

(19)

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 297 382**

(51) Int. Cl.:

C07D 333/62 (2006.01)	C07D 409/12 (2006.01)
C07C 311/29 (2006.01)	C07C 311/16 (2006.01)
C07D 213/71 (2006.01)	C07D 231/18 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01)	C07D 263/32 (2006.01)
C07D 333/34 (2006.01)	C07D 231/12 (2006.01)
C07D 277/36 (2006.01)	C07D 319/18 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)	C07D 307/79 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **04709806 .6**(86) Fecha de presentación : **10.02.2004**(87) Número de publicación de la solicitud: **1597248**(87) Fecha de publicación de la solicitud: **23.11.2005**(54) Título: **Derivados de sulfonamida como moduladores de PPAR.**(30) Prioridad: **14.02.2003 US 448307 P**(73) Titular/es: **ELI LILLY AND COMPANY
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285, US**(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008(72) Inventor/es: **Conner, Scott, Eugene;
Gossett, Lynn, Stacy;
Green, Jonathan, Edward;
Jones, Winton, Dennis Jr.;
Mantlo, Nathan, Bryan;
Matthews, Donald, Paul;
Mayhugh, Daniel, Ray;
Smith, Daryl, Lynn;
Vance, Jennifer, Ann;
Wang, Xiaodong;
Warshawsky, Alan, M.;
Winneroski, Leonard, Larry Jr.;
Xu, Yanping y
Zhu, Guoxin**(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008(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

Derivados de sulfonamida como moduladores de PPAR.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de agonistas de receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR), más específicamente a derivados de sulfonamida de agonistas de PPAR, que son útiles para el tratamiento y/o la prevención de trastornos modulados por un agonista de PPAR.

10 **Antecedentes de la invención**

Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) son miembros de la familia de genes de receptores nucleares que se activan por ácidos grasos y metabolitos de ácidos grasos. Los PPAR pertenecen al subconjunto de receptores nucleares que funcionan como heterodímeros con el receptor del ácido 9-cis-retinoico (RXR). Se encuentran tres subtipos, denominados PPAR α , PPAR γ y PPAR δ ; en especies que van desde *Xenopus* hasta seres humanos.

20 PPAR α es el principal subtipo en el hígado y ha facilitado el análisis del mecanismo mediante el cual los proliferadores de peroxisomas ejercen sus efectos pleiotrópicos. PPAR α se activa por varios ácidos grasos de cadena media y larga, y participa en la estimulación de la β -oxidación de ácidos grasos. PPAR α también participa en la actividad de fibratos y ácidos grasos en roedores y seres humanos. Los derivados de ácido fíbrico tales como clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, beclofibrato y etofibrato, así como gemfibrozilo, producen una reducción sustancial de los triglicéridos en plasma junto con una reducción moderada de colesterol-lipoproteínas de baja densidad (LDL), y se usan particularmente para el tratamiento de la hipertrigliceridemia.

25 PPAR γ es el principal subtipo en el tejido adiposo y participa en la activación del programa de diferenciación de adipocitos. PPAR γ no participa en la estimulación de la proliferación de peroxisomas en el hígado. Hay dos isómeros de PPAR γ : PPAR γ 1 y PPAR γ 2; que sólo se diferencian en que PPAR γ 2 contiene 28 aminoácidos adicionales presentes en el extremo amino-terminal. Las secuencias de ADN para los receptores PPAR γ se describen en Elbrecht *et al.* BBRC 224; 431-437 (1996). Aunque los proliferadores de peroxisomas, incluyendo los fibratos y ácidos grasos, activan la actividad transcripcional de los PPAR, sólo se han identificado derivados de prostaglandina J₂ como ligandos naturales para PPAR γ , que también se une a las tiazolidindionas que son agentes antidiabéticos con alta afinidad. Las funciones fisiológicas de PPAR α y PPAR γ en el metabolismo de los lípidos y los hidratos de carbono se revelaron una vez que se reconoció que eran los receptores para los fármacos de fibrato y glitazona, respectivamente.

30 Los receptores PPAR α y PPAR γ están implicados en la diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, obesidad y enfermedad gastrointestinal, tal como enfermedad inflamatoria del intestino y otras dolencias relacionadas con la inflamación. Tales dolencias relacionadas con la inflamación incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, psoriasis y lesión por isquemia-reperfusión.

35 En cambio, no se notifica que PPAR δ (también denominado PPAR β y NUC1) sea receptor de ninguna clase conocida de moléculas farmacológicas, y su papel en la fisiología de mamíferos ha permanecido indefinido. El gen del receptor nuclear humano PPAR δ (hPPAR δ) se ha clonado a partir de una biblioteca de ADNc de células de osteosarcoma humano y se describe en detalle en A. Schmidt *et al.*, Molecular Endocrinology. 6: 1634-1641 (1992).

40 La diabetes es una enfermedad en la que está afectada la capacidad de un mamífero para regular los niveles de glucosa en la sangre debido a que el mamífero tiene una capacidad reducida para convertir la glucosa en glucógeno para el almacenamiento en células musculares y hepáticas. En la diabetes tipo I, esta capacidad reducida para almacenar glucosa está provocada por una producción reducida de insulina. La "diabetes tipo 11" o "diabetes mellitus no insulinodependiente" (DMNID) es la forma de diabetes que se debe a una profunda resistencia al efecto estimulante o regulador de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos en los principales tejidos sensibles a insulina, tejido muscular, hepático y adiposo. Esta resistencia a la sensibilidad a la insulina da como resultado una activación insuficiente por insulina de la captación, oxidación y almacenamiento de glucosa en el músculo y una represión inadecuada por insulina de la lipólisis en el tejido adiposo y de la producción y secreción de glucosa en el hígado. Cuando estas células se desensibilizan frente a la insulina, el cuerpo intenta compensarlo produciendo niveles anómalamente elevados de insulina y resulta la hiperinsulinemia. La hiperinsulinemia está asociada con hipertensión y peso corporal elevado. Ya que la insulina participa en promover la captación celular de glucosa, aminoácidos y triglicéridos de la sangre por células sensibles a la insulina, la insensibilidad a la insulina puede dar como resultado niveles elevados de triglicéridos y LDL (conocido como el colesterol "malo") que son factores de riesgo en enfermedades cardiovasculares. La pléyade de síntomas que incluye hiperinsulinemia combinada con hipertensión, peso corporal elevado, triglicéridos elevados y LDL elevadas se conoce como síndrome X.

45 La hiperlipidemia es una afección que se caracteriza por un aumento anómalo de los lípidos séricos, tales como colesterol, triglicéridos y fosfolípidos. Estos lípidos no circulan libremente en disolución en plasma, sino que están unidos a proteínas y se transportan como complejos macromoleculares denominados lipoproteínas. Una forma de hiperlipidemia es la hipercolesterolemia, caracterizada por la existencia de niveles elevados de colesterol-LDL. El tratamiento inicial para la hipercolesterolemia es a menudo una dieta pobre en grasas y colesterol junto con ejercicio físico apropiado. La intervención farmacológica se inicia si no se cumplen los objetivos de disminución de LDL

mediante dieta y ejercicio solos. Es deseable disminuir los niveles elevados de colesterol-LDL y aumentar los niveles de colesterol-HDL. Generalmente, se ha encontrado que los niveles aumentados de HDL están asociados con un riesgo menor de cardiopatía coronaria (CHD). Véase Gordon, *et al.*, Am. J. Med., 62, 707-714 (1977); Stampfer, *et al.*, N. England J. Med., 325, 373-381 (1991); y Kannel, *et al.*, Ann. Internal Med., 90, 85-91 (1979). Un ejemplo de un agente que aumenta las HDL es el ácido nicotínico, pero las cantidades necesarias para lograr el aumento de HDL están asociadas con efectos no deseables, tales como sofoco.

Hay varios tratamientos disponibles actualmente para tratar la diabetes mellitus pero estos tratamientos todavía siguen siendo insatisfactorios y tienen limitaciones. Aunque el ejercicio físico y la reducción de la ingesta de calorías 10 en la dieta mejorarán la afección diabética, el cumplimiento de este enfoque puede ser escaso debido a estilos de vida sedentarios y consumo de alimentos en exceso, en particular alimentos con alto contenido en grasas. Por tanto, el tratamiento con agentes hipoglucemiantes, tales como las sulfonilureas (por ejemplo, clorpropamida, tolbutamida, tolazamida y acetohexamida) y biguanidas (por ejemplo fenformina y metformina) es a menudo necesario a medida 15 que evoluciona la enfermedad. Las sulfonilureas estimulan las células β del páncreas para que secretan más insulina a medida que evoluciona la enfermedad. Sin embargo, finalmente la respuesta de las células β falla y es necesario el tratamiento con inyecciones de insulina. Además, tanto el tratamiento con sulfonilureas como las inyecciones de insulina tienen el efecto secundario potencialmente mortal de coma hipoglucémico, y por tanto los pacientes que usan estos tratamientos deben controlar cuidadosamente la dosificación.

20 Se ha establecido bien que el control glucémico mejorado en pacientes con diabetes (tipo 1 y tipo 11) está acompañado por una disminución de las complicaciones microvasculares (DCCT y UKPDS). Debido a la dificultad de mantener un control glucémico adecuado a lo largo del tiempo en pacientes con diabetes tipo 11, está creciendo el uso de sensibilizadores a la insulina en la terapia de la diabetes tipo 11. También existe un conjunto creciente de pruebas 25 de que el agonista de PPAR γ , sensibilizador a la insulina, puede tener beneficios en el tratamiento de la diabetes tipo II más allá de sus efectos en la mejora del control glucémico.

En la última década, ha surgido una clase de compuestos conocidos como tiazolidindionas (por ejemplo patentes estadounidenses números 5.089.514; 4.342.771; 4.367.234; 4.340.605 y 5.306.726) como agentes antidiabéticos eficaces que se ha mostrado que aumentan la sensibilidad a la insulina de tejidos sensibles a la insulina, tales como 30 músculo esquelético, hígado y tejido adiposo. Aumentar la sensibilidad a la insulina en vez de la cantidad de insulina en la sangre reduce la posibilidad de coma hipoglucémico. Aunque se ha mostrado que las tiazolidindionas aumentan la sensibilidad a la insulina uniéndose a receptores PPAR γ , este tratamiento también produce efectos secundarios no deseados tales como aumento de peso y, para la troglitazona, toxicidad hepática.

35 European Journal of Medicinal Chemistry, vol. 30, págs. 403-14 (1995) y vol. 29, págs. 185-90 (1994), y Bioorganic and Medicinal Chemistry letters, vol. 7, págs. 2451-4 (1997) y vol. 9, págs. 401-6 (1999) se refieren a derivados de arilsulfonamida como agonistas de receptor del tromboxano A₂.

40 Biochemie, vol. 79, págs. 145-150 (1997) se refiere a la preparación de un fibrato dansilado como herramienta fluorescente para estudiar la proliferación de peroxisomas.

Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, vol. 11, págs. 2959-62 (2001) se refiere a la identificación de agonistas de PPAR.

45 El documento US 6.518.290 se refiere a derivados de oxazol y tiazol como activadores de PPAR.

El documento US 6.306.854 se refiere a derivados del ácido ureidoetil-feniltio-2-metilpropiónico como activadores de PPAR.

50 El documento US 6.369.098 se refiere a derivados de ditiolano que tienen una alta afinidad por PPAR.

El documento EP 1 167 357 se refiere a derivados de ácidos carboxílicos sustituidos en alfa como agentes terapéuticos.

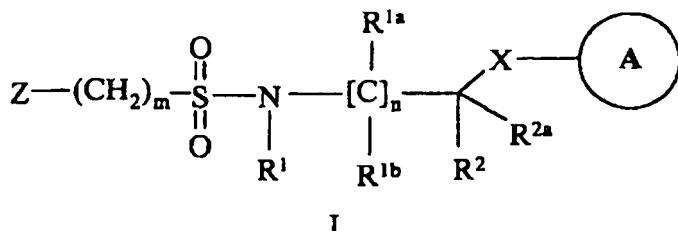
55 El documento US 6.248.781 se refiere a derivados del ácido alfa-hidroxi-fenilpropiónico útiles en el tratamiento de afecciones mediadas por receptores nucleares, en particular PPAR.

60 En vista de lo anterior, existe una necesidad de nuevos agentes farmacéuticos que modulen estos receptores para prevenir, tratar y/o aliviar estas enfermedades o afecciones al tiempo que mejoran los efectos secundarios de los tratamientos actuales.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de agonista novedoso de receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) que tiene una fórmula estructural I,

5



15

y sales, solvatos, hidratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo,

en la que:

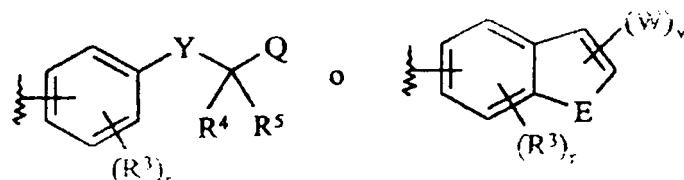
20



25

es:

30



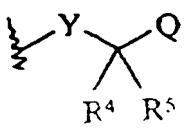
35

E es: O, S o NR¹⁴;

40

W es:

45



50

hidrógeno, alquilo C₁-C₆, (CH₂)_{n'}-cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo o acilo;

Q es: -C(O)OR⁶ o R^{6A};

55

X es: un enlace, C, O, S o S[O]_p;

60

Y es: un enlace, S, C u O;

Z es:

65

- grupo alifático,
- arilo,
- un heteroarilo de 5 a 10 miembros, conteniendo el heteroarilo al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S,
- bi-arilo, estando definido el biarilo como arilo sustituido con otro arilo o arilo sustituido con heteroarilo,

5 e) bi-heteroarilo, estando definido el bi-heteroarilo como heteroarilo sustituido con otro heteroarilo o heteroarilo sustituido con arilo, y

10 f) heterociclico;

15 estando el grupo alifático, arilo, heteroarilo, bi-ariilo, bi-heteroarilo y heterociclico opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de R¹⁵;

20 m y n' son cada uno independientemente: 0, 1, 2, 3 ó 4;

25 n es: 0, 1, 2 ó 3;

30 p es: 1 ó 2;

35 r es: 1, 2, 3 ó 4;

40 v es: 1 ó 2;

45 R¹ es: hidrógeno, en el que cuando Z es fenilo o naftilo y R² es H, R¹ no es H,

50 haloalquilo,

55 alquilo C₁-C₆,

60 (alquil C₁-C₆)-alcoxilo C₁-C₆,

65 (alquil C₁-C₆)-ariilo,

70 alquenilo C₂-C₆,

75 alquinilo C₂-C₆,

80 (CH₂)_n-cicloalquilo C₃-C₆,

85 alcoxilo C₁-C₆,

90 arilo, o

95 siendo R¹ y R² juntos un anillo heterociclico de 5 a 8 miembros, y

100 estando el alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y alcoxilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de R¹⁵;

105 R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente:

110 hidrógeno,

115 alquilo C₁-C₆, o

120 siendo R¹ y R^{1a}, R¹ y R^{1b}, R² y R^{1a}, R² y R^{1b} o R^{1a} y R^{1b} juntos un anillo carbociclico o heterociclico de 3 a 6 miembros en el que al menos uno de R^{1a} y R^{1b} no es hidrógeno;

125 R² es: hidrógeno,

130 haloalquilo,

135 alquilo C₁-C₆,

140 (alquil C₁-C₆)-alcoxilo C₁-C₆,

145 (alquil C₁-C₆)-ariilo,

150 alquenilo C₂-C₆,

155 alquinilo C₂-C₆,

160 (CH₂)_{n'}-cicloalquilo C₃-C₆,

ES 2 297 382 T3

alcoxilo C₁-C₆,

arilo, o

5 siendo R¹ y R² juntos un anillo heterociclico de 5 a 8 miembros, y

estando el alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y alcoxilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de R¹⁵;

10 R^{2a} es: hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆ y siendo R² y R^{2a} juntos un anillo de 3 a 8 miembros; y estando el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de R¹⁵;

R³ es: ciano,

15 haloalquilo,

alquilo C₁-C₆,

(CH₂)_n-cicloalquilo C₃-C₆,

20 (alquil C₁-C₄)-heterociclico, estando el heterociclico está opcionalmente sustituido con oxo,

(alquil C₁-C₄)-NR⁷C(O)_pR⁹, y

25 estando el alquilo, cicloalquilo y heterociclico están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de R¹⁵;

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente:

30 hidrógeno,

halógeno,

alquilo C₁-C₆,

35 alcoxilo C₁-C₆;

ariloxilo;

40 N(R⁸)₂,

SR⁸ o

siendo R⁴ y R⁵ juntos un anillo de 3 a 8 miembros;

45 R⁶ es: hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o aminoalquilo;

R^{6A} es: carboxamida, alquilmitrilo C₁-C₃, sulfonamida, acilsulfonamida o tetrazol;

50 R⁷ es: hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente:

hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo o heterociclico, y

55 estando el arilo, heteroarilo y heterociclico están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, nitro, ciano, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, haloalquinoxilo, ariloxilo, oxo, alquilo C₁-C₆ y alcoxilo C₁-C₆;

60 R¹⁴ es: hidrógeno, arilo, alquilo C₁-C₆ o (alquil C₁-C₆)-COOR⁶, y estando el arilo y alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de R¹⁵; y

R¹⁵ es: hidrógeno, nitro, ciano, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, haloalquinoxilo, ariloxilo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, N(R⁸)₂, NR⁸S(O)₂R⁹, NR⁸C(O)_pR⁹, C(O)_nR⁸R⁹, C(O)_pR⁸, SR⁸, S(O)_pR⁸ o S(O)₂NR⁸R⁹.

65 Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades o afección relacionada con la hiperglucemia, dislipidemia, diabetes tipo II, diabetes tipo I, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a la insulina, insuficiencia cardiaca, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperten-

sión, obesidad, anorexia bulímica, anorexia nerviosa, enfermedad cardiovascular y otras enfermedades en las que la resistencia a la insulina es un componente.

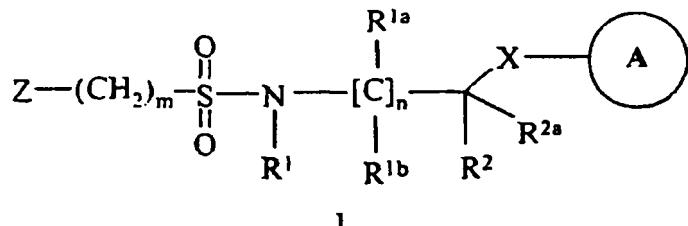
En una realización, la presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Dentro del alcance de esta invención, también se incluye una composición farmacéutica que contiene un agente terapéutico adicional así como al menos un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Descripción detallada de la invención

Los compuestos de la presente invención se refieren a agonistas de receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR), más específicamente a derivados de sulfonamida de agonistas de PPAR. Los compuestos de la presente invención también se refieren a agonistas duales de PPAR γ/δ , que son útiles para el tratamiento y/o la prevención de trastornos modulados por un PPAR.

Una realización de la presente invención es un compuesto de agonistas novedosos de receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) que tiene una fórmula estructural 1,

20



30

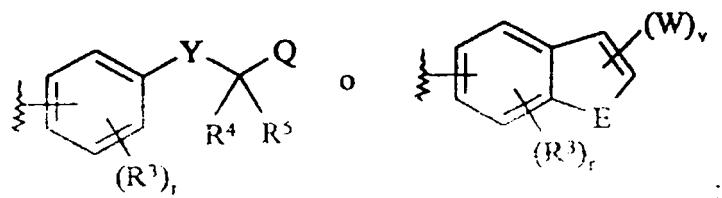
y sales, solvatos, hidratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

35



es:

40

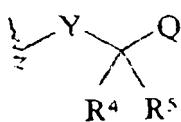


50

E es: O, S o NR¹⁴;

W es:

55



60

hidrógeno, alquilo C₁-C₆, (CH₂)_{n'}-cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo o acilo;

Q es: -C(O)OR⁶ o R^{6A};

65

X es: un enlace, C, O, S o S[O]_p;

Y es: un enlace, S, C u O;

ES 2 297 382 T3

Z es:

- a) grupo alifático,
- b) arilo,
- c) un heteroarilo de 5 a 10 miembros, conteniendo el heteroarilo al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S,
- d) bi-arnilo, estando definido el bi-arnilo como arilo sustituido con otro arilo o arilo sustituido con heteroarilo,
- e) bi-heteroarilo, estando definido el bi-heteroarilo como heteroarilo sustituido con otro heteroarilo o heteroarilo sustituido con arilo, y
- f) heterociclico;

estando el grupo alifático, arilo, heteroarilo, bi-arnilo, bi-heteroarilo y heterociclico opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de R¹⁵;

m y n' son cada uno independientemente: 0, 1, 2, 3 ó 4;

n es: 0, 1, 2 ó 3;

p es: 1 ó 2;

r es: 1, 2, 3 ó 4;

v es: 1 ó 2;

R¹ es: hidrógeno, en el que cuando Z es fenilo o naftilo y R² es H, R¹ no es H, haloalquilo,

alquilo C₁-C₆,

(alquil C₁-C₆)-alcoxilo C₁-C₆,

(alquil C₁-C₆)-arnilo,

alquenilo C₂-C₆,

alquinilo C₂-C₆,

(CH₂)_n-cicloalquilo C₃-C₆,

alcoxilo C₁-C₆,

arnilo, o

siendo R¹ y R² juntos un anillo heterociclico de 5 a 8 miembros, y

estando el alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y alcoxilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de R¹⁵;

R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente:

hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o

siendo R¹ y R^{1a}, R¹ y R^{1b}, R² y R^{1a}, R² y R^{1b} o R^{1a} y R^{1b} juntos un anillo carbociclico o heterociclico de 3 a 6 miembros en el que al menos uno de R^{1a} y R^{1b} no es hidrógeno;

R² es: hidrógeno,

haloalquilo,

alquilo C₁-C₆,

(alquil C₁-C₆)-alcoxilo C₁-C₆,

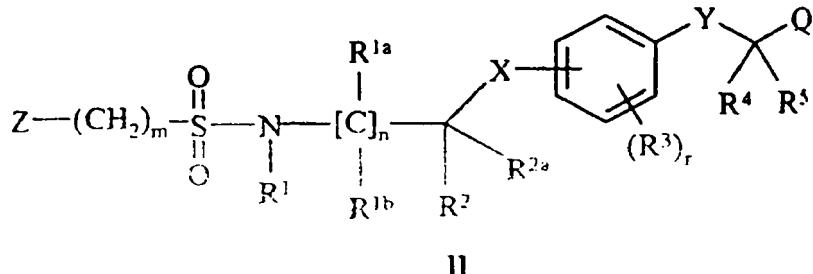
(alquil C₁-C₆)-arnilo,

alquenilo C₂-C₆,
 alquinilo C₂-C₆,
 5 (CH₂)_{n'}-cicloalquilo C₃-C₆,
 alcoxilo C₁-C₆,
 10 arilo, o
 10 siendo R¹ y R² juntos un anillo heterociclico de 5 a 8 miembros, y
 estando el alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y alcoxilo opcionalmente sustituidos con uno o más
 15 grupos independientemente seleccionados de R¹⁵;
 15 R^{2a} es: hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆ y siendo R² y R^{2a} juntos un anillo de 3 a 8 miembros; y estando el
 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de R¹⁵;
 20 R³ es: ciano,
 20 haloalquilo,
 alquilo C₁-C₆,
 25 (CH₂)_{n'}-cicloalquilo C₃-C₆,
 (alquil C₁-C₄)-heterociclico, estando el heterociclico opcionalmente sustituido con oxo,
 30 (alquil C₁-C₄)-NR⁷C(O)_pR⁹, y
 30 estando el alquilo, cicloalquilo y heterociclico opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente
 seleccionados de R¹⁵,
 35 R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente:
 35 hidrógeno,
 halógeno,
 40 alquilo C₁-C₆,
 alcoxilo C₁-C₆;
 ariloxilo;
 45 N(R⁸)₂,
 SR⁸ o
 50 siendo R⁴ y R⁵ juntos un anillo de 3 a 8 miembros;
 50 R⁶ es: hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o aminoalquilo;
 R^{6A} es: carboxamida, alquilmitrilo C₁-C₃, sulfonamida, acilsulfonamida o tetrazol;
 55 R⁷ es: hidrógeno o alquilo C₁-C₆;
 R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente:
 60 hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo o heterociclico, y
 60 estando el arilo, heteroarilo y heterociclico opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados
 del grupo constituido por hidrógeno, nitro, ciano, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, haloalquinoxilo, ariloxilo, oxo,
 alquilo C₁-C₆ y alcoxilo C₁-C₆;
 65 R¹⁴ es: hidrógeno, arilo, alquilo C₁-C₆ o (alquil C₁-C₆)-COOR⁶, y
 estando el arilo y alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de
 R¹⁵; y

R^{15} es: hidrógeno, nitro, ciano, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, haloalquiloglio, ariloxilo, oxo, alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , $(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_3-C_6 , $N(R^8)_2$, $NR^8S(O)_2R^9$, $NR^8C(O)_pR^9$, $C(O)_nR^8R^9$, $C(O)_pR^8$, SR^8 , $S(O)_pR^8$ o $S(O)_2NR^8R^9$.

5

Una realización preferida de la presente invención es un compuesto que tiene una fórmula estructural II,



20 y sales, solvatos, hidratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

Q es: $-C(O)OR^6$ o R^{6A} ;

25 X es: un enlace, C, O, S o $S[O]_p$;

Y es: un enlace, S, C u O;

Z es:

- 30 a) grupo alifático,
- b) arilo,
- 35 c) un heteroarilo de 5 a 10 miembros, conteniendo el heteroarilo al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S,
- d) bi-arnilo, estando definido el biarilo como arilo sustituido con otro arilo o arilo sustituido con heteroarilo,
- 40 e) bi-heteroarilo, estando definido el bi-heteroarilo como heteroarilo sustituido con otro heteroarilo o heteroarilo sustituido con arilo, y
- f) heterociclico;

45 estando el grupo alifático, arilo, heteroarilo, bi-arnilo, bi-heteroarilo y heterociclico opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de R^{15} ;

m y n' son cada uno independientemente: 0, 1, 2, 3 ó 4;

50 n es: 0, 1, 2 ó 3;

p es: 1 ó 2;

r es: 1, 2, 3 ó 4;

55 R¹ es: arilo,

haloalquilo,

alquilo C_1-C_6 ,

60 (alquil C_1-C_6)-alcoxilo C_1-C_6 ,

(alquil C_1-C_6)-arilo,

65 alquenilo C_2-C_6 ,

alquinilo C_2-C_6 ,

ES 2 297 382 T3

$(CH_2)_{n'}\text{-cicloalquilo C}_3\text{-C}_6$,

alcoxilo $C_1\text{-C}_6$ o

5 siendo R^1 y R^2 juntos un anillo heterociclico de 5 a 8 miembros, y

estando el alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y alcoxilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de R^{15} ;

10 R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente:

hidrógeno,

alquilo $C_1\text{-C}_6$, o

15 siendo R^1 y R^{1a} , R^1 y R^{1b} , R^2 y R^{1a} , R^2 y R^{1b} o R^{1a} y R^{1b} juntos un anillo carbociclico o heterociclico de 3 a 6 miembros en el que al menos uno de R^{1a} y R^{1b} no es hidrógeno;

R^2 es: hidrógeno,

20 haloalquilo,

alquilo $C_1\text{-C}_6$,

(alquil $C_1\text{-C}_6$)-alcoxilo $C_1\text{-C}_6$,

25 (alquil $C_1\text{-C}_6$)-arilo,

alquenilo $C_2\text{-C}_6$,

30 alquinilo $C_2\text{-C}_6$,

$(CH_2)_{n'}\text{-cicloalquilo C}_3\text{-C}_6$,

alcoxilo $C_1\text{-C}_6$,

35 arilo, o

siendo R^1 y R^2 juntos un anillo heterociclico de 5 a 8 miembros, y

estando el alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y alcoxilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de R^{15} ;

R^{2a} es: hidrógeno, halógeno o alquilo $C_1\text{-C}_6$ y siendo R^2 y R^{2a} juntos un anillo de 3 a 8 miembros; y estando el alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de R^{15} ;

45 R^3 es: ciano,

haloalquilo,

alquilo $C_1\text{-C}_6$,

50 $(CH_2)_{n'}\text{-cicloalquilo C}_3\text{-C}_6$,

(alquil $C_1\text{-C}_4$)-heterociclico, estando el heterociclico opcionalmente sustituido con oxo,

55 (alquil $C_1\text{-C}_4$)- $NR^7C(O)_pR^9$, y

estando el alquilo, cicloalquilo y heterociclico opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de R^{15} ;

60 R^4 y R^5 son cada uno independientemente:

hidrógeno,

halógeno,

65 alquilo $C_1\text{-C}_6$,

alcoxilo $C_1\text{-C}_6$;

5 ariloxilo;

10 N(R⁸)₂,

15 SR⁸ o

siendo R⁴ y R⁵ juntos un anillo de 3 a 8 miembros;

R⁶ es: hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o aminoalquilo;

20 R^{6A} es: carboxamida, alquilnitrilo C₁-C₃, sulfonamida, acilsulfonamida o tetrazol;

R⁷ es: hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

25 R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente:

hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo o heterociclico, y

20 estando el arilo, heteroarilo y heterociclico opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, nitro, ciano, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, haloalquiloxilo, ariloxilo, oxo, alquilo C₁-C₆ y alcoxilo C₁-C₆;

25 R¹⁵ es: hidrógeno, nitro, ciano, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, haloalquiloxilo, ariloxilo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, (CH₂)_n-cicloalquilo C₃-C₆, N(R⁸)₂, NR⁸S(O)₂R⁹, NR⁸C(O)_pR⁹, C(O)_nR⁸R⁹, C(O)_pR⁸, SR⁸, S(O)_pR⁸ o S(O)₂NR⁸R⁹.

El compuesto tal como se mencionó anteriormente, en el que X e Y son respectivamente S y O; S y C; o C y O.

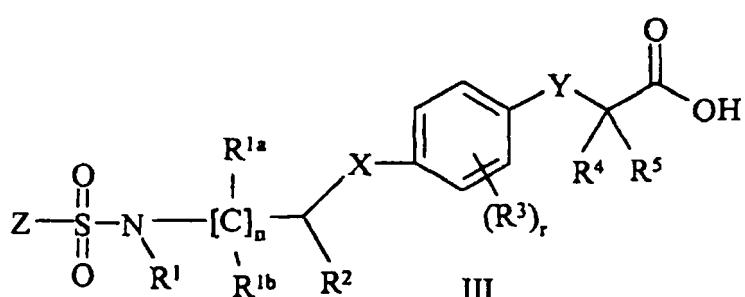
30 Los compuestos de fórmula 1 y 11 tal como se mencionaron anteriormente, en las que Z es alquilo C₁-C₆, arilo o heteroarilo.

35 Los compuestos de fórmula 1 y 11 tal como se mencionaron anteriormente, en las que Z es fenilo, naftilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,4-benzodioxano, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo o 2,3-dihidrobenzofuranilo.

40 Los compuestos de fórmula 1 y 11 tal como se mencionaron anteriormente, en las que R¹ es alquilo C₁-C₆ o (CH₂)_n-cicloalquilo C₃-C₆; R² y R³ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₃; y r es 1.

45 Los compuestos de fórmula 1 y 11 tal como se mencionaron anteriormente, en las que X está en posición para con respecto a Y; y R³ está en posición orto con respecto a Y.

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto que tiene una fórmula estructural III,



57 y sales, solvatos, hidratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que,

60 n es: 1 ó 2;

65 r es: 1, 2, 3 ó 4;

X es: S o C;

Y es: C u O;

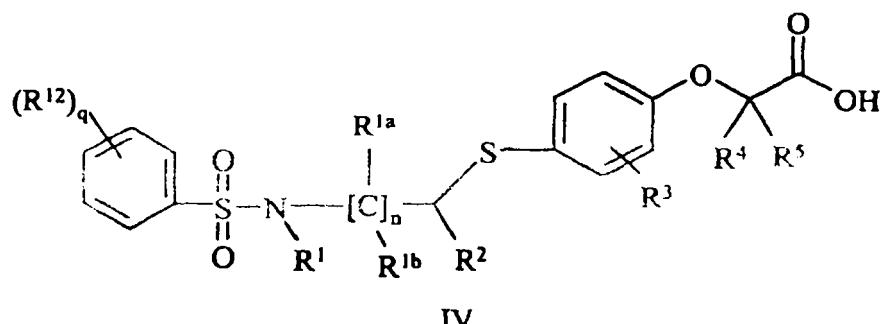
Z es: arilo o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, estando el arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de R¹⁵;

R¹ y R² son cada uno independientemente: alquilo C₁-C₆ o (CH₂)_n-cicloalquilo C₃-C₆; y

R^{1a} y R^{1b}, R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente: hidrógeno o alquilo C₁-C₆ y R³ es alquilo C₁-C₆.

Aún otra realización preferida de la presente invención es el compuesto que tiene una fórmula estructural IV,

10



25

y sales, solvatos, hidratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

q es 1, 2, 3, 4 ó 5;

30

R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente:

hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo o heterociclico,

35

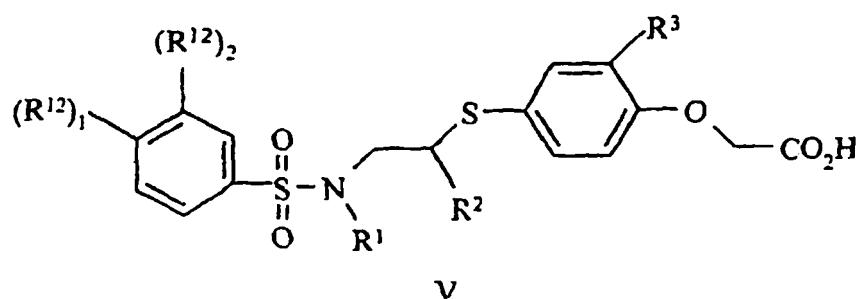
estando el alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclico opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, nitro, ciano, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, haloalquiloxilo, ariloxilo, oxo, alquilo C₁-C₆ y alcoxilo C₁-C₆; y

40

R¹² es: hidrógeno, nitro, ciano, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, haloalquiloxilo, arilo, heteroarilo, ariloxilo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, (CH₂)_n-cicloalquilo C₃-C₆, N(R⁸)₂, NR⁸S(O)₂R⁹, NR⁸C(O)_pR⁹, C(O)_nR⁸R⁹, C(O)_pR⁸, SR⁸, S(O)_pR⁸ o S(O)₂NR⁸R⁹.

Aun otra realización preferida de la presente invención es el compuesto que tiene una fórmula estructural V,

45



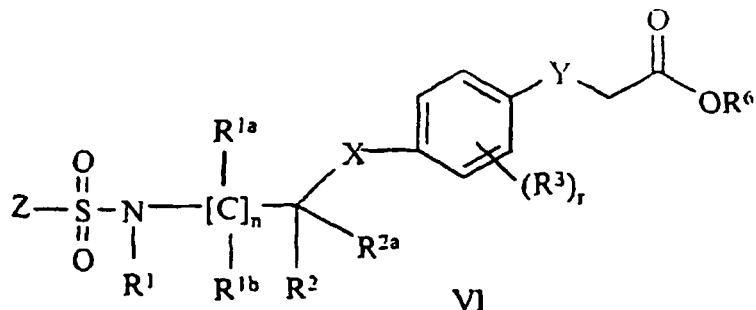
60

y sales, solvatos, hidratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que: R¹ y R² son cada uno independientemente alquilo C₁-C₄ o (CH₂)_n-cicloalquilo C₃-C₆; R³ es alquilo C₁-C₄; (R¹²)₁ es halógeno, haloalquilo o haloalquiloxilo; y (R¹²)₂ es F, Cl o Br.

65

El compuesto tal como se mencionó anteriormente, en el que R¹ es metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclopropil-metilo, ciclobutilo, R³ es metilo y (R¹²)₁ es OCF₃.

Aún otra realización de la presente invención es un compuesto que tiene una fórmula estructural VI,



y sales, solvatos, hidratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X es: un enlace, C, O, S o S[O]_p;

20 Y es: un enlace, S, C u O;

Z es: heteroarilo, conteniendo el heteroarilo al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, y estando el heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de R¹⁵;

25 n es: 0, 1, 2 ó 3;

n' es: 0, 1, 2, 3 ó 4;

30 p es: 1 ó 2;

r es: 1, 2, 3 ó 4;

R¹ es: hidrógeno,

35 haloalquilo,

alquilo C₁-C₆,

(alquil C₁-C₆)-alcoxilo C₁-C₆,

40 (alquil C₁-C₆)-arilo,

alquenilo C₂-C₆,

45 alquinilo C₂-C₆,

(CH₂)_n-cicloalquilo C₃-C₆,

alcoxilo C₁-C₆,

50 arilo, o

siendo R¹ y R² juntos un anillo heterociclico de 5 a 8 miembros, y estando el alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y alcoxilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de R¹⁵;

55 R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente:

hidrógeno,

alquilo C₁-C₆, o

60 siendo R¹ y R^{1a}, R¹ y R^{1b}, R² y R^{1a}, R² y R^{1b} o R^{1a} y R^{1b} juntos un anillo carbociclico o heterociclico de 3 a 6 miembros en el que al menos uno de R^{1a} y R^{1b} no es hidrógeno;

R² es: hidrógeno,

65 haloalquilo,

5 alquilo C₁-C₆,
 (alquil C₁-C₆)-alcoxilo C₁-C₆,

10 (alquil C₁-C₆)-arilo,
 alquenilo C₂-C₆,
 alquinilo C₂-C₆,
 (CH₂)_n-cicloalquilo C₃-C₆,
 15 alcoxilo C₁-C₆,
 arilo, o

15 siendo R¹ y R² juntos un anillo heterociclico de 5 a 8 miembros, y estando el alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y alcoxilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de R¹⁵;

20 R^{2a} es: hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆ y siendo R² y R^{2a} juntos un anillo de 3 a 8 miembros; y estando el alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de R¹⁵;

25 R³ es: ciano,

haloalquilo,
 25 alquilo C₁-C₆,
 (CH₂)_{n'}-cicloalquilo C₃-C₆,
 30 (alquil C₁-C₄)-heterociclico, estando el heterociclico opcionalmente sustituido con oxo,
 (alquil C₁-C₄)-NR⁷C(O)_pR⁹, y

35 estando el alquilo, cicloalquilo y heterociclico opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de R¹⁵;

R⁶ es: hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o aminoalquilo;

R⁷ es: hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

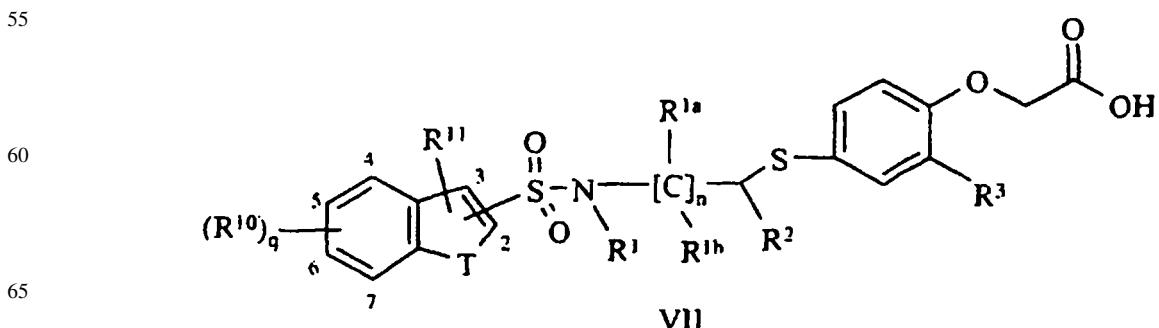
40 R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente:

hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo o heterociclico, y

45 estando el arilo, heteroarilo y heterociclico opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, nitro, ciano, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, haloalquinoxilo, ariloxilo, oxo, alquilo C₁-C₆ y alcoxilo C₁-C₆; y

50 R¹⁵ es: hidrógeno, nitro, ciano, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, haloalquinoxilo, ariloxilo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, (CH₂)_{n'}-cicloalquilo C₃-C₆, N(R⁸)₂, NR⁸S(O)₂R⁹, NR⁸C(O)_pR⁹, C(O)_nR⁸R⁹, C(O)_pR⁸, SR⁸, S(O)_pR⁸ o S(O)₂NR⁸R⁹.

