referencia)

*Ácido 5-(3-{[3-(3-cloro-fenil)-propil]-etanosulfonil-amino}-propil)-tiofeno-2-carboxílico*

Etapa A: *Éster metílico del ácido 5-(3-{[3-(3-cloro-fenil)propil]etanosulfonil-amino}-propil)-tiofeno-2-carboxílico*. EM 461 (M + 18).

65

## ES 2 267 133 T3

Etapa B: *ácido 5-(3-[(3-cloro-fenil)propil]etanosulfonil-amino)-propil-tiofeno-2-carboxílico.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,62-7,71 (m, 6H), 3,26 (m, 4H), 2,83 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 1,60-2,25 (m, 6H), 1,06 (t, 3H,  $J$  = 7,0); EM 428 (M - 1), 429 (M + 1).

5 Ejemplo 195

(Ejemplo de referencia)

Ácido 3-[(3-(3-cloro-fenil)-propil]-etanosulfonil-amino)-propil]-benzoico

10 Etapa A: *Éster metílico del ácido 3-(3-[(3-cloro-fenil)-propil]-etanosulfonil-amino)-propil-benzoico.* EM 438 (M + 1).

15 Etapa B: *ácido 3-(3-[(3-cloro-fenil)-propil]-etanosulfonil-amino)-propil-benzoico.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,00-8,00 (m, 8H), 3,21 (m, 4H), 2,78 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 1,82-2,20 (m, 6H), 1,05 (t, 3H,  $J$  = 7,0); EM 422 (M - 1), 424 (M + 1).

Ejemplo 196

20 (Ejemplo de referencia)

Ácido 5-(3-[(3-cloro-fenil)-propil]-[propano-1-sulfonil]-amino)-propil]-tiofeno-2-carboxílico

25 Etapa A: *Éster metílico del ácido 5-(3-[(3-cloro-fenil)-propil]-[propano-1-sulfonil]-amino)-propil-tiofeno-2-carboxílico.* EM 476 (M + 18).

30 Etapa B: *ácido 5-(3-[(3-cloro-fenil)-propil]-[propano-1-sulfonil]-amino)-propil-tiofeno-2-carboxílico.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,70 (d, 1H,  $J$  = 4,0), 7,00-7,30 (m, 4H), 6,80 (d, 1H,  $J$  = 4,0), 3,20 (m, 4H), 2,70 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 1,70-2,00 (m, 6H), 1,00 (t, 3H,  $J$  = 7,0); EM 444 (M + 1), 442 (M - 1).

Ejemplo 197

(Ejemplo de referencia)

35 Ácido 5-[(3-(3-cloro-fenil)-propil)-(3-cloro-propano-1-sulfonil)-amino]-propil]-tiofeno-2-carboxílico

Etapa A

40 Formación de sulfonamida

Éster terc-butílico del ácido 5-[(3-(3-cloro-fenil)-propil)-(3-cloro-propano-1-sulfonil)-amino]-propil]-tiofeno-2-carboxílico. El compuesto del título de la etapa A se preparó a partir de los materiales de partida apropiados de una manera análoga al procedimiento descrito en la etapa A del ejemplo 189.

45 Etapa B

Hidrólisis de éster

50 Ácido 5-[(3-(3-cloro-fenil)-propil)-(3-cloro-propano-1-sulfonil)-amino]-propil]-tiofeno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó mediante hidrólisis del éster terc-butílico del ácido 5-[(3-(3-cloro-fenil)-propil)-(3-cloro-propano-1-sulfonil)-amino]-propil]-tiofeno-2-carboxílico de una manera análoga al procedimiento descrito en la etapa C del ejemplo 171.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,60-7,72 (m, 6H), 3,19 (m, 4H), 2,79 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,60-2,20 (m, 6H); EM 477 (M - 1).

55 Ejemplo 198

(Ejemplo de referencia)

60 Ácido 5-[(3-(3-cloro-fenil)-propil)-hidroxiacetil-amino]-propil]-tiofeno-2-carboxílico

Etapa A

Formación de sulfonamida

65 Éster terc-butílico del ácido 5-(3-[(3-(3-cloro-fenil)-propil)-hidroxiacetil-amino]-propil)-tiofeno-2-carboxílico. Una solución del éster metílico del ácido 5-(3-[(3-(3-cloro-fenil)-propil)-tiofeno-2-carboxílico (80,7 mg, 0,23 mmoles), ácido acetoxiacético (30 mg, 0,25 mmoles) y DCC (52 mg, 0,25 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) se agitó durante 24

h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (15 ml) y se filtró. El filtrado se lavó consecutivamente con HCl (5,5%, 1 x), H<sub>2</sub>O (1 x), NaHCO<sub>3</sub> (1 x), salmuera (1 x). La solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró produciendo el producto en forma de un aceite (90 mg). EM 452 (M + 1).

5

### Etapa B

#### *Hidrólisis de éster*

10 *Ácido 5-(3-[[3-(3-cloro-fenil)-propil]-hidroxiacetil-amino]-propil)-tiofeno-2-carboxílico.* El compuesto del título se preparó mediante hidrólisis del éster metílico del ácido 5-(3-[[3-(3-cloro-fenil)-propil]-hidroxiacetil-amino]-propil)-tiofeno-2-carboxílico de una manera análoga al procedimiento descrito en la etapa C del ejemplo 141. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 6,70-7,80 (m, 6H), 3,24 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,20-2,02 (m, 4H); EM 394 (M - 1), 396 (M + 1).

15

### Ejemplos 199-205

Los ejemplos 199-205 se prepararon de una manera análoga al ejemplo 198 mediante la formación de amida a partir de la amina apropiada en la etapa A seguido de la hidrólisis del éster en la etapa B.

20

### Ejemplo 199

#### (Ejemplo de referencia)

25 *Ácido 5-(3-[[3-(3-cloro-fenil)-propil]-ciclopropanocarbonil-amino]-propil)tiofeno-2-carboxílico*

Etapa A: *Éster metílico del ácido 5-(3-[[3-(3-cloro-fenil)-propil]-ciclopropanocarbonil-amino]-propil)tiofeno-2-carboxílico*

30

Etapa B: *Ácido 5-(3-[[3-(3-cloro-fenil)-propil]-ciclopropanocarbonil-amino]-propil)tiofeno-2-carboxílico.* <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 6,60-7,80 (m, 6H), 3,25 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,80-2,00 (m, 4H), 0,70-1,00 (m, 4H); EM 404 (M - 1), 406 (M + 1).

35

### Ejemplo 200

#### (Ejemplo de referencia)

40 *Ácido 5-(3-[[3-(3-cloro-fenil)-propil]-ciclobutanocarbonil-amino]-propil)tiofeno-2-carboxílico*

45

Etapa A: *Éster metílico del ácido 5-(3-[[3-(3-cloro-fenil)-propil]-ciclobutanocarbonil-amino]-propil)tiofeno-2-carboxílico.*

Etapa B: *Ácido 5-(3-[[3-(3-cloro-fenil)-propil]-ciclobutanocarbonil-amino]-propil)tiofeno-2-carboxílico.* <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 6,60-7,70 (m, 6H), 3,22 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,66-1,99 (m, 10H); EM 418 (M - 1), 420 (M + 1).

50

### Ejemplo 201

#### (Ejemplo de referencia)

55 *Ácido 5-(3-[[3-(3-cloro-fenil)-propil]-metoxiacetil-amino]-propil)tiofeno-2-carboxílico*

60

Etapa A: *Éster metílico del ácido 5-(3-[[3-(3-cloro-fenil)-propil]-metoxiacetil-amino]-propil)tiofeno-2-carboxílico.*

Etapa B: *Ácido 5-(3-[[3-(3-cloro-fenil)-propil]-metoxiacetil-amino]-propil)tiofeno-2-carboxílico.* <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 6,60-7,82 (m, 6H), 3,25 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 2,80 (t, 2H, J = 7,0), 2,60 (t, 2H, J = 7,0), 1,60-2,00 (m, 4H); EM 408 (M - 1), 410 (M + 1).