Aún otra realización preferida de la presente invención es el compuesto que tiene una fórmula estructural VII,



y sales, solvatos, hidratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

q es: 1, 2, 3 ó 4;

5 T es: O, NR^{1c} o S;

R^{1c} es: hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

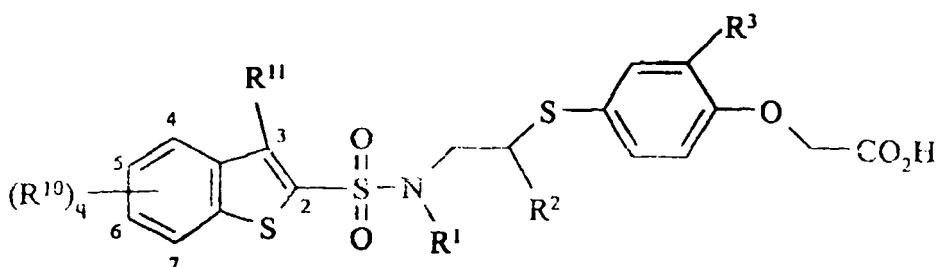
10 R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente:

10 hidrógeno, nitro, ciano, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, haloalquiloxilo, ariloxilo, alquilo C₁-C₆ o alcoxilo C₁-C₆; y

15 estando el alquilo, ariloxilo y alcoxilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de R¹⁵.

Aún otra realización preferida de la presente invención es el compuesto que tiene una fórmula estructural VIII,

20



35 en la que:

q es: 1 ó 2;

40 R¹ es: alquilo C₃-C₅ o (CH₂)_{n'}-cicloalquilo C₃-C₆;

R² y R³ son cada uno independientemente: alquilo C₁-C₃;

R¹⁰ es: halógeno, haloalquilo o alquilo C₁-C₃, y

45 estando R¹⁰ como sustituyente en una posición 5 ó 6, o tanto en la 5 como en la 6 del anillo de benzotiofenilo; y

R¹¹ es: hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

50

El compuesto según lo mencionado anteriormente, en el que R¹⁰ es Cl, F, Br, CH₃ o CF₃ que está como sustituyente en una posición 5 del anillo de benzotiofenilo.

La realización más preferida de la presente invención son los compuestos enumerados a continuación:

55

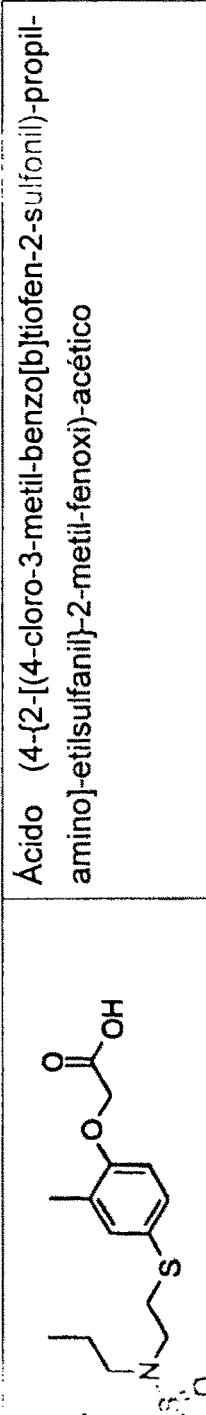
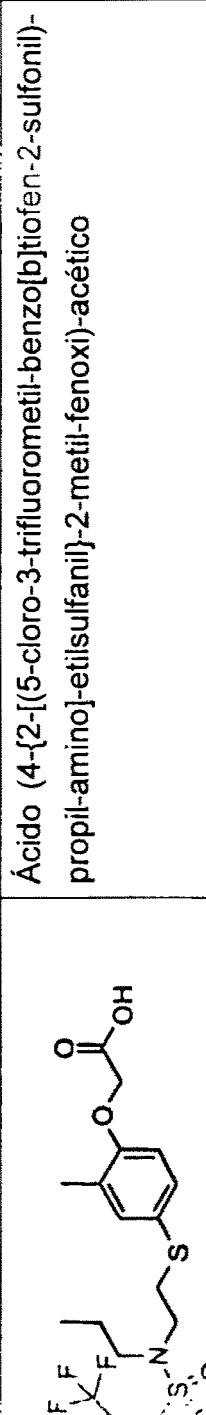
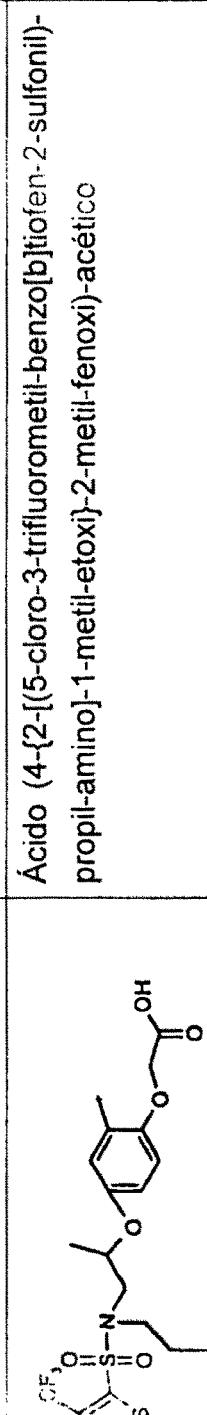
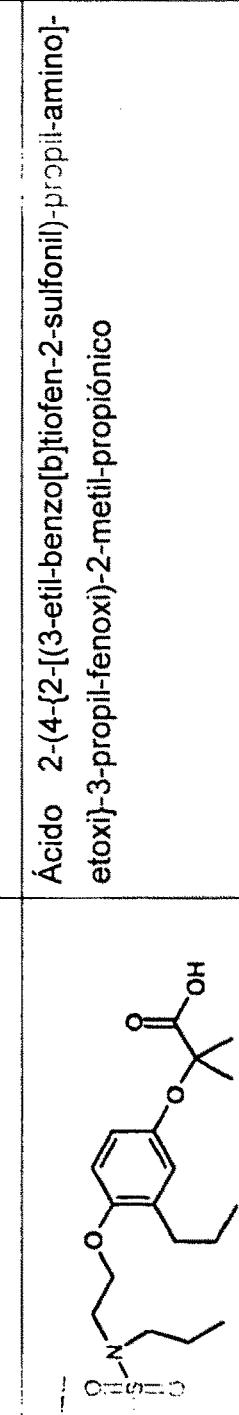
60

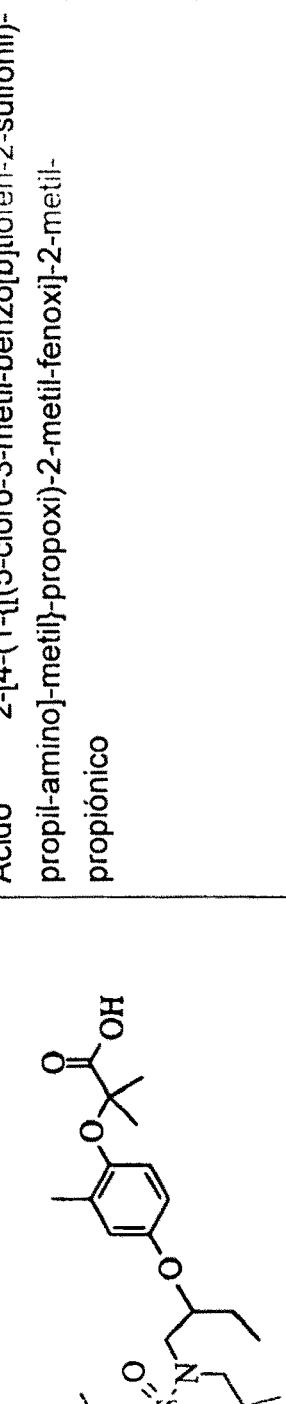
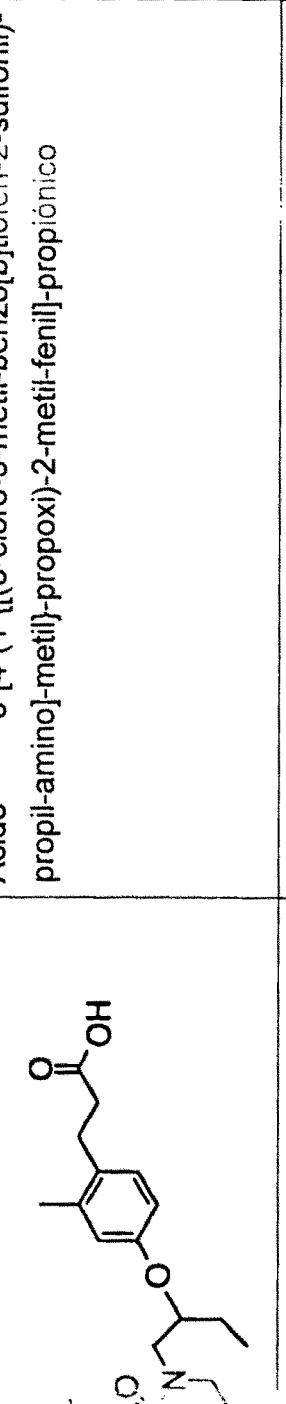
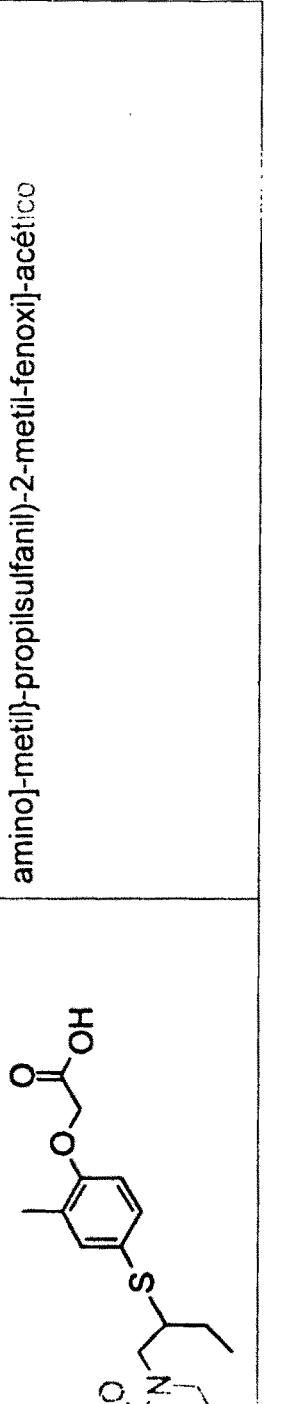
65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nº	Estructura	Nombre
1		Ácido 3-(4-{2-[(5-fluoro-3-methyl-benzol[b])tiofen-2-sulfoni]-propil-amino}-ethylsulfani)-2-metil-fenil)-propionico
2		Ácido 3-(4-{2-[(5-cloro-3-methyl-benzol[b])tiofen-2-sulfoni]-propil-amino}-ethylsulfani)-2-metil-fenil)-propionico
3		Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfoni)-propil-amino]-1-metil-etoxi}-2-metil-fenoxy)-acético
4		Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfoni)-2-metil-fenoxy]-1-metil-etoxi}-2-metil-fenoxy)-acético

5		Ácido 3-(4-{2-[(5-chloro-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-propil-amino]-1-methyl-ethylsulfanil}-2-methyl-phenyl)-propiónico
6		Ácido (4-{2-[(5-chloro-3-ethyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-1-methyl-ethylsulfanil]-2-methyl-phenyl}-acético
7		Ácido 4-{2-[(6-chloro-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-1-methyl-ethylsulfanil]-2-methyl-phenyl}-acético
8		Ácido 4-{2-[(7-chloro-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-1-methyl-ethylsulfanil]-2-methyl-phenyl}-acético

5	9		Ácido (4-{2-[(4-chloro-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-propil-amino]-ethylsulfanil}-2-methyl-fenoxy)-acético
10	10		Ácido (4-{2-[(5-chloro-3-trifluoromethyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-propil-amino]-ethylsulfanil}-2-methyl-fenoxy)-acético
11	11		Ácido (4-{2-[(5-chloro-3-trifluoromethyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-1-methyl-ethoxy]-2-methyl-fenoxy}-acético
17	17		Ácido 2-{4-[(3-ethyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-propil-amino]-ethoxy}-3-propil-fenoxy-2-methyl-propionico

18		Acido 2-[4-(1-[(5-chloro-3-methyl-benzol[b]tiofen-2-sulfoni)-propil-amino]-metil)-propoxi]-2-metil-fenoxy-2-metil-propionico
19		Acido 3-[4-(1-[(5-chloro-3-methyl-benzol[b]tiofen-2-sulfoni)-propil-amino]-metil)-propoxi]-2-metil-fenoxy-2-metil-propionico
20		Acido 4-(1-[(5-fluoro-3-methyl-benzol[b]tiofen-2-sulfoni)-propil-amino]-metil)-propilsulfanil)-2-metil-fenoxy-acetico

5

10

15

20

25

30

35

40

45

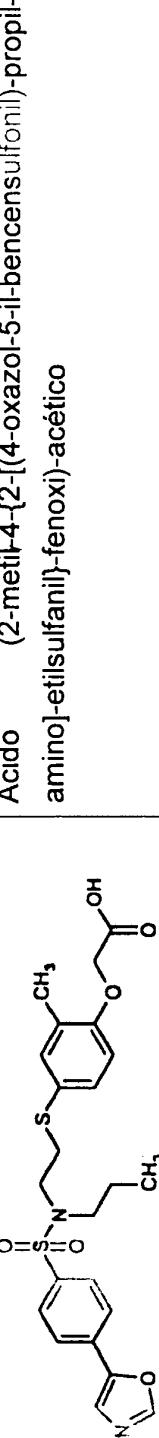
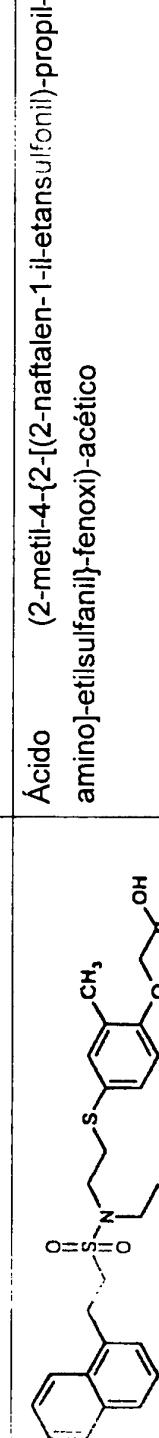
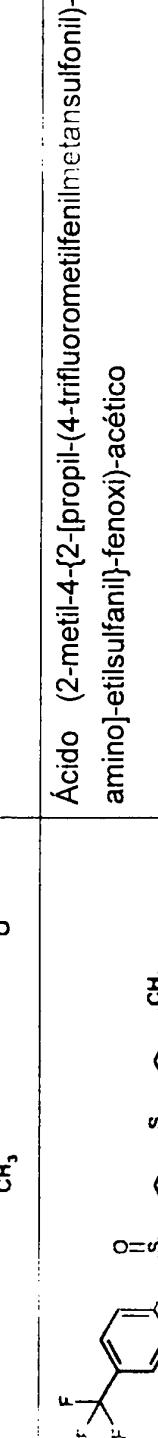
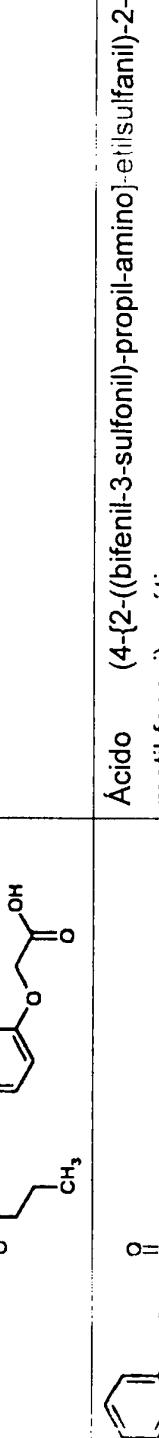
50

55

60

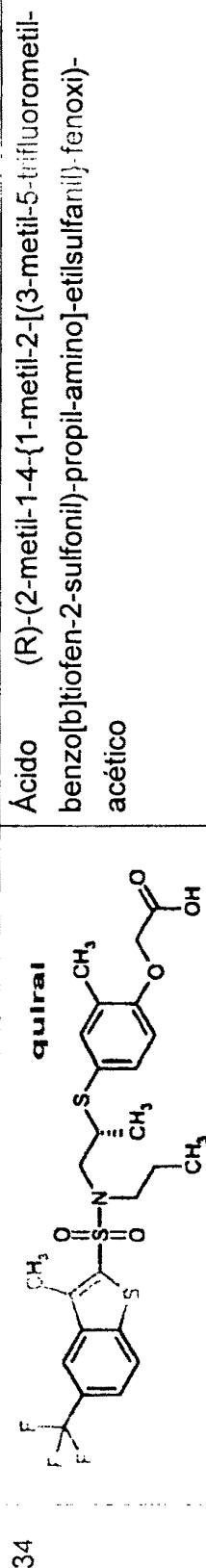
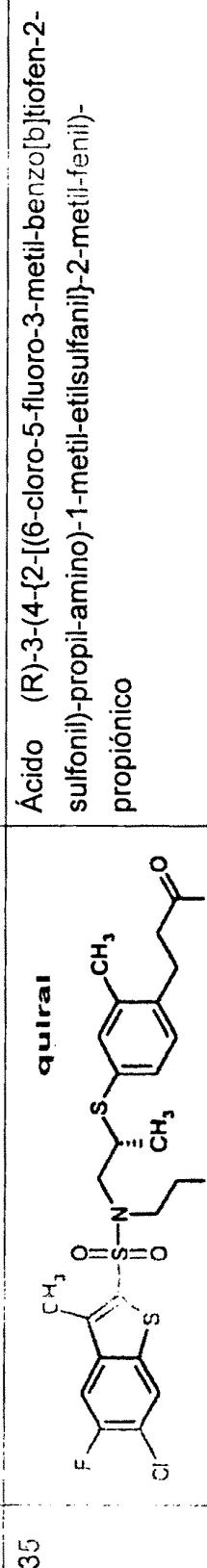
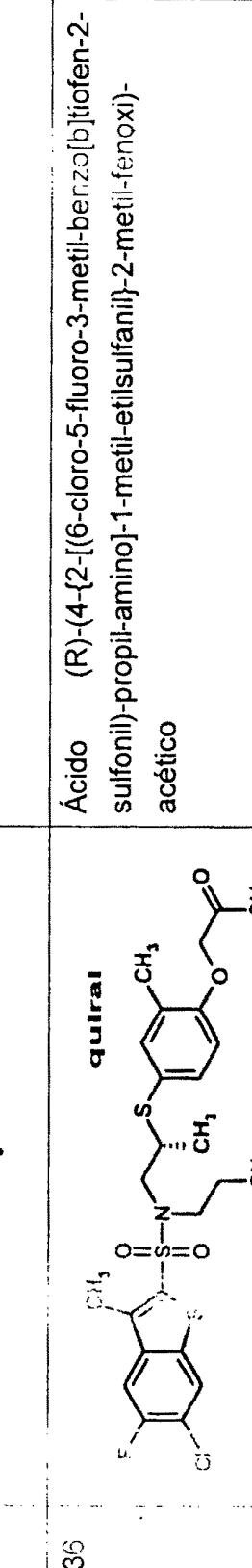
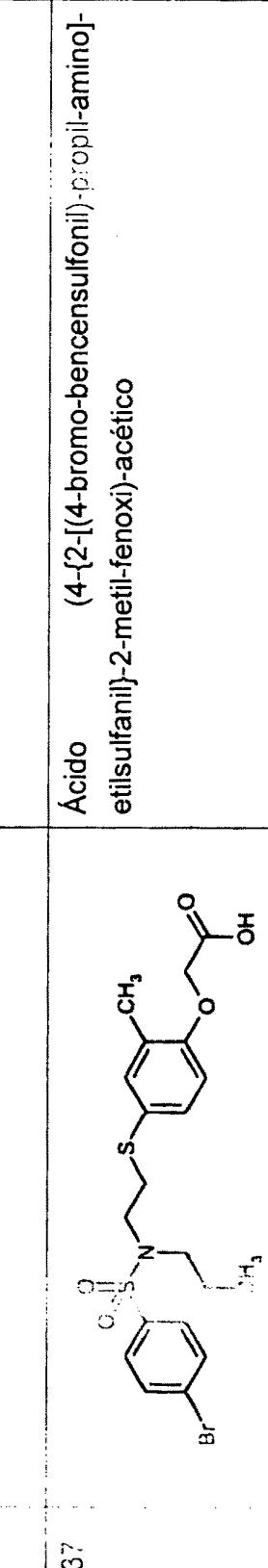
65

21		Ácido [4-(1-[(5-chloro-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfoni)-propil-amino]-methyl)-propilsulfanil-2-methyl-fenoxy]-acetico
22		Ácido [4-(1-[(5-chloro-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfoni)-propil-amino]-methyl)-propilsulfanil-2-methyl-fenoxy]-acetico
23		Ácido (2-metil-4-{2-[(6-fenoxi-piridin-3-sulfoni)-propil-amino]-etilsulfanil}fenoxi)-acetico
24		Ácido (2-metil-4-{2-[(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-sulfoni)-propil-amino]-etilsulfanil}fenoxi)-acetico

25		Ácido (2-metil-4-{2-[(4-oxazol-5-yl-bencensulfonil)-propil-amino]-ethylsulfanil}-acético
26		Ácido (2-metil-4-{2-[(4-pirazol-1-yl-bencensulfonil)-propil-amino]-ethylsulfanil}-acético
27		Ácido (2-metil-4-{2-[(2-naftalen-1-yl-étansulfonil)-propil-amino]-ethylsulfanil}-acético
28		Ácido (2-metil-4-{2-[(4-trifluorometilfenilmétaansulfonil)-propil-amino]-ethylsulfanil}-acético
29		Ácido (4-{2-[(ibifenil-3-sulfonil)-propil-amino]-ethylsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

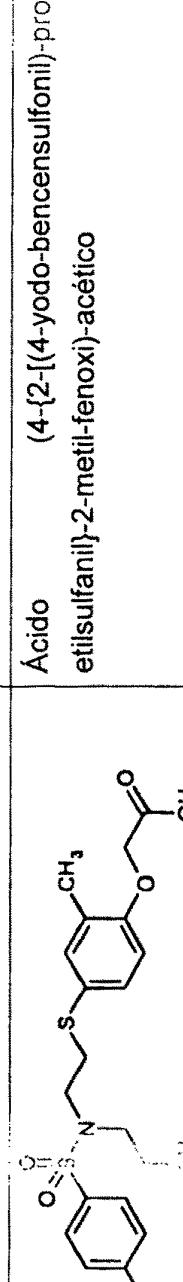
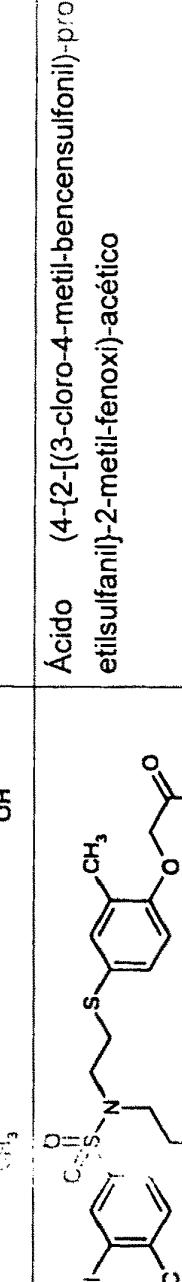
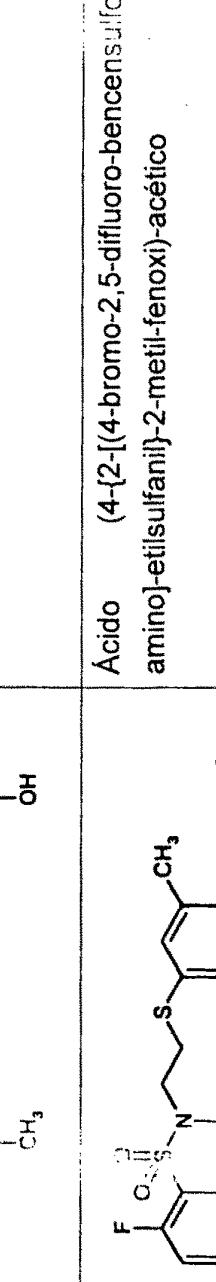
30		Ácido (4-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-sulfoniil)-propil-amino]-etilsulfaniil}-2-metil-fenoxy)-acetico
31		Ácido [2-metil-4-(2-[(5-(2-metilsulfaniil)-propil-amino)-etilsulfaniil]-fenoxy)-acetico]
32		Ácido [2-metil-4-(2-[(5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-propil-2-sulfoniil)-propil-amino)-etilsulfaniil]-fenoxy]-acetico
33		Ácido [2-metil-4-(2-[(5-(1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-propil-2-sulfoniil)-propil-amino)-etilsulfaniil]-fenoxy]-acetico

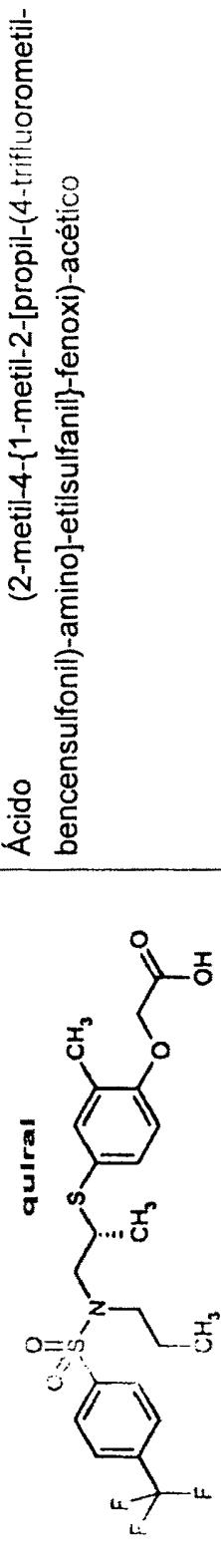
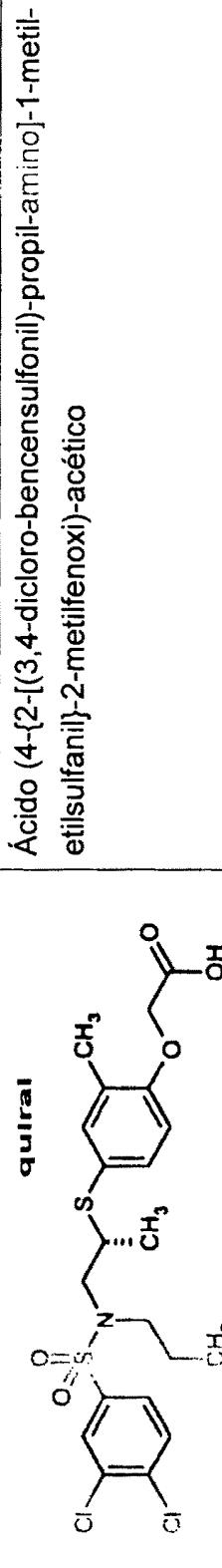
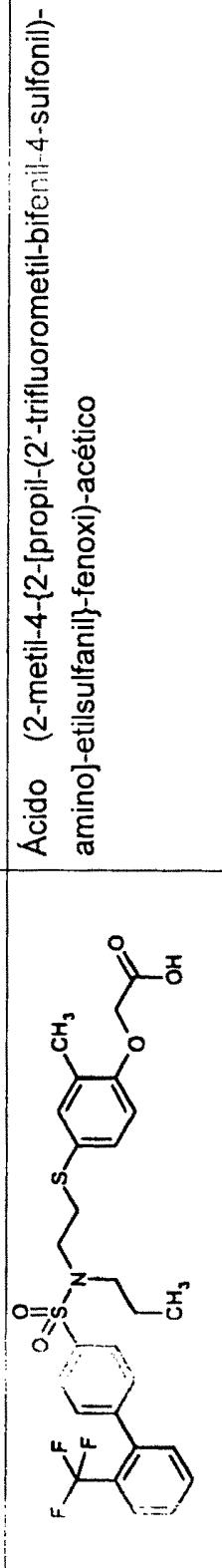
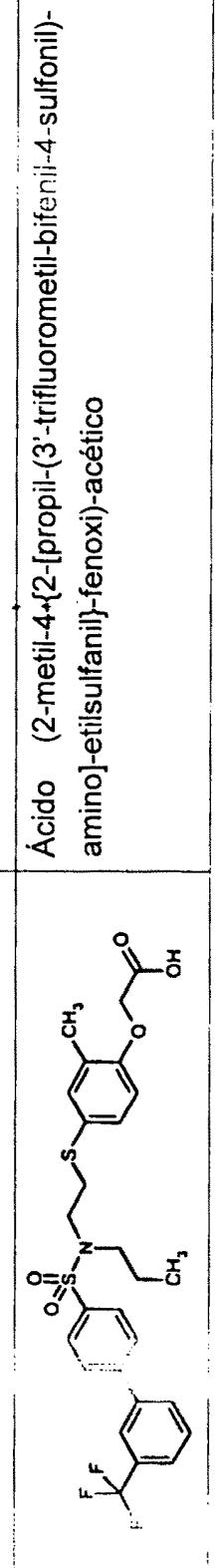
34		Ácido quirial (R)-(2-metil-1-4-{1-metil-2-[3-metil-5-(trifluorometil)-benzo[b]thiophen-2-sulfonil]-propyl-amino}-ethylsulfanil)-fenoxyacético
35		Ácido quirial (R)-3-(4-{2-[6-chloro-5-fluoro-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonil]-propyl-amino}-1-metil-ethylsulfanil)-2-metil-fenil-propionico
36		Ácido quirial (R)-(4-{2-[6-chloro-5-fluoro-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonil]-propyl-amino}-1-metil-ethylsulfanil)-2-metil-fenil-propionico
37		Ácido quirial (4-[2-[(4-bromo-bencensulfonil)-propyl-amino]-ethylsulfanil]-2-metil-fenoxyacético

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

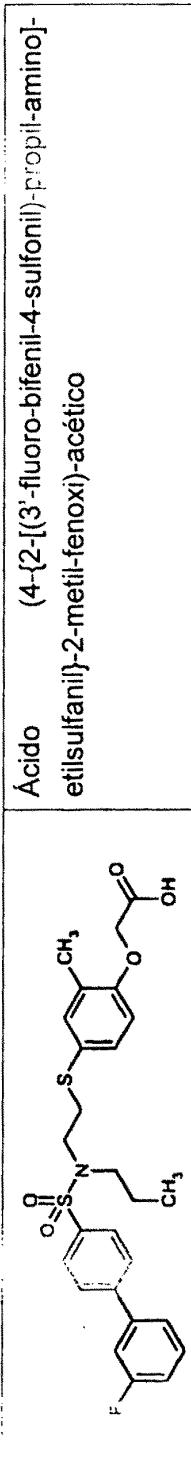
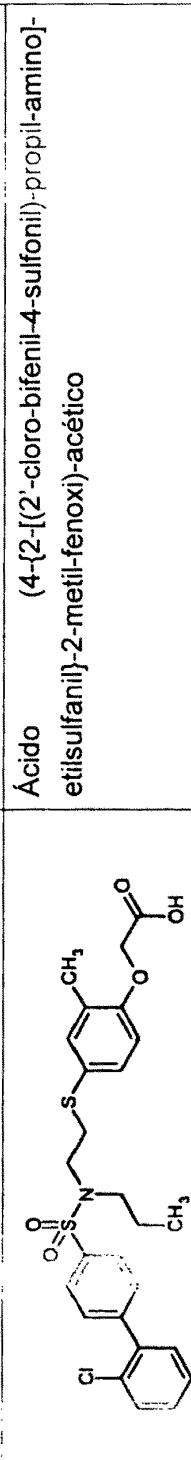
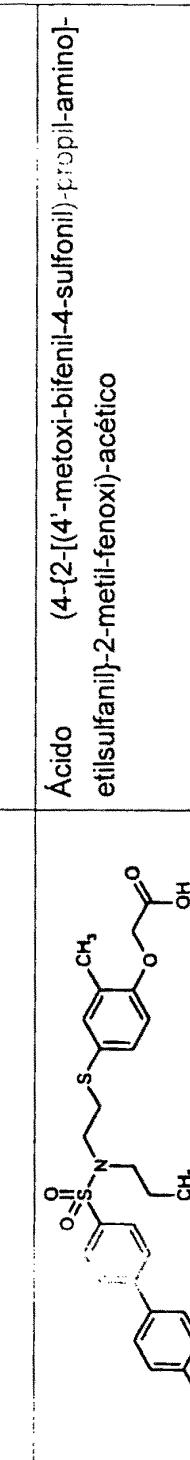
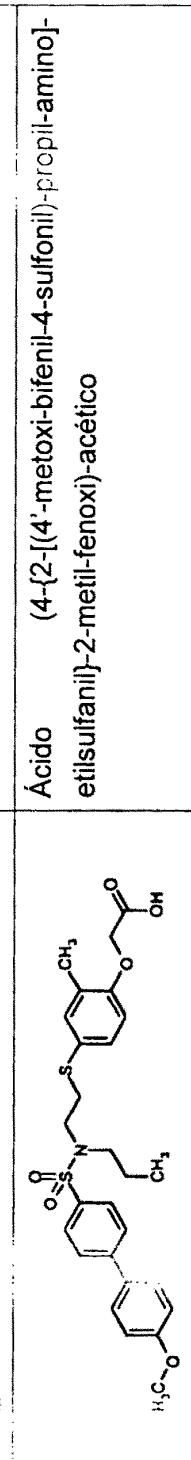
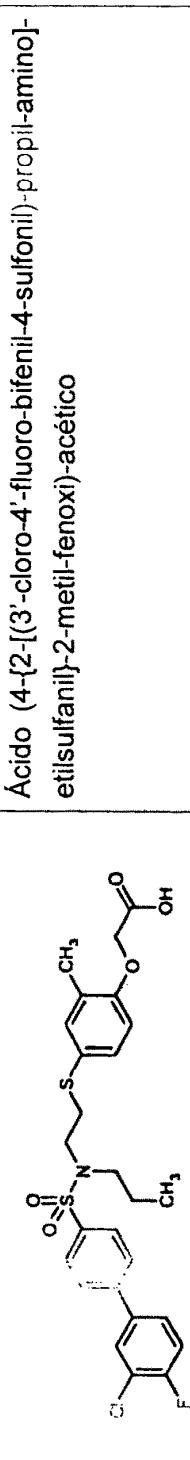
38	Ácido (4-{2-[(3,4-dicloro-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético	
39	Ácido (4-{2-[(4-isopropil-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético	
40	Ácido (2-metil-4-{2-[(4-pentil-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-fenoxy)-acético	
41	Ácido (4-{2-[(2-cloro-4-trifluorometil-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético	

42		Ácido (2-metil-4-[2-[propyl-(3-trifluoromethyl-bencensulfonil)-amino]-ethylsulfanil]-fenoxi)-acético
43		Ácido (4-{2-[(4-bromo-2-methyl-bencensulfonil)-propyl-amino]-ethylsulfanil}-2-methyl-fenoxy)-acético
44		Ácido (4-{2-[(3,4-dibromo-2-methyl-fenoxy)-2-methyl-fenoxy]-2-methyl-fenoxy)-acético
45		Ácido (2-metil-4-[2-[propyl-(4-propyl-bencensulfonil)-amino]-ethylsulfanil]-fenoxi)-acético

46		Ácido etilsulfanil-2-metil-fenoxy-(4-{2-[2,4-dichloro-bencensulfonil]-propil-amino})-acético
47		Ácido etilsulfanil-2-metil-fenoxy-(4-{2-[4-yodo-bencensulfonil]-propil-amino})-acético
48		Ácido etilsulfanil-2-metil-fenoxy-(4-{2-[3-cloro-4-metil-bencensulfonil]-propil-amino})-acético
49		Ácido etilsulfanil-2-metil-fenoxy-(4-{2-[4-bromo-2,5-difluoro-bencensulfonil]-propil-amino})-acético

50	quiral	Ácido bencensulfonil)-amino]-etilsulfani]-fenoxi)-acético	
51	quiral	Ácido (4-{2-[(3,4-dicloro-bencensulfonil)-propil-amino]-1-metil- etilsulfani]-2-metilfenoxi)-acético	
52		Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(2'-trifluorometil-bifenil)-4-sulfoni]- amino]-etilsulfani}-fenoxi)-acético	
53		Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(3'-trifluorometil-bifenil)-4-sulfoni]- amino]-etilsulfani}-fenoxi)-acético	

54		Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(4'-trifluorometil-bifenil-4-sulfoni)-4-sulfoni]-2-metil-fenoxy}-acético
55		Ácido (4-{2-[2-(2'-fluoro-biphenyl-4-sulfonyl)-4-sulfoni]-2-metil-fenoxy}-acético
56		Ácido (4-{2-[4-(4'-methyl-biphenyl-4-sulfonyl)-4-sulfoni]-2-metil-fenoxy}-acético
57		Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-sulfoni)-4-sulfoni]-2-metil-fenoxy}-acético
58		Ácido (4-{2-[2-(3',4'-dichloro-biphenyl-4-sulfonyl)-4-sulfoni]-2-metil-fenoxy}-acético

5 <i>G</i>		Ácido etilsulfanil-2-metil-fenoxy)-acético
6 <i>G</i>		Ácido etilsulfanil-2-metil-fenoxy)-acético
6 <i>G</i>		Ácido etilsulfanil-2-metil-fenoxy)-acético
6 <i>G</i>		Ácido etilsulfanil-2-metil-fenoxy)-acético
6 <i>G</i>		Ácido etilsulfanil-2-metil-fenoxy)-acético

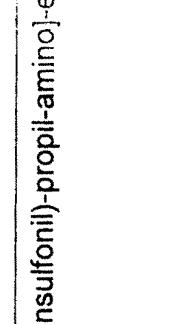
64		Ácido (4-{2-[(4-cloro-3-trifluorometil-bencensulfonil)-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético
65		Ácido (2-metil-4-{1-metil-2-[propil-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxy)-acético
66		Ácido (2-metil-4-{1-metil-2-[propil-(4-propil-bencensulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxy)-acético
67		Ácido (4-{2-[(4-cloro-3-trifluorometil-bencensulfonil)-amino]-1-metil-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

68	quiral	Ácido (4-{2-[(3-cloro-4-trifluorometil-bencensulfonil)-propil-amino]-1-metil-étilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético	
69		Ácido (4-{2-[(4-butil-bencensulfonil)-propil-amino]-2-metil-fenoxy)-acético	
70	quiral	Ácido (4-{2-[(4-isobutil-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético	
71	quiral	Ácido (4-{2-[(2-cloro-4-trifluorometil-bencensulfonil)-propil-amino]-1-metil-étilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético	
72	quiral	Ácido (4-{2-[(4-bromo-3-cloro-bencensulfonil)-propil-amino]-1-metil-étilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético	

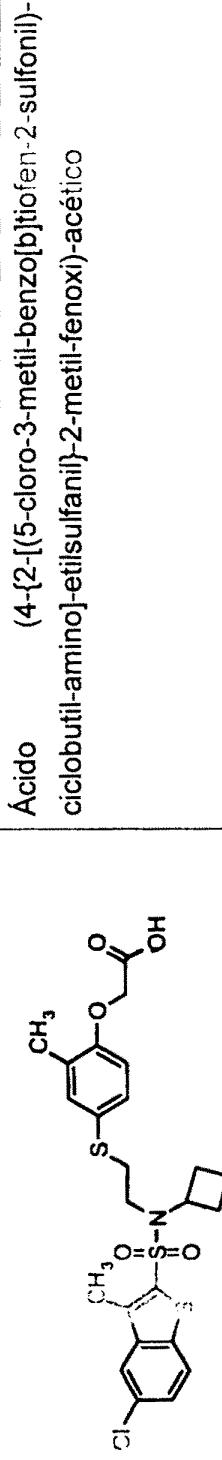
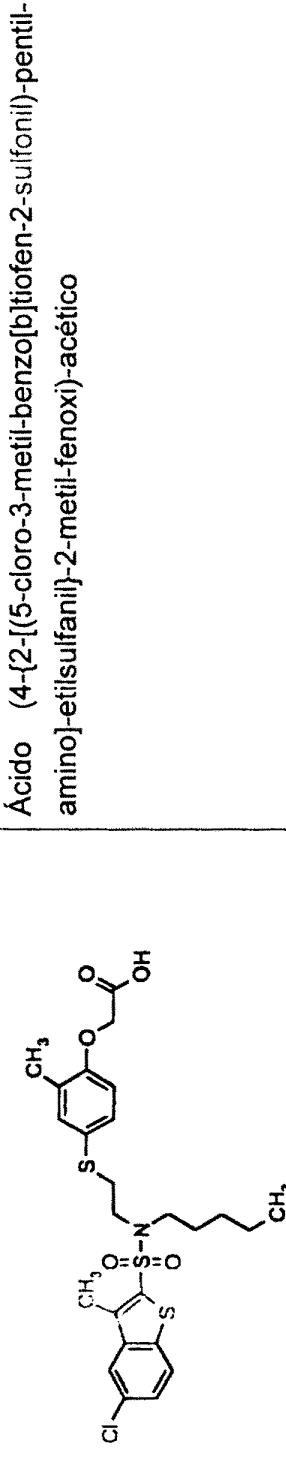
73	quiral	Ácido (4-{2-[{4-butil-3-cloro-bencensulfonil}-propil-amino]-1-metil-ethylsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético	
74	quiral	Ácido (4-{2-[{3-cloro-4-isobutil-bencensulfonil}-propil-amino]-1-metil-ethylsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético	
75	quiral	Ácido (4-{2-[{4-bromo-bencensulfonil}-propil-amino]-1-metil-ethylsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético	
76	quiral	Ácido (4-{2-[{4-butil-bencensulfonil}-propil-amino]-1-metil-ethylsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético	

77	quiral	Ácido (4-{2-[2-cloro-4'-fluoro-bifenil-4-sulfoni]-(propil-amino)-1-metil-ethylsulfani}-2-metil-fenoxy)-acético	
78	quiral	Ácido (4-{2-[3-cloro-4-propil-bencensulfoni]-(propil-amino)-1-metil-ethylsulfani}-2-metil-fenoxy)-acético	
79		Ácido (4-{2-[5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfoni]-(propil-amino)-ethylsulfani}-2-propil-fenoxy)-acético	
81		Ácido (4-{2-[5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfoni]-(propil-amino)-ethylsulfani}-2-trifluorometil-fenoxy)-acético	

5				
10				
15				
20				
25				
30				
35				
40				
45				
50				
55				
60				
65				
	82	Ácido [2-metil-4-(1-[(4-trifluorometoxi-bencensulfoni)-amino]-metil)-propilsulfanil]-fenoxi]-acético		
	83	Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfoni])-propil-amino]-1-metil-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético		
	84	Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfoni])-propil-amino]-1-metil-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético		
	85	Ácido (2-metil-4-{2-[(3-metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-sulfoni])-propilamino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético		

<p>86</p> 	<p>Ácido (2-metil-4-[2-[4-trifluorometil-bencensulfonil]-amino]-etilsulfanil)-fenoxi-acetico</p>
<p>87</p> 	<p>Ácido (4-[2-[4-ethyl-bencensulfonil]-propil-amino]-etilsulfanil)-2-metil-fenoxi-acetico</p>
<p>88</p> 	<p>Ácido (2-metil-4-[2-[[(2-metil-4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-propilamino]-etilsulfanil]-fenoxi]-acetico</p>

88		Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético
90		Ácido (4-{2-[5-chloro-3-metil-benzo[b]thiophen-2-sulfonil]-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxi)-acético
91		Ácido (4-{2-[5-chloro-3-metil-benzo[b]thiophen-2-sulfonil]-amino}-etilsulfanil)-2-metil-fenoxi)-acético
92		Ácido (4-{2-[5-chloro-3-metil-benzo[b]thiophen-2-sulfonil]-amino}-etilsulfanil)-2-metil-fenoxi)-acético

93	 <p>Ácido (4-[2-[(5-chloro-3-methyl-benzothiophen-2-sulfonyl)-cyclobutyl-amino]-ethylsulfanil]-2-methyl-fenoxy)-acético</p>	5
94	 <p>Ácido (4-[2-[(5-chloro-3-methyl-benzothiophen-2-sulfonyl)-cyclopropylmethyl-amino]-ethylsulfanil]-2-methyl-fenoxy)-acético</p>	10
95	 <p>Ácido (4-[2-[(5-chloro-3-methyl-benzothiophen-2-sulfonyl)-cyclohexylmethyl-amino]-ethylsulfanil]-2-methyl-fenoxy)-acético</p>	15

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

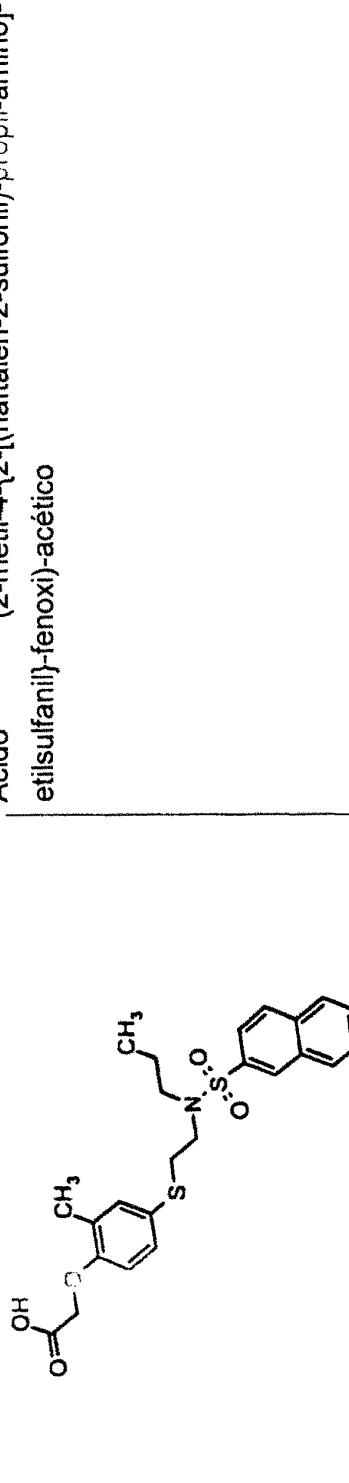
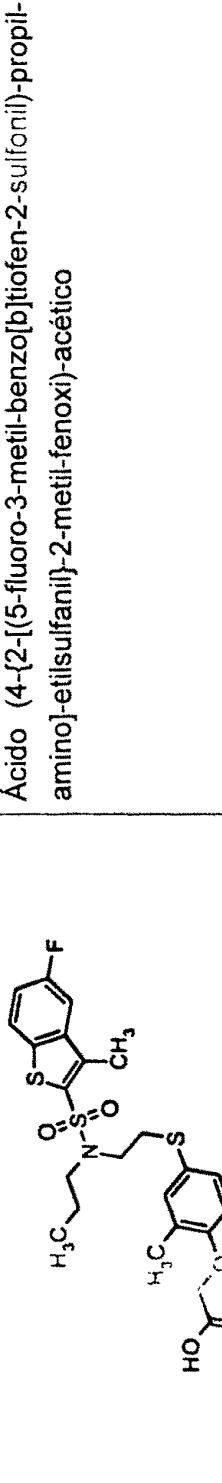
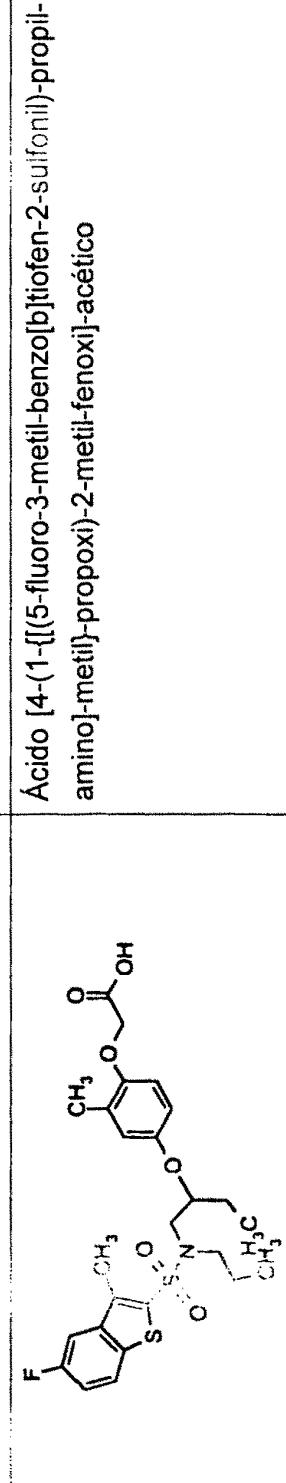
65

96		Ácido (4-{2-[butil-(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfoni)-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético
97		Ácido (4-{2-[{bifenil-4-sulfoni}-2-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético
98		Ácido (4-{2-[{5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfoni}-2-metil-fenoxy)-2-metil-etenoxi]-etoxi}-2-metil-etenoxi)-acético
99		Ácido (4-{3-[{5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfoni}-2-propil-amino]-propil}-2-metil-fenoxy)-acético

100		Ácido (4-{2-[(5-chloro-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-propil-amino]-1-methyl-ethoxy}-2-methyl-fenoxi)-acético
101		Ácido 3-{4-[2-[(5-chloro-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-propil-amino]-1-methyl-ethoxy]-2-methyl-fenil)-2-metil-fenil)-propionico
102		Ácido 2-{4-[2-[(5-chloro-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-propil-amino]-1-methyl-ethoxy]-2-methyl-fenoxi)-2-metil-propionico
103		Ácido 3-{4-[2-[(5-chloro-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-propil-amino]-1-methyl-ethoxy]-2-metoxi-fenil)-2-metoxi-fenil)-propionico

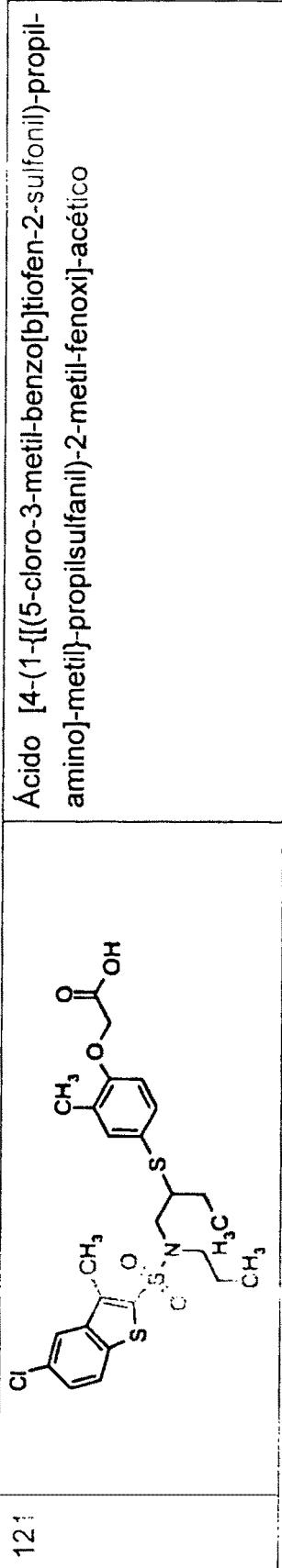
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

104		Ácido (4-{2-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]furan-2-sulfoni)]-propil-amino}-1-metil-etilsulfanil-2-metil-fenoxy)-acetico
105		Ácido 3-(4-{2-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]furan-2-sulfoni)]-propil-amino}-1-metil-etoxi)-2-metil-fenil-propionico
106		Ácido (4-{2-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]furan-2-sulfoni)]-propil-amino}-1-metil-etoxi)-2-metil-fenoxy-acetico
108		Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]furan-2-sulfoni)]-propil-amino}-etilsulfanil)-2-ethyl-fenoxy-acetico

<p>109</p> <p>Ácido (2-metil-4-{2-[(naftalen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfani}-fenoxi)-acético</p> 	<p>110</p> <p>Ácido (4-{2-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfani}-2-metil-fenoxy)-acético</p> 	<p>114</p> <p>Ácido [4-(1-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-metil)-propoxi]-2-metil-fenoxy]-acético</p> 
--	---	---

115		Ácido 3-[4-((5-fluoro-3-methyl-benzyl)amino)-2-methyl-phenyl]-propiónico
115		Ácido 3-(4-((5-chloro-3-methyl-benzyl)amino)-2-methyl-phenyl)-propiónico
117		Ácido [4-((1-((5-chloro-3-methyl-benzyl)amino)-2-methyl-phenyl)oxo)-2-methyl-phenyl]-acético

5			
10			
15			
20			
25			
30			
35			
40			
45			
50			
55			
60			
118	Ácido [4-(1-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfoni)-propil-amino]-metil)-propoxi)-2-metoxi-fenoxy]-acético		
119	Ácido (4-[2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfoni)-fenetil-amino]-etilsulfanil]-2-metil-fenoxy)-acético		
120	Ácido (4-{2-[bencil-(5-chloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfoni)-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético		

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

La presente invención también abarca una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto de la presente invención o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 La presente invención también abarca una composición farmacéutica que comprende: (1) al menos uno de un compuesto de la presente invención o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo constituido por sensibilizadores a la insulina, sulfonilureas, biguanidas, tiazolidindionas, inhibidores de la α -glucosidasa, secretagogos de insulina, insulina, agentes antihiperlipídicos, agentes que aumentan las HDL en plasma, inhibidores de la NMG-CoA reductasa, estatinas, inhibidores 10 de la acril-CoA:colesterol aciltransferasa, compuestos contra la obesidad, agentes antihipercolesterolémicos, fibratos, vitaminas y aspirina; y (3) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 La presente invención también abarca el uso de al menos un compuesto de la presente invención o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para disminuir la glucemia en un mamífero.

20 La presente invención también abarca el uso de al menos un compuesto de la presente invención o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o afección en un mamífero seleccionada del grupo constituido por hiperglucemia, dislipidemia, diabetes tipo II, diabetes tipo I, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a la insulina, insuficiencia cardiaca, 25 dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertensión, obesidad, anorexia bulímica, anorexia nerviosa, enfermedad cardiovascular y otras enfermedades en las que la resistencia a la insulina es un componente.

25 La presente invención también abarca el uso de al menos un compuesto de la presente invención o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir la diabetes mellitus en un mamífero.

30 La presente invención también abarca el uso de al menos un compuesto de la presente invención o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad cardiovascular en un mamífero.

La presente invención también abarca el uso de al menos un compuesto de la presente invención o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el síndrome X en un mamífero.

35 La presente invención también abarca el uso de al menos un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo constituido por sensibilizadores a la insulina, sulfonilureas, biguanidas, tiazolidindionas, inhibidores de la α -glucosidasa, secretagogos de insulina, insulina, agentes antihiperlipídicos, agentes que aumentan las HDL en plasma, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, estatinas, inhibidores de la acril-CoA:colesterol aciltransferasa, compuestos contra la obesidad, agentes antihipercolesterolémicos, fibratos, vitaminas y aspirina para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o afección en un mamífero seleccionada de hiperglucemia, dislipidemia, diabetes tipo II, diabetes tipo I, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a la insulina, insuficiencia cardiaca, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertensión, obesidad, anorexia bulímica, anorexia nerviosa, enfermedad cardiovascular y otras enfermedades en las que la resistencia a la insulina es un componente.

45 Los términos usados para describir la presente invención tienen los siguientes significados a menos que se indique de otro modo.

50 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "resto alifático" o "grupo alifático" es un grupo no aromático, constituido únicamente por carbono e hidrógeno y puede contener opcionalmente una o más unidades de saturación, por ejemplo, dobles y/o triples enlaces (también denominados en el presente documento como "alquenilo" y "alquinilo"). Un resto alifático o grupo alifático puede ser de cadena lineal, ramificada (también denominado en el presente documento como "alquilo") o cíclico (también denominado en el presente documento como "cicloalquilo"). 55 Cuando es de cadena lineal o ramificada, un grupo alifático contiene normalmente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 átomos de carbono, más normalmente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 átomos de carbono. Cuando es cíclico, un resto alifático contiene normalmente entre aproximadamente 3 y aproximadamente 10 átomos de carbono, más normalmente entre aproximadamente 3 y aproximadamente 7 átomos de carbono. Los restos alifáticos son preferiblemente grupos alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₁₀ (es decir grupo alifáticos completamente saturados), más preferiblemente grupos alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo y terc-butilo. Los ejemplos adicionales incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclohexililo y similares.

60 El término "alquilo", a menos que se indique de otro modo, se refiere a los grupos alquilo de un número designado de átomos de carbono de configuración lineal o bien ramificada. Los ejemplos de "alquilo" incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo, pentilo, hexilo, isopentilo y similares. El alquilo tal como se definió anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con un número designado de sustituyentes según lo expuesto en la realización mencionada anteriormente.

5 El término “alquenilo” significa cadena de hidrocarburo de un número especificado de átomos de carbono de configuración lineal o bien ramificada y que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, que puede producirse en cualquier punto a lo largo de la cadena, tal como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, vinilo, alquilo, 2-butenilo y similares. El alquenilo tal como se definió anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con un número designado de sustituyentes según lo expuesto en la realización mencionada anteriormente.

10 El término “alquinilo” significa cadena de hidrocarburo de un número especificado de átomos de carbono de configuración lineal o bien ramificada y que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, que puede producirse en cualquier punto a lo largo de la cadena. Un ejemplo de alquinilo es acetileno. El alquinilo tal como se definió anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con un número designado de sustituyentes según lo expuesto en la realización mencionada anteriormente.

15 El término “alcoxilo” representa un grupo alquilo del número indicado de átomos de carbono unido mediante un puente de oxígeno, tal como metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, terc-butoxilo, pentoxilo y similares. El alcoxilo tal como se definió anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con un número designado de sustituyentes según lo expuesto en la realización mencionada anteriormente.

20 El término “alquil-alcoxilo” representa un grupo alquilo sustituido con grupo alcoxilo tal como se definió anteriormente. El ejemplo de “alquil-alcoxilo” es $(CH_2)_nOCH_3$ ($n = 1$ a 6) y similares. El alquil-alcoxilo tal como se definió anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con un número designado de sustituyentes según lo expuesto en la realización mencionada anteriormente.

25 El término “cicloalquilo” se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado que contiene uno o más anillos desde 3 hasta 12 átomos de carbono, más normalmente de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo y similares. El cicloalquilo tal como se definió anteriormente también incluye un triciclo, tal como adamantilo. El cicloalquilo tal como se definió anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con un número designado de sustituyentes según lo expuesto en la realización mencionada anteriormente.

30 El término “halógeno” se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

35 El término “haloalquilo” es un grupo alquilo C_1-C_6 , que está sustituido con uno o más átomos de halógeno seleccionados de F, Br, Cl y I. Los ejemplos de grupo haloalquilo son trifluorometilo, CH_2CF_3 y similares.

40 El término “haloalquilogoxilo” representa un grupo haloalquilo C_1-C_6 unido mediante un puente de oxígeno, tal como OCF_3 . El “haloalquilogoxilo” tal como se definió anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con un número designado de sustituyentes según lo expuesto en la realización mencionada anteriormente.

45 El término “arilo” incluye sistemas de anillos aromáticos carbocíclicos (por ejemplo fenilo), sistemas de anillos aromáticos policíclicos condensados (por ejemplo naftilo y antracenilo) y sistemas de anillos aromáticos condensados con sistemas de anillos no aromáticos carbocíclicos (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo). El “arilo” tal como se definió anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con un número designado de sustituyentes según lo expuesto en la realización mencionada anteriormente.

50 El término grupo “heteroarilo”, tal como se usa en el presente documento, es un sistema de anillos aromáticos que tiene al menos un heteroátomo tal como nitrógeno, azufre u oxígeno e incluye anillo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 14 átomos de carbono que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, N o S. El heteroarilo tal como se definió anteriormente también incluye heteroarilo condensado con otro heteroarilo, arilo condensado con heteroarilo o arilo condensado con heterociclico según lo definido en el presente documento. El “heteroarilo” también puede estar opcionalmente sustituido con un número designado de sustituyentes según lo expuesto en la realización mencionada anteriormente. Los ejemplos de heteroarilo son, pero no se limitan a: furanilo, tienilo (también denominado en el presente documento como “tiofenilo”), tiazolilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazolilo, pirrolilo, pirazinilo, piridilo, pirimidilolo, pirimidinilo y purinilo, cinolinilo, benzofuranilo, benzotienilo (o benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzoxazolilo, quinolina, isoxazolilo, isoquinolina, 1,4-benzodioxano o 2,3-dihidrobenzofuranilo y similares.

55 El término “bi-arilo” se define como arilo sustituido con otro arilo o arilo sustituido con heteroarilo tal como se definió anteriormente. Los ejemplos de “biarilo” son, pero no se limitan a: bi-fenilo en el que el fenilo está sustituido con otro fenilo, y fenil-piridilo en el que el fenilo está sustituido con piridilo. El “bi-arilo” tal como se definió anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con un número designado de sustituyentes según lo expuesto en la realización mencionada anteriormente.

60 El término “bi-heteroarilo” se define como heteroarilo sustituido con otro heteroarilo o heteroarilo sustituido con arilo o biarilo tal como se definió anteriormente. Los ejemplos de “bi-heteroarilo” son, pero no se limitan a: tienil-pirazolilo, tienil-tienilo, tienil-piridilo, tienil-fenilo, tienil-bifenilo y similares. El “bi-heteroarilo” tal como se definió anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con un número designado de sustituyentes según lo expuesto en la realización mencionada anteriormente.

El término “heterociclico” se refiere a un anillo no aromático que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, N o S, que incluye un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 14 átomos de carbono que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, N o S. El “heterociclico” tal como se definió anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con un número designado de sustituyentes según lo expuesto en la realización mencionada anteriormente. Los ejemplos de heterociclico incluyen, pero no se limitan a, morfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina y tiomorfolina.

El término “carbociclico” se refiere a anillo carbociclico que es un anillo saturado o parcialmente saturado. Los ejemplos de carbociclico son, pero no se limitan a, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y similares.

Un grupo aril-alquilo C₁-C₆, tal como se usa en el presente documento, es un sustituyente arilo que está unido a un compuesto mediante un grupo alquilo que tiene desde uno hasta seis átomos de carbono. El grupo aril-alquilo C₁-C₆ tal como se definió anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con un número designado de sustituyentes según lo expuesto en la realización mencionada anteriormente.

El “aminoalquilo” tal como se usa en el presente documento contiene tanto un grupo amino básico (NH₂) como un grupo alquilo tal como se definió anteriormente.

El término R^{6A} (o bioisósteros) tal como se usa en el presente documento incluye carboxamida, alquilnitrilo C₁-C₃, sulfonamida, acilsulfonamida y tetrazol, en el que éstos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes adecuados seleccionados de haloalquilo, arilo, heteroarilo y alquilo C₁-C₆. El heteroalquilo, arilo, heteroarilo y alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de la lista proporcionada para R¹⁵. Los ejemplos de R^{6A} (o bioisósteros) son, pero no se limitan a, ácido hidroxámico, acilcianamida, tetrazoles, sulfonilazol, sulfonilazol, 3-hidroxi-isoxazol, hidroxitiadiazol, sulfonato y acilsulfonamida.

El término “acilo” significa un grupo R-C(O) en el que R es alquilo C₁-C₆ o arilo tal como fenilo. Grupos acilo preferidos son aquellos en los que el grupo alquilo es alquilo inferior tal como acetilo.

La expresión “principio activo” significa los compuestos descritos genéricamente por la fórmula 1 así como las sales, solvatos y profármacos de tales compuestos.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” significa que el vehículo, diluyentes, excipientes y sal deben ser compatibles con los otros ingredientes de la composición, y no ser perjudiciales para el receptor de la misma. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan mediante procedimientos conocidos en la técnica usando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles.

“Prevenir” se refiere a reducir la posibilidad de que el receptor sufra o desarrolle cualquiera de las afecciones patológicas descritas en el presente documento.

“Tratar” se refiere a mediar una enfermedad o afección, y prevenir o aliviar su evolución adicional o mejorar los síntomas asociados con la enfermedad o afección.

“Cantidad farmacéuticamente eficaz” significa la cantidad de un compuesto de la presente invención, o de su sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o mamífero. Una cantidad de ese tipo puede administrarse de manera profiláctica a un paciente que se cree que es propenso a desarrollar una enfermedad o afección. Cuando se administra de manera profiláctica tal cantidad a un paciente también puede ser eficaz para prevenir o disminuir la gravedad de la afección mediada. Se pretende que una cantidad de este tipo incluya una cantidad, que es suficiente para modular un receptor PPAR tal como un receptor PPAR α , PPAR γ , PPAR δ o PPAR γ/δ para mediar una enfermedad o afección. Las afecciones mediadas por los receptores PPAR incluyen, por ejemplo, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, síndrome X, obesidad y enfermedad gastrointestinal. Las afecciones adicionales asociadas con la modulación de un receptor PPAR incluyen afecciones relacionadas con la inflamación, que incluyen, por ejemplo, EII (enfermedad inflamatoria del intestino), artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Crohn y lesión por isquemia-reperfusión (accidente cerebrovascular e infarto de miocardio).

Un “mamífero” es un animal individual que es miembro de la clase taxonómica *Mammalia*. La clase *Mammalia* incluye seres humanos, monos, chimpancés, gorilas, ganado, cerdos, caballos, ovejas, perros, gatos, ratones, ratas y similares.

La administración a un ser humano es la más preferida. Un ser humano a quien se le administran los compuestos y composiciones de la presente invención tiene una enfermedad o afección en la que los niveles de glucemia de control no se controlan de manera adecuada sin intervención médica, pero en la que hay insulina endógena presente en la sangre del ser humano. La diabetes mellitus no insulinodependiente (DMNID) es una enfermedad o afección crónica caracterizada por la presencia de insulina en la sangre, incluso a niveles superiores a lo normal, pero hay resistencia o falta de sensibilidad a la acción de la insulina en los tejidos.

ES 2 297 382 T3

Los expertos en la técnica reconocerán que existen estereocentros en el compuesto de fórmula 1. En consecuencia, la presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros e isómeros geométricos de fórmula 1 incluyendo compuestos racémicos y los isómeros ópticamente activos.

5 Los compuestos de fórmula I contienen uno o más centros quirales y existen en diferentes formas ópticamente activas. Cuando los compuestos de fórmula I contienen un centro quiral, los compuestos existen en dos formas enantioméricas y la presente invención incluye ambos enantiómeros y mezclas de enantiómeros, tales como mezclas racémicas. La resolución del producto final, un producto intermedio o un material de partida puede realizarse mediante cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, por ejemplo mediante formación de sales diaestereoisoméricas que pueden separarse mediante cristalización; formación de derivados o complejos diaestereoisoméricos que 10 pueden separarse mediante cristalización y cromatografía gas-líquido o de líquidos; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico para el enantiómero tal como esterificación enzimática; y cromatografía gas-líquido o de líquidos en un entorno quiral tal como sobre un soporte quiral, por ejemplo sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Véase también *Stereochemistry of Carbon Compounds* por E.L. Eliel (Mcgraw Hill, 15 1962) y *Tables of Resolving Agents* por S. H. Wilen. Se apreciará que cuando el enantiómero deseado se convierte en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se requiere una etapa adicional para liberar la forma enantiomérica deseada. Como alternativa, pueden sintetizarse enantiómeros específicos mediante síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o mediante conversión de un enantiómero en el otro mediante transformación asimétrica.

20 25 Cuando un compuesto de fórmula 1 tiene más de un sustituyente quiral, puede existir en formas diaestereoisoméricas. Los pares diaestereoisoméricos pueden separarse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo cromatografía o cristalización y los enantiómeros individuales en cada par pueden separarse tal como se describió anteriormente. La presente invención incluye cada diaestereoisómero de los compuestos de fórmula I y mezclas de los mismos.

30 35 Ciertos compuestos de fórmula I pueden existir en diferentes formas conformacionales estables, que pueden ser separables. La asimetría de torsión debida a la rotación restringida alrededor de un enlace sencillo asimétrico, por ejemplo debido al impedimento estérico o tensión del anillo, puede permitir la separación de diferentes confórmberos. La presente invención incluye cada isómero conformacional de los compuestos de fórmula 1 y mezclas de los mismos.

40 45 Ciertos compuestos de fórmula 1 pueden existir en forma bipolar, y la presente invención incluye cada forma bipolar de los compuestos de fórmula I y mezclas de los mismos.

50 55 Ciertos compuestos de fórmula I y sus sales pueden existir en más de una forma cristalina. Los polimorfos de los compuestos de fórmula I forman parte de la presente invención y pueden prepararse mediante cristalización de un compuesto de fórmula I en diferentes condiciones, tales como usar diferentes disolventes o diferentes mezclas de disolventes para la recristalización; cristalización a diferentes temperaturas; y diversos modos de enfriamiento que van desde enfriamiento muy rápido hasta muy lento durante la cristalización. Los polimorfos también pueden obtenerse mediante calentamiento o fusión de un compuesto de fórmula I seguido por enfriamiento gradual o rápido. La presencia de polimorfos puede determinarse mediante espectroscopía de RMN con sonda para muestras sólidas, espectroscopía de IR, calorimetría diferencial de barrido, difracción de rayos X de polvo u otras técnicas disponibles.

60 65 Ciertos compuestos de fórmula I y sus sales pueden existir en más de una forma cristalina, y la presente invención incluye cada una de las formas cristalinas y mezclas de las mismas.

70 Ciertos compuestos de fórmula I y sus sales también pueden existir en forma de solvatos, por ejemplo hidratos, y la presente invención incluye cada solvato y mezclas de los mismos.

75 80 “Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales de los compuestos de fórmula 1, que son sustancialmente no tóxicas para los mamíferos. Las sales farmacéuticamente aceptables típicas incluyen aquellas sales preparadas mediante reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral, orgánico; una base orgánica o base inorgánica. Tales sales se conocen como sales de adición de bases, respectivamente. Debe reconocerse que el contrío particular que forma parte de cualquier sal de la presente invención no es de naturaleza crítica siempre que la sal en su totalidad sea farmacéuticamente aceptable y el contrío no contribuya a cualidades no deseadas de la sal en su totalidad.

85 90 En virtud de su resto ácido, un compuesto de fórmula I forma sales con bases farmacéuticamente aceptables. Algunos ejemplos de sales de adición de bases incluyen sales metálicas tales como de aluminio; sales de metales alcalinos tales como litio, sodio o potasio; y sales de metales alcalinotérreos tales como calcio, magnesio, amonio, o sales de amonio sustituido. Los ejemplos de sales de amonio sustituido incluyen, por ejemplo, aquéllas con alquilaminas inferiores tales como trimetilamina y trietilamina; hidroxialquilaminas tales como 2-hidroxietilamina, bis-(2-hidroxietil)-amina o tri-(2-hidroxietil)-amina; cicloalquilaminas tales como biciclohexilamina o dibencilpiperidina, N-bencil-β-fenilamina, deshidroabietilamina, N,N'-bisdeshidro-abietilamina, glucamina, N-piperazin-metilglucamina; bases del tipo piridina tales como piridina, colidina, quinina o quinolina; y sales de aminoácidos básicos tales como lisina y arginina.

Los ejemplos de bases inorgánicas incluyen, sin limitación, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de calcio, carbonato de calcio y similares.

5 Los compuestos de fórmula I, que están sustituidos con un grupo básico, pueden existir como sales con ácidos farmacéuticamente aceptables. La presente invención incluye tales sales. Los ejemplos de tales sales incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, metansulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, tartratos [por ejemplo (+)-tartratos, (-)-tartratos o mezclas de los mismos incluyendo mezclas racémicas], succinatos, benzoatos y sales con aminoácidos tales como ácido glutámico. Estas sales pueden prepararse mediante procedimientos conocidos por los 10 expertos en la técnica.

Ciertos compuestos de fórmula I y sus sales también pueden existir en forma de solvatos, por ejemplo hidratos, y la presente invención incluye cada solvato y mezclas de los mismos.

15 Los compuestos de presente invención, que se unen a, y activan, los PPAR, disminuyen uno o más de glucosa, insulina, triglicéridos, ácidos grasos y/o colesterol, y por tanto son útiles para el tratamiento y/o la prevención de hiperglucemia, dislipidemia y en particular diabetes tipo 11 así como otras enfermedades incluyendo síndrome X, diabetes tipo 1, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, insuficiencia cardíaca, coagulopatía, hipertensión y enfermedades cardiovasculares, especialmente arteriosclerosis.

20 Además, se indica que estos compuestos son útiles para la regulación del apetito y la ingestión de alimentos en sujetos que padecen trastornos tales como obesidad, anorexia bulímica y anorexia nerviosa.

Los compuestos y composiciones de la presente invención también son útiles para tratar trastornos agudos o transitorios de la sensibilidad a la insulina, que a veces se producen tras una cirugía, traumatismo, infarto de miocardio y 25 similares. Los compuestos y composiciones de la presente invención también son útiles para disminuir los niveles de triglicéridos séricos. El nivel elevado de triglicéridos, ya esté provocado por predisposición genética o por una dieta rica en grasas, es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular y trastornos y enfermedades del sistema circulatorio. El médico con experiencia sabrá cómo identificar los seres humanos que 30 pueden beneficiarse de la administración de los compuestos y composiciones de la presente invención.

La presente invención proporciona además un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de la hiperglucemia en un mamífero humano o no humano que comprende administrar una cantidad eficaz, no tóxica de un compuesto de fórmula 1, o una forma tautomérica del mismo y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero humano o no humano con hiperglucemia que lo necesita.

35 Los compuestos de la presente invención son útiles como sustancias terapéuticas para prevenir o tratar el síndrome X, diabetes mellitus y trastornos y enfermedades endocrinos y cardiovasculares relacionados en animales humanos o no humanos.

40 La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal como se describió anteriormente para la fabricación de un medicamento para tratar una afección mediada por PPAR γ o PPAR δ , por separado o en combinación.

45 Puede usarse una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1 para la preparación de un medicamento útil para tratar el síndrome X, diabetes, tratar la obesidad, disminuir los niveles de triglicéridos, aumentar el nivel en plasma de las lipoproteínas de alta densidad y para tratar, prevenir o reducir el riesgo de desarrollar arteriosclerosis, y para prevenir o reducir el riesgo de tener un primer acontecimiento de enfermedad aterosclerótica o 50 acontecimientos posteriores en mamíferos, particularmente en seres humanos. En general, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1 de la presente invención reduce normalmente los niveles de glucosa sérica, más específicamente HbA1c, de un paciente en aproximadamente un 0,7% o más; reduce normalmente los niveles de triglicéridos séricos de un paciente en aproximadamente un 20% o más; y aumenta los niveles de HDL séricas en un paciente.

55 Adicionalmente, puede usarse una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más principios activos seleccionados de agente antihiperlipidémico, agentes que aumentan las HDL en plasma, agentes antihipercolesterolémicos, fibratos, vitaminas, aspirina, secretagogos de insulina, insulina y similares juntas para la preparación de un medicamento útil para los tratamientos descritos anteriormente.

60 Ventajosamente, las composiciones que contienen el compuesto de fórmula 1 o las sales del mismo pueden proporcionarse en forma de dosificación unitaria, conteniendo preferiblemente cada forma unitaria desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 500 mg. Se entiende que la cantidad de los compuestos o compuestos de fórmula I que se administrará la determina un médico considerando todas las circunstancias pertinentes.

65 El síndrome X incluye síndrome de resistencia a la insulina prediabético y las complicaciones resultantes del mismo, resistencia a la insulina, diabetes no insulinodependiente, dislipidemia, hiperglucemia, obesidad, coagulopatía, hipertensión y otras complicaciones asociadas con la diabetes. Los procedimientos y tratamientos mencionados en el presente documento incluyen los anteriores y abarcan el tratamiento y/o la profilaxis de uno cualquiera o de cualquier combinación de los siguientes: síndrome de resistencia a la insulina prediabético, las complicaciones resultantes del

mismo, resistencia a la insulina, diabetes tipo II o no insulinodependiente, dislipidemia, hiperglucemias, obesidad y las complicaciones asociadas con la diabetes incluyendo enfermedad cardiovascular, especialmente arteriosclerosis.