65

# ES 2 267 133 T3

Ejemplo 202

(Ejemplo de referencia)

5      *Ácido 5-(3-{butiril-[3-(3-cloro-fenil)-propil]amino}propil)tolueno-2-carboxílico*

Etapa A: *Éster metílico del ácido 5-(3-{butiril-[3-(3-cloro-fenil)-propil]amino}propil)tolueno-2-carboxílico.* EM 422 (M + 1)

10     Etapa B: *ácido 5-(3-{butiril-[3-(3-cloro-fenil)-propil]amino}propil)tolueno-2-carboxílico.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,66-7,70 (m, 6H), 3,20 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 1,70-2,20 (m, 6H), 1,04 (t, 3H,  $J$  = 6,7); EM 408 (M + 1), 406 (M - 1).

15     Ejemplo 203

(Ejemplo de referencia)

Ácido 5-(3-{[3-(3-cloro-fenil)-propil]-propionil-amino}-propil)furan-2-carboxílico

20     Etapa A: *Éster metílico del ácido 5-(3-{[3-(3-cloro-fenil)-propil]-propionil-amino}-propil)furan-2-carboxílico.* EM 392 (M + 1).

25     Etapa B: *ácido 5-(3-{[3-(3-cloro-fenil)-propil]-propionil-amino}-propil)furan-2-carboxílico.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,80-7,70 (m, 5H), 6,21 (d, 1H,  $J$  = 3,9), 3,20 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 2,83 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,80-2,20 (m, 6H), 1,04 (t, 3H,  $J$  = 6,8); EM 376 (M - 1), 378 (M + 1).

Ejemplo 204

30     (Ejemplo de referencia)

Ácido 5-(3-{[3-(3-cloro-fenil)-propil]-ciclopropanocarbonil-amino}-propil)furan-2-carboxílico

35     Etapa A: *Éster metílico del ácido 5-(3-{[3-(3-cloro-fenil)-propil]-ciclopropanocarbonil-amino}-propil)furan-2-carboxílico.* EM 404 (M + 1).

Etapa B: *ácido 5-(3-{[3-(3-cloro-fenil)-propil]-ciclopropanocarbonil-amino}-propil)furan-2-carboxílico.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,80-7,40 (m, 5H), 6,19 (d, 1H,  $J$  = 4,0), 3,25 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,60-2,00 (m, 6H); EM 388 (M - 1), 390 (M + 1).

40     Ejemplo 205

(Ejemplo de referencia)

45     Ácido 5-(3-{acetil-[3-(3-cloro-fenil)-propil]-amino}-propil)furan-2-carboxílico

Etapa A: *Éster metílico del ácido 5-(3-{acetil-[3-(3-cloro-fenil)-propil]-amino}-propil)furan-2-carboxílico.* EM 378 (M + 1).

50     Etapa B: *ácido 5-(3-{acetil-[3-(3-cloro-fenil)-propil]-amino}-propil)furan-2-carboxílico.*  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,82-7,70 (m, 5H), 6,20 (d, 1H,  $J$  = 4), 3,20 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,60-2,04 (m, 4H); EM 362 (M - 1), 364 (M + 1).

Ejemplo 206

55     (Ejemplo de referencia)

Sal sódica del ácido 5-(3-{[3-(3-cloro-fenil)-propil]-metanosulfonil-amino}-propil)tolueno-2-carboxílico

60     A una solución del ácido 5-(3-{[3-(3-cloro-fenil)-propil]-metanosulfonil-amino}-propil)tolueno-2-carboxílico (7,378 g, 17,74 mmoles) en MeOH (325 ml) y agua (25 ml) se añadió  $\text{NaHCO}_3$  (1,490 g, 17,74 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. la reacción se concentró a vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con MeOH (2 x 50 ml) seguido de  $\text{CHCl}_3$  (2 x 50 ml) proporcionando la sal sódica en forma de un sólido de color blanco (7,661 g).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7,35 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 3,23 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 2,62 (t, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,88 (m, 2H).

# ES 2 267 133 T3

## Ejemplos 207-216

Siguiendo el procedimiento general descrito para el ejemplo 206, se prepararon las siguientes sales de sodio (ejemplos 207-216) con las variaciones como se indican.

### Ejemplo 207

#### *Sal sódica del ácido (3-{{(4-butil-bencil)-metanosulfonil-amino}-metil}-fenil)-acético*

10 Siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 206 se generó la sal sódica. La sal sódica se agitó en EtOAc al 3%/EtOAc a 45°C durante 20 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró proporcionando un sólido de color blanco. P. de f. 158°C;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7,26-7,11 (m, 8H), 4,28 (s, 4H), 3,45 (s, 2H), 3,29 (s, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,58 (t, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

### Ejemplo 208

#### (Ejemplo de referencia)

#### *Sal sódica del ácido (3-{{[3-(3,5-diclorofenil)alil]-metanosulfonil-amino}-metil}-fenoxi)-acético*

20  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7,29-7,21 (m, 4H), 6,94 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,24 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,94 (d, 2H), 2,94 (s, 3H).

### Ejemplo 209

#### (Ejemplo de referencia)

#### *Sal sódica del ácido [3-{{[2-(3,5-diclorofenoxy)etil]-metanosulfonil-amino}-metil}-fenoxi]-acético*

30  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7,21 (m, 1H), 6,96 (m, 3H), 6,83 (m, 3H), 4,44 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,01 (t, 2H), 2,97 (s, 3H).

### Ejemplo 210

#### (Ejemplo de referencia)

#### *Sal sódica del ácido 2-{{[2-(3,5-diclorofenoxy)etil]-metanosulfonil-amino}-propil}-tiazol-4-carboxílico*

40  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7,82 (s a, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,14 (m, 2H).

### Ejemplo 211

#### (Ejemplo de referencia)

#### *Sal sódica del ácido N-[2-(3,5-diclorofenoxy)etil]-N-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]metanosulfonamida*

45  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7,00 (s, 1H), 6,93 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,23 (t, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,80 (t, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,36 (m, 4H).

### Ejemplo 212

#### (Ejemplo de referencia)

#### *Sal sódica del ácido 7-{{[2-(3,5-diclorofenoxy)etil]metanosulfonil-amino}-heptanoico*

50 Siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 206 se generó la sal sódica. La sal sódica se agitó en agua al 2% en EtOAc a 65°C durante 20 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró proporcionando un sólido de color blanco. P. de f. 166°C;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7,00 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,29 (t, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,14 (t, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,35 (m, 4H).

### Ejemplo 213

#### *Sal sódica del ácido 7-[(4-butil-bencil)metanosulfonil-amino]-heptanoico*

55 Siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 206 se generó la sal sódica. La sal sódica se agitó en EtOH al 10% en EtOAc a 65°C durante 20 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró proporcionando un

## ES 2 267 133 T3

sólido de color blanco. P. de f. 137°C;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7,27 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,85 (S, 3H), 2,60 (t, 2H), 2,09 (t, 2H), 1,60-1,20 (m, 12H), 0,92 (t, 3H).

### Ejemplo 214

5

(Ejemplo de referencia)

*Sal sódica del ácido 3-{{(4-ciclohexilbencil)-metanosulfonil-amino]-metil}-fenil-acético*

10       $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7,33-7,15 (m, 8H), 4,31 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 1,84 (m, 4H), 1,74 (m, 1H), 1,38 (m, 4H), 1,24 (m, 1H).

### Ejemplo 215

15

*Sal sódica del ácido 3-{{(4-terc-butil-bencil)-metanosulfonil-amino]-metil}-fenoxy-acético*

Siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 206 se generó la sal sódica. La sal sódica se agitó en agua al 2% en EtOAc a 65°C durante 20 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró proporcionando un sólido de color blanco. P. de f. 184-186°C;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 MHz)  $\delta$  7,19 (d, 2H), 7,04 (m, 3H), 6,71 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 1,08 (s, 9H).

### Ejemplo 216

25

(Ejemplo de referencia)

*Sal sódica del ácido 5-(3-{{[2-(3,5-diclorofenoxy)etil]-metanosulfonil-amino}propil}tiofeno-2-carboxílico*

10       $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7,34 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,72 (d, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,31 (t, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,83 (t, 2H), 2,00 (m, 2H).

30

## Preparaciones C4-C6

Las preparaciones C4-C6 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados de una manera análoga a la preparación C1.

35

### Preparación C4

*N-[3-(5-metil-tiofen-2-il)propil]metanosulfonamida*

40

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,57-6,53 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,83 (t, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,90 (m, 2H).

### Preparación C5

45

*Éster metílico del ácido N-[3-(3-metanosulfonilamino-propil)fenil]acético*

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  7,30-7,06 (m, 4H), 4,34 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,72 (t, 2H), 1,93 (m, 2H).

50

### Preparación C6

*Éster metílico del ácido [2-(3-metanosulfonilamino-propil)fenil]acético*

55

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  7,24-7,16 (m, 4H), 4,58 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,17 (c, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,72 (t, 2H), 1,88 (m, 2H).

## Preparaciones D3-D4

60

Las preparaciones D3-D4 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados de una manera análoga a la preparación D1.

### Preparación D3

65

*1-Bromometil-4-propil-benceno*

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,30-7,25 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 2,56 (t, 2H), 1,62 (m, 2H), 0,93 (t, 3H).

# ES 2 267 133 T3

Preparación D4

*1-Bromometil-4-etil-benceno*

5       $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,28 (m, 2H), 7,16 (d, 2H), 4,48 (s, 2H), 2,63 (c, 2H), 1,22 (t, 3H).

Preparaciones F3-F4

10     Las preparaciones F3-F4 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados de una manera análoga a la preparación F1.

Preparación F3

*2-Bromometil-benzofuran*

15     Preparación F4

*6-Cloro-2-bromometil-quinolina*

20     Preparaciones L4-L17

Las preparaciones L4-L17 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados de una manera análoga a la preparación L1.

25     Preparación L4

*1-(2-Bromo-etoxi)-3-etilbenceno*

Preparación L5

30     *1-(2-Bromo-etoxi)-3-isopropilbenceno*

Preparación L6

35     *1-(2-Bromo-etoxi)-3-trifluorometil-benceno*

Preparación L7

*1-(2-Bromo-etoxi)-3,5-difluoro-benceno*

40      $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,42 (m, 3H), 4,24 (t, 2H), 3,62 (t, 2H).

Preparación L8

45     *1-(2-Bromo-etoxi)-3,5-dicloro-benceno*

Preparación L9

*1-(2-Bromo-etoxi)-3-fluoro-benceno*

50     Preparación L10

*1-(2-Bromo-etoxi)-3-cloro-5-metoxi-benceno*

55     Preparación L11

*1-(2-Bromo-etoxi)-3-etoxi-benceno*

Preparación L12

60     *1-(2-Bromo-etoxi)-3-cloro-benceno*

Preparación L13

65     *5-(2-Bromo-etoxi)-benzo[1,3]dioxol*

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,69 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,33 (dd, 1H), 5,91 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,59 (t, 2H).

# ES 2 267 133 T3

Preparación L14

*1-(2-Bromo-etoxy)-3,5-bis-trifluorometil-benceno*

5 Preparación L15

*1-(3-Bromo-propoxi)-3-cloro-5-metoxi-benceno*

Preparación L16

10 *1-(3-Bromo-propoxi)-3,5-dicloro-benceno*

Preparación L17

15 *1-(2-Bromo-etoxy)-3-metoxi-benceno*

Preparación W2

Éster terc-butílico del ácido 5-(3-oxo-propil)tiofeno-2-carboxílico

20 Etapa A

*Formación de éster*

25 *Éster terc-butílico del ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico.* A una mezcla de MgSO<sub>4</sub> anhidro (11,60 g, 96,4 mmoles) en 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1,45 ml, 24,1 mmoles) y la mezcla se agitó durante 15 minutos seguido de la adición de ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico (5,0 g, 24,1 mmoles). después de agitar durante 1 minuto, se añadió terc-butanol (11,6 g, 20 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> saturado. Se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La solución orgánica se concentró proporcionando un aceite transparente que se purificó mediante cromatografía de media presión (EtOAc al 3% en hexanos) produciendo el compuesto del título (4,97 g). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,45 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 1,54 (s, 9H).

35 Etapa A

*Formación de aldehído*

40 *Éster terc-butílico del ácido 5-(3-oxo-propil)-tiofeno-2-carboxílico.* A una solución del éster terc-butílico del ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico (0,50 g, 1,89 mmoles) en 5 ml de DMF se añadió alcohol arálico (0,51 ml, 7,57 mmoles) seguido de NaHCO<sub>3</sub> (0,397 g, 4,72 mmoles), cloruro de tetrabutilamonio (0,525 g, 1,89 mmoles), y acetato de paladio (0,021 g, 0,094 mmoles). La reacción se colocó en un baño de aceite calentado hasta 65°C y se calentó hasta 90°C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y 25 ml de agua y se retiraron los sólidos mediante filtración a través de Celita. Las fases se separaron, y la solución orgánica se lavó con agua (4 x), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró hasta a un aceite de color amarillo que se purificó mediante cromatografía de media presión (7:1 de hexanos:EtOAc) produciendo el compuesto del título (0,190 g). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 9,80 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 3,14 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 1,54 (s, 9H).

Preparación X1

50 *Éster metílico del ácido 3-(2-metanosulfonilamino-etil)benzoico*

Etapa A

55 *Éster metílico del ácido 3-cianometil-benzoico.* Una mezcla del éster metílico del ácido 3-bromometil-benzoico (3,00 g, 13,10 mmoles), cianuro potásico (1,02 g, 15,71 mmoles) y DMF (25 ml) se calentó a 40-45°C durante 45 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se calentó a 40°C durante 24 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadió cianuro potásico adicional (1,02 g, 15,71 mmoles). La reacción se calentó hasta 40°C durante 18 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. se añadió agua (25 ml) y el producto se extrajo en EtAOc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con Lic. 1 N seguido de salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (9:1 de hexanos:ETOAc a 4:1 de hexanos:EtOAc) proporcionó el éster metílico del ácido 3-cianometil-benzoico (1,36 g). EM 193 (M + 18).

65 Etapa B

65 *Éster metílico del ácido 3-(2-aminoetil)benzoico.* Una solución del éster metílico del ácido 3-cianometil-benzoico (1,36 g) en EtOH (25 ml) se saturó con HCl (g) y se añadió PtO<sub>2</sub> (200 mg). La reacción se hidrogenó en un agitador Parr a 50 psi (344,74 kPa) durante 2,5 horas. Se retiró el catalizador mediante filtración a través de Celita el disolvente

# ES 2 267 133 T3

se retiró a vacío. El sólido resultante se agitó en Et<sub>2</sub>O y la mezcla se filtró produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,18 g). EM 180 (M + 1).

## Etapa C

5      *Éster metílico del ácido 3-(2-metanosulfonilaminoetil)benzoico.* A una solución del éster metílico del ácido 3-(2-aminoetil)benzoico (500 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 ml) a 0°C se añadió cloruro de metanosulfonilo (292 mg, 2,55 mmoles) y trietilamina (1,6 ml, 11,5 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se lavó consecutivamente con HCl al 5,5%, agua, NaCO<sub>3</sub>, y salmuera. La solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró produciendo el compuesto del título (522 mg) en forma de un sólido de color blanco. EM 275 (M + 18).

## Preparación Y1

### 15    Éster etílico del ácido (3-formil-fenil)acético

#### Etapa A

##### Procedimiento A

20     *Éster etílico del ácido (3-cianofenil)acético.* A una mezcla del éster etílico del ácido (3-bromofenil)acético (15,3 g, 62,9 mmoles) y 1-metil-2-pirrolidinona (125 ml) se añadió yoduro de cobre (I) (8,46 g, 94,4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó en un baño de aceite a 190°C durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y 2:1 de H<sub>2</sub>O/NH<sub>4</sub>OH. La mezcla se agitó durante 10 minutos y se filtró a través de Celita. La fase acuosa se lavó con EtAOc (2 x). La solución orgánica se lavó con 2:1 de H<sub>2</sub>O/NH<sub>4</sub>OH hasta que los extractos acuosos no eran más de color azul. La solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró produciendo el éster etílico del ácido (3-cianofenil)acético (11,95 g). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,51-7,58 (m, 3H), 7,43 (t, 1H), 4,16 (c, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,25 (t, 3H).