- Las composiciones se formulan y administran de la misma manera general que se detalla en el presente documento.
- 5 Los compuestos de la presente invención pueden usarse de manera eficaz solos o en combinación con uno o más agentes activos adicionales en la terapia objetivo deseada. La terapia de combinación incluye la administración de una única composición de dosificación farmacéutica, que contiene un compuesto de fórmula 1 y uno o más agentes activos adicionales, así como la administración de un compuesto de fórmula 1 y cada agente activo en su propia dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, puede administrarse un compuesto de fórmula I o del mismo y un secretagogo de insulina tal como biguanidas, tiazolidindionas, sulfonilureas, insulina o inhibidores de la α -glucosidasa al paciente juntos en una única composición de dosificación oral tal como un comprimido o cápsula, o administrarse cada agente en dosificaciones orales separadas. Cuando se usan dosificaciones separadas, puede administrarse un compuesto de fórmula I y uno o más agentes activos adicionales esencialmente al mismo tiempo, es decir, de manera concurrente o en momentos separados de manera escalonada, es decir, secuencialmente; se entiende que la terapia de combinación incluye todos estos regímenes.
- 10
- 15

Un ejemplo de tratamiento de combinación o prevención de la arteriosclerosis puede implicar la administración de un compuesto de fórmula 1 o sales del mismo en combinación con uno o más de segundos agentes terapéuticos activos: agentes antihiperlipidémicos; agentes que aumentan las HDL en plasma; agentes antihipercolesterolémicos, fibratos, 20 vitaminas, aspirina y similares. Tal como se observó anteriormente, los compuestos de fórmula I pueden administrarse en combinación con más de un agente activo adicional.

Otro ejemplo de terapia de combinación pueden observarse al tratar la diabetes y trastornos relacionados en los que los compuestos de fórmula I o sales de los mismos pueden usarse eficazmente en combinación con segundos agentes terapéuticos activos, tales como sulfonilureas, biguanidas, tiazolidindionas, inhibidores de la α -glucosidasa, otros secretagogos de insulina, insulina así como los agentes activos tratados anteriormente para tratar la arteriosclerosis.

25

Los ejemplos de segundos agentes terapéuticos son sensibilizadores a la insulina, agonistas de PPAR γ , glitazonas, troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, BRL 49653, biguanidas, metformina, fenformina, insulina, insulínomiméticos, sulfonilureas, tolbutamida, glipizida, inhibidores de la alfa-glucosidasa, acarbosa, agente hipocolesterolemianta, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atrovastatina, rivastatina, otras estatinas, secuestrantes, colestiramina, colestipol, derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado, alcohol nicotínico, ácido nicotínico: una sal del ácido nicotínico, agonistas de PPAR α , derivados del ácido fenofíbrico, gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato, benzafibrato, inhibidores de la absorción del colesterol, beta-sitosterol, inhibidores de la acril-CoA:colesterol aciltransferasa, melinamida, probucol, agonistas de PPAR δ , compuestos contra la obesidad, fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, sulbitramina, orlistat, inhibidores del neuropéptido Y5, agonistas del receptor adrenérgico β_3 e inhibidores del transporte de ácidos biliares del íleon.

30

35

Los compuestos de la presente invención y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen propiedades farmacológicas valiosas y pueden usarse en composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o sales, ésteres o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes son sustancias inertes tales como, sin limitación, vehículos, diluyentes, cargas, agentes aromatizantes, edulcorantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, agentes humectantes, aglutinantes, agentes disgregantes, material de encapsulación y otros adyuvantes convencionales. El apropiado depende de la vía de administración elegida. Las composiciones farmacéuticas contienen normalmente desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 99% en peso del principio activo, que es un compuesto de la presente invención.

40

45

Preferiblemente, la formulación farmacéutica es una forma de dosificación unitaria. Una "forma de dosificación unitaria" es una unidad diferenciada físicamente que contiene una dosis unitaria adecuada para la administración en sujetos humanos u otros mamíferos. Por ejemplo, una forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula o comprimido, o varias cápsulas o comprimidos. Una "dosis unitaria" es una cantidad predeterminada del compuesto activo de la presente invención, calculada para que produzca el efecto terapéutico deseado, en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La cantidad de principio activo en una dosis unitaria puede variarse o ajustarse desde aproximadamente 0,1 miligramos hasta aproximadamente 1000 miligramos o más según el tratamiento particular implicado.

50

55

Un experto en la técnica médica o veterinaria selecciona el régimen de dosificación que utiliza los compuestos de la presente invención considerando diversos factores, tales como, sin limitación, la especie, edad, peso, sexo, estado médico del receptor, la gravedad de la afección que va a tratarse, la vía de administración, el nivel de función metabólica y excretora del receptor, la forma de dosificación empleada, el compuesto particular y sal del mismo empleado, y similares.

Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se administran en una única dosis diaria, o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o más veces al día. Cuando la administración se realiza mediante formas transdérmicas, la administración es continua.

60

65

Las vías de administración adecuadas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, por ejemplo, administración oral, de colirio, rectal, transmucosa, tópica o intestinal; la administración parenteral (en bolo o infusión), incluyendo inyecciones intramusculares, subcutáneas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intravenosas, intraperitoneales, intranasales o intraoculares. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en un sistema de administración de fármacos dirigido, tal como en un liposoma revestido con anticuerpo específico para células endoteliales.

Para la administración oral, los compuestos de la presente invención pueden formularse fácilmente combinando los compuestos activos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales vehículos permiten que se formulen los compuestos de la presente invención como comprimidos, pastillas, polvos, sobres, gránulos, grageas, cápsulas, líquidos, elixires, tinturas, geles, emulsiones, jarabes, suspensiones acuosas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por un paciente que va a tratarse. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse combinando el compuesto activo con un excipiente sólido, opcionalmente moliendo la mezcla resultante, y tratando la mezcla de gránulos, tras añadir compuestos auxiliares adecuados, si se desea, para obtener núcleos de comprimidos o grageas.

Para la administración oral en forma de comprimido o cápsula, el principio activo puede combinarse con un vehículo oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como, sin limitación, lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio, sulfato de calcio, carbonato de sodio, manitol, sorbitol y similares; junto con, opcionalmente, agentes disgregantes, tales como, sin limitación, polivinilpirrolidona reticulada, maíz, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano, ácido algínico; o una sal del mismo tal como alginato de sodio, y similares; y, opcionalmente, agentes aglutinantes, por ejemplo, sin limitación, gelatina, goma arábiga, azúcares naturales, beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, goma arábiga, goma de tragacanto, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares; y, opcionalmente, agentes lubricantes, por ejemplo, sin limitación, estearato de magnesio, estearato de sodio, ácido esteárico; oleato de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, talco, y similares. Cuando una forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso.

Las formas sólidas incluyen polvos, comprimidos y cápsulas. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias, que también pueden actuar como agentes aromatizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, aglutinantes, agentes disgregantes de comprimidos y material de encapsulación.

En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido, que está en mezcla con el principio activo finamente dividido. En los comprimidos, el principio activo está mezclado con un vehículo que tiene las propiedades aglutinantes necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados.

Pueden estar presentes otros materiales diversos como revestimientos o para modificar la forma física de la forma unitaria. Por ejemplo, los comprimidos pueden revestirse con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del principio activo, sacarosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y un aromatizante tal como aroma a cereza o a naranja.

Los líquidos estériles incluyen suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. El principio activo puede disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como agua estéril, disolvente orgánico estéril o una mezcla tanto de agua estéril como de disolvente orgánico estéril.

El principio activo también puede disolverse en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, propilenglicol acuoso. Pueden prepararse otras composiciones dispersando el principio activo finamente dividido en una disolución acuosa de carboximetilcelulosa sódica o de almidón en un aceite adecuado.

Los núcleos de grageas se proporcionan con revestimientos adecuados. Para este fin, pueden usarse disoluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de Carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Pueden añadirse tintes o pigmentos a los revestimientos de comprimidos o grageas para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

Las preparaciones farmacéuticas, que pueden usarse por vía oral, incluyen cápsulas duras compuestas por gelatina, así como cápsulas blandas, selladas, compuestas por gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los principios activos en mezcla con carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los principios activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizantes.

Todas las formulaciones para la administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para tal administración. Las composiciones particularmente adecuadas para la administración oral son las formas de dosificación unitaria tales como comprimidos y cápsulas.

Para la administración parenteral, los compuestos de la presente invención o sales de los mismos pueden combinarse con medios estériles acuosos u orgánicos para formar disoluciones o suspensiones inyectables. Las formulaciones

para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, tal como en ampollas o envases de múltiples dosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formas farmacéuticas adecuadas para el uso inyectable incluyen disoluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el grado de que exista cada vez facilidad de inyección. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe preservarse frente a cualquier contaminación. El vehículo puede ser disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como disolución de Hanks, disolución de Ringer, o tampón de solución salina fisiológica, etanol, poliol (por ejemplo glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales. En las condiciones habituales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las disoluciones inyectables preparadas de esta manera pueden administrarse por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía subcutánea o por vía intramuscular, prefiriéndose la administración intramuscular en seres humanos.

Para la administración transmucosa, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera que debe atravesarse. Tales penetrantes se conocen generalmente en la técnica. Los compuestos activos también pueden administrarse por vía intranasal como, por ejemplo, gotas líquidas o pulverización.

Para la administración bucal, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos o pastillas para chupar, formulados de manera convencional.

Para la administración mediante inhalación, los compuestos para su uso según la presente invención se suministran convenientemente en forma de un inhalador de polvo seco, o una presentación de pulverización en aerosol a partir de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso del aerosol presurizado, la forma unitaria puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad dosificada. Las cápsulas y cartuchos de gelatina para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden fabricarse de una manera que se conoce en sí misma, por ejemplo, por medio de procedimientos convencionales de mezclado, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsionamiento, encapsulación, atrapamiento o liofilización.

En la preparación de las composiciones de la presente invención, el principio activo se mezclará normalmente con un vehículo, o se diluirá con un vehículo, o se encerrará dentro de un vehículo, que puede estar en forma de cápsula, sobre, papel u otro envase. Cuando el vehículo sirve como diluyente, puede ser un material sólido, sólido liofilizado o pasta, semisólido o líquido que actúa como vehículo, o puede estar en forma de comprimidos, pastillas, polvos, pastillas para chupar, elixires, suspensiones, emulsiones, disoluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), o pomada, que contiene por ejemplo hasta el 10% en peso del compuesto activo. Los compuestos de la presente invención se formulan preferiblemente antes de la administración.

Aún en otra realización de la presente invención, el compuesto está radiomarcado, tal como con carbono 14 o tritiado. Dichos compuestos radiomarcados o tritiados son útiles como patrones de referencia para ensayos *in vitro* para identificar nuevos agonistas de PPAR γ/δ .

50 *Estudios de unión y cotransfección*

La potencia *in vitro* de los compuestos para modular los receptores PPAR γ , PPAR α y PPAR δ se determina mediante los procedimientos detallados a continuación. Se lleva a cabo la unión dependiente de ADN (unión a ABCD) usando tecnología de ensayo de centelleo por proximidad (SPA) con receptores PPAR. Se usan agonistas de PPAR α y PPAR γ marcados con tritio como radioligandos para generar curvas de desplazamiento y valores de IC_{50} con compuestos de la presente invención. Se llevan a cabo ensayos de cotransfección en células CV-1. El plásmido indicador contiene un promotor de TK y PPRE de acil-CoA oxidasa (AOX) en el sentido de 5' del ADNc del indicador de luciferasa. Los PPAR y RxRa apropiados se expresan constitutivamente usando plásmidos que contienen el promotor de CMV. Ya que para PPAR α y PPAR β , la interferencia por PPAR endógeno en células CV-1 es un problema, con el fin de eliminar tal interferencia, se usa un sistema químico GAL4 en el que el dominio de unión a ADN del PPAR transfectado está sustituido por el de GAL4, y se utiliza el elemento de respuesta de GAL4 en lugar del PPRE de AOX. La activación del receptor por los compuestos de la presente invención se determina con respecto a las moléculas de referencia de agonista de PPAR α y agonista de PPAR γ para obtener eficacias en porcentaje. Se determinan los valores de CE_{50} mediante ajuste informático a una curva de concentración-respuesta. Un intervalo típico para la determinación de la concentración es desde 1 nM hasta 10 μ M. Para estudios de unión o cotransfección con receptores distintos de los PPAR, se llevan a cabo ensayos similares usando ligandos, receptores, constructos indicadores, etc. apropiados para ese receptor particular. En algunos casos, se usó una única concentración elevada de agonista (10 μ M).

ES 2 297 382 T3

Estos estudios se llevan a cabo para evaluar la capacidad de los compuestos de la presente invención para unirse a y/o activar diversos factores de transcripción nuclear, particularmente huPPAR α ("hu" indica "humano"), huPPAR γ y huPPAR δ . Estos estudios proporcionan datos *in vitro* referentes a la eficacia y selectividad de los compuestos de la presente invención. Además, se comparan los datos de unión y cotransfección para compuestos de la presente invención 5 con los datos correspondientes para compuestos de referencia que actúan sobre huPPAR α o bien huPPAR γ . El intervalo de concentración típico para la unión es desde 1 nM hasta 10 μ M. Se determina la concentración del compuesto de prueba requerida para lograr el 50% de la activación máxima de PPAR α (CI₅₀ α) y PPAR γ (CI₅₀ γ). Se encuentra que los compuestos de la presente invención tienen, en general, CI₅₀ o CE₅₀ en el intervalo de aproximadamente 1 nM 10 a aproximadamente 5 μ M para PPAR alfa, gamma o delta.

10 *Evaluación del nivel de triglicéridos y colesterol en ratones transgénicos HuapoA1*

Se alojan ratones machos de cinco a seis semanas de edad, transgénicos para apoA1 humano [C57B1/6-tgn(apoA1) 15 1rub, Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME] a razón de cinco por jaula (25,4 cm x 50,8 cm x 20,32 cm (10" x 20" x 8") con lecho de virutas de chopo) con alimento (Purina 5001) y agua disponibles en todo momento. Tras un periodo de aclimatación de 2 semanas, se identifican individualmente los animales mediante incisiones en las orejas, se pesan y 20 se asignan a grupos basados en el peso corporal. Empezando la mañana siguiente, se administran dosis a los ratones diariamente mediante sonda nasogástrica durante 7 días usando una aguja de alimentación desechable curvada de 3,81 cm (1 1/2") de calibre 20. Los tratamientos son compuestos de prueba (30 mg/kg), un control positivo (fenofibrato, 100 mg/kg) o vehículo [carboximetilcelulosa al 1% (p/v)/Tween80 al 0,25% (p/v); 0,2 ml/ratón]. Antes de la terminación 25 en el día 7, se pesaron los ratones y se les administraron dosis. Tres horas tras la dosificación, se anestesieron los animales mediante inhalación de isoflurano (al 2-4%) y se extrajo sangre mediante punción cardiaca (0,7-1,0 ml). Se transfirió sangre completa a tubos para la separación de suero (Vacutainer SST), se enfrió bruscamente con hielo y se dejó coagular. Se obtuvo suero tras la centrifugación a 4°C y se congeló hasta su análisis para determinar niveles de 30 triglicéridos, colesterol total, compuesto y perfil de lipoproteínas séricas mediante cromatografía de líquidos de separación rápida de proteínas (FPLC) acoplada a un sistema de detección en línea. Tras el sacrificio mediante dislocación cervical, se extrajeron el hígado, corazón y depósitos grasos epididimarios y se pesaron.

Los animales a los que se administraron dosis de vehículo tienen valores de triglicéridos promedio de aproximadamente 60 mg/dl a 80 mg/dl, que se reducen mediante el control positivo de fenofibrato (33-58 mg/dl con una reducción media del 37%). Los animales a los que se administraron dosis de vehículo tienen valores de colesterol sérico total promedio de aproximadamente 140 mg/dl a 180 mg/dl, que aumentan mediante fenofibrato (de aproximadamente 190 mg/dl a 280 mg/dl con una elevación media del 41%). Cuando se someten a análisis mediante FPLC, los sueros combinados de ratones transgénicos huapoA1 tratados con vehículo tienen un área máxima de colesterol-lipoproteínas de 35 alta densidad - (cHDL), que oscila entre 47 v-seg y 62 v-seg. El fenofibrato aumenta la cantidad de cHDL (68-96 v-seg con un aumento en porcentaje medio del 48%). Los compuestos de prueba se evaluaron en cuanto al aumento en porcentaje del área bajo la curva. Se someten a prueba compuestos representativos de la presente invención usando los procedimientos anteriores o procedimientos sustancialmente similares.

40 *Evaluación de los niveles de glucosa en ratones db/db*

Se alojan ratones diabéticos (db/db) macho de cinco semanas de edad [C57B1Ks/j-m +/- Lepr(db), Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME] o crías de la misma camada delgadas (db+) a razón de 6 por jaula (25,4 cm x 50,8 cm x 20,32 cm (10" x 20" x 8") con lecho de virutas de chopo) con alimentos (Purina 5015) y agua disponibles en todo momento. 45 Tras un periodo de aclimatación de 2 semanas, se identifican individualmente los animales mediante incisiones en las orejas, se pesan y se les extrae sangre de la vena de la cola para la determinación de los niveles iniciales de glucosa. Se recoge sangre (100 μ l) de animales que no se han sometido a ayuno envolviendo cada ratón en una toalla, cortando la punta de la cola con un bisturí, y extrayendo sangre de la cola en un tubo capilar heparinizado equilibrado en el borde de la mesa de trabajo. Se descarga la muestra en un tubo Microtainer heparinizado con un separador de gel (VWR) y 50 se conserva en hielo. Se obtiene plasma tras la centrifugación a 4°C y se mide la glucosa inmediatamente. Se congela el plasma restante hasta la finalización del experimento, y se someten a ensayo todas las muestras para determinar la glucosa y los triglicéridos. Se agrupan los animales basándose en los pesos corporales y niveles de glucosa iniciales. Empezando la mañana siguiente, se administran dosis a los ratones diariamente mediante sonda nasogástrica durante 55 7 días usando una aguja de alimentación desechable de 3,81 cm (1 1/2") de calibre 20. Los tratamientos son compuestos de prueba (30 mg/kg), un agente de control positivo (30 mg/kg) o vehículo [carboximetilcelulosa al 1% (p/v)/Tween80 al 0,25% (p/v); 0,3 ml/ratón]. En el día 7, se pesan los ratones y se les extrae sangre (vena de la cola) durante aproximadamente 3 horas tras la dosificación. Veinticuatro horas tras la 7^a dosis (es decir, el día 8), se vuelve a extraer sangre de los animales (vena de la cola). Se someten a ensayo las muestras obtenidas de animales conscientes en los días 0, 7 y 8 para determinar la glucosa. Tras la extracción de sangre de 24 horas, se pesan los animales y se les administran 60 dosis por última vez. Tres horas tras la dosificación en el día 8, se anestesian los animales mediante inhalación de isoflurano, y se obtiene sangre mediante punción cardiaca (0,5-0,7 ml). Se transfiere sangre completa a tubos para la separación de suero, se enfriá bruscamente con hielo y se deja coagular. Se obtiene suero tras la centrifugación a 4°C y se congela hasta su análisis para detectar los niveles de compuesto. Tras el sacrificio mediante dislocación cervical, se extraen el hígado, corazón y depósitos grasos epididimarios y se pesan.

65 Los animales a los que se administraron dosis de vehículo tienen valores de triglicéridos promedio de aproximadamente 170 mg/dl a 230 mg/dl, que se redujeron mediante el control de PPAR γ positivo (de aproximadamente 70 mg/dl a 120 mg/dl con una reducción media del 50%). Los ratones db/db macho son hiperglucémicos (glucosa promedio

de aproximadamente 680 mg/dl a 730 mg/dl en el 7º día de tratamiento), mientras que los animales delgados tienen niveles de glucosa promedio entre aproximadamente 190 mg/dl y 230 mg/dl. El tratamiento con el agente de control positivo reduce la glucosa significativamente (de aproximadamente 350 mg/dl a 550 mg/dl con una disminución media hacia la normalización del 56%).

5 Se mide la glucosa colorimétricamente usando reactivos adquiridos comercialmente (Sigma nº 315-500). Según los fabricantes, los procedimientos se modifican con respecto al trabajo publicado (McGowan *et al.* Clin Chem. 20: 470-5 (1974) y Keston, A. Specific colorimetric enzymatic analytical reagents for glucose. Resumen de los artículos de la 129th Meeting ACS, 31C (1956).); y dependen de la liberación de un mol de peróxido de hidrógeno por cada mol de analito acoplado con una reacción de color descrita por primera vez por Trinder (Trinder, P. Ann Clin Biochem, 6: 24 (1969)). La absorbancia del colorante producido está relacionada linealmente con el analito en la muestra. Los ensayos se modifican adicionalmente para su uso en un formato de 96 pocillos. Se miden los patrones (Sigma nº 339-11, Sigma nº 16-11 y Sigma nº CC0534 para glucosa, triglicéridos y colesterol total, respectivamente), plasma de control de calidad (Sigma nº A2034) y muestras (2 ó 5 μ l/pocillo) por duplicado usando 200 μ l de reactivo. Una 10 alícuota adicional de muestra, pipeteada en un tercer pocillo y diluida con 200 μ l de agua, proporcionó un blanco para cada muestra. Se incuban las placas a temperatura ambiente (18, 15 y 10 minutos para glucosa, triglicéridos y colesterol total, respectivamente) en un agitador de placas y se lee la absorbancia a 500 nm (glucosa y colesterol total) o 540 nm (triglicéridos) en un lector de placas. Se compara la absorbancia de la muestra con una curva patrón (100-15 800 mg/dl, 10-500 mg/dl y 100-400 mg/dl para glucosa, triglicéridos y colesterol total, respectivamente). Los valores 15 para la muestra de control de calidad están sistemáticamente dentro del intervalo esperado y el coeficiente de variación para las muestras es inferior al 10%. Todas las muestras de un experimento se someten a ensayo en el mismo momento para minimizar la variabilidad entre ensayos.

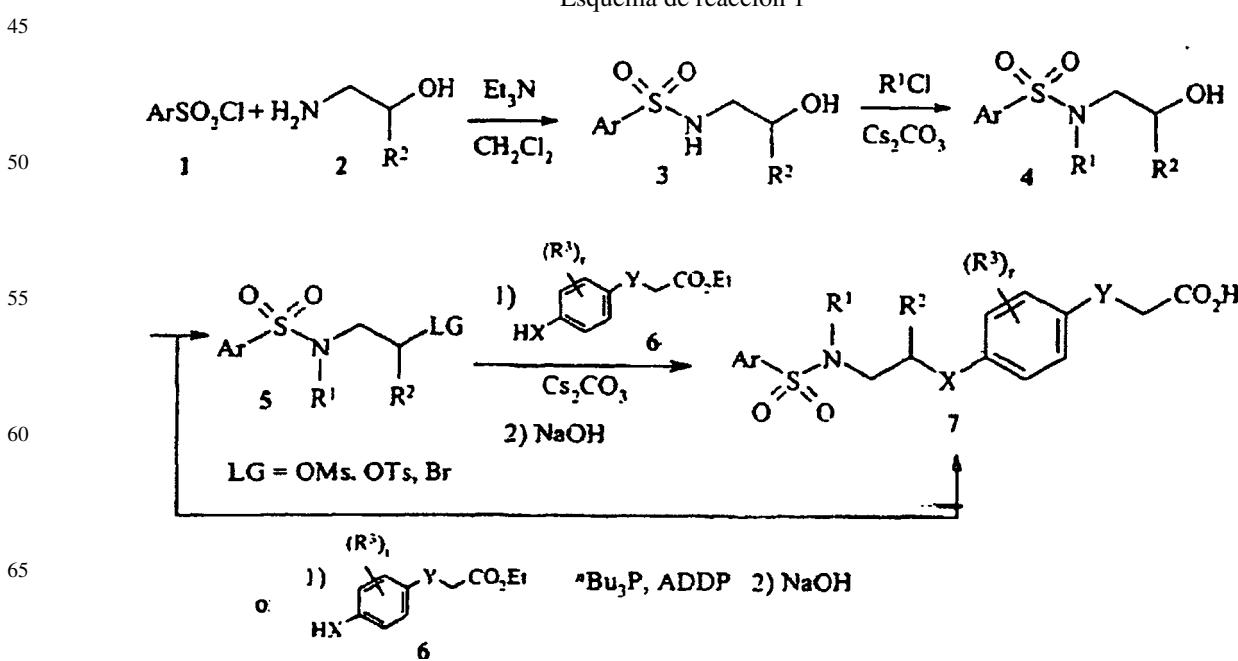
20 Se separan las lipoproteínas séricas y se cuantifica el colesterol con un sistema de detección en línea. Se aplica 25 la muestra a una columna de exclusión molecular Superose® 6 HR 10/30 (Amersham Pharmacia Biotech) y se eluye con solución salina tamponada con fosfato-EDTA a 0,5 ml/min. Se mezcla reactivo de colesterol (Roche Diagnostics Chol/HP 704036) a 0,16 ml/min con el efluente de la columna mediante una conexión en T, y se hace pasar la mezcla a través de un reactor de tubos reticulados de 15 m x 0,5 mm de d.i. sumergido en un baño de agua a 37°C. Se controla el 30 producto coloreado producido en presencia de colesterol en la corriente de flujo a 505 nm, y el potencial analógico del monitor se convierte en una señal digital para la recogida y análisis. Se representa el cambio de voltaje correspondiente al cambio de la concentración de colesterol frente al tiempo, y se calcula el área bajo la curva correspondiente a la elución de VLDL, LDL y HDL (programa Perkin Elmer Turbochrome).

35 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse según los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, que pueden ilustrar adicionalmente detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Sin embargo, los compuestos ilustrados en los esquemas y ejemplos no deben interpretarse como que forman el único género que se considera como la presente invención.

40 Esquema general de reacción

45 En general, los compuestos de la presente invención pueden prepararse según los esquemas de reacción descritos a continuación.

Esquema de reacción 1



ES 2 297 382 T3

Tal como se muestra en el esquema de reacción 1, puede prepararse fácilmente una sulfonamida secundaria 3 a partir del aminoalcohol 2 tratado con cloruro de sulfonilo 1. La alquilación de 3 con haluro de alquilo (R^1X , en el que X es Br o Cl) proporciona el alcohol 4, que después se convierte en mesilato, tosilato o bromuro 5. Una sustitución nucleófila de 5 con fenol (o tiofenol) 6 seguido por una hidrólisis da el producto de ácido 7. Como alternativa, el ácido 7 puede prepararse mediante acoplamiento del alcohol 4 con fenol (tiofenol) 6 en las condiciones de la reacción de Mitsunobu seguido por la hidrólisis.

Esquema de reacción 2

10

15

20

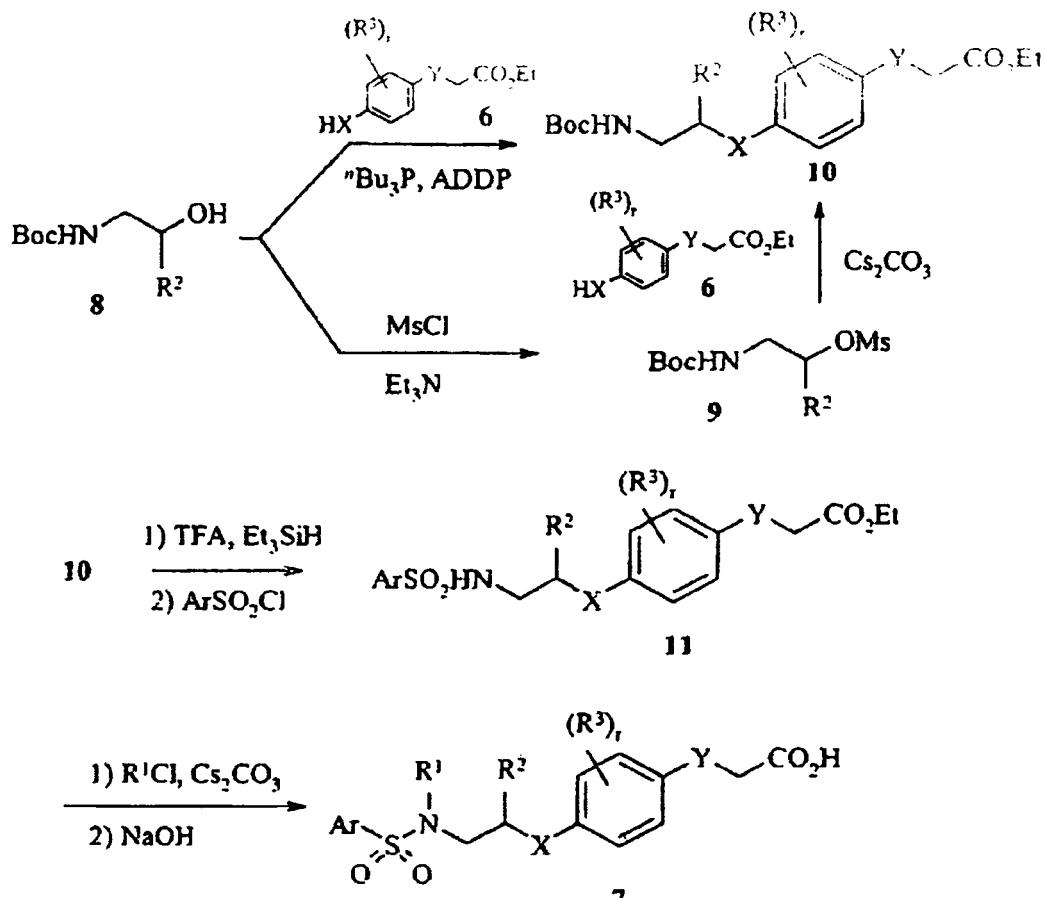
25

30

35

40

45



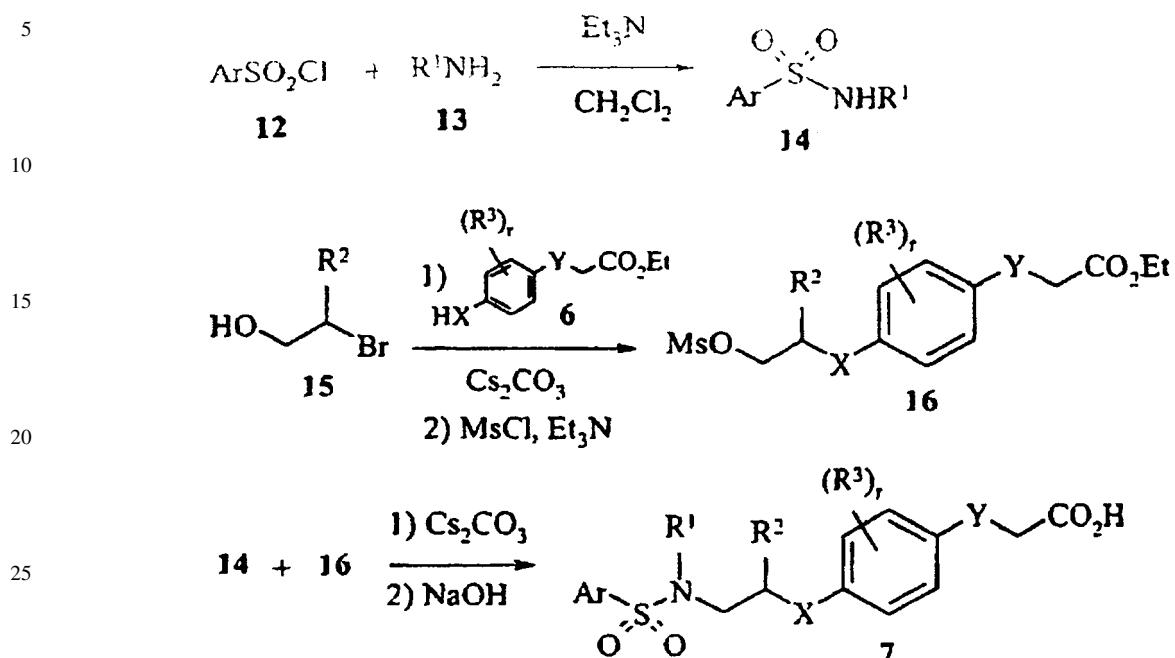
Tal como se muestra en el esquema de reacción 2, puede prepararse un compuesto 10 a partir del alcohol 8 y fenol 6 en las condiciones de la reacción de Mitsunobu. Como alternativa, también puede prepararse a partir del desplazamiento $\text{S}_{\text{N}}2$ del mesilato 9 con fenol 6. Puede tenerse fácil acceso al mesilato 9 a partir del alcohol 8 original en las condiciones de mesilación convencionales. La eliminación del grupo protector tal como el grupo Boc en condiciones ácidas seguida por sulfonilación proporciona la sulfonamida 11. La N-alquilación usando haluro de alquilo (R^1X , en el que X es Br o Cl) y posterior hidrólisis proporciona el compuesto de ácido 7.

55

60

65

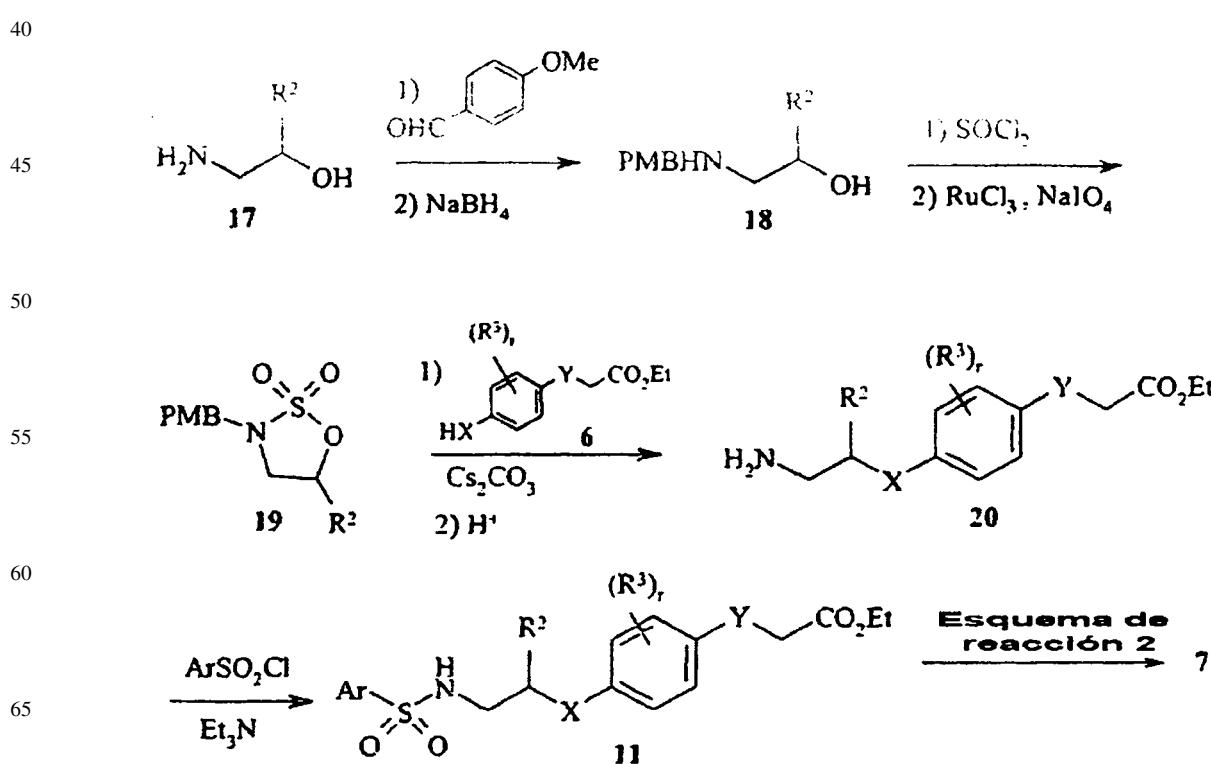
Esquema de reacción 3



Tal como se muestra en el esquema de reacción 3, puede prepararse el compuesto de sulfonamida 14 a partir de cloruro de sulfonilo 12 y amina 13. El tratamiento posterior de 14 con mesilato 16 seguido por una saponificación proporciona el compuesto de ácido 7. El mesilato 16, tal como se mostró anteriormente, puede prepararse mediante un desplazamiento $\text{S}_{\text{N}}2$ del bromuro 15 con fenol 6.

35

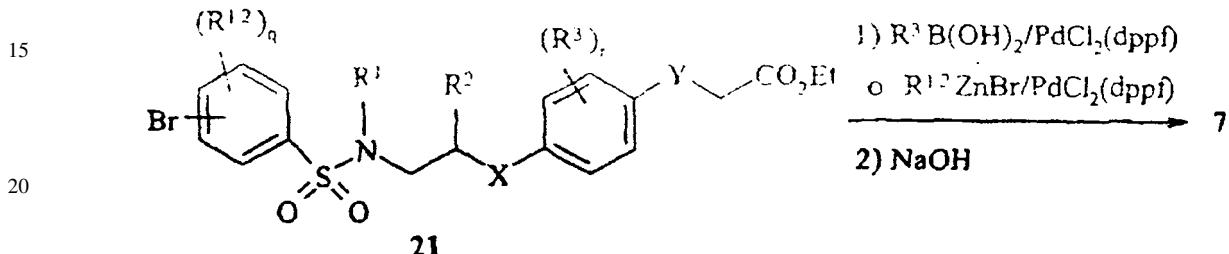
Esquema de reacción 4



El esquema de reacción 4 ilustra otro modo de preparar el compuesto de sulfonamida 7. Una aminación reductora convencional convierte 17 en la amina 18. El sulfamidato cíclico 19 se consigue usando un procedimiento en dos etapas, que implica la formación de sulfamidita seguida por la oxidación en presencia de catalizador tal como RuCl_3 . La apertura nucleófila de anillo del sulfamidato con fenol 6 seguida por un posterior tratamiento final con ácido 5 proporciona el compuesto de amina 20. El compuesto 20 se convierte adicionalmente en la sulfonamida 11 en las condiciones de sulfonilación convencionales. Después se convierte el compuesto 11 en el compuesto de ácido 7 usando el mismo procedimiento que el descrito en el esquema de reacción 2.