##### 30    Procedimiento B

35     *Éster etílico del ácido (3-cianofenil)acético.* Una mezcla del éster etílico del ácido (3-bromofenil)acético (12,38 g, 54,05 mmoles), cianuro de cinc (4,33 g, 36,9 mmoles), y DMF (150 ml) se desoxigenó con nitrógeno y se añadió Pd((PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) (31, g, 2,68 mmoles). La mezcla se calentó en un baño de aceite a 90°C durante 2,5 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió NH<sub>4</sub>OH (5%) y el producto se extrajo en Et<sub>2</sub>O (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NH<sub>4</sub>OH al 5% seguido de salmuera. La solución orgánica se secó MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (9:1 de hexanos:ETOAc) proporcionó el éster etílico del ácido (3-ciano-fenil)acético (9,08 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido que era idéntico espectroscópicamente al obtenido usando el procedimiento A anterior.

#### 40    Etapa B

45     *Éster etílico del ácido (3-formil-fenil)acético.* A una solución del éster etílico del ácido (3-cianofenil)acético (4,8 g, 25,4 mmoles) en ácido fórmico acuoso al 75% se añadió aleación de níquel - aluminio (4,6 g). La mezcla se calentó a refluo (100°C) durante 2,25 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de Celita con la ayuda de EtOH en ebullición. El filtrado se diluyó con H<sub>2</sub>O y el producto se extrajo en CHCl<sub>3</sub> (3 x). La solución orgánica se agitó con solución de NaHCO<sub>3</sub> hasta que se alcanzó un pH de 8. La solución orgánica se secó MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (5:1 de hexanos/EtOAc) produciendo el compuesto del título (3,33 g). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,76-7,79 (m, 2H), 7,47-7,57 (m, 2H), 4,15 (c, 2H), 3,69 (s, 2H), 1,25 (t, 3H); EM 193 (M + 1).

## Preparación Z1

### 55    Éster metílico del ácido (3-formil-fenil)acético

#### Etapa A

60     *Éster metílico del ácido (3-cianofenil)acético.* Se burbujeó nitrógeno a través de una mezcla del éster metílico del ácido (3-bromofenil)acético (22,85 g, 99,78 mmoles), Zn(CN)<sub>2</sub> (7,25 g, 61,75 mmoles), y DMF (100 ml) durante aproximadamente 5 minutos seguido de la adición de tetraquisfenilfosfina (0) paladio (4,60 g, 3,98 mmoles) la mezcla se calentó durante 3 horas a 80°C y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió NH<sub>4</sub>OH 2 N y el producto se extrajo en EtOAc (3x). La solución orgánica se lavó NH<sub>4</sub>OH 2 N (2 x) seguido de salmuera (2 x). La solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (6:1 de hexanos:EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite (15,19 g). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,57-7,41 (m, 4H), 3,706 (s, 3H), 3,703 (s, 2H).

## Etapa B

**Éster metílico del ácido (3-formil-fenil)acético.** Una mezcla del éster metílico del ácido (3-cianofenil)acético (1,56 g, 8,91 mmoles), aleación de níquel - aluminio (1,63 g) y ácido fórmico al 75% (25 ml) se calentó a reflujo durante 5,75 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se retiraron los sólidos mediante filtración a través de celita con la ayuda de EtOH en ebullición. Se añadió agua y la solución acuosa se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x). Se añadió cuidadosamente NaHCO<sub>3</sub> a la solución orgánica hasta que el pH era aproximadamente 8-9. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó MgSO<sub>4</sub>, y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (5:1 de hexanos/EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite transparente e incoloro (870 mg). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 9,98 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,55-7,46 (m, 2H), 3,8 (s, 5H).

## Preparación AA1

15 **Éster etílico del ácido 2-(3-metanosulfonilamino-propil)-tiazol-4-carboxílico**

## Etapa A

**Éster etílico del ácido 4-metanosulfonilamino-butírico.** Se añadió cloruro de metanosulfonilo (4,10 g, 35,8 mmoles) a una suspensión de clorhidrato de 4-aminobutirato (6,00 g, 35,8 mmoles) y Et<sub>3</sub>N (10,8 ml, 77,4 mmoles) en THF (230 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 43 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. La cromatografía ultrarrápida (1:1 de EtOAc:hexanos a EtOAc) produjo el compuesto del título (7,08 g). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 4,51 (s, 1H), 4,12 (c, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,40 (t, 2H), 1,85-1,92 (m, 2H), 1,24 (t, 3H); EM 210 (M<sup>+</sup> + 1).

## 25 Etapa B

**4-Metanosulfonilamino-butiramida.** Una solución del éster etílico del ácido 4-metanosulfonilamino-butírico (7,08 g, 33,8 mmoles) en NH<sub>4</sub>OH (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 66 horas. La mezcla de reacción se concentró produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6,16 g). El producto se usó en al siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3,30 (s, 3H), 3,05-3,09 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,24-2,30 (m, 2H), 1,80-1,85 (m, 2H); EM 181 (M<sup>+</sup> + 1).

## Etapa C

**4-Metanosulfonilamino-tiobutiramida.** Una suspensión de 4-metanosulfonilamino-butiramida (0,50 g, 2,8 mmoles) y reactivo de Lawesson (0,56 g, 1,4 mmoles) en THF (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Durante este tiempo se disolvió todo el sólido. La solución se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (79:1 de EtOAc:MeOH) produciendo el compuesto del título (0,41 g); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3,29 (s, 3H), 3,07-3,11 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,62-2,66 (m, 2H), 1,93-1,99 (m, 2H); EM 197 (M<sup>+</sup> + 1).

## Etapa D

**Éster etílico del ácido 2-(3-metanosulfonilamino-propil)tiazol-4-carboxílico.** Una solución de 4-metanosulfonilamino-tiobutiramida (0,35 g, 1,8 mmoles) y bromopiruvato de etilo (0,37 g, 1,9 mmoles) en EtOH (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió bromopiruvato de etilo adicional (0,05 g, 0,26 mmoles) y al mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (79:1 a 19:1 de EtOAc:MeOH) produciendo el compuesto del título (0,47 g) <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,05 (s, 1H), 4,40 (c, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,17 (t, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,10 (t, 2H), 1,39 (t, 3H); EM 293 (M<sup>+</sup> + 1).

## Preparación BB1

55 **N-(4-butoxi-bencil)-metanosulfonamida**

## Etapa A

## Reducción de nitrilo

**4-Butoxibencilamina.** Una solución de 4-butoxibenzonitrilo (4,6 g, 26,25 mmoles) en Et<sub>2</sub>O (50 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (1,0 M en THF, 26,2 ml, 26,2 mmoles) gota a gota. La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora y se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se vertió cuidadosamente en agua (50 ml) y se diluyó con Et<sub>2</sub>O. Los sólidos se retiraron mediante filtración a través de Celita con la ayuda de Et<sub>2</sub>O. La solución orgánica se lavó con agua seguido de salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró proporcionando 4-butoxibencilamina (2,68 g). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,16 (m, 2H), 6,82 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

## Etapa B

*Formación de sulfonamida*

5      *N-(4-Butoxibencil)metanosulfonamida.* El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general descrito en la etapa 2 de la preparación A1.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,24 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 4,76 (s a, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 0,96 (t, 3H).

## Preparación CC1

10      *3-(3-cloro-fenil)-propionaldehído*

15      Una solución de 1-cloro-3-yodobenceno (9,63 g, 40,38 mmoles), alcohol arílico (5,86 g, 100,96 mmoles), bicarbonato sódico (8,48 g, 100,96 mmoles), cloruro de tetrabutilamonio (11,22 g, 40,38 mmoles), y  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (317 mg, 1,413 mmoles) en 25 ml de DMF se agitó a 50°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua, y la solución acuosa se lavó con EtOAc. La solución orgánica se lavó con agua seguida de salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (9:1 de hexanos:EtOAc) produciendo el compuesto del título en forma de un aceite (5,04 g).

## 20      Preparación CC2

3-*(3-bromo-fenil)-propionaldehído*

25      El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito anteriormente para la preparación CC1 con un tiempo de reacción de 1 h a 90°C.