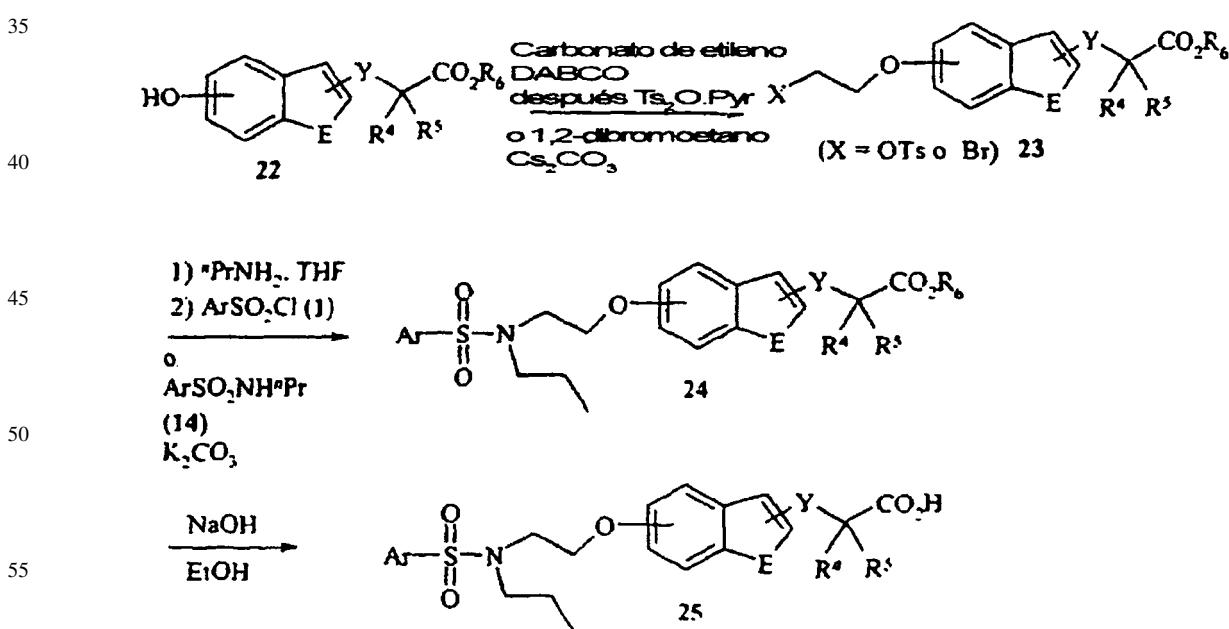
10

Esquema de reacción 5



30

Esquema de reacción 6

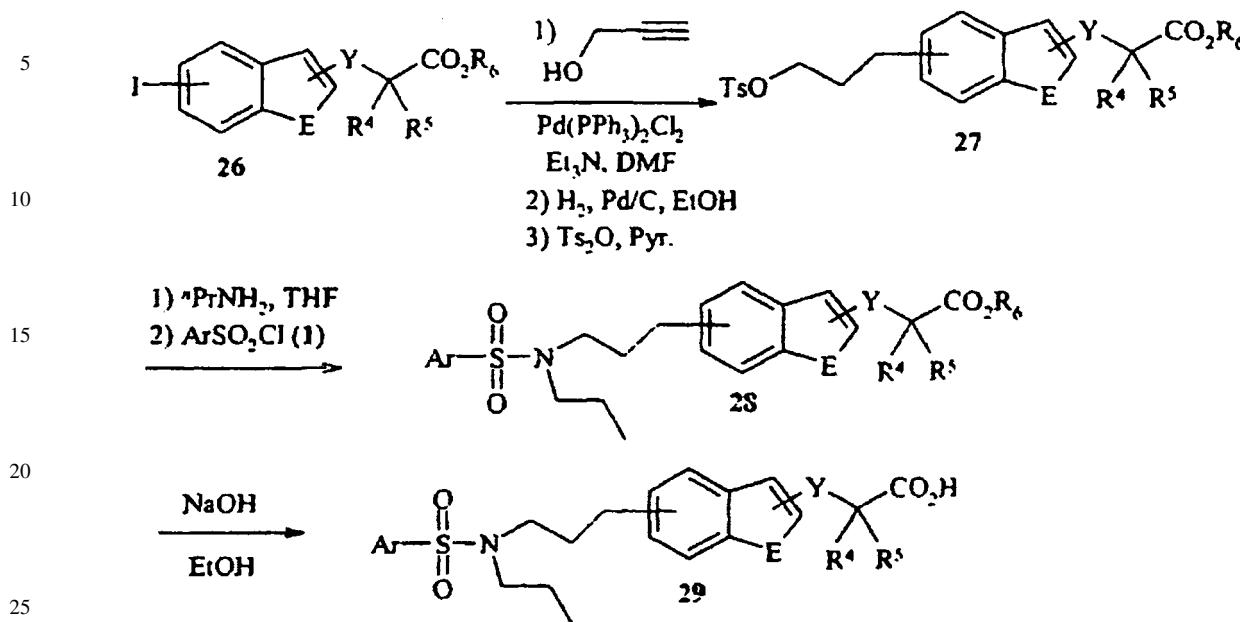


60

65

El esquema de reacción 6 ilustra una ruta sintética para preparar el compuesto de sulfonamida 25. Puede tratarse el fenol 22 con carbonato de etileno seguido por una tosilación del alcohol proporcionando el compuesto 23. Como alternativa, puede obtenerse el compuesto 23 en un procedimiento de una etapa tratando el fenol 22 con 1,2-dibromoetano. Después se convierte el compuesto 23 en la amina secundaria, que se trata con cloruro de sulfonilo (1) proporcionando el éster 24. También puede obtenerse el compuesto 24 mediante tratamiento de 23 con arilsulfonamida (14) en condiciones básicas. Se somete el compuesto 24 a una hidrólisis proporcionando el producto de ácido 25.

Esquema de reacción 7



ES 2 297 382 T3

EtOAc	acetato de etilo
FMOC	carbamato de 9-fluorenilmethyl
5 h	horas
HOAc	ácido acético
10 HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
EMAR	espectrometría de masas de alta resolución
15 h	hora(s)
EMBR	espectrometría de masas de baja resolución
LAH	hidruro de litio y aluminio
20 Me	metilo
Ms	metansulfonilo
NBS	N-bromosuccinimida
25 Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
Ph	fenilo
30 Pr	propilo
t.a. (TA)	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
35 TBS	terc-butildimetilsililo
TFA	ácido trifluoroacético
40 TEA	trietylamina
THF	tetrahidrofurano
CCF	cromatografía en capa fina

45 Ejemplo 3

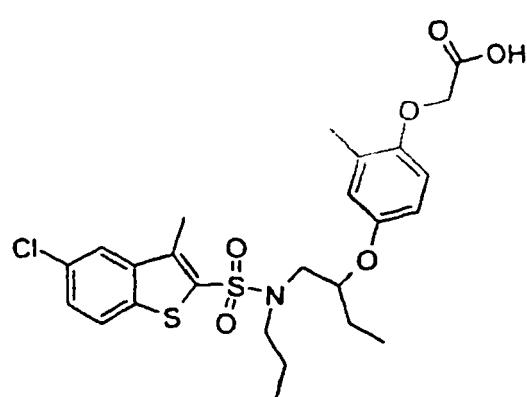
Ácido [4-(1-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiufen-2-sulfonil)-propil-amino]-metil)-propoxi]-2-metil-fenoxy]-acético

50

55

60

65

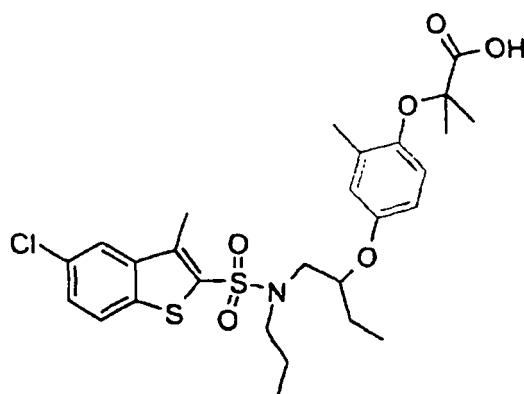


Se trató una disolución de éster metílico del ácido (4-hidroxi-2-metil-fenoxy)-acético (0,050 g, 0,26 mmoles) y éster 5 1-{{[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-metil}-propílico del ácido toluen-4-sulfónico (0,149 g, 0,28 mmoles) en dimetilformamida (5 ml) con carbonato de cesio (0,125 g, 0,38 mmoles), se calentó hasta 60°C bajo N₂ durante 10 h. Se enfrió la suspensión resultante hasta la temperatura ambiente, se diluyó con dietil éter y se lavó 10 con HCl 1 N y agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se sometió a refluxo una disolución de éster metílico del ácido [4-(1-{{[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-metil}-propoxi)-2-metil-fenoxy]-acético bruto y NaOH 5 N (1 ml) en etanol (5 ml) bajo nitrógeno durante 1 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con HCl 1 N, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó a través de un cartucho ChemElut de Varian, se concentró a vacío y se purificó mediante CL-EM proporcionando el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71-7,69 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H, J = 7,9 Hz, 2,4 Hz), 6,55-6,47 (m, 3H), 4,58 (s, 2H), 4,32-4,28 (m, 1H), 3,57 (dd, 1H, J = 15,1 Hz, 3,6 Hz), 3,41-3,26 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,69-1,55 (m, 4H), 0,94 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 0,84 (1, 3H, J = 7,3 Hz). EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para C₂₅H₃₁NO₆S₂Cl 540,1281, hallada 540,1284.

15 Ejemplo 4

Ácido [4-(1-{{[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-metil}-propoxi)-2-metil-fenoxy]-acético

20



25

30

35

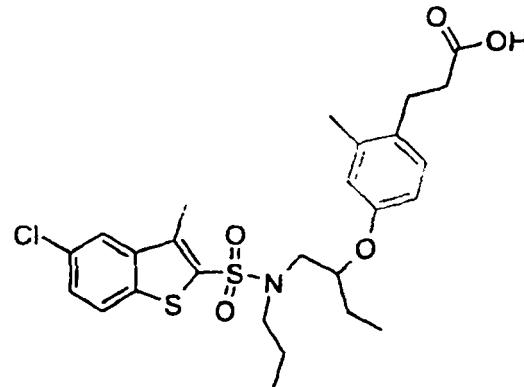
Se trató una disolución de éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenoxy)-2-metil-propiónico (0,051 g, 0,21 mmoles) y éster 1-{{[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-metil}-propílico del ácido toluen-4-sulfónico (0,125 g, 0,24 mmoles) en dimetilformamida (5 ml) con carbonato de cesio (0,105 g, 0,32 mmoles), se calentó hasta 60°C bajo N₂ durante 10 h. Se enfrió la suspensión resultante hasta la temperatura ambiente, se diluyó con dietil éter y se lavó con HCl 1 N y agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se sometió a refluxo una disolución de éster etílico del ácido 2-[4-(1-{{[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-metil}-propoxi)-2-metil-fenoxy]-2-metil-propiónico bruto y NaOH 5 N (1 ml) en etanol (5 ml) bajo nitrógeno durante 1 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con HCl 1 N, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó a través de un cartucho ChemElut de Varian, se concentró a vacío y se purificó mediante CL-EM proporcionando el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, 2,0 Hz), 6,69 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,54 (dd, 1H, J = 3,3 Hz), 6,49 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz), 4,35-4,30 (m, 1H), 3,57 (dd, 1H, J = 15,6 Hz, 3,5 Hz), 3,38-3,28 (m, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,68-1,56 (m, 4H), 1,54 (s, 6H), 0,95 (1, 3H, J = 8,7 Hz), 0,84 (t, 3H, J = 6,9 Hz). EM [E1+] 568 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 5

50

Ácido 3-[4-(1-{{[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-metil}-propoxi)-2-metil-fenil]-propiónico

55



60

65

5 Se trató una disolución de éster metílico del ácido 3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propiónico (0,065 g, 0,34 mmoles) y éster 1-{{[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-metil}-propílico del ácido toluen-4-sulfónico (0,195 g, 0,39 mmoles) en dimetilformamida (5 ml) con carbonato de cesio (0,164 g, 0,50 mmoles), se calentó hasta 60°C bajo N₂ durante 10 h. Se enfrió la suspensión resultante hasta la temperatura ambiente, se diluyó con dietil éter y se lavó con HCl 1 N y agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se sometió a refluxo una disolución de éster metílico del ácido 3-[4-(1-{{[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-metil}-propoxi)-2-metil-fenil]-propiónico bruto y NaOH 5 N (1 ml) en etanol (5 ml) bajo nitrógeno durante 1 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con HCl 1 N, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó a través de un cartucho ChemElut de Varian, se concentró a vacío y se purificó mediante CL-EM proporcionando el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (d, 2H, J = 9,2 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, 2,1 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,49 (d, 2H, J = 9,2 Hz), 4,38-4,32 (m, 1H), 3,59 (dd, 1H, J = 15,2 Hz, 3,2 Hz), 3,42-3,29 (m, 3H), 2,84 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 2,59 (1, 2H, J = 8,3 Hz), 2,58 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,68-1,58 (m, 4H), 0,94 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 0,85 (1, 3H, J = 7,6 Hz). EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para C₂₆H₃₃NO₅S₂Cl 538,1489, hallada 538,1465.

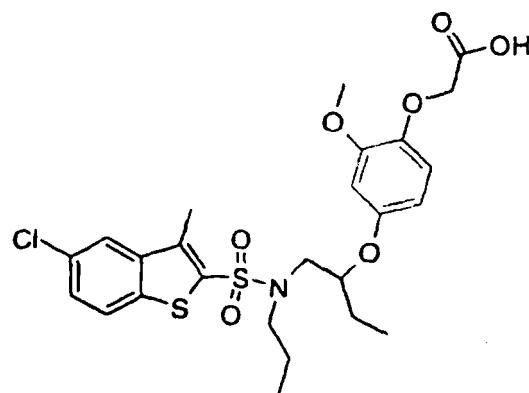
15 Ejemplo 6

Ácido [4-(1-{{[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-metil}-propoxi)-2-metoxi-fenoxi]-acético

20

25

30



35 Se trató una disolución de éster etílico del ácido (4-hidroxi-2-metoxi-fenoxi)-acético (0,055 g, 0,24 mmoles) y éster 1-{{[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-metil}-propílico del ácido toluen-4-sulfónico (0,142 g, 0,27 mmoles) en dimetilformamida (5 ml) con carbonato de cesio (0,213 g, 0,37 mmoles), se calentó hasta 60°C bajo N₂ durante 10 h. Se enfrió la suspensión resultante hasta la temperatura ambiente, se diluyó con dietil éter y se lavó con HCl 1 N y agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se sometió a refluxo una disolución de éster etílico del ácido [4-(1-{{[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-metil}-propoxi)-2-metoxi-fenoxi]-acético bruto y NaOH 5 N (1 ml) en etanol (5 ml) bajo nitrógeno durante 1 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con HCl 1 N, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó a través de un cartucho ChemElut de Varian, se concentró a vacío y se purificó mediante CL-EM proporcionando el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,43 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, 2,0 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,34 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,26 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, 2,0 Hz), 4,42-4,37 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,56 (dd, 1H, J = 15,3 Hz, 4,0 Hz), 2,84 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,62 (1, 2H, J = 8,0 Hz), 2,60 (s, 3H), 1,71-1,55 (m, 2H), 0,96 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 0,84 (t, 3H, J = 8,0 Hz). EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para C₂₆H₃₂NO₆S₂ClNa 576,1257, hallada 576,1276.

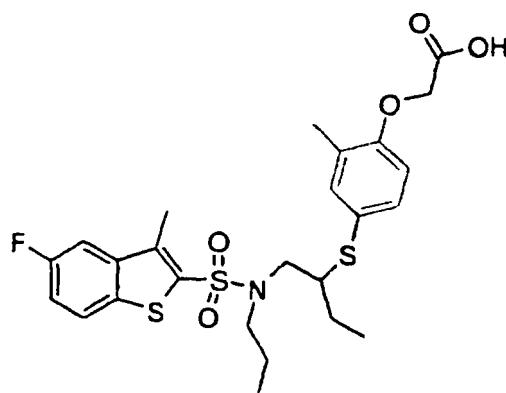
45 Ejemplo 7

50 Ácido [4-(1-{{[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-metil}-propilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético

55

60

65

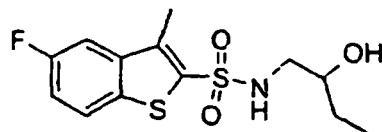


Etapa A

(2-Hidroxi-butil)-amida del ácido 5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico

5

10



Se añadió gota a gota el compuesto de cloruro de 5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo (1,0 g, 3,78 mmoles) en diclorometano (10 ml) a una disolución a 0°C de 1-amino-2-butanol (0,4 ml, 4,2 mmoles) y trietilamina (1,05 ml, 7,55 mmoles) en diclorometano (50 ml). Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 1 h, después se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío proporcionando un rendimiento cuantitativo del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (q, 1H, J = 4,5 Hz), 7,46 (dd, 1H, J = 9,3 Hz, 2,6 Hz), 7,26 (td, 1H, J = 9,3 Hz, 2,6 Hz), 3,70-3,64 (m, 1H), 3,25 (dd, 1H, J = 12,7 Hz, 3,3 Hz), 2,92 (dd, 1H, J = 12,7 Hz, 8,2 Hz), 2,65 (s, 3H), 1,51-1,43 (m, 2H), 1,04 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 0,91 (t, 3H, J = 7,0 Hz). R_f = 0,47 en acetona al 50% en hexanos.

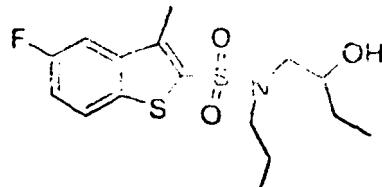
25

Etapa B

(2-Hidroxi-butil)-propil-amida del ácido 5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico

30

35



Se trató una disolución de (2-hidroxi-butil)-amida del ácido 5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (1,2 g, 3,78 mmoles) y 1-yodopropano (0,5 ml, 4,9 mmoles) en dimetilformamida (60 ml) con carbonato de cesio (1,60 g, 4,9 mmoles). Se calentó la mezcla resultante hasta 50°C bajo N_2 durante 45 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se diluyó con dietil éter. Se lavó la fase orgánica con HCl 1 N y agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía de resolución rápida, usando acetona al 20% en hexanos como eluyente, proporcionando 1,3 g (96%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (dd, 1H, J = 4,9 Hz, 3,7 Hz), 7,45 (dd, 1H, J = 9,2 Hz, 2,4 Hz), 7,23 (td, 1H, J = 9,2 Hz, 2,4 Hz), 3,82-3,75 (m, 1H), 3,29, 3,25 (ABq, 2H, J = 7,9 Hz), 2,66 (s, 3H), 2,48 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 1,65-1,56 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 2H), 0,97 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 0,88 (t, 3H, J = 7,3 Hz). EM [E1+] 360 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. R_f = 0,57 en acetona al 50% en hexanos.

50

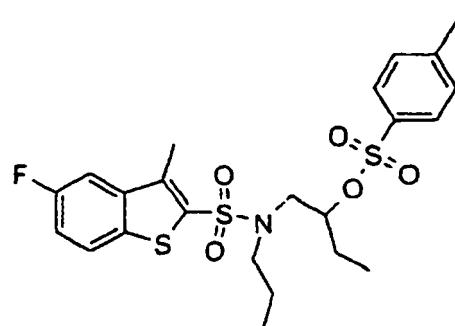
Etapa C

Éster 1-{{(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino}-metil}-propílico del ácido toluen-4-sulfónico

55

60

65



Se trató una disolución de (2-hidroxi-butil)-propil-amida del ácido 5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (0,611 g, 1,7 ml) y piridina (0,4 ml, 5,1 mmoles) en diclorometano (85 ml) con dimetilaminopiridina (0,062 g, 0,51 mmoles) y anhídrido p-toluenulfónico (0,83 g, 2,55 mmoles). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 h, después se diluyó con diclorometano y se lavó con HCl 1 N. Se combinaron las fases orgánicas, se 5 secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía de resolución rápida, usando acetona al 13% en hexanos como eluyente, proporcionando un rendimiento cuantitativo del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,78-7,74 (m, 3H), 7,45 (dd, 1H, J = 9,2 Hz, 2,7 Hz), 7,32 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,25 (td, 1N, J = 9,2 Hz, 2,7 Hz), 4,66-4,060 (m, 1H), 3,49, 3,47 (ABq, 2H, J = 6,0 Hz), 3,21-3,12 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,43 (s, 2H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 1H), 1,54-1,44 (m, 2H), 0,81-0,76 (m, 6H). EM [E1+] 514 10 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. R_f = 0,20 en acetona al 20% en hexanos.

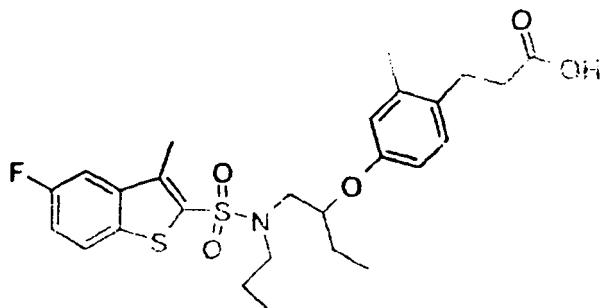
Etapa D

15 *Ácido [4-(1-{{(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-metil}-propilsulfanil)-2-metil-fenoxy]-acético*

Se trató una disolución de éster etílico del ácido (4-mercaptop-2-metil-fenoxy)-acético (0,11 g, 0,46 mmoles) y éster 20 1-{{(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-metil}-propílico del ácido toluen-4-sulfónico (0,12 g, 0,23 mmoles) en dimetilformamida (2 ml) con hidruro de sodio (0,02 g, 0,46 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 . Se diluyó la suspensión resultante con acetato de etilo y se lavó con HCl 1 N, agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se sometió a refluxo una disolución de éster etílico del 25 ácido [4-(1-{{(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-metil}-propilsulfanil)-2-metil-fenoxy]-acético bruto y NaOH 5 N (1 ml) en etanol (5 ml) bajo nitrógeno durante 1 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con HCl 1 N, se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó a través de un cartucho ChemElut de Varian, se concentró a vacío y se purificó mediante CL-EM proporcionando el compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,20 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H, J = 4,9 Hz, 3,6 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, 2,4 Hz), 7,24-7,18 (m, 3H), 6,61 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,67 (s, 2H), 3,40, 3,26 (ABq, 1H, J = 9,7 Hz), 3,37, 3,23 (ABq, 1H, J = 9,7 Hz), 3,31-30 3,06 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,50-1,36 (m, 3H), 1,08 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 0,8 (t, 3H, J = 7,3 Hz). EMAR (ES $^+$) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{FS}_3$ 540,1348, hallada 540,1358.

Ejemplo 8

35 *Ácido 3-[4-(1-{{(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-metil}-propoxi)-2-metil-fenil]-propiónico*

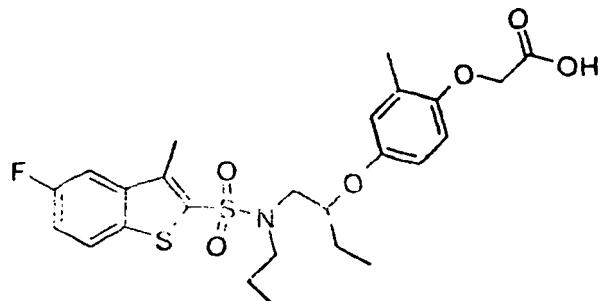


50 Se trató una disolución de éster metílico del ácido 3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propiónico (0,042 g, 0,22 mmoles) y éster 55 1-{{(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-metil}-1-propílico del ácido toluen-4-sulfónico (0,122 g, 0,24 mmoles) en acetonitrilo (2 ml) con carbonato de cesio (0,23 g, 0,70 mmoles), se calentó hasta 65°C bajo N_2 durante 1 Sh. Se enfrió la suspensión resultante hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 1 N, agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se concentró a vacío y se purificó mediante 60 cromatografía de resolución rápida, usando acetona al 20% en hexanos como eluyente. R_f = 0,14 en acetona al 20% en hexanos. Se sometió a refluxo una disolución de éster metílico del ácido 3-[4-(1-{{(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-metil}-propoxi)-2-metil-fenil]-propiónico semibruto y NaOH 5 N (0,5 ml) en etanol (4 ml) bajo nitrógeno durante 1 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con HCl 1 N, se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó a través de un cartucho ChemElut de Varian, se concentró a vacío y se purificó mediante CL-EM proporcionando el compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (dd, 1H, J = 4,5 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 9,8 Hz, 2,3 Hz), 7,22 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,53-6,51 (m, 2H), 3,59 (dd, 1H, J = 15,0 Hz, 3,8 Hz), 3,41-3,26 (m, 3H), 2,84 (1, 2H, J = 7,5 Hz), 2,59 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,58 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,69-1,58 (m, 4H), 0,95 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 0,85 (t, 3H, J = 7,5 Hz). EM [E1+] 522 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 9

Ácido [4-(1-{{(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino}-metil}-propoxi)-2-metil-fenoxy]-acético

5



10

15

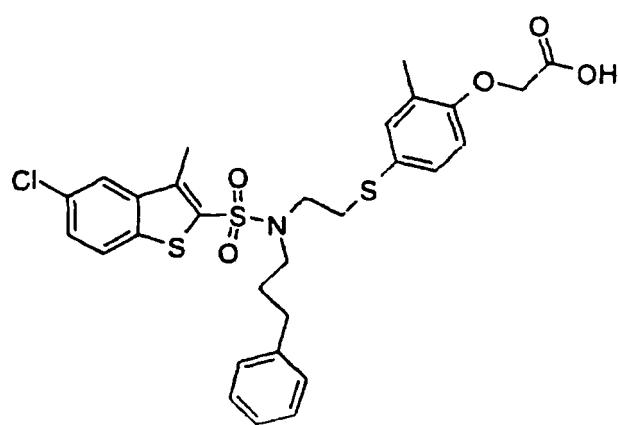
Se trató una disolución de éster metílico del ácido (4-hidroxi-2-metil-fenoxy)-acético (0,05 g, 0,31 mmoles) y éster 1-{{(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino}-metil}-propólico del ácido toluen-4-sulfónico (0,173 g, 0,34 mmoles) en dimetilformamida (2 ml) con carbonato de cesio (0,166 g, 0,51 mmoles), se calentó hasta 60°C bajo N₂ durante 10 h. Se enfrió la suspensión resultante hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 1 N, agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se sometió a refluxo una disolución de éster metílico del ácido [4-(1-{{(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino}-metil}-propoxi)-2-metil-fenoxy]-acético bruto y NaOH 5 N (0,5 ml) en etanol (4 ml) bajo nitrógeno durante 1 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con HCl 1 N, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó a través de un cartucho ChemElut de Varian, se concentró a vacío y se purificó mediante CL-EM proporcionando el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, 4,9 Hz), 7,39 (dd, 1H, J = 9,8 Hz, 2,4 Hz), 7,23 (td, 1H, J = 9,8 Hz, 2,4 Hz), 6,57-6,49 (m, 3H), 4,59 (s, 2H), 4,34-4,29 (m, 1H), 3,57 (dd, 1H, J = 15,3 Hz, 3,7 Hz), 3,39-3,28 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,69-1,50 (m, 4H), 0,94 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 0,84 (t, 3H, J = 7,3 Hz). EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para C₂₅H₃₁NO₆FS₂ 524,1577, hallada 524,1569.

30

Ejemplo 10

Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-(3-fenil-propil)-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

35



40

45

50

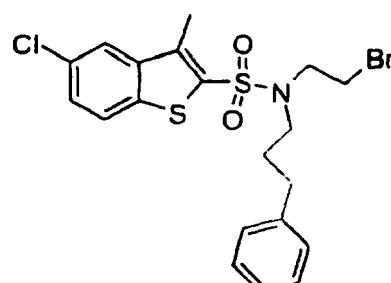
Etapa A

55

(2-Bromo-etyl)-(3-fenilpropil)-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico

60

65



Se trató una disolución de (2-hidroxi-etil)-(3-fenil-propil)-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (0,196 g, 0,46 mmoles) y tetrabromuro de carbono (0,23 g, 0,69 mmoles) en diclorometano (5 ml) con trifenilfosfina (0,18 g, 0,69 mmoles). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente hasta que se consumió toda la (2-hidroxi-etil)-(3-fenil-propil)-amida del ácido 5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-sulfónico, después se adsorbió sobre 5 gel de sílice. Se purificó el material bruto mediante cromatografía de resolución rápida, usando acetona al 9% en hexanos como eluyente, proporcionando 0,151 g (67%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,46 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, 2,1 Hz), 7,26 (1, 2H, J = 7,4 Hz), 7,20 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,11 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 3,62-3,58 (m, 2H), 3,49-3,45 (m, 2H), 3,30 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,63 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,62 (s, 3H), 1,92 (p, 2H, J = 7,4 Hz).

10

Etapa B

Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-(3-fenil-propil)-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético 15

15

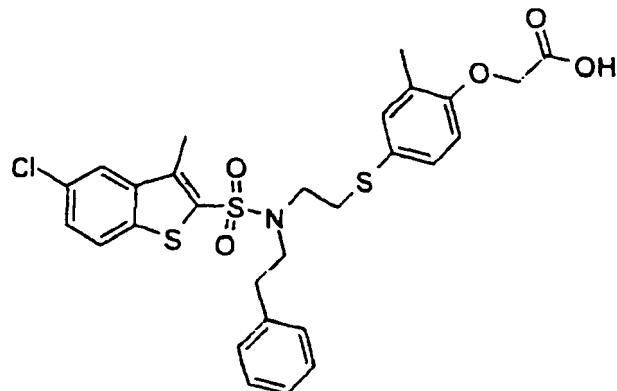
Se trató una disolución de éster etílico del ácido (4-mercacho-2-metil-fenoxy)-acético (0,066 g, 0,29 mmoles) y (2-bromo-etil)-(3-fenil-propil)-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (0,15 g, 0,32 mmoles) en dimetilformamida (5 ml) con carbonato de cesio (0,143 g, 0,44 mmoles) y se calentó a 60°C bajo N_2 durante 10 h. Se diluyó la suspensión resultante con dietil éter y se lavó con HCl 1 N y agua. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se sometió a refluxo una disolución de éster etílico del ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-(3-fenilpropil)-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético bruto y NaOH 5 N (1 ml) en etanol (5 ml) bajo nitrógeno durante 1 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con HCl 1 N, se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó a través de un cartucho ChemElut de Varian, se concentró a vacío y se purificó mediante CL-EM proporcionando el compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,44 (dd, 1H, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz), 7,27-7,24 (m, 2H), 7,20-7,08 (m, 5H), 6,62 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,66 (s, 2H), 3,34 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,26 (t, 2H, J = -7,8 Hz), 3,00 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 2,59 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 2,52 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,83 (p, 2H, J = 7,8 Hz). EMAR (ES $^+$) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{NO}_5\text{NaS}_3\text{Cl}$ 626,0872, hallada 626,0866.

20 Ejemplo 11

Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-fenetil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

30

40



45

50

Se trató una disolución de éster etílico del ácido (4-mercacho-2-metil-fenoxy)-acético (0,061 g, 0,27 mmoles) y (2-bromo-etil)-fenetil-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (0,14 g, 0,30 mmoles) en dimetilformamida (5 ml) con carbonato de cesio (0,132 g, 0,40 mmoles) y se calentó a 60°C bajo N_2 durante 10 h. Se diluyó la suspensión resultante con dietil éter y se lavó con HCl 1 N y agua. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío.

Se sometió a refluxo una disolución de éster etílico del ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-fenetil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético bruto y NaOH 5 N (1 ml) en etanol (5 ml) bajo nitrógeno durante 1 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con HCl 1 N, se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó a través de un cartucho ChemElut de Varian, se concentró a vacío y se purificó mediante CL-EM proporcionando el compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,73 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,44 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, 1,7 Hz), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,07 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 4,68 (s, 2H), 3,47 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 3,37 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 2,95 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 2,82 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 2,52 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). EM [E1+] 590 (M+H) $^+$.

55

Ejemplo 12

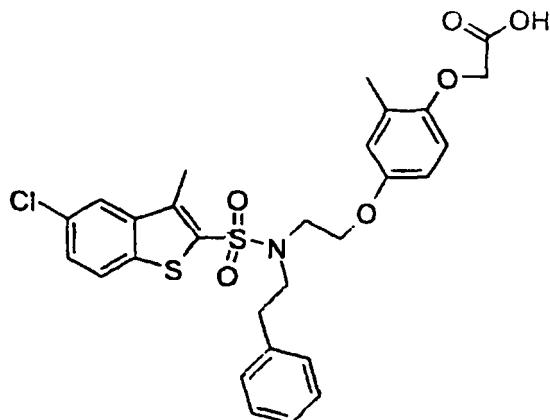
Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-fenetil-amino]-etoxi}-2-metil-fenoxy)-acético

5

10

15

20



Se trató una disolución de éster metílico del ácido (4-hidroxi-2-metil-fenoxy)-acético (0,052 g, 0,27 mmoles) y (2-bromo-etil)-fenetil-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (0,14 g, 0,29 mmoles) en dimetilformamida (5 ml) con carbonato de cesio (0,132 g, 0,40 mmoles) y se calentó a 60°C bajo N₂ durante 10 h. Se diluyó la suspensión resultante con dietil éter y se lavó con HCl 1 N y agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se sometió a refluxo una disolución de éster metílico del ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-fenetil-amino]-etoxi}-2-metil-fenoxy)-acético bruto y NaOH 5 N (1 ml) en etanol (5 ml) bajo nitrógeno durante 1 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con HCl 1 N, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó a través de un cartucho ChemElut de Varian, se concentró a vacío y se purificó mediante CL-EM proporcionando el compuesto del título. EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para C₂₈H₂₉NO₆S₂Cl 574,1125, hallada 574,1122.

Ejemplo 13

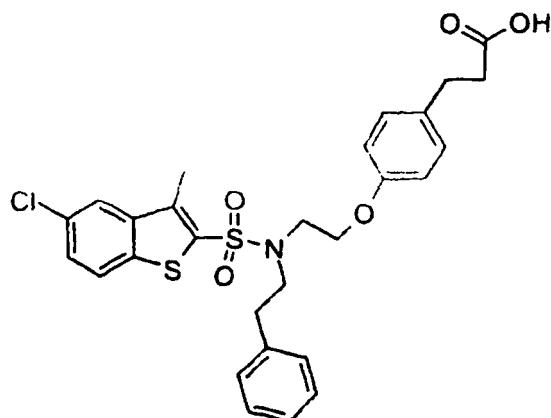
35

Ácido 3-(4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-fenetil-amino]-etoxi}-fenil)-propiónico

40

45

50

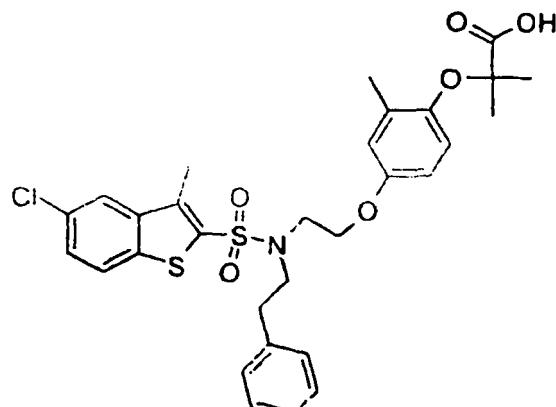


Se trató una disolución de éster metílico del ácido 3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico (0,064 g, 0,36 mmoles) y (2-bromo-etil)-fenetil-amida del ácido 5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-sulfónico (0,19 g, 0,39 mmoles) en dimetilformamida (5 ml) con carbonato de cesio (0,174 g, 0,53 mmoles) y se calentó a 60°C bajo N₂ durante 10 h. Se diluyó la suspensión resultante con dietil éter y se lavó con HCl 1 N y agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se sometió a refluxo una disolución de éster metílico del ácido 3-(4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-fenetil-amino]-etoxi}-fenil)-propiónico bruto y NaOH 5 N (1 ml) en etanol (5 ml) bajo nitrógeno durante 1 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con HCl 1 N, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó a través de un cartucho ChemElut de Varian, se concentró a vacío y se purificó mediante CL-EM proporcionando el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,44 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 7,26-7,13 (m, 7H), 6,78 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,63 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 6,63 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 6,58 (s, 1H), 4,08 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,71 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,63 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 2,99 (t, 2H, J = 8,0 Hz), n2,87 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 2,64 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 2,62 (s, 3H). EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para C₂₈H₂₈NO₅NaS₂Cl 580,0995, hallada 580,1000.

Ejemplo 14

Ácido 2-(4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-fenetil-amino]-etoxi}-2-metil-fenoxy)-2-metilpropiónico

5



10

15

20

25

Se trató una disolución de éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenoxy)-2-metil-propiónico (0,062 g, 0,26 mmoles) y (2-bromo-etyl)-fenetil-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (0,14 g, 0,29 mmoles) en dimetilformamida (5 ml) con carbonato de cesio (0,127 g, 0,39 mmoles) y se calentó a 60°C bajo N₂ durante 10 h. Se diluyó la suspensión resultante con dietil éter y se lavó con HCl 1 N y agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío.

35

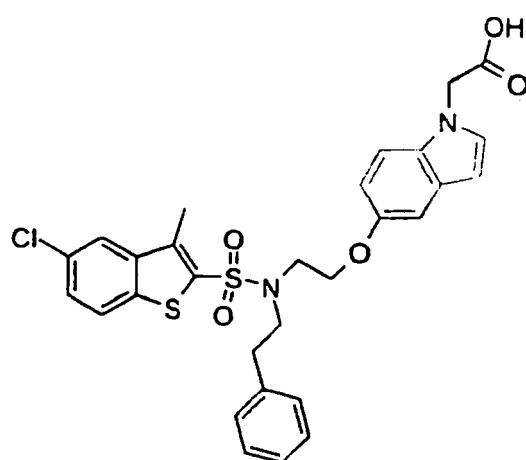
Se sometió a reflujo una disolución de éster etílico del ácido 2-(4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-fenetil-amino]-etoxi}-2-metil-fenoxy) bruto y NaOH 5 N (1 ml) en etanol (5 ml) bajo nitrógeno durante 1 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con HCl 1 N, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó a través de un cartucho ChemElut de Varian, se concentró a vacío y se purificó mediante CL-EM proporcionando el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76-7,70 (m, 2H), 7,45 (dd, 2H, J = 8,2 Hz, 2,1 Hz), 7,25-7,14 (m, 4H), 7,06 (dd, 1H, J = 7,6 Hz, 1,4 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,58-6,51 (m, 1H), 4,05 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 3,68 (1, 2H, J = 6,2 Hz), 3,62 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 2,98 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 2,62 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,55 (s, 6H). EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para C₃₀H₃₃NO₆S₂Cl 602,1438, hallada 602,1422.

35

Ejemplo 15

Ácido (5-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-fenetil-amino]-etoxi}-indol-1-il)-acético

40



45

50

55

60

65

Se trató una disolución de éster etílico del ácido (5-hidroxi-indol-1-il)-acético (0,066 g, 0,30 mmoles) y (2-bromo-etyl)-fenetil-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (0,16 g, 0,33 mmoles) en dimetilformamida (5 ml) con carbonato de cesio (0,147 g, 0,45 mmoles) y se calentó a 60°C bajo N₂ durante 10 h. Se diluyó la suspensión resultante con dietil éter y se lavó con HCl 1 N y agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se sometió a reflujo una disolución de éster etílico del ácido (5-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-fenetil-amino]-etoxi}-indol-1-il)-acético bruto y NaOH 5 N (1 ml) en etanol (5 ml) bajo nitrógeno durante 1 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con HCl 1 N, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó a través de un cartucho ChemElut de Varian, se concentró a vacío y se purificó mediante CL-EM proporcionando el compuesto del título. EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para C₂₉H₂₇N₂NO₅S₂Cl 605,0948, hallada 605,0956.