## Preparación DD1

30      *Éster metílico del ácido 5-(3-amino-propil)-tiofeno-2-carboxílico*

## Etapa A

35      *Éster metílico del ácido 5-(3-terc-butoxicarbonilamino-prop-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico.* Una mezcla del éster terc-butílico del ácido proa-2-inil-carbámico (1,67 g, 0,011 mmoles), éster metílico del ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico (2,50 g, 0,011 mmoles), tetraquistrifenilfosfina (0) paladio (0,622 g, 0,0538 mmoles), CuI (0,102 g, 0,538 mmoles) y trietilamina (1,57 ml, 0,011 mmoles) en 50 ml de acetonitrilo en nitrógeno se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 75 ml de EtOAc, se lavó con HCl al 5,5%, agua y salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío hasta un aceite. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (9:1 a 4:1 de hexanos:EtOAc) produciendo el compuesto del título en forma de un aceite (2,06 g). EM 313 (M + 18).

## Etapa B

45      *Éster metílico del ácido 5-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)tiofeno-2-carboxílico.* Una mezcla del éster metílico del ácido 5-(3-terc-butoxicarbonilamino-prop-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico (2,06 g) y paladio al 10% sobre carbono (1,03 g) en 50 ml de MeOH se hidrogenó en un agitador un agitador Parr a 50 psi (344,74 kPa) durante 16 horas. La reacción se filtró a través de Celita con la ayuda de MeOH y el filtrado se concentró a vacío produciendo el compuesto del título en forma de un sólido (1,93 g). EM 317 (M + 18).

## 50      Etapa C

55      *Éster metílico del ácido 5-(3-amino-propil)tiofeno-2-carboxílico.* Una solución del éster metílico del ácido 5-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)tiofeno-2-carboxílico (0,118 g, 0,5 mmoles) en 50 ml de MeOH se enfrió hasta 0°C y se saturó con HCl (g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La solución se concentró hasta un sólido que se repartió entre EtOAc y  $\text{NaHCO}_3$  saturado. Se separaron las fases, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título en forma de un aceite (399 mg). EM 200 (M + 1).

## 60      Preparación DD2

*Sal clorhidrato del éster metílico del ácido 5-(3-amino-propil)furan-2-carboxílico*

65      El compuesto del título se preparó a partir de los materiales de partida apropiados de una manera análoga a la preparación DD1 con las siguientes excepciones. La hidrogenación realizada en la etapa B se llevó a cabo durante 5,5 horas. En la etapa C, la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de la sal clorhidrato.

# ES 2 267 133 T3

## Preparación EE1

### *Éster terc-butílico del ácido 5-(3-amino-propil)-tiofeno-2-carboxílico*

5      Etapa A

#### *Éster bencílico del ácido proa-2-inil-carbámico*

10     A una solución de propragilamina (6,4 g, 71,2 mmoles) en piridina (100 ml) se añadió cloroformiato de bencilo (13,37 g, 78,2 mmoles) en 100 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durante 0,5 h. La reacción se agitó durante 16 horas y se retiraron los compuestos volátiles a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y la solución orgánica se lavó con agua (2 x). La solución orgánica se lavó con HCl diluido acuoso seguido de  $\text{NaHCO}_3$  saturado. La solución orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título (4,43 g).

15     Etapa B

Éster terc-butílico del ácido 5-(3-benciloxicarbonilamino-prop-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó a partir del material de partida apropiado de una manera análoga a la etapa A de la preparación DD1.

20     Etapa C

Sal clorhidrato del éster terc-butílico del ácido 5-(3-aminopropil)-tiofeno-2-carboxílico. A una solución del éster terc-butílico del ácido 5-(3-benciloxicarbonilamino-prop-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico (1,0 g, 2,69 mmoles) en 15 ml de MeOH y 2,69 ml de HCl 1 N (acuoso) se añadió  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (1 g). La mezcla se agitó en un agitador Parr en 45 psi (310,26 kPa) de  $\text{H}_2$  durante 16 horas. Se retiró el catalizador mediante filtración a través de Celita y se añadió  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (1 g) adicional. La reacción se agitó a 45 psi (310,26 kPa) de  $\text{H}_2$  durante 6 horas y el catalizador se retiró mediante filtración a través de Celita. La solución se concentró a vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con  $\text{CCl}_4$  y se trituró con  $\text{Et}_2\text{O}$  proporcionando la amina del título (360 mg).

30     Preparación FF1

### *Éster metílico del ácido 5-[3-[3-(3-cloro-fenil)propilamino]-propil]tiofeno-2-carboxílico*

35     Una solución del éster metílico del ácido 5-(3-amino-propil)-tiofeno-2-carboxílico (0,118 g, 0,5 mmoles) y diisopropiletilamina (0,071 g, 0,55 mmoles) en 10 ml de MeOH se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió 3-(3-clorofenil)-propinaldehído (0,093 g, 0,55 mmoles). La mezcla se agitó durante 90 minutos. La reacción se enfrió hasta 0°C, se añadió  $\text{NaBH}_4$  (0,83 ml, 5,98 mmoles) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La reacción se inactivó con 1:1 de  $\text{NaHCO}_3:\text{H}_2\text{O}$  y se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título (171 mg). EM 352 ( $M + 1$ ).

## Preparaciones FF2-FF4

45     Las preparaciones FF2-FF4 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados de una manera análoga a la preparación FF1.

### Preparación FF2

#### *Éster terc-butílico del ácido 5-[3-[3-(3-cloro-fenil)propilamino]-propil]tiofeno-2-carboxílico*

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,51 (d, 1H), 7,25-7,05 (m, 4H), 6,74 (d, 1H), 2,83 (t, 2H), 2,72-2,59 (m, 6H), 1,97-1,82 (m, 4H), 1,53 (s, 9H); EM 394 ( $M + 1$ ).

55     Preparación FF3

#### *Éster metílico del ácido 5-[3-[3-(3-cloro-fenil)propilamino]-propil]furan-2-carboxílico*

60     EM 336 ( $M + 1$ )

### Preparación FF4

#### *Éster metílico del ácido 5-[3-[3-(3-cloro-fenil)propilamino]-propil]tetrahidrofuran-2-carboxílico*

65     EM 340 ( $M + 1$ ).

# ES 2 267 133 T3

## Preparación GG1

### *3-(3-clorofenil)propilamina*

#### 5 Etapa A

10 *3-(3-cloro-fenil)acrilamida.* Una solución de ácido 3-(3-clorofenil)acrílico (15,0 g, 82,15 mmoles) en 50 ml de cloruro de tionilo se calentó a reflujo durante 30 minutos. Se retiró el exceso de cloruro de tionilo mediante destilación a presión atmosférica. El residuo se destiló azeotrópicamente con benceno a vacío proporcionando 17,288 g de un aceite de color naranja. El aceite se disolvió en 25 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la solución se añadió lentamente a  $\text{NH}_3$  líquido (20 ml, 80,07 mmoles) en  $\text{CHCl}_3$  (50 ml) a -78°C. la suspensión resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (19,38 g).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7,57 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 6,64 (d, 1H); EM 182 (M + 1), 180 (M - 1).

#### 15 Etapa B

20 *3-(3-cloro-fenil)propilamina.* Una solución 1,0 M de  $\text{LiAlH}_4$  en THF(6,0 ml, 6,0 mmoles) se añadió gota a gota a una suspensión de 3-(3-cloro-fenil)archilamida (1,0 g, 5,51 mmoles) en 30 ml de THF a 0°C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. Se añadieron 4 ml adicionales de  $\text{LiAlH}_4$  1 M y la reacción se agitó durante 18 horas. Se añadieron 2 ml adicionales de  $\text{LiAlH}_4$  y la reacción se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de agua. La mezcla se concentró a vacío para retirar el THF y se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con EtOAc. la solución orgánica se lavó con agua, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en  $\text{CHCl}_3$  y la solución orgánica se lavó con HCl 1 M. La solución acuosa se basificó hasta pH 11 con NaOH 1 M y el producto se extrajo en  $\text{CHCl}_3$ . La solución orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,134 g).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,20-7,22 (m, 3H), 7,16 (m, 1H), 2,74 (t, 2H), 2,61 (t, 2H), 1,74 (m, 2H); EM 170 (M + 1).

## Preparación HH1

### *4-Pirimidin-2-il-benzaldehído*

35 Una solución de 2-bromopirimidina (1,00 g, 6,3 mmoles) y tetraquisfenislfosfina (0) paladio (0,218 g, 0,189 mmoles) en etilen glicol dimetil éter (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Una solución de ácido 4-formilbenceno borónico (1,14 g, 7,61 mmoles) y bicarbonato de sodio (1,58 g, 18,9 mmoles) en 15 ml de agua se añadió y la reacción se calentó a reflujo durante 18 ml. La mezcla se diluyó con agua y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se separaron las fases, y la solución acuosa se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (10% a 30% de hexanos en EtOAc) produciendo el compuesto del título (0,979 g).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  10,11 (s, 1H), 8,83 (s, 2H), 8,82 (s, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,23 (s, 2H).

## Preparaciones HH2-HH7

45 Las preparaciones HH2-HH7 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados de una manera análoga a la preparación HH1.

### Preparación HH2

#### *4-Piridin-2-il-benzaldehído*

50  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  10,09 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,95 (s, 2H), 7,79 (s, 2H), 7,29 (m, 1H); EM 184 (M + 1).

### Preparación HH3

#### *4-Piridin-3-il-benzaldehído*

55  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  10,04 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,91 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,39 (m, 1H); EM 184 (M + 1).

### 60 Preparación HH4

#### *4-Piridin-4-il-benzaldehído*

65  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  10,03 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 7,99 (s, 2H), 7,79 (s, 2H), 7,52 (s, 2H); EM 184 (M + 1).

## Preparación HH5

*4-Tiazol-4-il-benzaldehído*

5 EM 189 (M +).

## Preparación HH6

*4-Piridin-5-il-benzaldehído*10  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  10,03 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,00 (s, 2H), 8,03 (m, 2H), 7,76 (m, 2H).

## Preparación HH7

15 *4-Pirazin-2-il-benzaldehído* $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  10,03 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,21 (d, 2H), 8,03 (d, 2H).

## Preparación II1

20 *Éster etílico del ácido 5-(3-oxo-propil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico*

## Etapa A

25 *5-terc-butil-dimetil-silaniloxi-pantan-2-ona*. Una solución de 3-acetil-1-propanol (3,000 g, 29,37 mmoles), cloruro de terc-butildimetilsililo (4,522 g, 30,00 mmoles), e imidazol (5,004 g, 73,5 mmoles) en DMF (40 ml) se calentó a 40°C durante 5 horas y se agitó a temperatura ambiente durante 66 horas. Se añadió agua (60 ml) y el producto se extrajo en EtOAc (a x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 50 ml) se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (hexanos; EtOAc 9:1) proporcionó el compuesto del título (3,772 g).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  3,59 (t, 2H), 2,49 (t, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,02 (s, 6H); EM 217 (M + 1).

## Etapa B

35 *Éster etílico del ácido 7-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2,4-dioxo-heptanoico*. Se añadió oxalato de dietilo (4,048 g, 37,3 mmoles) a una solución de etóxido de sodio (0,472 g, 69,3 mmoles) a 0°C seguido de la adición lenta de 5-terc-butil-dimetil-silaniloxi-pantan-2-ona (1,500 g, 69,3 mmoles). La solución de color naranja resultante se agitó a 0°C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 3 horas. La purificación por cromatografía ultrarrápida (19:1 de hexanos:EtOAc a 9:1 de EtOAc:MeOH) proporcionó el compuesto del título (1,982 g); EM 317 (M + 1).

40 Etapa C

45 *Éster etílico del ácido 5-[3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)propil]-1*H*-pirazol-3-carboxílico*. Se calentó a reflujo una solución del éster etílico del ácido 7-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2,4-dioxo-heptanoico (1,627 g, 51,4 mmoles) e hidracina (17 ml, 55 mmoles) en EtOH durante 6 horas. La reacción se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (6:4 de hexanos:EtOAc) proporcionó el compuesto del título (333 mg).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,64 (s, 1H), 4,37 (c, 2H), 3,67 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,38 (t, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,05 (s, 6H); EM 313 (M + 1).

## 50 Etapa D

55 *Éster etílico del ácido 5-(3-hidroxi-propil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico*. Se agitó a temperatura ambiente una solución del éster etílico del ácido 5-[3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)propil]-1*H*-pirazol-3-carboxílico (327 mg, 1,05 mmoles) y fluoruro de tetrabutilamonio (288 mg, 1,10 mmoles) en THF (50 ml) durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a vacío. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc a EtOAc:MeOH 10:1) proporcionó el alcohol del título (165 mg).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,58 (s, 1H), 4,35 (c, 2H), 3,71 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,36 (t, 3H); EM 199 (M + 1).

## 60 Etapa E

65 *Éster etílico del ácido 5-(3-oxo-propil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico*. Se añadió lentamente dimetilsulfóxido (0,14 ml, 1,9 mmoles) a una solución de cloruro de oxalilo (0,137 mg, 1,08 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml) y THF (1 ml) a -78°C. Después de agitar durante 5 minutos, la solución se añadió gota a gota a una solución éster etílico del ácido 5-(3-hidroxi-propil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (178 mg, 0,898 mmoles) en THF (10 ml) a -78°C. La suspensión se agitó durante 40 minutos y se calentó hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :hexanos (1:4, 40 ml) y la mezcla se lavó con bisulfato sódico acuoso (15 ml) seguido de agua (2 x 10 ml). La solución orgánica se secó

# ES 2 267 133 T3

sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró proporcionando el aldehído del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 9,82 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,35 (c, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,84 (t, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,34 (t, 3H); EM 197 (M + 1).

## Preparación JJ1

5

### Éster metílico del ácido [5-(metanosulfonilamino-metil)tiofen-2-il]acético

A una solución del éster metílico del ácido tiofen-2-il-acético (2 ml, 12,8 mmoles) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió HCl concentrado (0,4 ml, 4,8 mmoles) gota a gota durante 10 minutos. Se añadió cloruro de cinc (78 ml, 0,57 mmoles) y la reacción se redujo en un baño de agua precalentado a 45°C y se agitó durante 15 minutos. Se burbujeó gas HCl (g) en la solución durante 2-3 minutos. La temperatura de la reacción se incrementó hasta aproximadamente 60°C. Tras enfriamiento, se añadió gota a gota formaldehído acuoso al 37% y la temperatura se incrementó hasta 70°C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió metanosulfonamida (1,25 g, 12,8 mmoles) por partes. La reacción se agitó durante 3 horas se vertió en EtOAc (60 ml). La solución orgánica se lavó con agua y al solución acuosa se lavó con EtOAc (60 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (CHCl<sub>3</sub>) proporcionó el compuesto del título (69%) en forma de un aceite de color oro. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 6,85 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).

## Preparación KK1

### 5-(3-Bromo-propil)benzo[1,3-dioxol]

#### Etapa A

25

3-Benzol[1,3]dioxol-5-il-propan-1-ol. Se añadió hidruro de litio (1 M en THF, 30 ml, 30 mmoles) lentamente a una solución de ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-propiónico (5,83 g, 30 mmoles) en THF (60 ml) a 0°C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La solución se añadió por partes a una mezcla de hielo (200 g) y se HCl concentrado (2 ml). El producto se extrajo en EtOAc. La solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (hexanos; EtOAc 6:4) proporcionó el alcohol del título (4,51 g). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 6,73-6,62 (m, 3H), 5,91 (s, 2H), 3,66 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 1,84 (m, 2H).

#### Etapa B

35

5-(3-Bromo-propil)benzo[1,3]dioxol. Siguiendo el procedimiento descrito en la etapa B de la preparación O1, el 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-propan-1-ol se convirtió en el bromuro del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 6,74-6,63 (m, 3H), 5,92 (s, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,11 (m, 2H).