Ejemplo 16

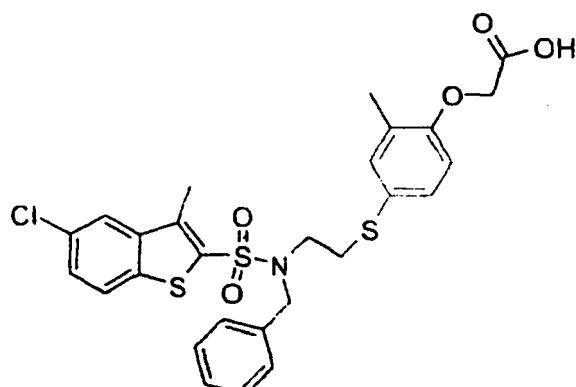
Ácido (4-{2-[bencil-(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

5

10

15

20

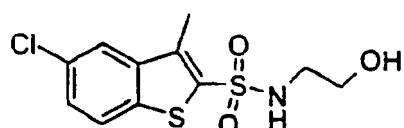


Etapa A

(2-Hidroxi-etyl)-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico

25

30



Se añadió en porciones cloruro de 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo (2,02 g, 7,18 mmoles) a una disolución a 0°C de etanolamina (0,5 ml, 7,90 mmoles) y trietilamina (2,0 ml, 14,4 mmoles) en diclorometano (100 ml). Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 2 h, después se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía de resolución rápida proporcionando 1,8 g (80%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (1, 1H, J = 5,9 Hz), 8,08 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,56 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, 2,3 Hz), 4,49 (s, 2H), 3,56 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 3,18 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 2,70 (s, 3H). R_f = 0,35 en acetona al 50% en hexanos.

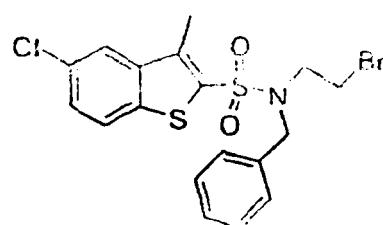
40

Etapa B

Bencil-(2-bromo-etyl)-amida del ácido 5-chloro-3-methyl-benzothiophene-2-sulfónico

45

50



Se trató una disolución de (2-hidroxi-etyl)-amida del ácido 5-chloro-3-methyl-benzothiophene-2-sulfónico (1,0 g, 3,27 mmoles) y bromuro de bencilo (0,51 ml, 4,25 mmoles) en dimetilformamida (60 ml) con carbonato de cesio (1,39 g, 4,25 mmoles). Se calentó la mezcla resultante hasta 50°C bajo N_2 durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se diluyó con dietil éter. Se lavó la fase orgánica con HCl 1 N y agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía de resolución rápida, usando acetona al 20% en hexanos como eluyente. R_f = 0,52 en acetona al 50% en hexanos.

60

Se trató una disolución de bencil-(2-hidroxi-etyl)-amida del ácido 5-chloro-3-methyl-benzothiophene-2-sulfónico y tetrabromuro de carbono (1,63 g, 4,91 mmoles) en diclorometano (20 ml) con trifenilfosfina (1,29 g, 4,91 mmoles). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 h, después se adsorbió sobre gel de sílice. Se purificó el material bruto mediante cromatografía de resolución rápida, usando acetona al 10% en hexanos como eluyente, proporcionando 1,10 g (73%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,81 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,48 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, 2,2 Hz), 7,34-7,27 (m, 5H), 4,49 (s, 2H), 3,56 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 3,18 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 2,70 (s, 3H). R_f = 0,66 en acetona al 50% en hexanos.

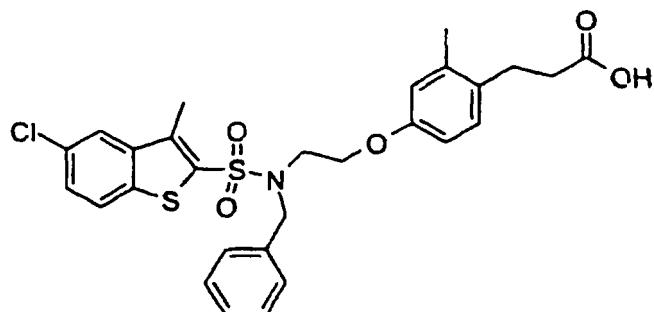
Etapa C

Ácido (4-{2-[bencil-(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

5 Se trató una disolución de éster etílico del ácido (4-mercaptop-2-metil-fenoxy)-acético (0,30 g, 0,13 mmoles) y bencil-(2-bromo-ethyl)-amida del ácido 5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-sulfónico (0,05 g, 0,10 mmoles) en dimetilformamida (2 ml) con hidruro de sodio (0,01 g, 0,13 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente bajo N₂. Se diluyó la suspensión resultante con acetato de etilo y se lavó con HCl 1 N, agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío.

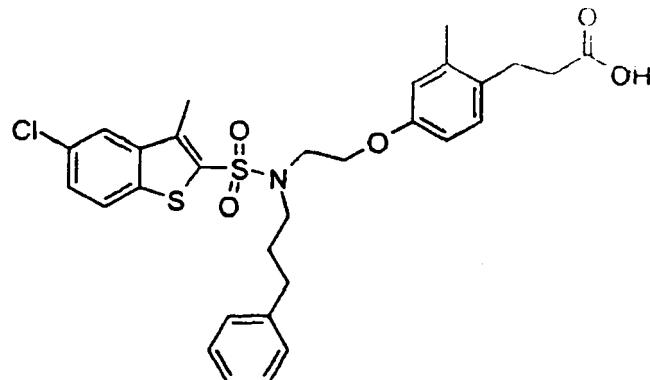
10 Se sometió a reflujo una disolución de éster etílico del ácido [4-(1-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-metil)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxy] bruto y NaOH 5 N (1 ml) en etanol (4 ml) bajo nitrógeno durante 1 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con 1N. HCl, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó a través de un cartucho ChemElut de Varian, se concentró a vacío y se purificó mediante CL-EM proporcionando el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,45 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, 1,9 Hz), 7,25-7,19 (m, 5H), 7,02 (s, 1H), 6,95 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,54 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,65 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,29 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 2,73 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 2,57 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para C₂₇H₂₇NO₅S₃Cl 576,0740, hallada 576,0751.

20 Ejemplo 17

Ácido 3-(4-{2-[bencil-(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-amino]-etoxi-2-metil-fenil)-propiónico

25 Se trató una disolución de éster metílico del ácido 3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico (0,056 g, 0,29 mmoles) y bencil-(2-bromoethyl)-amida del ácido 5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-sulfónico (0,145 g, 0,32 mmoles) en dimetilformamida (2 ml) con carbonato de cesio (0,141 g, 0,43 mmoles) y se calentó a 60°C bajo N₂ durante 10 h. Se diluyó la suspensión resultante con acetato de etilo y se lavó con HCl 1 N y agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se sometió a reflujo una disolución de éster etílico del ácido 3-(4-{2-[bencil-5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil]-amino)-etoxi}-2-metil-fenil)-propiónico bruto y NaOH 5 N (1 ml) en etanol (4 ml) bajo nitrógeno durante 1 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con HCl 1 N, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó a través de un cartucho ChemElut de Varian, se concentró a vacío y se purificó mediante CL-EM proporcionando el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71-7,70 (m, 2H), 7,48 (1d, 1H, J = 6,3 Hz, 2,3 Hz), 7,31-7,19 (m, 5H), 6,91 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,37 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,30 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 4,63 (s, 2H), 4,28 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 3,90 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,60 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 2,82 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 2,64 (s, 3H), 2,58 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 2,16 (s, 3H). EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para C₂₈H₂₈NO₅NaS₂Cl 580,0995, hallada 580,0989.

50 Ejemplo 18

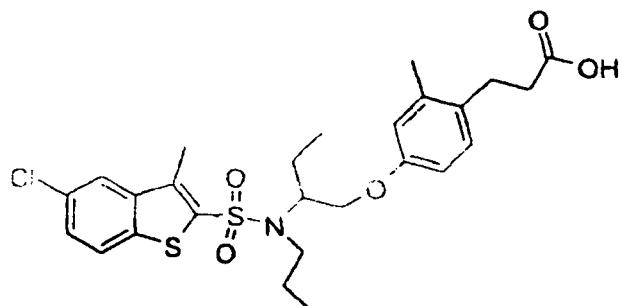
Ácido 3-(4-{2-[5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-(3-fenil-propil)-amino]-etoxi-2-metil-fenil)-propiónico

Se trató una disolución de éster metílico del ácido 3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico (0,054 g, 0,28 mmoles) y (2-bromo-ethyl)-(3-fenil-propil)-amida del ácido 5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-sulfónico (0,149 g, 0,31 mmoles) en dimetilformamida (2 ml) con carbonato de cesio (0,149 g, 0,46 mmoles) y se calentó a 60°C bajo N₂ durante 10 h. Se diluyó la suspensión resultante con acetato de etilo y se lavó con HCl 1 N, agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se sometió a reflujo una disolución de éster etílico del ácido 3-(2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-(3-fenil-propil)-amino]-2-metil-fenil)-propiónico bruto y NaOH 5 N (1 ml) en etanol (4 ml) bajo nitrógeno durante 1 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con HCl 1 N, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó a través de un cartucho ChemElut de Varian, se concentró a vacío y se purificó mediante CL-EM proporcionando el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78-7,70 (m, 2H), 7,45 (dd, 2H, J = 8,1 Hz, 1,8 Hz), 7,25-6,97 (m, 5H), 6,51 (dd, 1H, J = 8,1 Hz, 1,8 Hz), 6,48 (s, 1H), 4,07 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 3,64 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 3,41 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,86 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,66-2,53 (m, 5H), 2,21 (s, 3H), 2,03-1,95 (m, 3H), 1,84 (p, 1H, J = 7,3 Hz). EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para C₃₀H₃₁NO₅NaS₂Cl 608,1308, hallada 608,1312.

15 Ejemplo 19

Ácido 3-(4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-butoxi-2-metil-fenil)-propiónico

20



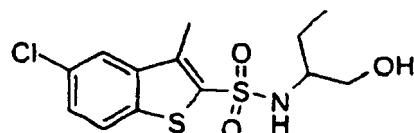
25

30

Etapa A

(1-Hidroximetil-propil)-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico

35



40

45

Se añadió en porciones cloruro de 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo (1,08 g, 3,84 mmoles) a una disolución a 0°C de 2-amino-1-butanol (0,4 ml, 4,22 mmoles) y trietilamina (1,1 ml, 7,68 mmoles) en diclorometano (50 ml). Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 2 h, después se diluyó con cloroformo y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío proporcionando 1,25 g (98%) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,41 (dd, 1H, J = 8,2 Hz, 2,0 Hz), 3,53 (qd, 2H, J = 10,0 Hz, 4,0 Hz), 3,34-3,30 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,58-1,44 (m, 2H), 0,99 (t, 3H, J = 6,9 Hz). R_f = 0,41 en acetona al 50% en hexanos.

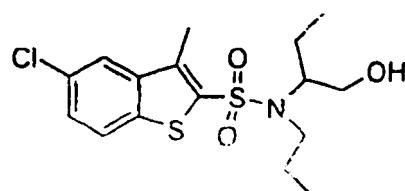
50

Etapa B

(1-Hidroximetil-propil)-propilamida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico

55

60



Se trató una disolución de (1-hidroximetil-propil)-amida del ácido 5-cloro-3-metil-1-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (1,25 g, 3,74 mmoles) y 1-yodopropano (0,47 ml, 4,87 mmoles) en dimetilformamida (60 ml) con carbonato de cesio (1,59 g, 4,87 mmoles). Se calentó la mezcla resultante hasta 50°C bajo N₂ hasta que se consumió toda la (1-hidroximetil-propil)-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se diluyó con dietil éter. Se lavó la fase orgánica con HCl 1 N, agua y salmuera. Se secó

ES 2 297 382 T3

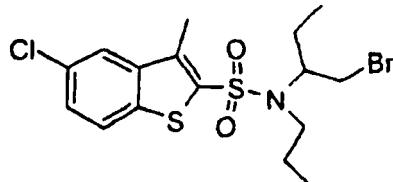
la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío proporcionando un rendimiento cuantitativo del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,97 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, 1,7 Hz), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,57 (id, 2H, J = 10,4 Hz, 5,9 Hz), 3,29 (m, 1H), 3,13-3,045 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,71-1,61 (m, 2H), 1,58-1,46 (m, 1H), 1,41-1,30 (m, 1H), 0,85 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 0,70 (t, 3H, J = 7,4 Hz). EM 5 $[\text{E1}^+]$ 376 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. R_f = 0,63 en acetona al 50% en hexanos.

Etapa C

(1-Bromometil-propil)-propilamida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico

10

15



20

Se trató una disolución de (1-hidroximetil-propil)-propil-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico y tetrabromuro de carbono (1,86 g, 5,61 mmoles) en diclorometano (25 ml) con trifenilfosfina (1,47 g, 5,61 mmoles). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente hasta que se consumió toda la (1-hidroximetil-propil)-25 propil-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico, después se adsorbió sobre gel de sílice. Se purificó el material bruto mediante cromatografía de resolución rápida, usando acetona al 10% en hexanos como eluyente, proporcionando 0,86 g (el 52% sobre dos etapas) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (1, 1H, J = 2,7 Hz), 7,74 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, 3,4 Hz), 7,42 (dt, 1H, J = 8,4 Hz, 3,4 Hz), 4,11 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 3,92 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 3,41-3,23 (m, 1H), 3,24-3,11 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,75-1,61 (m, 2H), 1,59-1,46 (m, 2H), 0,91-0,79 (m, 6H). R_f = 0,70 en acetona al 50% en hexanos.

Etapa D

Ácido 3-(4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-butoxi}-2-metil-fenil)-propiónico

35

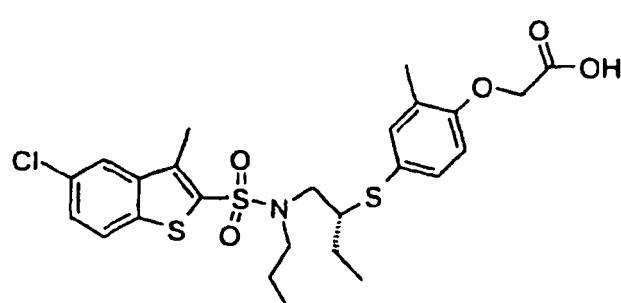
Se trató una disolución de éster etílico del ácido 3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propiónico (0,060 g, 0,31 mmoles) y (1-bromometil-propil)-propil-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (0,149 g, 0,34 mmoles) en dimetilformamida (2 ml) con carbonato de cesio (0,151 g, 0,46 mmoles) y se calentó a 50°C bajo N_2 durante 10 h. Se diluyó la suspensión resultante con acetato de etilo y se lavó con HCl 1 N, agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se sometió a refluxo una disolución de éster etílico del ácido 3-(4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-butoxi}-2-metil-fenil)-propiónico bruto y NaOH 5 N (1 ml) en etanol (4 ml) bajo nitrógeno durante 1 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con HCl 1 N, se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó a través de un cartucho ChemElut de Varian, se concentró a vacío y se purificó mediante CL-EM proporcionando el compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 7,43 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, 2,1 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,38 (dd, 1H, J = 8,2 Hz, 2,5 Hz), 6,16 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 4,08 (p, 1H, J = 5,6 Hz), 3,95-3,86 (m, 2H), 3,45-3,19 (m, 2H), 2,82 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,65 (s, 3H), 2,55 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,11 (s, 3H), 1,82-1,60 (m, 4H), 0,94 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7,4 Hz). EMAR (ES $^+$) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{S}_2\text{Cl}$ 538,1489, hallada 538,1477.

50 Ejemplo 20

Ácido [4-(1-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-metil)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxy]-acético

55

60

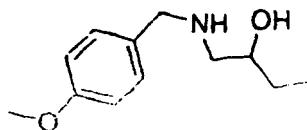


65

Etapa A

1-(4-Metoxi-bencilamino)-butan-2-ol

5



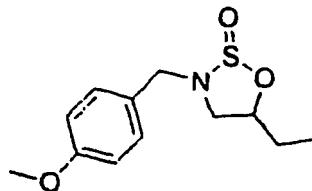
10

Se añadió 1-amino-2-butanol (15,0 ml, 0,157 moles) a una suspensión a 0°C de p-anisaldehído (21,0 ml, 0,172 moles) y sulfato de sodio (26,68 g, 0,188 moles) en CH_2Cl_2 seco (150 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una hora, se filtró y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con etanol secado en tamiz molecular de 4°A (100 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió borohidruro de sodio (5,92 g, 0,157 moles) a la disolución en dos porciones y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante dos horas. Se concentró la mezcla resultante a vacío, después se repartió entre CH_2Cl_2 y NaOH 1 N. Se acidificó la fase orgánica hasta pH 10 con HCl 1 N, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío dando un rendimiento >99% de 1-(4-metoxi-bencilamino)-butan-2-ol. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,85 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 3,78s, 3H), 3,72, 3,68 (ABq, 2H, J = 12,4 Hz) 3,56-3,50 (m, 1H), 2,71 (dd, 1H, J = 12,3 Hz, 2,8 Hz), 2,49 (dd, 1H, J = 12,3 Hz, 9,6 Hz), 1,46-1,38 (m, 2H), 0,92t, 3H, J = 7,4 Hz). EM [E1+] 210 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa B

2-Óxido de 5-etil-3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,3]oxatiazolidina

30



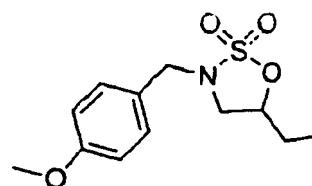
35

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (21,1 ml, 0,29 moles) a una disolución a -78°C de 1-(4-metoxi-bencilamino)-butan-2-ol (32,75 g, 0,16 moles) y trietilamina (81,8 ml, 0,59 moles) en CH_2CH_2 seco. Se agitó la mezcla resultante a -78°C durante 40 minutos, después se calentó hasta 0°C durante cinco horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía de resolución rápida, usando acetona al 11% en hexanos como eluyente y dio 15,35 g (39%) de 2-óxido de 5-etil-3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,3]oxatiazolidina. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,28 (dd, 2H, J = 8,5 Hz, 4,5 Hz), 6,87 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 5,02-4,96 (m, 1H), 4,54-4,47 (m, 1H), 4,24, 4,22 (ABq, 2H, J = 5,9 Hz isómero 1), 3,91, 3,79 (ABq, 2H, J = 13,3 Hz isómero 2), 3,7 (s, 3H), 3,41, 3,39 (ABq, 1H, J = 6,1 Hz isómero 1) 3,29, 3,27 (ABq, 1H, J = 6,7 Hz isómero 2) 3,12, 3,10 (ABq, 1H, J = 9,6 Hz isómero 1) 2,92, 2,90 (ABq, 1H, J = 9,6 Hz isómero 2), 1,98-1,77 (m, 2H isómero 1), 1,76-1,57 (m, 2H isómero 2), 1,001, 3H, J = 7,5 Hz, 0,94t, 3H, J = 7,5 Hz. R_f = 0,31 en acetona al 33% en hexanos.

Etapa C

2,2-Dióxido de 5-etil-3-(4-metil-bencil)-[1,2,3]oxatiazolidina

55



60

Se añadió cloruro de rutenio (III) (0,27 g, 1,32 mmoles) a una disolución bifásica de 2-óxido de 5-etil-3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,3]oxatiazolidina (15,35 g, 60,1 mmoles), peryodato de sodio (25,7 g, 0,12 moles), CCl_4 (150 ml), CH_3CN (150 ml) y agua (180 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante tres horas y después se filtró a través de un lecho de Celite. Se diluyó el filtrado con CH_2Cl_2 y se lavó con disolución de tiosulfato de sodio y agua. Se purificó el residuo mediante cromatografía de resolución rápida, usando acetona al 11% en hexanos como eluyente y dio 14,33 g (88%) de 2,2-dióxido de 5-etil-3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,3]oxatiazolidina. Se resolvió este material usando HPLC quiral (Chiraldak OJ 4,6 x 150 mm, alcohol/heptano 30/70, 0,6 ml/min, ajuste de UV a 240 nm) dando enantiómeros: isómero 1, (>98% de ee, R) e isómero 2, (>98% de ee, S). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)

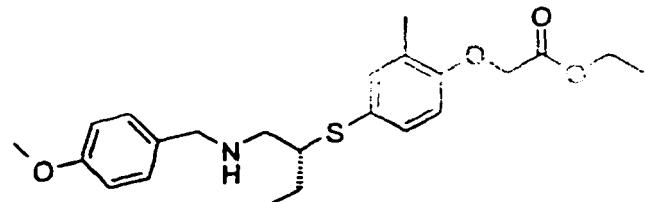
ES 2 297 382 T3

δ 7,27 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,88 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,69-4,62 (m, 1H), 4,23, 4,03 (ABq, 2H, J = 13,4 Hz), 3,80s, 3H), 3,35 (dd, 1H, J = 9,5 Hz, 6,2 Hz) 3,03 (dd, 1H, J = 9,5 Hz, 8,2 Hz) 1,92-1,81 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 0,98t, 3H, J = 7,5 Hz). R_f = 0,31 en acetona al 33% en hexanos.

5 Etapa D

Éster etílico del ácido (4-{1-[(4-metoxi-bencilamino)-metil]-propilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

10



15

20

Se trató una disolución a 0°C de éster etílico del ácido (4-mercaptop-2-metil-fenoxy)-acético (6,66 g, 29,43 mmoles) en dimetilformamida (10 ml) con hidruro de sodio (1,18 g, 29,43 mmoles). Se purgó la suspensión con N_2 con agitación durante 15 minutos a 0°C. Se añadió 2,2-dióxido de 5-etil-3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,3]oxatiazolidina (5,32 g, 19,62 mmoles) en dimetilformamida (10 ml) y se calentó la mezcla resultante a 50°C durante 4 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se diluyó con dietil éter y se agitó con HCl 1 N. Tras 8 h, se basificó la mezcla hasta pH 7 con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se trató con ácido trifluoroacético (4,4 ml, 58,86 mmoles) y se concentró a vacío proporcionando 15,6 g (84%) del compuesto del título como sal de TFA. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,20 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 6,87-6,84 (m, 1H), 6,85 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,43 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,55 (s, 2H), 4,20 (p, 2H, J = 7,0 Hz), 4,20-4,06 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,09-3,02 (m, 2H), 2,86-2,74 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,42 (p, 2H, J = 7,0 Hz), 1,22 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 0,95 (t, 3H, J = 7,0 Hz). EM [E1+] 418 (M+H)⁺.

25

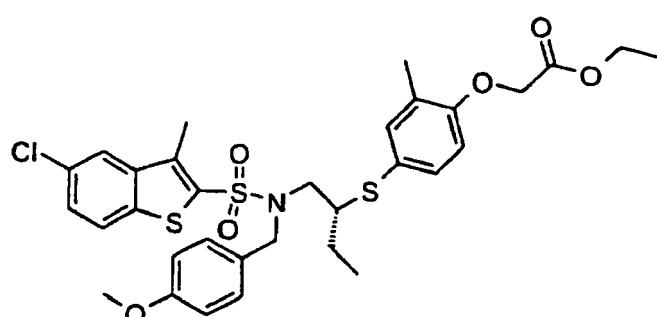
30

Etapa E

35

Éster etílico del ácido (4-{1-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilamino)-metil]-propilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

40



45

50

55

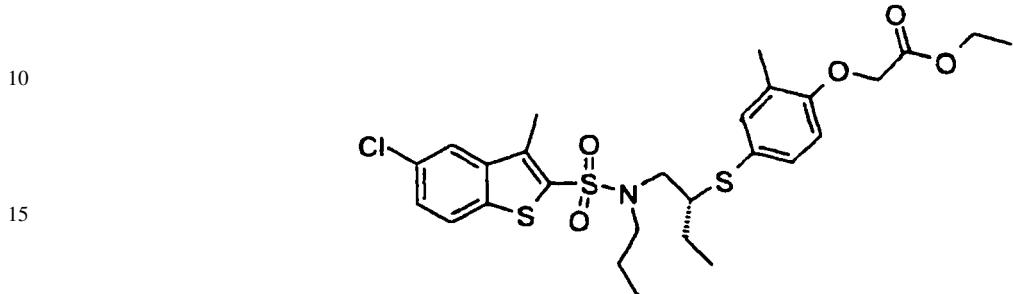
60

Se trató una disolución a 0°C de éster etílico del ácido (4-{1-[(4-metoxi-bencilamino)-metil]-propilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético (9,43 g, 15,97 mmoles) en diclorometano (200 ml) con trietilamina (21,2 ml, 151,76 mmoles). Se añadió cloruro de sulfonilo (6,93 g, 24,6 mmoles) de una vez como un sólido y se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente durante 1,5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y se lavó con HCl 1 N. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía de resolución rápida, usando acetona al 11% en hexanos, proporcionando 4,76 g (45%) del compuesto del título. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (d, 2H, J = 1,7 Hz), 7,75 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,44 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, 1,7 Hz), 7,22 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, 2,1 Hz), 7,18-7,15 (m, 1H), 7,03 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,62 (s, 2H), 4,86,4,08 (ABq, 2H, J = 14,6 Hz), 4,27, 4,23 (ABq, 2H, J = 6,9 Hz), 3,77 (s, 3H), 3,45, 3,43 (ABq, 1 N, J = 10,4 Hz), 3,17, 3,13 (ABq, 1H, J = 5,0 Hz), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,39 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 1,28 (td, 3H, J = 7,3 Hz, 2,3 Hz), 0,86 (t, 3H, J = 7,3 Hz). R_f = 0,32 en acetona al 33% en hexanos.

65

Etapa F

5 *Éster etílico del ácido [4-(1-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-metil]-propilsulfanil)-2-metil-fenoxy]-acético*



20 Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (70 ml, 1 mmol) a una disolución de éster etílico del ácido (4-{1-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilamino)-metil]-propilsulfanil}-2-metil-fenoxy) y trietilsilano (23 ml, 144 mmoles). Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró a vacío. Se diluyó el residuo de reacción con dietil éter y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y agua. Se secó la 25 fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. $R_f = 0,27$ en acetona al 33% en hexanos.

30 Se añadió 1-yodopropano (2,1 ml, 21,5 mmoles) a una suspensión de éster etílico del ácido (4-{1-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilamino)-metil]-propilsulfanil}-2-metil-fenoxy) bruto y carbonato de cesio (7,03 g, 21,8 mmoles) en dimetilformamida (100 ml). Se calentó la mezcla resultante hasta 50°C durante 2 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con dietil éter. Se lavó la fase orgánica con HCl 1 N, agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto mediante trituración, usando acetona y hexanos, proporcionando 2,16 g (53%) del compuesto del título. $R_f = 0,34$ en acetona al 33% en hexanos. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 7,73 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,44 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,2$ Hz), 7,22 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz), 7,18 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,9$ Hz), 6,59 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 4,62 (s, 2H), 4,26 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,38 (dd, 1H, $J = 14,4$ Hz, 9,4 Hz), 3,24 (dd, 1H, $J = 4,4$ Hz, 5,8 Hz), 3,20-3,06 (m, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,52-1,35 (m, 3H), 1,29 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,29 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,09 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 0,81 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

35

40 Etapa G

Ácido [4-(1-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-metil]-propilsulfanil)-2-metil-fenoxy]-acético

45 Se sometió a reflujo una disolución de éster etílico del ácido [4-(1-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-metil]-propilsulfanil)-2-metil-fenoxy]-acético (2,16 g, 3,79 mmoles) y NaOH 5 N (2 ml) en etanol (20 ml) bajo nitrógeno durante 0,5 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con HCl 1 N, se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío proporcionando 2,08 g (99%) del compuesto del título. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, 1,5 Hz), 7,42 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,22 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,61 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 5,29 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 4,68 (s, 2H), 3,39 (dd, 1H, $J = 13,9$ Hz, 8,8 Hz), 3,25 (dd, 1H, $J = 15,4$ Hz, 4,4 Hz), 3,20-3,07 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,53-1,35 (m, 3H), 1,09 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz), 0,81 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz). EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para $C_{25}H_{31}NO_5S_3Cl$ 556,1053, hallada 556,1038.

55

60

65

Ejemplo 21

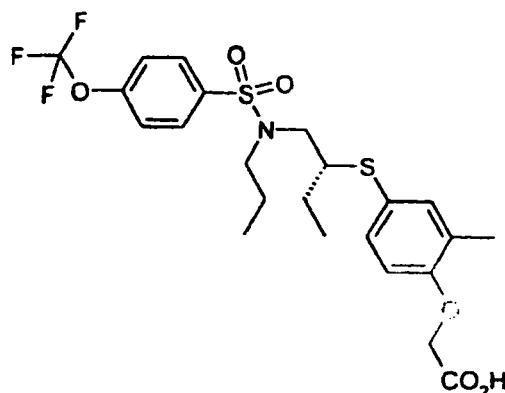
Ácido (R)-[2-metil-4-(1-{{[propil-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-amino]-metil}-propilsulfanil)-fenoxi]-acético

5

10

15

20



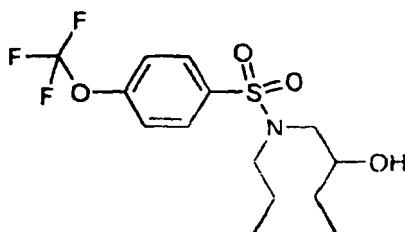
Etapa A

25

N-(2-hidroxi-butil)-*N*-propil-4-trifluorometoxi-bencensulfonamida

30

35



40

Se trató una disolución a 0°C de 1-amino-2-butanol (3,57 g, 40,0 mmoles) y trietilamina (7,38 g, 72,9 mmoles) en CH_2Cl_2 (100 ml) con cloruro de 4-(trifluorometoxi)bencensulfonilo (9,50 g, 36,5 mmoles) y se calentó la reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora bajo N_2 . Se extinguíó la reacción con HCl 1 N (75 ml) y se diluyó con más CH_2Cl_2 y se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 11,86 g (100%) de *N*-(2-hidroxi-butil)-4-trifluorometoxi-bencensulfonamida bruta que se utilizó sin purificación.

45

50

Se trató una disolución de *N*-(2-hidroxi-butil)-4-trifluorometoxi-bencensulfonamida (11,86 g, supongamos 36,5 mmoles) y yodopropano (8,05 g, 47,4 mmoles) en DMF (90 ml) con carbonato de cesio (15,44 g, 47,4 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 17 horas bajo N_2 . Se filtró la mezcla de reacción usando Et_2O para aclarar los sólidos y se acidificó el filtrado con HCl 1 N (100 ml). Se diluyó el filtrado con más Et_2O y después se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto que se absorbió sobre gel de sílice y después se purificó en columna usando hexanos/acetona 5/1 proporcionando 11,25 g (87%). $R_f = 0,40$ (hexanos/acetona 1/1). EM (ES⁺) m/z masa calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{F}_3\text{NS}$ 355, hallada 356 ($M + 1$, 100%).

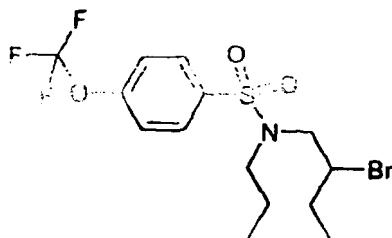
Etapa B

55

N-(2-Bromo-butil)-*N*-propil-4-trifluorometoxi-bencensulfonamida

60

65



ES 2 297 382 T3

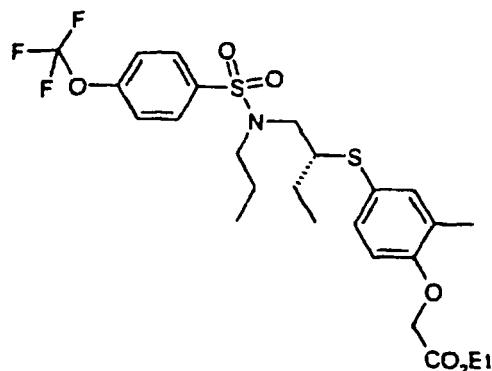
Se trató una disolución de N-(2-hidroxi-butil)-N-propil-4-trifluorometoxi-bencensulfonamida (11,23 g, 31,6 mmoles) en CH_2Cl_2 (100 ml) con tetrabromuro de carbono (15,72, 47,4 mmoles) y después trifenilfosfina (12,43 g, 47,4 mmoles). Se agitó la reacción a temperatura ambiente bajo N_2 hasta que se completó la reacción mediante CCF (hexanos/acetona 2/1). Se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto que se tritó en Et_2O y se filtró 5 eliminando la mayor parte del óxido de trifenilfosfina. Se eliminó el disolvente a vacío dando producto bruto que se absorbió sobre gel de sílice y después se purificó en columna usando hexanos/acetona 10/1 proporcionando 12,3 g (90%). $R_f = 0,41$ (hexanos/acetona 2/1).

Etapa C

10

Éster etílico del ácido (R)-[2-metil-4-(1-[[propil-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-amino]-metil]-propilsulfanil)-fenoxi]-acético

15



20

25

30 Se purgó una disolución de éster etílico del ácido (4-mercaptop-2-metil-fenoxi)-acético purificado en columna (1,50 g, 6,62 mmoles) en DMF seca (30 ml) con N_2 y después se añadió K_2CO_3 de 325 de malla (1,37 g, 9,91 mmoles) y se purgó la mezcla resultante con N_2 durante 5 minutos más. Se añadió gota a gota una disolución de (S)-N-(2-bromo-butil)-N-propil-4-trifluorometoxi-bencensulfonamida (3,45 g, 8,25 mmoles) en DMF (15 ml) a la reacción, que se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente bajo N_2 . Se acidificó la reacción con HCl 1 N (20 ml), se diluyó 35 con Et_2O y después se extrajo dos veces con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto que se absorbió sobre gel de sílice y después se purificó en columna usando hexanos/EtOAc 8/1 proporcionando 3,1 g (73%) de mezcla racémica. Se resolvió este material usando HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD 8 x 34 cm, heptano/EtOH 95/5, 375 ml/min, ajuste de UV a 230 nm) dando enantiómeros (isómero 1, 99,3% de ee, R; e isómero 2, 97,1% de ee, S). R_f isómero 1/isómero 2 = 0,42 (hexanos/acetona 2/1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EM (ES $^+$) m/z masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{F}_3\text{NS}_2$ 563, hallada 564 ($\text{M} + 1$, 100%).

40

Etapa D

45

Ácido (R)-[2-metil-4-(1-[[propil-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-amino]-metil]-propilsulfanil)-fenoxi]-acético

50

Se trató una disolución de éster etílico del ácido (R)-[2-metil-4-(1-[[propil-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-amino]-metil]-propilsulfanil)-fenoxi]-acético (1,40 g, 2,48 mmoles) en EtOH (40 ml) con NaOH 5 N (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente hasta que la saponificación fue completa. Se eliminó el disolvente a vacío dando un residuo que se acidificó con HCl 1 N y después se diluyó con EtOAc y se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 1,31 g (98%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 ; EMAR (ES $^+$) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{F}_3\text{NS}_2\text{Na}$ 558,1200, hallada 558.) 208.

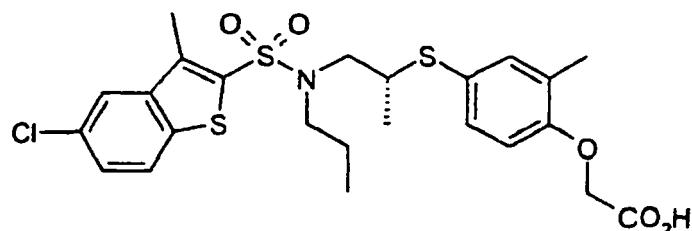
Ejemplo 22

55

Ácido (R)-(4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-ethylsulfanil}-2-metil-fenoxi)-acético

60

65



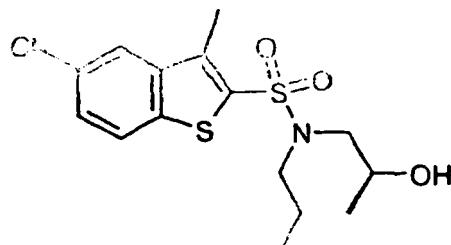
Etapa A

(2-Hidroxi-propil)-propilamida del ácido (S)-5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico

5

10

15



Se trató una disolución a 0°C de (S)-(+)-1-amino-2-propanol (1,76 g, 23,4 mmoles) y trietilamina (4,32 g, 42,7 mmoles) en CH_2Cl_2 (100 ml) con cloruro de 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo (6,0 g, 21,3 mmoles) y se calentó la reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora bajo N_2 . Se extinguíó la reacción con HCl 1 N (50 ml), se diluyó con más CH_2Cl_2 y se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 6,86 g (100%) de (2-hidroxipropil)-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico bruta que se utilizó sin purificación.

20 Se trató una disolución de (2-hidroxipropil)-amida del ácido (S)-5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (6,86 g, supongamos 21,3 mmoles) y yodopropano (4,72 g, 27,8 mmoles) en DMF (90 ml) con carbonato de cesio (9,04 g, 27,7 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 17 horas bajo N_2 . Se filtró la mezcla de reacción usando Et_2O para aclarar los sólidos y se acidificó el filtrado con HCl 1 N (50 ml). Se diluyó el filtrado con más Et_2O y después se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto que se absorbió sobre gel de sílice y después se purificó en columna usando hexanos/acetona 5/1 proporcionando 7,10 g (92%). $R_f = 0,44$ (hexanos/acetona 1/1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EM (ES^+) m/z masa calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{NS}_2\text{Cl}$ 361, hallada 362 y 364 ($M + 1$ y $M + 3$, 100%).

35

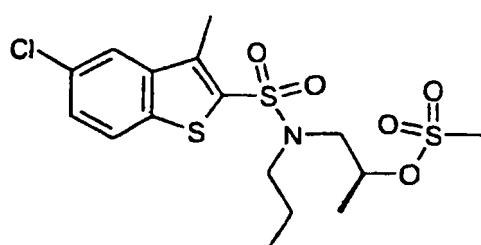
Etapa B

Éster 2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etílico del ácido (S)-metansulfónico

40

45

50



55

Se trató una disolución a 0°C de (2-hidroxipropil)-propilamida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (7,10 g, 19,6 mmoles) y trietilamina (3,0 g, 29,6 mmoles) en CH_2Cl_2 (100 ml) con cloruro de metansulfonilo (2,69 g, 23,5 mmoles) y se agitó la reacción durante 2 horas a 0°C bajo N_2 . Se extinguíó la reacción con HCl 1 N (40 ml) y se diluyó con más CH_2Cl_2 y se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 9,27 g (100%) que se utilizaron sin purificación. $R_f = 0,44$ (hexanos/acetona 1/1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EM (ES^+) m/z masa calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{NS}_3\text{Cl}$ 439, hallada 440 y 442 ($M + 1$ y $M + 3$, 100%).

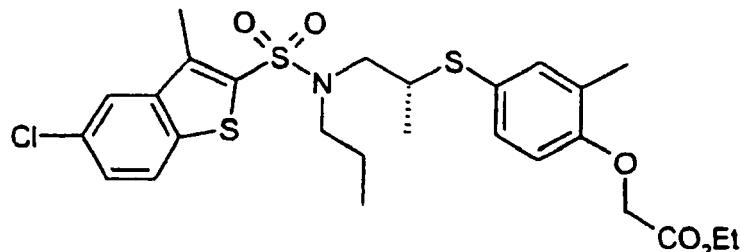
60

65

Etapa C

5 *Éster etílico del ácido (R)-(4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etilsulfanil}-2-metil-fenoxi)-acético*

10



15

20 Se purgó una disolución de éster etílico del ácido (4-mercaptop-2-metil-fenoxi)-acético purificado en columna (0,205 g, 0,906 mmoles) en DMF seca (40 ml) con N₂ y después se añadió K₂CO₃ de 325 de malla (0,188 g, 1,36 mmoles) y se purgó la mezcla resultante con N₂ durante 5 minutos más. Se añadió gota a gota una disolución de éster 2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etílico del ácido (S)-metansulfónico (0,478 g, 1,09 mmoles) en DMF (2 ml) a la reacción, que se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente bajo N₂. Se acidificó la reacción con HCl 1 N (20 ml), se diluyó con Et₂O y después se extrajo dos veces con agua. Se secó (Na₂SO₄) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto que se absorbió sobre gel de sílice y después se purificó en columna usando hexanos/EtOAc 6/1 proporcionando 0,284 g (55%). R_f = 0,38 (hexanos/EtOAc 2/1). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃); EM (ES⁺) m/z masa calculada para C₂₆H₃₂O₅NCIS₂ 569, hallada 570 y 572 (M + 1 y M + 3, 100%).