## Preparación LL1

### 2-(3-Yodo-propil)furan

A una solución de 3-furan-2-il-propan-1-ol (6,3 g, 50 mmoles) en piridina (40 ml) a -15°C se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (11,4 g, 60 mmoles) por partes y la reacción se agitó durante 3 horas. Se añadió agua (10 x 0,5 ml) y la mezcla se vertió en una mezcla de HCl concentrado HCl (65 ml) y hielo (200 g). El producto se extrajo en Et<sub>2</sub>O y la solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El aceite se añadió a una mezcla de NaI (9 g, 60 mmoles) en acetona (70 ml) y la reacción se agitó durante 15 horas. Los compuestos insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (hexanos) proporcionó el alcohol del título (7,2 g). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,30 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 6,04 (m, 1H), 3,19 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,14 (m, 2H).

## Preparación MM1

### Sal clorhidrato del éter metílico del ácido 3-(3-amino-propil)-benzoico

#### Etapa A

55

Éster metílico del ácido 3-(3-terc-butoxicarbonilamino-prop-1-inil)-benzoico. Siguiendo el procedimiento general descrito en la etapa A de la preparación C1, se acopló ácido prop-2-inil-carbámico 3-bromometilbenzoato proporcionando el compuesto del título. EM 307 (M + 18).

#### Etapa B

65

Éster metílico del ácido 3-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-benzoico. Siguiendo el procedimiento general descrito en la etapa B de la preparación C1, se hidrogenó el éster metílico del ácido 3-(3-terc-butoxicarbonilamino-prop-1-inil)-benzoico proporcionando el compuesto del título. EM 311 (M + 18).

## Etapa C

5 *Sal clorhidrato del éster metílico del ácido 3-(3-amino-propil)-benzoico.* Una solución del éster metílico del ácido 3-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-benzoico (565 mg) en MeOH (25 ml) se enfrió hasta 0°C y la solución se saturó con HCl (g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se concentró a vacío proporcionando la amina del título (399 mg). EM 194 (M + 1).

## Preparación NN1

10 *Éster terc-butílico del ácido [3-(2-metanosulfonilamino-etil)fenil]acético*

## Etapa A

15 *Éster terc-butílico del ácido 3-bromo-fenil acético.* Una mezcla de ácido 3-bromo-fenil acético (5,00 g, 23,24 mmoles), terc-butanol (1,89 g, 25,57 mmoles), DMPA (3,12 g, 25,57 mmoles), y DCC (5,27 g, 25,57 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se filtró la mezcla. La solución orgánica se lavó consecutivamente con HCl al 5,5%, agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado, y salmuera. La solución orgánica se secó MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró proporcionando el compuesto del título (5,64 g).

## 20 Etapa B

25 *Éster terc-butílico del ácido {2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)vinil]-fenil}acético.* Una mezcla del éster terc-butílico del ácido 3-bromo-fenil acético (5,64 g, 20,80 mmoles), N-vinil ftalamida (3,60 g, 20,80 mmoles) diisopropiletilamina (3,63 g, 28,08 mmoles), acetato de paladio (107 mg, 0,478 mmoles), y tri-o-tolilfosfina (475 mg, 1,56 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) se agitó a 90°C durante 20 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua de hielo (50 ml). Se añadió EtOAc (50 ml) y la solución orgánica se lavó con HCl al 5,5% seguido de salmuera. La solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (hexanos:EtOAc 9:1 a 4:1) proporcionó el alcohol del título (1,95 g). EM 381 (M + 18).

## 30 Etapa C

35 *Éster terc-butílico del ácido {2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)vinil]-etil}-fenil}acético.* A una solución del éster terc-butílico del ácido {2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)vinil]-etil}-fenil}acético (1,95 g) en THF (50 ml) se añadió Pd al 10% sobre carbono (1,00 g) y la reacción se hidrogenó en un agitador Parr a 50 psi (344,74 kPa) durante 24 horas. Se retiró el catalizador mediante filtración a través de Celita con la ayuda de THF. Los compuestos volátiles se retiraron a vacío proporcionando el alcohol del título (1,97 g). EM 383 (M + 18).

## 40 Etapa D

45 *Éster terc-butílico del ácido {2-(2-amino-etil)fenil}acético.* Una solución del éster terc-butílico del ácido {2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)vinil]- etil}-fenil}acético (1,97 g) e hidrato de hidracina (1,97 ml) en EtOH (75 ml) se calentó a refluo durante 90 minutos. Se retiraron los sólidos mediante filtración y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y al solución se lavó con NaHCO<sub>3</sub> seguido de salmuera. La solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 97,5:2,5 a 95:5 a 9:1) proporcionó la amina del título (853 mg). EM 236 (M + 1).

## 50 Etapa E

55 *Éster terc-butílico del ácido [3-(2-metanosulfonilamino-etil)fenil]acético.* Una mezcla del éster terc-butílico del ácido [2-(2-amino-etil)fenil]acético (422,5 mg, 1,795 mmoles), trietilamina (908 mg, 8,977 mmoles), y cloruro de metanosulfonilo (226,2 mg, 1,975 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) se combinó y se agitó a 0°C durante 18 horas. La solución orgánica se lavó consecutivamente con HCl diluido, agua, NaHCO<sub>3</sub>, y salmuera. La solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró proporcionando la sulfonamida del título (535 mg). EM 331 (M + 18).

## Preparación OO1

60 *Éster metílico del ácido 5-(3-metanosulfonilamino-propil)-furan-2-carboxílico*

A una solución del clorhidrato del éster metílico del ácido 5-(3-amino-propil)furan-2-carboxílico (véase la preparación DD2) 150 mg, 0,683 mmoles), y trietilamina (0,313 ml, 2,25 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) a 0°C se añadió cloruro de metanosulfonilo (86 mg, 0,75 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución orgánica se lavó consecutivamente con HCl diluido, agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado, y salmuera. La solución orgánica se secó MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró proporcionando la sulfonamida del título (156 mg). EM 262 (M + 1).

## Preparación PP1

*Sal clorhidrato del éster terc-butílico del ácido 5-(3-amino-propil)-tetrahidrofuran-2-carboxílico*

## 5 Etapa A

*Éster metílico del ácido 5-(3-terc-butoxicarbonilamino-prop-1-inil)-furan-2-carboxílico*

10 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en la etapa A de la preparación DD1.

## Etapa B

15 *Éster metílico del ácido 5-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-tetrahidrofuran-2-carboxílico y Éster metílico del ácido 5-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-furan-2-carboxílico.* A una solución del éster metílico del ácido 5-(3-terc-butoxicarbonilamino-prop-1-inil)-furan-2-carboxílico (1,69 g) en MeOH (50 ml) se añadió paladio al 10% sobre carbono (850 mg) y la mezcla hidrogenó en un agitador Parr a 50 psi (344,74 kPa) durante 18 horas. Se retiró el catalizador mediante filtración a través de Celita y los compuestos volátiles se concentraron a vacío. La cromatografía ultrarrápida (hexanos:EtOAc 4:1) proporcionó el éster metílico del ácido 5-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-furan-2-carboxílico (422 mg, EM 284 M +) seguido del éster metílico del ácido 5-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-tetrahidrofuran-2-carboxílico (903 mg).

## Etapa C

25 *Sal clorhidrato del éster metílico del ácido 5-(3-amino-propil)-tetrahidrofuran-2-carboxílico.* El compuesto del título se preparó a partir del éster metílico del ácido 5-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-tetrahidrofuran-2-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la etapa C para la preparación DD2.

## Preparación QQ1

30 *3-(1H-indol-3-il)propilamina*

El reactivo del título se puede preparar usando el procedimiento descrito por Jackson en J. Am. Chem. Soc., 52, 5029-5033, 1930.

## 35 Preparación RR1

*2-(Bifenil-2-iloxi)-etilamina*

40 El reactivo del título se puede preparar usando el procedimiento descrito en el documento GB 521575.

## Preparación SS1

*2-(3-clorofenilsulfanil)-etilamina*

45 El reactivo del título se puede preparar usando el procedimiento descrito en el documento Fed. Rep. Ger. Sci. Pharm., 56, 4, 229-234, 1988.

## Preparación TT1

50 *2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-etilamina*

El reactivo del título se puede preparar usando el procedimiento descrito en el documento Can. J. Chem., 37, 325-329, 1959.

## 55 Preparación UU1

*3-(4-cloro-fenil)-propilamina*

60 El reactivo del título se puede preparar usando el procedimiento descrito en el documento J. Med. Chem., 39, 25, 4942-4951, 1996.