Etapa D

30

Ácido (R)-(4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etilsulfanil}-2-metil-fenoxi)-acético

35

35 Se trató una disolución de éster etílico del ácido (R)-(4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etilsulfanil}-2-metil-fenoxi)-acético (0,284 g, 0,498 mmoles) en EtOH (10 ml) con NaOH 5 N (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente hasta que la saponificación fue completa. Se eliminó el disolvente a vacío dando un residuo que se acidificó con HCl 1 N y después se diluyó con EtOAc y se extrajo con agua. Se secó (Na₂SO₄) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,281 g (100%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃); EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para C₂₄H₂₈O₅NCIS₂ 541, hallada 542 y 544 (M + 1 y M + 3, 100%).

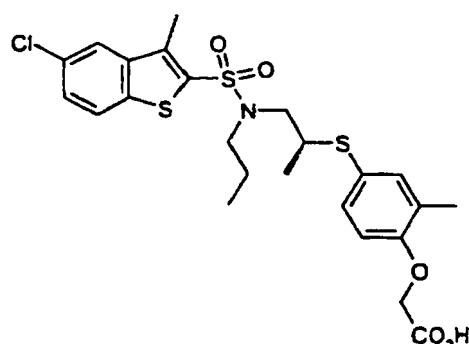
40

Ejemplo 23

45

Ácido (R) y (S)-(4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etilsulfanil}-2-metilfenoxi)-acético

50



55

60

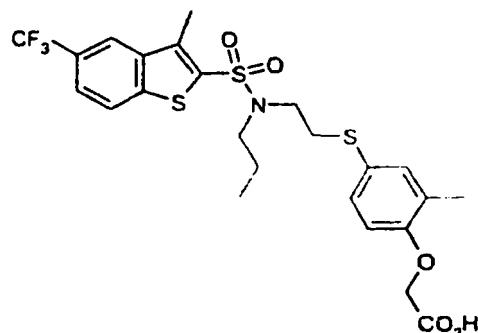
65

Se preparó éster etílico del ácido (4-{2-[5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etilsulfanil}-2-metil-fenoxi)-acético racémico según lo descrito en el ejemplo 22 y después se resolvió usando HPLC quiral preparativa (Chiralcel OD 8 x 34 cm, heptano/IPA 90/10, 370 ml/min, ajuste de UV a 250 nm) dando enantiómeros (0,155 g, isómero 1, 100% de ee, R; y 0,176 g, isómero 2, 100% de ee, S). Se saponificaron estos ésteres según lo descrito en el ejemplo 22, etapa D proporcionando 0,136 g (93%, enantiómero 1) y 0,153 g (92%, enantiómero 2). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃); EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para C₂₄H₂₈O₅NCIS₃Na 564,0716, hallada 564,0718.

Ejemplo 24

Ácido (2-metil-4-{2-[(3-metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-fenoxy)-acético

5



10

15

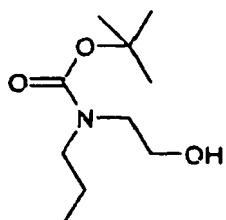
20

Etapa A

Éster terc-butílico del ácido (2-hidroxi-etyl)-propil-carbámico

25

30



35 Se trató gota a gota una disolución a 0°C de 2-propilamino-etanol (3,00 g, 29,1 mmoles) y trietilamina (3,09 g, 30,5 mmoles) en THF seco (60 ml) con una disolución de carbonato de di-terc-butilo (6,66 g, 30,5 mmoles) en THF (10 ml). Se agitó la reacción y se calentó hasta la temperatura ambiente durante 1,5 horas bajo N₂. Se diluyó la reacción con EtOAc y se extrajo con agua. Se secó (Na₂SO₄) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 6,11 g (100%) de producto bruto que se utilizó sin purificación. R_f = 0,46 (hexanos/acetona 1/1, tinción con CAM). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,75-3,71 (m, 2H), 3,41-3,37 (m, 2H), 3,18 (t a, 2H, J = 6,85 Hz), 1,59-1,50 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 0,875 (t, 3H, J = 7,33 Hz).

40

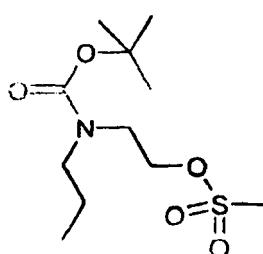
Etapa B

45

Éster 2-(terc-butoxicarbonil-propil-amino)-etílico del ácido metansulfónico

50

55



60 Se trató una disolución a 0°C de éster terc-butílico del ácido (2-hidroxi-etyl)-propil-carbámico (3,0 g, 14,8 mmoles) y trietilamina (2,40 g, 23,7 mmoles) en CH₂Cl₂ (30 ml) con cloruro de metansulfonilo (2,22 g, 19,4 mmoles) y se agitó la reacción durante 1,5 horas a 0°C bajo N₂. Se extinguíó la reacción con HCl 1 N (40 ml) y se diluyó con más CH₂Cl₂ y se extrajo con agua. Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 4,11 g (99%) que se utilizaron sin purificación. R_f = 0,58 (hexanos/acetona 1/1, tinción con CAM). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,34-3,30 (m, 2H), 3,57-3,49 (m, 2H), 3,24-3,13 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,72-1,51 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,875 (t, 3H, J = 7,58 Hz).

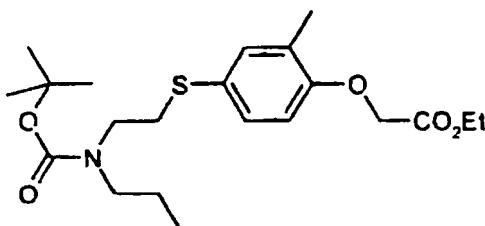
65

Etapa C

Éster etílico del ácido ({4-[2-(terc-butoxicarbonil-propil-amino)-etilsulfanil]-2-metil-fenoxy}-acético

5

10



15

Se purgó una disolución de éster etílico del ácido (4-mercaptop-2-metil-fenoxy)-acético bruto (3,95 g, 17,5 mmoles) en DMF seca (35 ml) con N₂ y después se añadió Cs₂CO₃ (7,12 g, 2L9 mmoles) y se purgó la mezcla resultante con N₂ durante 5 minutos más. Se añadió gota a gota una disolución de éster 2-(terc-butoxicarbonil-propil-amino)-etílico del ácido metansulfónico (4,10 g, 14,6 mmoles) en DMF (5 ml) a la reacción y se calentó hasta 50°C y se agitó durante 17 horas bajo N₂. Se enfrió la reacción y se filtró usando Et₂O para aclarar los sólidos. Se acidificó el filtrado con HCl 1 N (15 ml), se diluyó con Et₂O y después se extrajo dos veces con agua. Se secó (Na₂SO₄) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto que se absorbió sobre gel de sílice y después se purificó en columna usando hexanos/acetona 6/1 proporcionando 3,25 g (54%). R_f = 0,33 (hexanos/acetona 2/1).

20

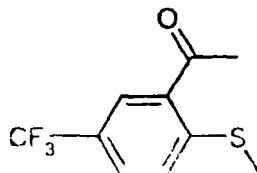
Etapa D

1-(2-Metilsulfanil-5-trifluorometil-fenil)-etanona

25

30

35



40

Se trató una disolución de 2-fluoro-5-trifluorometilacetofenona (3,0 g, 14,5 mmoles) en DMF seca (20 ml) con tiometóxido de sodio (1,22 g, 17,4 mmoles) y se agitó la reacción durante 2 horas a temperatura ambiente bajo N₂.

Se extinguió la reacción con HCl 1 N (10 ml), se diluyó con Et₂O y después se extrajo dos veces con agua. Se secó (Na₂SO₄) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto que se absorbió sobre gel de sílice y después se purificó en columna usando hexanos/acetona 5/1 proporcionando 2,88 g (85%). R_f = 0,57 (hexanos/acetona 1/1). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 8,31 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 8,80 Hz), 2,68 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

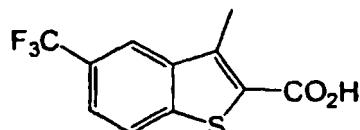
45

Etapa E

50

Ácido 3-metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-carboxílico

55



60

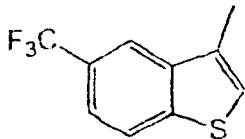
Se calentó una mezcla de 1-(2-metilsulfanil-5-trifluorometil-fenil)-etanona (2,06 g, 8,79 mmoles) y ácido bromoacético (7,33 g, 52,8 mmoles) en ácido acético (20 ml) hasta refluo y se agitó durante 20 horas bajo N₂. Se enfrió la reacción y se añadió agua para formar una suspensión espesada. Se filtró la suspensión espesada y se aclararon los sólidos con agua proporcionando 1,59 g (69%) del compuesto del título tras secar en un horno a vacío a 45°C. R_f = 0,18 (hexanos/acetona 1/1). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃). EM (ES⁻) m/z masa calculada para C₁₁H₁₀O₂SF₃ 260, hallada 259 (M - 1, 100%).

65

Etapa F

3-Metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofeno

5



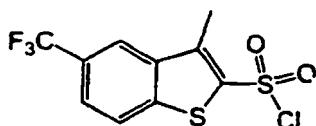
10

Se puso una mezcla de ácido 3-metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0,80 g, 3,07 mmoles) y polvo de cobre (0,164 g, 2,58 mmoles) en quinolina (14 ml) en un baño de aceite a 200°C y se agitó durante 20 minutos bajo N₂. Se enfrió la reacción, se diluyó con CH₂Cl₂ y se filtró a través de Hyflo. Se extrajo el filtrado dos veces con HCl 1 N (100 ml) y después con agua. Se secó (Na₂SO₄) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto que se purificó en columna usando hexanos al 100% proporcionando 0,575 g (86%). R_f = 0,62 (hexanos/acetona 2/1). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃).

20 Etapa G

Cloruro de 3-metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonilo

25

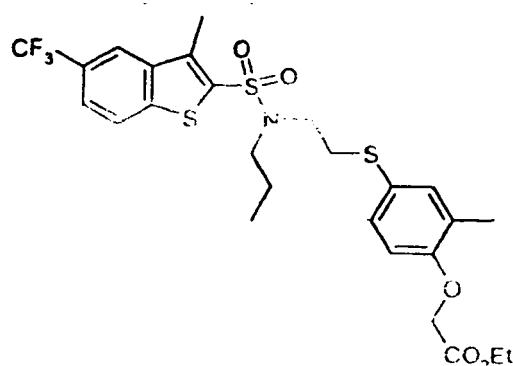


30 Se trató gota a gota a 0°C de 3-metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofeno (0,558 g, 2,58 mmoles) en CH₂Cl₂ (4 ml) con ácido clorosulfónico (0,894 g, 7,67 mmoles) en CH₂Cl₂ (4 ml). Se calentó la reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas bajo N₂. Se vertió la reacción sobre agua con hielo y se extrajo la mezcla con Et₂O. Volvió a extraerse la fase acuosa con CH₂Cl₂ y se secaron (Na₂SO₄) las fases orgánicas combinadas y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,22 g (27%) como un sólido gris que se utilizó sin purificación. R_f = 0,46 (hexanos/acetona 2/1).

Etapa H

40 *Éster etílico del ácido (2-metil-4-{2-[(3-metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonilo)-propil-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético*

45



50

55

50 Se trató una disolución a 0°C de éster etílico del ácido ({4-[2-(terc-butoxicarbonil-propil-amino)-etilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (0,11 g, 0,266 mmoles) y dimetiletilsilano (0,071 g, 0,805 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (3 ml) con ácido trifluoroacético (0,5 ml) y se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas bajo N₂. Se eliminó el disolvente a vacío proporcionando la sal de ácido trifluoroacético del éster etílico del ácido [2-metil-4-(2-propilamino-etilsulfanil)-fenoxi]-acético, con la que se continuó sin purificación.

65 Volvió a disolverse la sal de TFA del éster etílico del ácido [2-metil-4-(2-propilamino-etilsulfanil)-fenoxi]-acético en CH₂Cl₂ (5 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota trietilamina (0,162 g, 1,60 mmoles) a la reacción y después se añadió una disolución de cloruro de 3-metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonilo (0,084 g, 0,266 mmoles) en CH₂Cl₂ (3 ml). Se calentó la reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora bajo N₂. Se

acidificó la reacción con HCl 1 N (10 ml), se diluyó con CH_2Cl_2 y después se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto que se absorbió sobre gel de sílice y después se purificó en columna usando hexanos/acetona 6/1 proporcionando 0,113 g (72%). $R_f = 0,18$ (hexanos/acetona 2/1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EM (ES $^+$) m/z masa calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{NS}_3\text{F}_3$ 589, hallada 590 ($M + 1$, 100%).

5

Etapa I

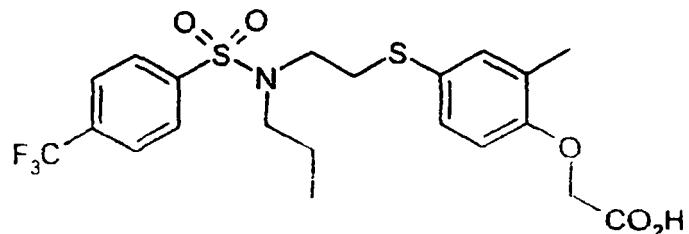
10 *Ácido (2-metil-4-(2-[(3-metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil)-fenoxi)-acético*

15 Se trató una disolución a 0°C de éster etílico del ácido (2-metil-4-(2-[(3-metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil)-fenoxi)-acético (0,113 g, 0,192 mmoles) en THF (6 ml) con LiOH 1 N (0,57 ml) y se agitó a temperatura ambiente hasta que la saponificación fue completa. Se acidificó la mezcla con HCl 1 N y después se diluyó con EtOAc y se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,079 g (73%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EM (ES $^+$) m/z masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{NS}_3\text{F}_3$ 561, hallada 562 ($M + 1$, 100%).

20 Ejemplo 25

Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(4-trifluorometil-bencensulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético

25

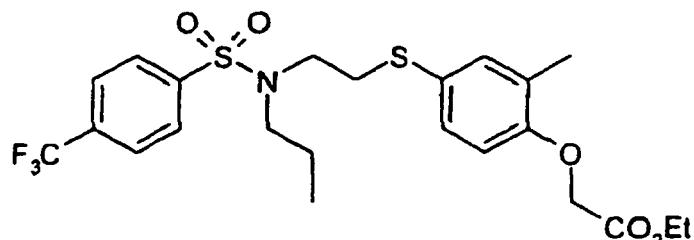


30

Etapa A

40 *Éster etílico del ácido ((2-metil-4-{2-[propil-(4-trifluorometilbencensulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético*

45



50

55 Se utilizó el procedimiento del ejemplo 24, etapa H con cloruro de 4-trifluorometil-bencensulfonilo proporcionando 0,132 g (80%). $R_f = 0,34$ (hexanos/acetona 2/1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EM (ES $^+$) m/z masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{NS}_2\text{F}_3$ 519, hallada 520 ($M + 1$, 100%).

55

Etapa B

60 *Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(4-trifluorometil-bencensulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético*

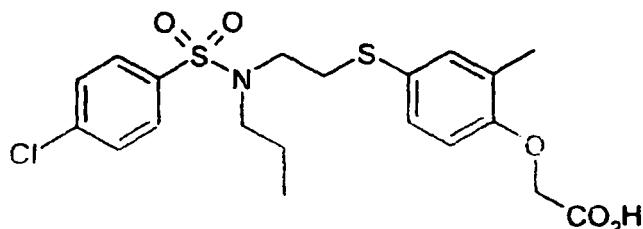
65

65 Se utilizó el procedimiento del ejemplo 24, etapa 1 con éster etílico del ácido ((2-metil-4-{2-[propil-(4-trifluorometilbencensulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético proporcionando 0,094 g (76%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EMAR (ES $^+$) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{NS}_2\text{F}_3\text{Na}$ 514,0946, hallada 514,0928.

Ejemplo 26

Ácido ((4-{2-[{(4-cloro-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

5



15

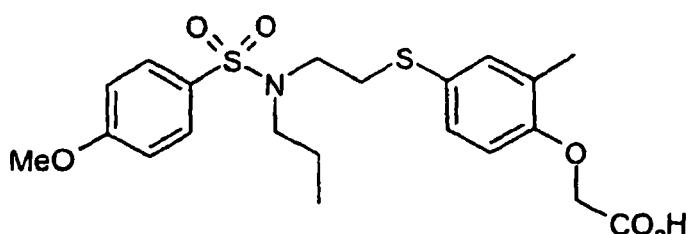
Se utilizó el procedimiento del ejemplo 25 con cloruro de 4-cloro-bencensulfonilo proporcionando 0,80 g (89%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EMAR (ES^+) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{NS}_2$ ClNa 480,0682, hallada 480,0683.

20

Ejemplo 27

Ácido (4-{2-[{(4-metoxi-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

25



35

Se utilizó el procedimiento del ejemplo 25 con cloruro de 4-metoxi-bencensulfonilo proporcionando 0,105 g de ácido que se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando 0,027 g (22%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EM (ES^+) m/z masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{NS}_2$ 453, hallada 454 ($M + 1$, 100%).

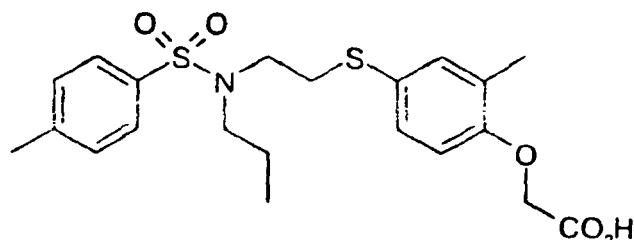
40

Ejemplo 28

Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(toluen-4-sulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxy)-acético

45

50



55

60

Se utilizó el procedimiento del ejemplo 25 con cloruro de 4-metil-bencensulfonilo proporcionando 0,139 g de ácido que se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando 0,040 g (34%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EM (ES^+) m/z masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{NS}_2$ 437, hallada 438 ($M + 1$, 100%).

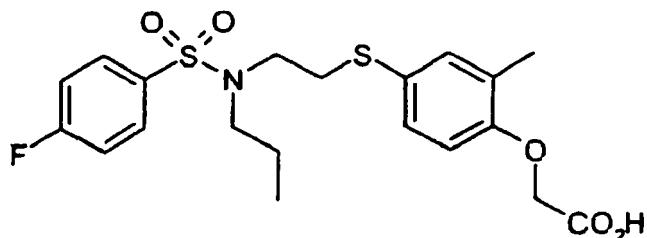
65

Ejemplo 29

Ácido (4-{2-[(4-fluoro-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

5

10



15

Se utilizó el procedimiento del ejemplo 25 con cloruro de 4-fluoro-bencensulfonilo proporcionando 0,146 g de ácido que se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando 0,045 g (38%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EM (ES^+) m/z masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{NS}_2$ 441, hallada 442 ($\text{M} + 1$, 100%).

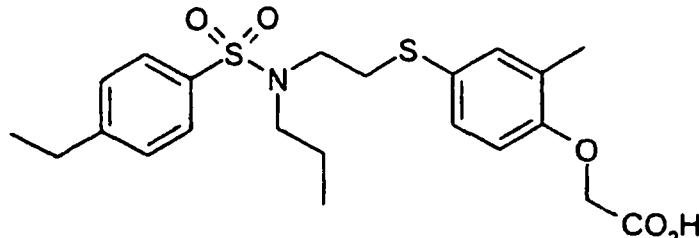
20

Ejemplo 30

Ácido (4-{2-[(4-etil-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

25

30



35

Se utilizó el procedimiento del ejemplo 25 con cloruro de 4-etil-bencensulfonilo proporcionando 0,086 g de ácido que se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando 0,058 g (48%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EM (ES^+) m/z masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{NS}_2$ 452,1565, hallada 452,179.

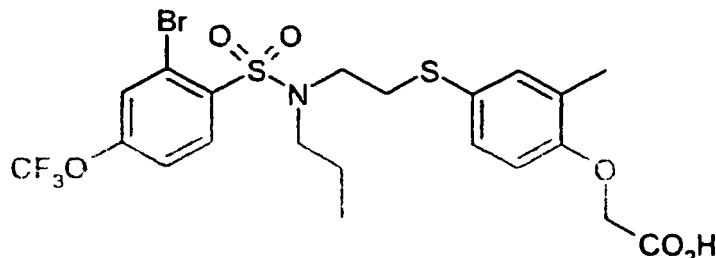
40

Ejemplo 31

Ácido (4-{2-[(2-bromo-4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

45

50



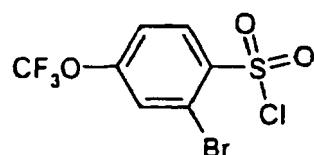
55

Etapa A

Cloruro de 2-bromo-4-trifluorometoxi-bencensulfonilo

60

65

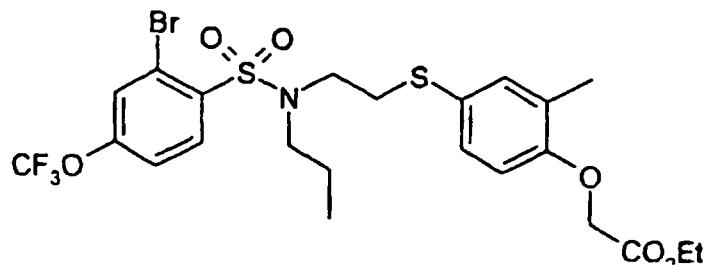


ES 2 297 382 T3

Se enfrió ácido clorosulfónico (8 ml) hasta 0°C y se trató con 1-bromo-3-(trifluorometoxi)benceno (5,0 g, 20,7 mmoles). Se agitó la mezcla resultante durante 10 minutos a 0°C y después se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora bajo N₂. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua con hielo y después se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Se secó (MgSO₄) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 2,69 g (38%) que se 5 utilizaron sin purificación adicional. R_f = 0,53 (hexanos/acetona 2/1).

Etapa B

10 *Éster etílico del ácido (4-{2-[(2-bromo-4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-feno- xi)-acético*



Se utilizó el procedimiento del ejemplo 24, etapa H con cloruro de 2-bromo-4-trifluorometoxi-bencensulfonilo proporcionando 0,65 g (87%) del compuesto del título. R_f = 0,31 (hexanos/acetona 2/1). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃); EM (ES⁺) m/z masa calculada para C₂₃H₂₇O₆NS₂F₃Br 613, hallada 614 y 616 (M + 1 y M + 3, 100%).

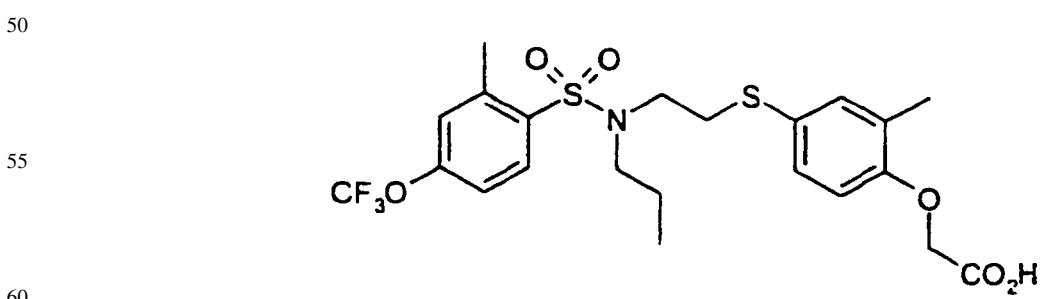
Etapa C

35 *Ácido (4-{2-[(2-bromo-4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxi)-acético*

Se trató una disolución de éster etílico del ácido (4-{2-[(2-bromo-4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxi)-acético (0,056 g, 0,091 mmoles) en EtOH (6 ml) con NaOH 5 N (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminó el disolvente a vacío dando un residuo que se acidificó con HCl 1 N (10 ml), se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua. Se secó (Na₂SO₄) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,072 g de ácido bruto que se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando 40 0,042 g (79%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃); EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para C₂₁H₂₄NO₆S₂F₃Br 586,0181, hallada 586,0164.

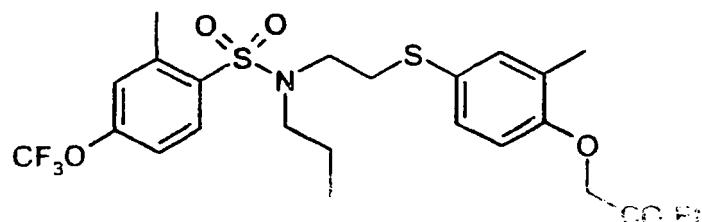
Ejemplo 32

45 *Ácido ((2-metil-4-{2-[(2-metil-4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético*



Etapa A

5 *Éster etílico del ácido (2-metil-4-{2-[(2-metil-4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-fenoxy)-acético*



20 Se combinaron el compuesto de éster etílico del ácido (4-{2-[(2-bromo-4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metilfenoxi-acético (ejemplo 31, etapa B) (0,100 g, 0,163 mmoles), ácido metilborónico (0,029 g, 0,484 mmoles) y fluoruro de cesio (0,087 g, 0,573 mmoles) en 1,4-dioxano (3 ml) y se purgaron con N₂. Se trató la reacción con complejo de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II), CH₂Cl₂ (0,018 g, 0,025 mmoles) y se calentó en un baño de aceite a 80°C durante 2 horas bajo N₂. Se enfrió la reacción y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto que se absorbió sobre gel de sílice y se purificó en columna usando hexanos/acetona 6/1 proporcionando 0,080 g (91%). R_f = 0,22 (hexanos/acetona 2/1). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃); EM (ES⁺) m/z masa calculada para C₂₄H₃₀O₆S₂F₃ 549, hallada 550 (M + 1, 100%).

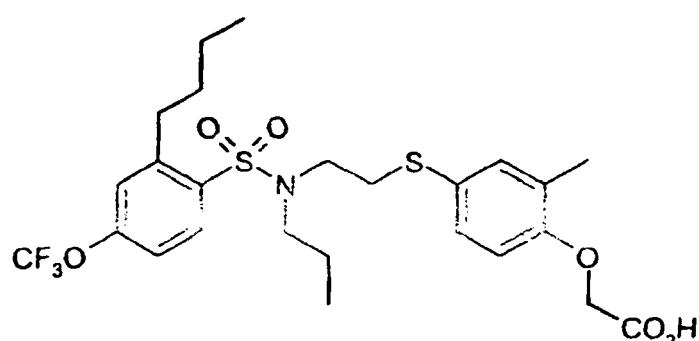
25 Etapa B

30 *Ácido ((2-metil-4-{2-[(2-metil-4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-fenoxy)-acético*

35 Se trató una disolución de éster etílico del ácido (2-metil-4-{2-[(2-metil-4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-fenoxy)-acético (0,080 g, 0,156 mmoles) en EtOH (6 ml) con NaOH 5 N (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminó el disolvente a vacío dando un residuo que se acidificó con HCl 1 N (10 ml) y después se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua. Se secó (Na₂SO₄) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,053 g de ácido bruto que se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando 0,048 g (63%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃); EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para C₂₂H₂₇NO₆S₂F₃ 522,1232, hallada 522,1252.

Ejemplo 33

40 *Ácido (4-{2-[(2-butil-4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético*

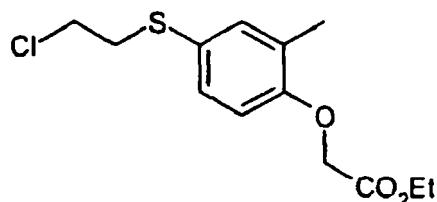


55 Se combinaron el compuesto de éster etílico del ácido (4-{2-[(2-bromo-4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metilfenoxi)-acético (ejemplo 31, etapa B) (0,126 g, 0,205 mmoles), ácido butilborónico (0,063 g, 0,618 mmoles) y fluoruro de cesio (0,109 g, 0,718 mmoles) en 1,4-dioxano (4 ml) y se purgaron con N₂. Se trató la reacción con complejo de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II), CH₂Cl₂ (0,023 g, 0,031 mmoles) y se calentó en un baño de aceite a 80°C durante 4 horas bajo N₂. Se enfrió la reacción y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,172 g (supongamos 0,205 mmoles) de éster etílico del ácido (4-{2-[(2-butil-4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético bruto que se disolvió en EtOH (6 ml) y se trató con NaOH 5 N (0,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminó el disolvente a vacío dando un residuo que se acidificó con HCl 1 N (10 ml) y después se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua. Se secó (Na₂SO₄) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,133 g de ácido bruto que se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando 0,011 g (9%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃); EM (ES⁺) m/z masa calculada para C₂₅H₃₂NO₆S₂F₃ 563, hallada 564 (M + 1, 100%).

Ejemplo 34

Éster etílico del ácido [4-(2-cloro-etilsulfanil)-2-metil-fenoxy]-acético

5



10

15

Se purgó una disolución de éster etílico del ácido (4-mercaptop-2-metil-fenoxy)-acético bruto (1,64 g, 7,25 mmoles) en DMF seca (20 ml) con N₂ y después se añadió K₂CO₃ de malla (1,50 g, 10,9 mmoles) y se purgó la mezcla resultante con N₂ durante 5 minutos más. Se añadió gota a gota 1-bromo-2-cloroetano (3,11 g, 21,7 mmoles) a la reacción, que se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente bajo N₂. Se acidificó la reacción con HCl 1 N (20 ml), se diluyó con Et₂O y después se extrajo dos veces con agua. Se secó (Na₂SO₄) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 1,60 g (77%) que se utilizaron sin purificación adicional. R_f = 0,60 (hexanos/acetona 1/1). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃); EM (ES⁺) m/z masa calculada para C₁₃H₁₇O₃CIS 288, hallada 289 y 291 (M + 1 y M + 3, 100%).

25

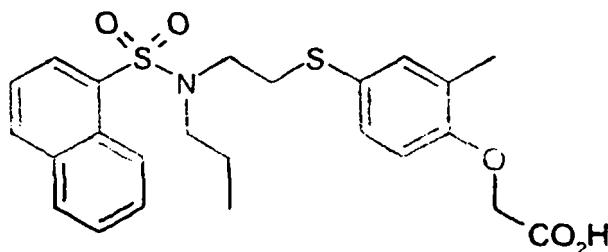
Ejemplo 35

Ácido (2-metil-4-{2-[(naftalen-1-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-fenoxy)-acético

30

35

40



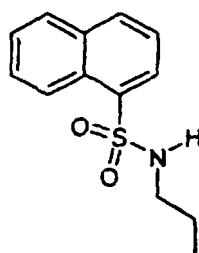
Etapa A

45

Propilamina del ácido naftalen-1-sulfónico

50

55



60

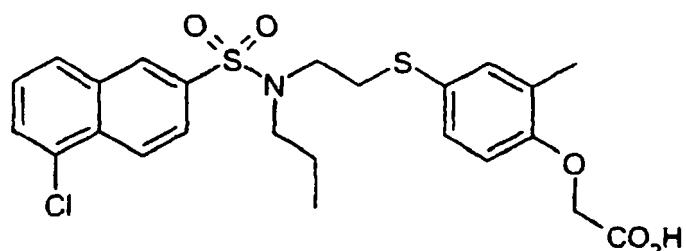
Se trató una disolución de propilamina (0,051 g, 0,862 mmoles) y trietilamina (0,134 g, 1,32 mmoles) en CH₂Cl₂ (6 ml) con cloruro de naftalen-1-sulfonilo (0,150 g, 0,660 mmoles) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo N₂. Se filtró por gravedad la mezcla de reacción a través de una columna de extracción Extube de Varian (ChemElut 1005) que se había tratado previamente con 4 ml de HCl 1 N. Se lavó la columna de extracción con CH₂Cl₂ (4X) y se eliminó a vacío el disolvente del filtrado proporcionando 0,157 g (95%) que se utilizaron sin purificación adicional. R_f = 0,47 (hexanos/acetona 1/1). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃); EM (ES⁺) m/z masa calculada para C₁₃H₁₅O₂NS 249, hallada 250 (M + 1, 100%).

Etapa B

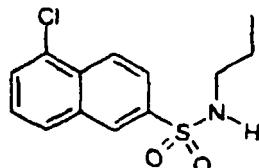
Ácido (2-metil-4-{2-[(naftalen-1-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético

5 Se agitó una mezcla de éster etílico del ácido [4-(2-cloro-etilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético (0,097 g, 0,334 mmoles), propilamida del ácido naftalen-1-sulfónico (0,084 g, 0,337 mmoles) y Cs_2CO_3 (0,143 g, 0,439 mmoles) en DMF (5 ml) durante 18 horas a 60°C. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente y se trató con NaOH 5 N (1,5 ml) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se acidificó la reacción con HCl 1 N (20 ml), se diluyó con Et_2O y después se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,237 g de producto bruto que se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando 0,013 g (8%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EMAR (ES^+) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{NS}_2$ 474,1409, hallada 474,1412.

15 Ejemplo 36

Ácido (4-{2-[(5-cloro-naftalen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxi)-acético

30 Etapa A

Propilamida del ácido 5-cloro-naftalen-2-sulfónico

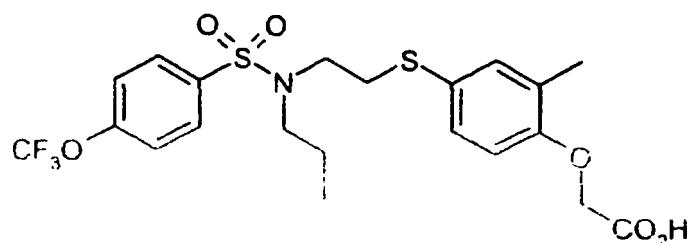
Se utilizó el procedimiento del ejemplo 35, etapa A con cloruro de 5-cloro-naftalen-2-sulfonilo proporcionando 0,160 g (98%) que se utilizaron sin purificación adicional. $R_f = 0,53$ (hexanos/acetona 1/1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EM (ES $^+$) m/z masa calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{NCIS}$ 283, hallada 284 y 286 ($M + 1$ y $M + 3$, 100%).

45 Etapa B

Ácido (4-{2-[(5-cloro-naftalen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxi)-acético

50 Se utilizó el procedimiento del ejemplo 35, etapa B proporcionando 0,009 g (7%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EMAR (ES^+) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{NS}_2\text{Cl}$ 508,1019, hallada 508,1000.

Ejemplo 37

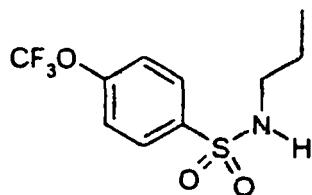
55 *Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(4-trifluorometoxibencensulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético*

Etapa A

N-Propil-4-trifluorometoxi-bencensulfonamida

5

10



15 Se utilizó el procedimiento del ejemplo 35, etapa A con cloruro de 4-trifluorometoxi-bencensulfonilo proporcionando 0,154 g (94%) que se utilizaron sin purificación adicional. $R_f = 0,53$ (hexanos/acetona 1/1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EM (ES $^+$) m/z masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{NSF}_3$ 283, hallada 284 ($M + 1, 100\%$).

Etapa B

20 *Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(4-trifluorometoxibencensulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético*

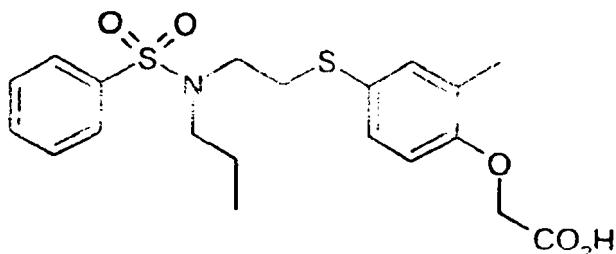
Se utilizó el procedimiento del ejemplo 35, etapa B proporcionando 0,008 g (6%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EMAR (ES $^+$) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{NS}_2\text{F}_3$ 508,1075; hallada 508,1100.

25 Ejemplo 38

Ácido {4-[2-(bencensulfonil-propil-amino)-etilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

30

35



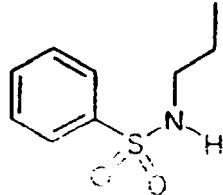
40

Etapa A

N-Propil-bencensulfonamida

45

50



55 Se utilizó el procedimiento del ejemplo 35, etapa A con cloruro de bencensulfonilo proporcionando 0,169 g (100%) que se utilizaron sin purificación adicional. $R_f = 0,48$ (hexanos/acetona 1/1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EM (ES $^+$) m/z masa calculada para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_2\text{NS}$ 199, hallada 200 ($M + 1, 100\%$).

Etapa B

60 *Ácido {4-[2-(bencensulfonil-propil-amino)-etilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético*

Se utilizó el procedimiento del ejemplo 15, etapa B proporcionando 0,008 g (4%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EMAR (ES $^+$) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{NS}_2$ 424,1252, hallada 424,1241.

65

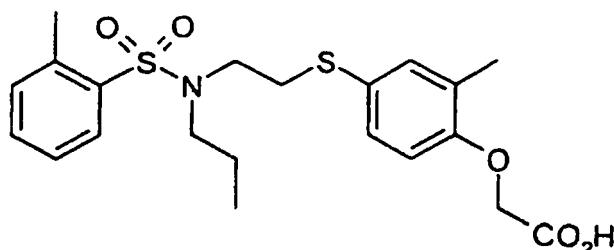
Ejemplo 39

Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(toluen-2-sulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético

5

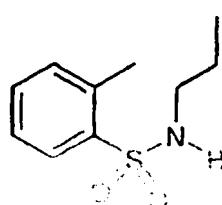
10

15



20

25



30

Se utilizó el procedimiento del ejemplo 35, etapa A con cloruro de 2-metil-bencensulfonilo proporcionando 0,167 g (100%) que se utilizaron sin purificación adicional. $R_f = 0,48$ (hexanos/acetona 1/1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EM (ES $^+$) m/z masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{NS}$ 213, hallada 214 ($M + 1$, 100%).

Etapa B

35

Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(toluen-2-sulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético

Se utilizó el procedimiento del ejemplo 35, etapa B proporcionando 0,011 g (6%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EMAR (ES $^+$) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{NS}_2$ 438,1409, hallada 438,1427.