## Preparación VV1

*4-Fenetilsulfanil-benzaldehído*

65 El reactivo del título se puede preparar usando el procedimiento descrito en el documento EP 332331.

# ES 2 267 133 T3

Preparación WW1

*4-(2-Oxo-pirrolidin-1-il)benzaldehído*

- 5 El reactivo del título se puede preparar usando el procedimiento descrito por Kukalenko en el documento Chem. Heterocycl. Compd. Traducción al inglés), 8, 43, 1972.

Preparación XX1

- 10 *4-Ciclohexil-bencilamina*

El compuesto del título se puede preparar usando el procedimiento descrito por Meglio y colaboradores en el documento Farmaco Ed. Sci.; IT; 35, 3, 191-202, 1980.

- 15 Preparación YY1

*3-Hidroxi-4-propoxibenzaldehído*

- 20 El compuesto del título se puede preparar usando el procedimiento descrito por Beke en el documento Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 14, 325-8, 1958.

Preparación ZZ1

*5-Fenil-furan-2-carbaldehído*

- 25 El compuesto del título se puede preparar usando el procedimiento descrito por D'Auria y colaboradores en el documento Heterocycles, 24, 6, 1575-1578, 1986.

30

35

40

45

50

55

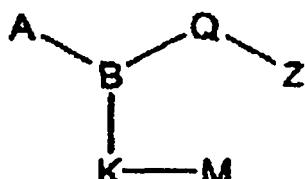
60

65

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula I

5



10

Fórmula I

15

o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo

en la que

B es N;

A es alquil ( $C_1-C_3$ ) sulfonilo opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido en carbono independientemente con hidroxi, alquilo ( $C_1-C_4$ ) o halo;

Q es

-alquilen ( $C_2-C_6$ )-W-alquilen ( $C_1-C_3$ ), -alquilen ( $C_3-C_8$ ), dicho -alquilen ( $C_3-C_8$ ) opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro o alquilo ( $C_1-C_4$ ),

-X-alquilen ( $C_1-C_5$ )-,

-alquilen ( $C_1-C_5$ )-X-,

-alquilen ( $C_1-C_3$ )-X-alquilen ( $C_1-C_3$ )-,

-alquilen ( $C_2-C_4$ )-W-X-alquilen ( $C_0-C_3$ )-,

-alquilen ( $C_0-C_4$ )-X-W-alquilen ( $C_0-C_3$ )-,

-alquilen ( $C_2-C_5$ )-W-X-W-alquilen ( $C_1-C_3$ )-, en la que las dos apariciones de W son independientes entre sí;

X es fenilo, tienilo, taizolilo, dicho fenilo, tienilo, o tiazolilo opcionalmente mono- o di-sustituidos independiente-  
45 mente con fluoro, cloro, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi

Z es carboxilo, alcoxi ( $C_1-C_6$ ) carbonilo o tetrazolilo;

K es metileno;

M es -Ar en la que Ar es fenilo, triazolilo, piridilo, tienilo, oxazolilo, furanilo, ciclopentilo o ciclohexilo

dicho Ar, opcionalmente sustituido sobre carbono con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> en la que Ar se sustituye con al menos R' y en la que R' es alquilo ( $C_1-C_7$ ) o alcoxi ( $C_1-C_5$ ), dicho alquilo ( $C_1-C_7$ ) o alcoxi ( $C_1-C_5$ ) opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituido con hidroxi o fluoro; y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno de ellos independientemente cloro, fluoro, metilo, difluorometoxi, trifluorometoxi o trifluorometilo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

Q es -alquilen ( $C_2-C_6$ )-W-alquilen ( $C_1-C_3$ )-; y

W es oxi.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

Q es -alquilen ( $C_3-C_8$ )-, dicho -alquilen ( $C_3-C_8$ )- opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro flúor.

ES 2 267 133 T3

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que

a. A es metilsulfonilo;

5 Q es n-hexileno;

Z es carboxilo;

K es metileno; y

10 M es 4-(1-hidroxi-n-hexilen-1-il)fenilo;

b. A es metilsulfonilo;

15 Q es n-hexileno;

Z es carboxilo;

K es metileno; y

20 M es 4-(n-butilen-1-il)fenilo; y

c. A es metilsulfonilo;

25 Q es n-hexileno;

Z es carboxilo;

K es metileno; y

30 M es 5-(1-hidroxi-n-hexilen-1-il)tienil-2-ilo.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

35 Q es -X-alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-; y

X es tienilo o fenilo; dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxi.

40 6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

Q es -X-alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-; y

45 X es tienilo o fenilo; dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxi.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

50 Q es -X-alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-X-alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-; y

X es tienilo o fenilo; dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxi.

8. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

55 A es metilsulfonilo;

Q es 3-metilenfenilmetilo;

60 Z es carboxilo;

K es metileno; y

M es 4-(n-butilen-1-il)fenilo.

65 9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

Q es -alquilen(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-W-X-alquilen(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-; y

# ES 2 267 133 T3

X es tienilo o fenilo; dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxi; y

W es oxi.

5 10. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

Q es -alquilen(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-X-W-alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-;

10 10 X es tienilo o fenilo; dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxi; y

W es oxi.

15 11. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

Q es -alquilen(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-W-X-W-alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-;

W es oxi; y

20 20 X es tienilo o fenilo; dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxi.

25 12. Un compuesto seleccionado entre el grupo que comprende

Ácido 7-{{[4-(1-hidroxi-hexil)bencil]-metanosulfonil-amino]heptanoico}

30 Ácido 7-[(4-butilbencil)-metanosulfonil-amino]heptanoico.

30 Ácido 7-{{[5-(1-hidroxi-hexil)tiofen-2-ilmetil]-metanosulfonil-amino} heptanoico y

Ácido (3-{{[(4-butil-bencil)-metanosulfonil-amino]metil}-fenil)acético.

35 13. Uso de un compuesto de fórmula I como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en al preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección que presenta baja masa ósea.

40 14. Uso según la reivindicación 13 en el que la afección se selecciona entre: osteoporosis, osteotomia, pérdida de masa ósea idiopática en la infancia, pérdida ósea asociada a periodontitis, osteoporosis inducida por glucocorticoïdes, osteoporosis inducida por hipertiroidismo, osteoporosis inducida por inmovilización, osteoporosis inducida por heparina, u osteoporosis inducida por inmunosupresores.

45 15. Uso de un compuesto de fórmula I como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en la preparación de un medicamento para aumentar y mantener la masa ósea en un mamífero que comprende la administración a un mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 16. Uso como se ha enumerado en la reivindicación 15 en el que se trata la curación del hueso que sigue a la reconstrucción facial, reconstrucción maxilar o reconstrucción mandibular, se induce la sinostosis vertebral o se potencia la extensión de huesos largos, se potencia la velocidad de curación de un injerto óseo o se potencia el crecimiento hacia adentro protésico.

17. Uso como se ha enumerado en la reivindicación 15 en el que se trata una fractura ósea en un ser humano.

55 18. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

60 19. Una composición farmacéutica que comprende:

a. una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b. una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente anti-resortivo; y

c. un vehículo farmacéutico.

## ES 2 267 133 T3

20. Una composición farmacéutica como se ha enumerado en la reivindicación 19 en la que el agente anti-resortivo es droloxifeno, raloxifeno, tamoxifeno; 4-hidroxitamoxifeno; toremifeno; centroman; levormeloxifeno; idoxifeno; 6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxy)bencil]naftalen-2-ol; {4-[2-(2-aza-biciclo[2,2,1]hept-2-il)etoxy]fenil}-[6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiofen-3-il]metanona,

5       *cis*-6-(4-fluorofenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxy)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol;

(*-*)-*cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxy)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol;

10      *cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxy)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol;

*cis*-1-[6'-pirrolidinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

15      1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4"-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

*cis*-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxy)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol; o

19      1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

20      21. Una composición farmacéutica como se ha enumerado en la reivindicación 19 en la que el agente anti-resortivo es ácido tiludrónico, ácido alendrónico, ácido ibandrónico, ácido risedrónico, ácido etidrónico, ácido clodrónico y ácido pamidrónico.

25

30

35

40

45

50

55

60

65