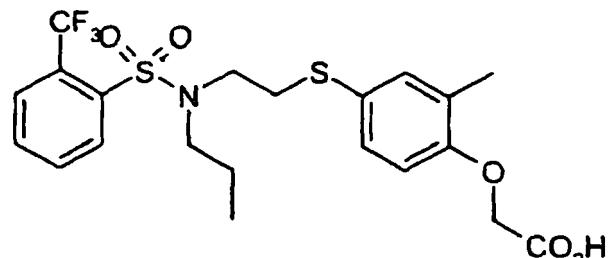
40 Ejemplo 40

Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(2-trifluorometil-bencensulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético

45

50

55

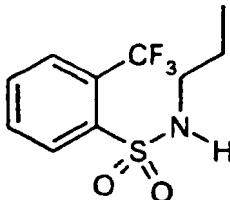


Etapa A

N-Propil-2-trifluorometil-bencensulfonamida

60

65



ES 2 297 382 T3

Se utilizó el procedimiento del ejemplo 35, etapa A con cloruro de 2-trifluorometil-bencensulfonilo proporcionando 0,164 g (100%) que se utilizaron sin purificación adicional. $R_f = 0,48$ (hexanos/acetona 1/1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EM (ES $^+$) m/z masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{NSF}_3$ 267, hallada 268 ($M + 1$, 100%).

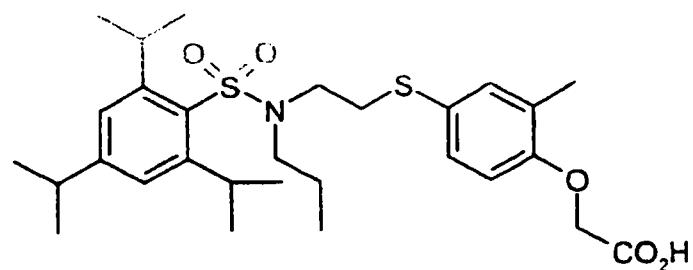
5 Etapa B

Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(2-trifluorometil-bencensulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético

10 Se utilizó el procedimiento del ejemplo 35, etapa B proporcionando 0,010 g (9%) de compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EMAR (ES $^+$) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{NS}_2\text{F}_3$ 492,1126, hallada 492,1146.

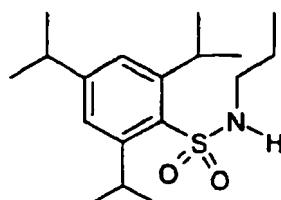
Ejemplo 41

15 *Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(2,4,6-tri-isopropilbencensulfonil)-amino]-etilsulfanil}fenoxi)-acético*



Etapa A

30 *2,4,6-Tri-isopropil-N-propil-bencensulfonamida*



45 Se utilizó el procedimiento del ejemplo 35, etapa A con cloruro de 2,4,6-tri-isopropilbencensulfonilo proporcionando 0,161 g (100%) que se utilizaron sin purificación adicional. $R_f = 0,63$ (hexanos/acetona 1/1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EM (ES $^+$) m/z masa calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{NS}$ 325, hallada 326 ($M + 1$, 100%).

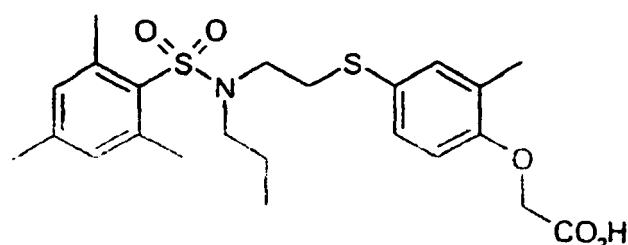
Etapa B

50 *Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(2,4,6-triisopropilbencensulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético*

55 Se utilizó el procedimiento del ejemplo 35, etapa B proporcionando 0,009 g (7%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EMAR (ES $^+$) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{NS}_2$ 550,2661, hallada 550,2667.

Ejemplo 42

55 *Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(2,4,6-trimetil-bencensulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético*

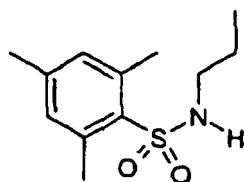


Etapa A

2,4,6-Trimetil-N-propil-bencensulfonamida

5

10



Se utilizó el procedimiento del ejemplo 35, etapa A con cloruro de 2,4,6-trimetil-bencensulfonilo proporcionando 0,165 g (100%) que se utilizaron sin purificación adicional. $R_f = 0,51$ (hexanos/acetona 1/1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): EM (ES $^+$) m/z masa calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{NS}$ 241, hallada 242 ($M + 1$, 100%).

Etapa B

20 Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(2,4,6-trimetil-bencensulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético

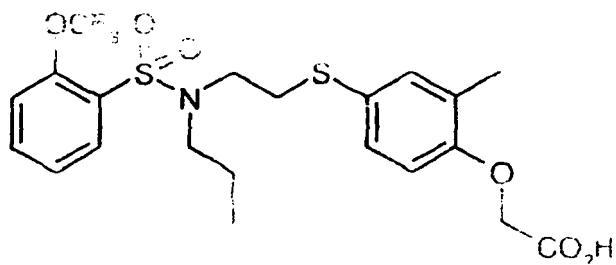
Se utilizó el procedimiento del ejemplo 35, etapa B proporcionando 0,012 g (9%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): EMAR (ES $^+$) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{NS}_2$ 466,1722, hallada 466,1735.

25 Ejemplo 43

Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(2-trifluorometoxibencensulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético

30

35

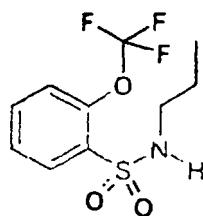


40 Etapa A

N-Propil-2-trifluorometoxi-bencensulfonamida

45

50



Se utilizó el procedimiento del ejemplo 35, etapa A con cloruro de 2-trifluorometoxi-bencensulfonilo proporcionando 0,163 g (100%) que se utilizaron sin purificación adicional. $R_f = 0,51$ (hexanos/acetona 1/1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): EM (ES $^+$) m/z masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{NSF}_3$ 283, hallada 284 ($M + 1$, 100%).

Etapa B

60 Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(2-trifluorometoxibencensulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético

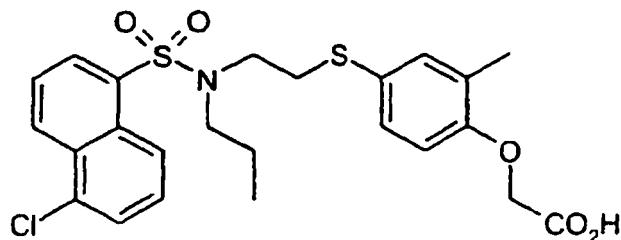
Se utilizó el procedimiento del ejemplo 35, etapa B proporcionando 0,008 g (7%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): EMAR (ES $^+$) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{NS}_2\text{F}_3\text{Na}$ 530,0895, hallada 530,0889.

65

55 Ejemplo 44

Ácido (4-{2-[(5-cloro-naftalen-1-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

5

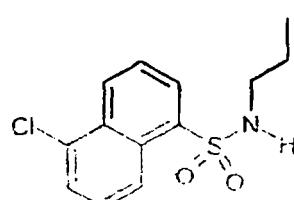


10

15 Etapa A

Propilamida del ácido 5-cloro-naftalen-1-sulfónico

20



25

30 Se utilizó el procedimiento del ejemplo 35, etapa A con cloruro de 5-cloro-naftalen-1-sulfonilo proporcionando 0,163 g (100%) que se utilizaron sin purificación adicional. $R_f = 0,54$ (hexanos/acetona 1/1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EM (ES $^+$) m/z masa calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{NSCl}$ 283, hallada 284 y 286 ($M + 1$ y $M + 3$, 100%).

Etapa B

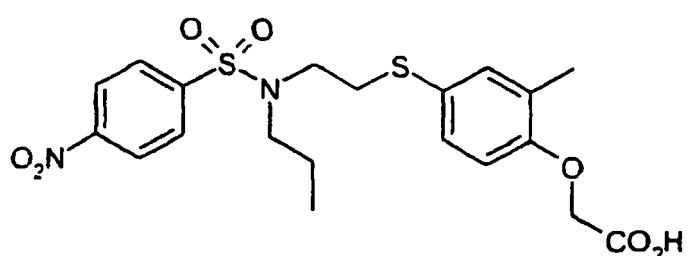
35 Ácido (4-{2-[(5-cloro-naftalen-1-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

Se utilizó el procedimiento del ejemplo 35, etapa B proporcionando 0,011 g (9%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EMAR (ES $^+$) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{NS}_2\text{Cl}$ 508,1019, hallada 508,1021.

40 Ejemplo 45

Ácido (2-metil-4-{2-[(4-nitro-bencensulfonil)-propil]-amino)-etilsulfanil}-fenoxy)-acético

45

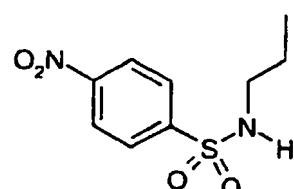


50

55 Etapa A

4-Nitro-N-propil-bencensulfonamida

60



65

ES 2 297 382 T3

Se utilizó el procedimiento del ejemplo 35, etapa A con cloruro de 4-nitrobencensulfonilo proporcionando 0,165 g (100%) que se utilizaron sin purificación adicional. $R_f = 0,49$ (hexanos/acetona 1/1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): EM (ES^-) m/z masa calculada para $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$ 244, hallada 243 ($M - 1$, 100%).

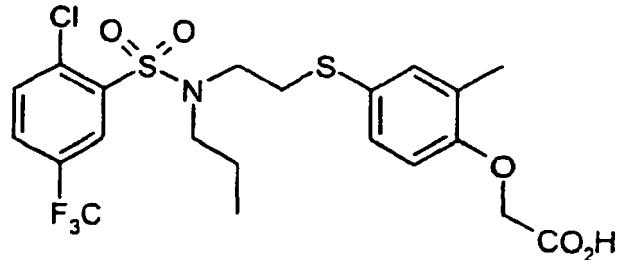
5 Etapa B

Ácido (2-metil-4-{2-[{4-nitro-bencensulfonil}-propil-amino]-etilsulfanil}-fenoxy)-acético

10 Se utilizó el procedimiento del ejemplo 35, etapa B proporcionando 0,008 g (6%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EMAR (ES^+) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_7\text{N}_2\text{S}_2$ 469,1103, hallada 469,1113.

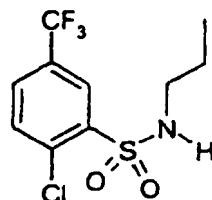
Ejemplo 46

Ácido (4-{2-[{2-cloro-5-trifluorometil-bencensulfonil}-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético



Etapa A

2-Cloro-N-propil-5-trifluorometil-bencensulfonamida



40 Se utilizó el procedimiento del ejemplo 35, etapa A con cloruro de 2-cloro-5-trifluorometil-bencensulfonilo proporcionando 0,162 g (94%) que se utilizaron sin purificación adicional. $R_f = 0,53$ (hexanos/acetona 1/1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EM (ES^+) m/z masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{NSClF}_3$ 301, hallada 302 y 304 ($M + 1$ y $M + 3$, 100%).

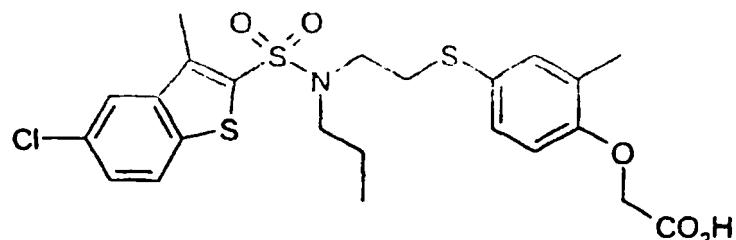
45 Etapa B

Ácido (4-{2-[{2-cloro-5-trifluorometil-bencensulfonil}-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

50 Se utilizó el procedimiento del ejemplo 35, etapa B proporcionando 0,014 g (12%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EMAR (ES^+) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{NS}_2\text{F}_3\text{Cl}$ 526,0737, hallada 526,0724.

Ejemplo 47

Ácido (4-{2-[{5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil}-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

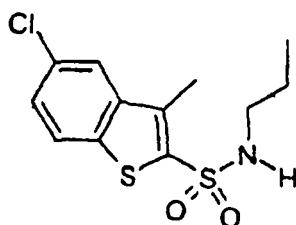


Etapa A

Propilamida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico

5

10



15 Se trató una disolución a 0°C de propilamina (0,35 g, 5,92 mmoles) y trietilamina (1,08 g, 10,7 mmoles) en CH_2Cl_2 (75 ml) con cloruro de 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo (1,50 g, 5,33 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 . Cuando la reacción fue completa mediante CCF (hexanos/acetona 1/1) se extinguíó la reacción con HCl 1 N (21 ml), se diluyó con agua y se extrajo con CH_1Cl_2 . Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 1,61 g (99%) que se utilizaron sin purificación adicional. $R_f = 0,53$ (hexanos/acetona 1/1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EM (ES $^+$) m/z masa calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{NS}_2\text{Cl}$ 303, hallada 304 y 306 ($M + 1$ y $M + 3$, 100%).

20

Etapa B

25 *Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético*

30 Se agitó una mezcla de éster etílico del ácido [4-(2-cloro-etilsulfanil)-2-metil-fenoxy]-acético (0,116 g, 0,401 mmoles), propilamida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (0,122 g, 0,401 mmoles) y Cs_2CO_3 (0,170 g, 0,520 mmoles) en DMF (6 ml) durante 17 horas a temperatura ambiente bajo N_2 . Se calentó la reacción hasta 40°C durante 4 horas más y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se trató la mezcla de reacción con NaOH 5 N (1,5 ml) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se acidificó la reacción con HCl 1 N (20 ml), se diluyó con Et_2O y después se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,282 g de producto bruto que se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando 0,013 g (7%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EMAR (ES $^+$) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{NS}_2\text{ClNa}$ 550,0559, hallada 550,0563.

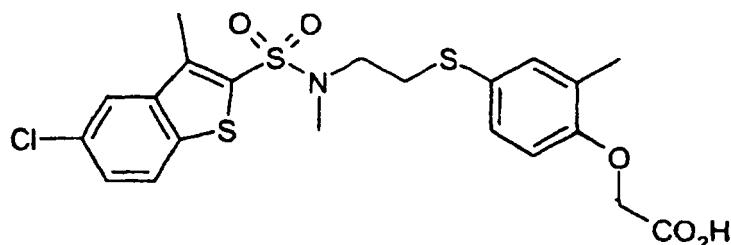
35

Ejemplo 48

40 *Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-metil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético*

45

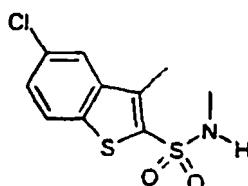
50



Etapa A

55 *Metilamida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico*

60



65

Se trató una disolución de trietilamina (1,38 g, 7,17 mmoles) y cloruro de 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo (1,00 g, 3,56 mmoles) en THF (10 ml) con una disolución 2 M de metilamina en THF (2,67 ml, 5,35 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 30 minutos. Cuando la reacción fue completa mediante CCF (hexa-

nos/acetona 1/1) se extinguío la reacción con HCl 1 N (14 ml), se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,97 g (99%) que se utilizaron sin purificación adicional. $R_f = 0,47$ (hexanos/acetona 1/1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EM (ES $^-$) m/z masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{NS}_2\text{Cl}$ 275, hallada 274 y 276 ($M - 1$ y $M + 1$, 100%).

5

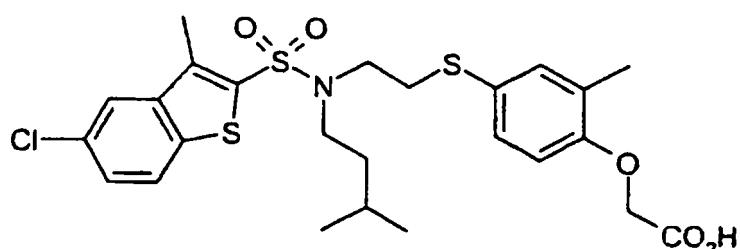
Etapa B

Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-metil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

10 Se agitó una mezcla de éster etílico del ácido [4-(2-cloro-etilsulfanil)-2-metil-fenoxy]-acético (0,116 g, 0,401 mmoles), metilamida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (0,110 g, 0,401 mmoles) y Cs_2CO_3 (0,170 g, 0,520 mmoles) en DMF (6 ml) durante 17 horas a temperatura ambiente bajo N_2 . Se calentó la reacción hasta 40°C durante 4 horas más y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se trató la mezcla de reacción con NaOH 5 N (1,5 ml) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se acidificó la reacción con HCl 1 N (20 ml), se diluyó con Et_2O y después se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,45 g de producto bruto que se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando 0,023 g (12%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EMAR (ES $^+$) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{NCIS}_3$ 500,0427, hallada 500,0428.

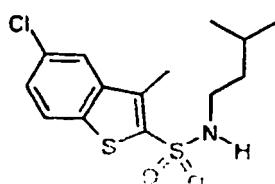
15 Ejemplo 49

20 *Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-(3-metil-butil)-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético*



Etapa A

(3-Metil-butil)-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico



50 Se trató una disolución de 3-metil-butilamina (0,102 g, 1,17 mmoles) y trietilamina (0,118 g, 1,17 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) con cloruro de 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo (0,300 g, 1,07 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 . Se filtró por gravedad la mezcla de reacción a través de una columna de extracción Extube de Varian (ChemElut 1005) que se había tratado previamente con 4 ml de HCl 1 N. Se lavó la columna de extracción con CH_2Cl_2 (4X) y se eliminó a vacío el disolvente del filtrado proporcionando 0,325 g (92%) que se utilizaron sin purificación adicional. $R_f = 0,26$ (hexanos/acetona 2/1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EM (ES $^+$) m/z masa calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2\text{S}_2$ 331, hallada 332 y 334 ($M + 1$ y $M + 3$, 100%).

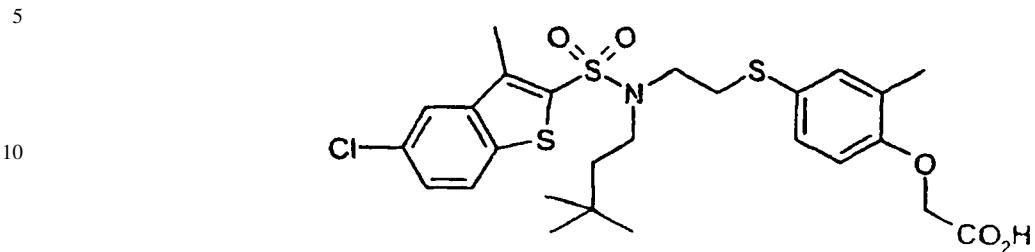
55 Etapa B

Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-(3-metil-butil)-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

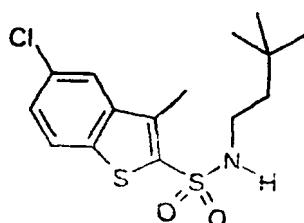
60 Se agitó una mezcla de éster etílico del ácido [4-(2-cloro-etilsulfanil)-2-metil-fenoxy]-acético (0,160 g, 0,554 mmoles), (3-metil-butil)-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (0,183 g, 0,551 mmoles) y Cs_2CO_3 (0,234 g, 0,718 mmoles) en DMF (7 ml) a 45°C durante 22 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y después se trató con NaOH 5 N (1,5 ml) y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se acidificó la reacción con HCl 1 N (20 ml), se diluyó con Et_2O y después se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,72 g de producto bruto que se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando 0,018 g (6%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EMAR (ES $^+$) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{NCIS}_3\text{Na}$ 578,0872, hallada 578,0900.

Ejemplo 50

Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-(3,3-dimetil-butil)-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético



(3,3-Dimetil-butil)-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico



30 Se utilizó el procedimiento del ejemplo 49, etapa A con 3,3-dimetilbutilamina proporcionando 0,354 g (96%) que se utilizaron sin purificación adicional. $R_f = 0,24$ (hexanos/acetona 2/J). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): EM (ES $^-$) m/z masa calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2\text{S}_2$ 345, hallada 346 y 348 ($\text{M} + \text{y M} + 3$, 100%).

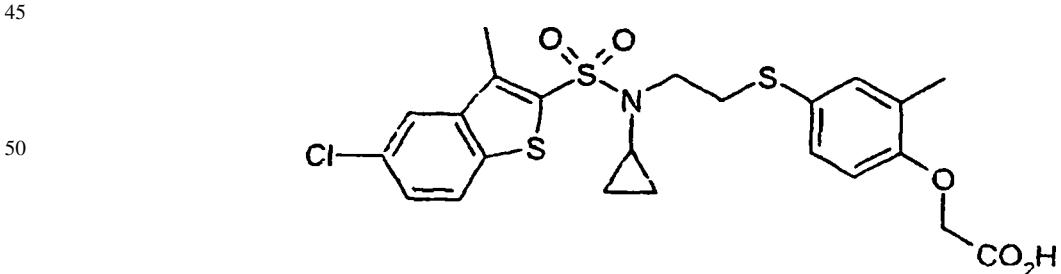
Etapa B

35 Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-(3,3-dimetil-butil)-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

40 Se utilizó el procedimiento del ejemplo 49, etapa B proporcionando 0,62 g de producto bruto que se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando 0,032 g (16%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EMAR (ES $^+$) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{NCIS}_3$ 570,1209, hallada 570,1202.

Ejemplo 51

Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)ciclopropil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético



Ciclopropilamida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico



Se utilizó el procedimiento del ejemplo 49, etapa A con ciclopropilamina proporcionando 0,321 g (99%) que se utilizaron sin purificación adicional. $R_f = 0,16$ (hexanos/acetona 2/1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EM (ES $^+$) m/z masa calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2\text{S}_2$ 301, hallada 302 y 304 ($M + 1$ y $M + 3$, 100%).

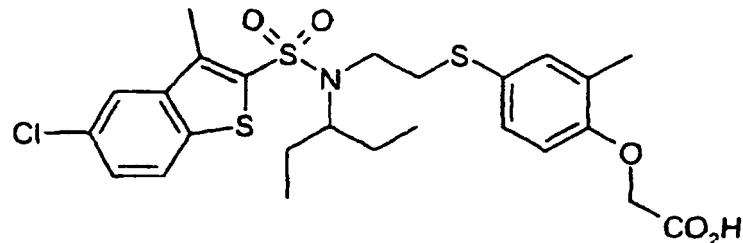
5 Etapa B

Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)ciclopropil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

10 Se utilizó el procedimiento del ejemplo 49, etapa B proporcionando 0,38 g de producto bruto que se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando 0,027 g (9%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EMAR (ES $^+$) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{NCIS}_3\text{Na}$ 548,0403, hallada 548,0403.

Ejemplo 52

15 *Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-(1-etil-propil)-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético*



Etapa A

30 *(1-Etil-propil)-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico*



Se utilizó el procedimiento del ejemplo 49, etapa A con 1-etil-propilamina proporcionando 0,343 g (97%) que se utilizaron sin purificación adicional. $R_f = 0,26$ (hexanos/acetona 2/1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EM (ES $^+$) m/z masa calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2\text{S}_2$ 331, hallada 332 y 334 ($M + 1$ y $M + 3$, 100%).

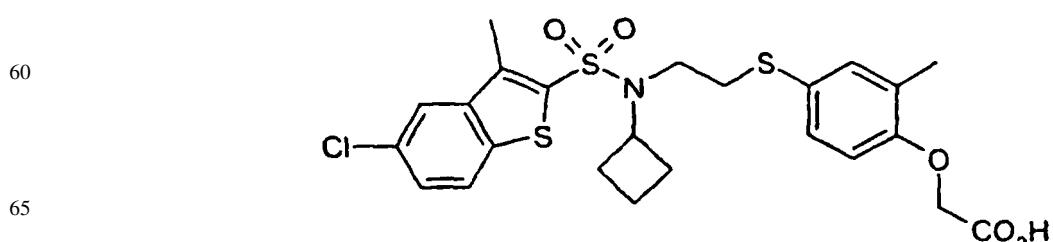
45 Etapa B

50 *Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-(1-etil-propil)-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético*

Se utilizó el procedimiento del ejemplo 49, etapa B proporcionando 0,007 g (2%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EMAR (ES $^+$) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{NCIS}_3\text{Na}$ 578,0872, hallada 578,0920.

Ejemplo 53

55 *Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-ciclobutil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético*

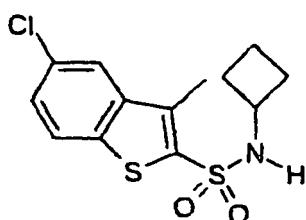


Etapa A

Ciclobutilamida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico

5

10



15 Se utilizó el procedimiento del ejemplo 49, etapa A con ciclobutilamina proporcionando 0,365 g (100%) que se utilizaron sin purificación adicional. $R_f = 0,20$ (hexanos/acetona 2/1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EM (ES $^+$) m/z masa calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{S}_2$ 315, hallada 316 y 318 ($M + 1$ y $M + 3$, 100%).

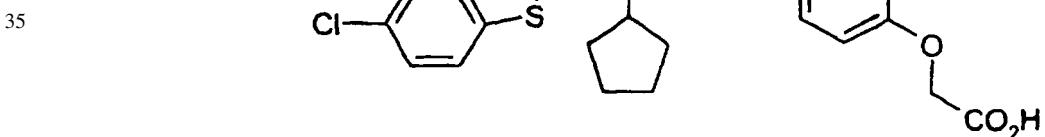
Etapa B

20 *Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-ciclobutil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético*

25 Se utilizó el procedimiento del ejemplo 49, etapa B proporcionando 0,024 g (8%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EMAR (ES $^+$) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{NCIS}_3\text{Na}$ 562,0559, hallada 562,0535.

Ejemplo 54

30 *Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-ciclopentil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético*

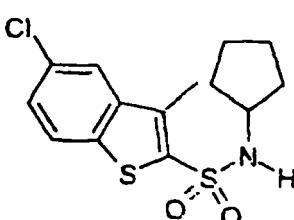


40

Etapa A

45 *Ciclopentilamida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico*

50



55 Se utilizó el procedimiento del ejemplo 49, etapa A con ciclopentilamina proporcionando 0,403 g (100%) que se utilizaron sin purificación adicional. $R_f = 0,20$ (hexanos/acetona 2/1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EM (ES $^+$) m/z masa calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2\text{S}_2$ 329, hallada 330 y 332 ($M + 1$ y $M + 3$, 100%).

Etapa B

60 *Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-ciclopentil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético*

65 Se utilizó el procedimiento del ejemplo 49, etapa B proporcionando 0,011 g (4%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EM (ES $^-$) m/z masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{NCIS}_3$ 553, hallada 552 y 554 ($M - 1$ y $M + 1$, 100%).

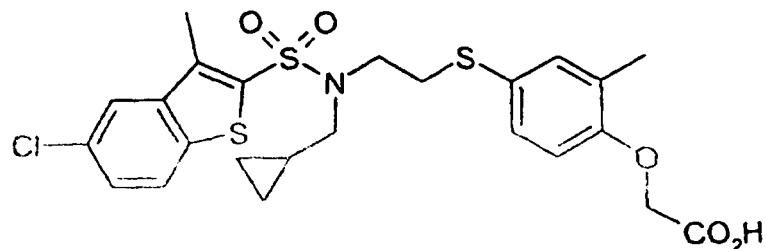
Ejemplo 55

Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-ciclopropilmetil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

5

10

15



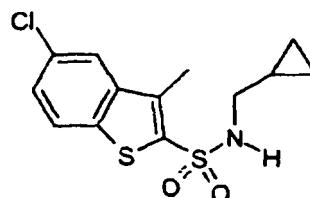
Etapa A

20

Ciclopropilmetil-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico

25

30



35

35

Se utilizó el procedimiento del ejemplo 49, etapa A con ciclopropilmetilamina proporcionando 0,333 g (99%) que se utilizaron sin purificación adicional. $R_f = 0,20$ (hexanos/acetona 2/1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): EM (ES $^+$) m/z masa calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{S}_2$ 315, hallada 316 y 318 ($M + 1$ y $M + 3$, 100%).

40

Etapa B

45

Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-ciclopropilmetil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

45

45

Se utilizó el procedimiento del ejemplo 49, etapa B proporcionando 0,332 g de producto bruto que se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando 0,020 g (7%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EMAR (ES $^+$) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{NCIS}_3$ 540,0740, hallada 540,0739.

50

Ejemplo 56

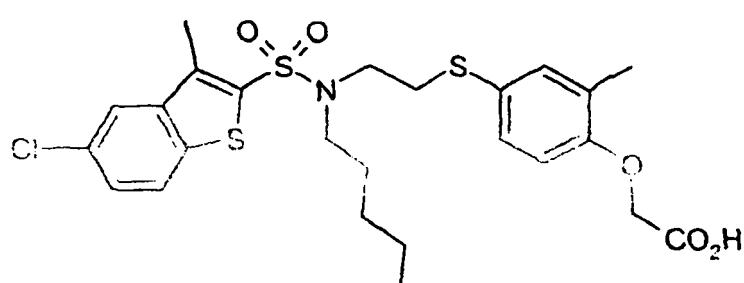
50

Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-pentil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

55

60

65

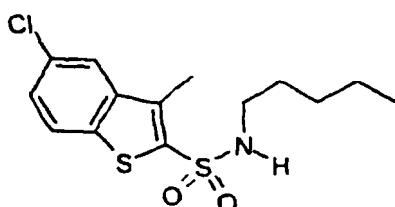


Etapa A

Pentilamida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico

5

10



15 Se utilizó el procedimiento del ejemplo 49, etapa A con n-pentilamina proporcionando 0,379 g (100%) que se utilizaron sin purificación adicional. $R_f = 0,22$ (hexanos/acetona 2/1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): EM (ES $^+$) m/z masa calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2\text{S}_2$ 331, hallada 332 y 334 ($M + 1$ y $M + 3$, 100%).

Etapa B

20

Ácido (4-{2-[5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil]-pentil-amino}-etilsulfanil)-2-metil-fenoxy)-acético

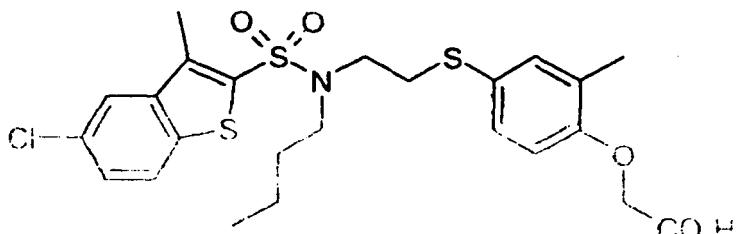
25 Se utilizó el procedimiento del ejemplo 49, etapa B proporcionando 0,045 g (15%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): EM (ES $^-$) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{NCIS}_3$ 555, hallada 554 y 556 ($M - 1$ y $M + 1$, 100%).

Ejemplo 57

Ácido (4-{2-[butil-(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil-amino)-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

30

35



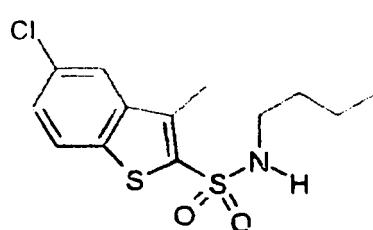
40

Etapa A

Butilamida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico

45

50



55

Se utilizó el procedimiento del ejemplo 49, etapa A con n-butilamina proporcionando 0,352 g (100%) que se utilizaron sin purificación adicional. $R_f = 0,24$ (hexanos/acetona 2/1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): EM (ES $^+$) m/z masa calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2\text{S}_2$ 317, hallada 318 y 320 ($M + 1$ y $M + 3$, 100%).

Etapa B

60

Ácido (4-{2-[butyl-(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

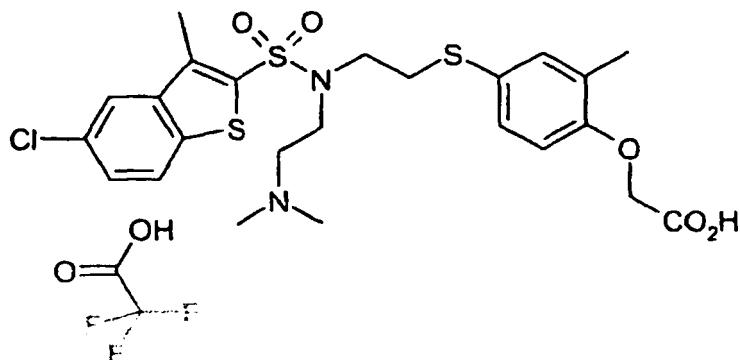
65

Se utilizó el procedimiento del ejemplo 49, etapa B proporcionando 0,030 g (10%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): EMAR (ES $^+$) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{NCIS}_3\text{Na}$ 564,0716, hallada 564,0740.

Ejemplo 58

Ácido trifluoroacético del ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-(2-dimetilamino-etil)-amino]-etil-sulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

5



10

15

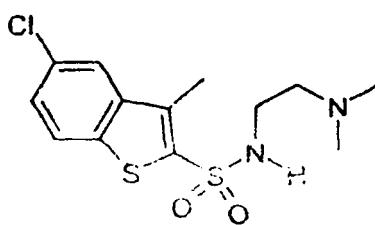
20

Etapa A

(2-Dimetilamino-etil)-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico

25

30



35

40

45

Se trató una disolución a 0°C de N,N-dimetiletilendiamina (0,086 g, 0,976 mmoles) y trietilamina (0,134 g, 1,32 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) con cloruro de 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo (0,250 g, 0,889 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 hasta que fue completa mediante CCF (hexanos/acetona 2/1). Se neutralizó la reacción con HCl 1 N, se diluyó con agua y después se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,290 g (98%) que se utilizaron sin purificación adicional. $R_f = 0,05$ (hexanos/acetona 2/1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EM (ES^+) m/z masa calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}_2$ 332, hallada 333 y 335 ($M + 1$ y $M + 3$, 100%).

Etapa B

45

Ácido trifluoroacético del ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-(2-dimetilamino-etil)-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético (2076995)

50

55

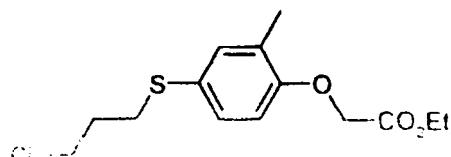
Se utilizó el procedimiento del ejemplo 49, etapa B proporcionando 0,033 g (7%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EM (ES^+) m/z masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}_2\text{ClS}_3$ 556 (base libre), hallada 557 y 559 ($M + 1$ y $M + 3$, 100%).

Ejemplo 59

Éster etílico del ácido [4-(3-cloro-propilsulfanil)-2-metil-fenoxy]-acético

55

60



65

Se purgó una disolución de éster etílico del ácido (4-mercaptop-2-metil-fenoxy)-acético bruto (5,26 g, 23,2 mmoles) en DMF seca (50 ml) con N_2 y después se añadió K_2CO_3 de 325 de malla (4,82 g, 34,9 mmoles) y se purgó la mezcla resultante con N_2 durante 5 minutos más. Se añadió gota a gota 1-bromo-3-cloropropano (10,98 g, 69,8 mmoles) a la reacción que se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente bajo N_2 . Se filtró la reacción y se lavaron los sólidos con Et_2O . Se acidificó el filtrado con HCl 1 N (70 ml), se diluyó con Et_2O y después se extrajo con agua (4 X). Se secó

ES 2 297 382 T3

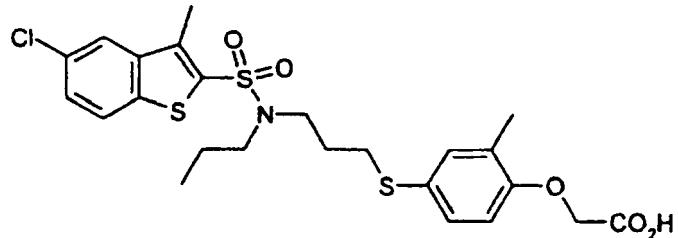
(Na₂SO₄) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna usando hexanos/acetona 5/1 proporcionando 5,73 g (82%). R_f = 0,62 (hexanos/acetona 1/1). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃); EM (ES⁺) m/z masa calculada para C₁₄H₁₉O₃CIS 302, hallada 303 y 305 (M + 1 y M + 3, 100%).

5

Ejemplo 60

Ácido (4-{3-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-propilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

10



15

20 Se agitó una mezcla de éster etílico del ácido [4-(3-cloro-propilsulfanil)-2-metil-fenoxy]-acético (0,100 g, 0,330 mmoles), propilamida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (0,100 g, 0,329 mmoles) y Cs₂CO₃ (0,140 g, 0,430 mmoles) en DMF (7 ml) a 55°C durante 8 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se acidificó con HCl 1 (10 ml). Se diluyó la mezcla con agua y después se extrajo con Et₂O. Se secó (Na₂SO₄) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,183 g de producto bruto que se disolvió en THF (6 ml) y se trató con LiOH 1 N (1,6 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas a temperatura ambiente. Se acidificó la reacción con HCl 1 N (10 ml), se diluyó con acetato de etilo y después se extrajo con agua. Se secó (Na₂SO₄) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,164 g de producto bruto que se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando 0,095 g (53%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃); EM (ES⁺) m/z masa calculada para C₂₄H₂₈O₅NCIS₃ 541, hallada 542 y 544 (M + 1 y M + 3, 100%).

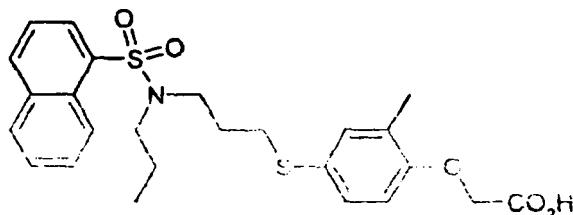
25

Ejemplo 61

Ácido (2-metil-4-{3-[(naftalen-1-sulfonil)-propil-amino]-propilsulfanil}-fenoxy)-acético

30

40



35

45

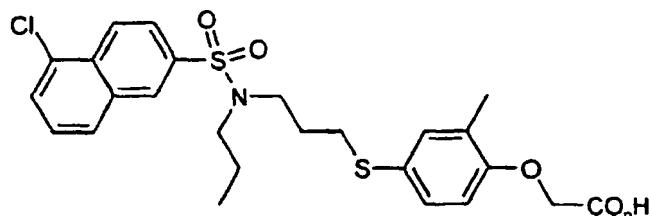
50 Se agitó una mezcla de éster etílico del ácido [4-(3-cloro-propilsulfanil)-2-metil-fenoxy]-acético (0,108 g, 0,357 mmoles), propilamida del ácido naftalen-1-sulfónico (0,089 g, 0,357 mmoles) y Cs₂CO₃ (0,151 g, 0,463 mmoles) en DMF (6 ml) durante 21 horas a 45°C. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente y se trató con NaOH 5 N (1,5 ml) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se acidificó la reacción con HCl 1 N (20 ml), se diluyó con Et₂O y después se extrajo con agua. Se secó (Na₂SO₄) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,389 g de producto bruto que se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando 0,077 g (44%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃); EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para C₂₅H₃₀O₅NS₂ 458,1565, hallada 488,1559.

Ejemplo 62

Ácido ((4-{3-[(5-cloro-naftalen-2-sulfonil)-propil-amino]-propilsulfanil}-2-metilfenoxy)-acético

55

60

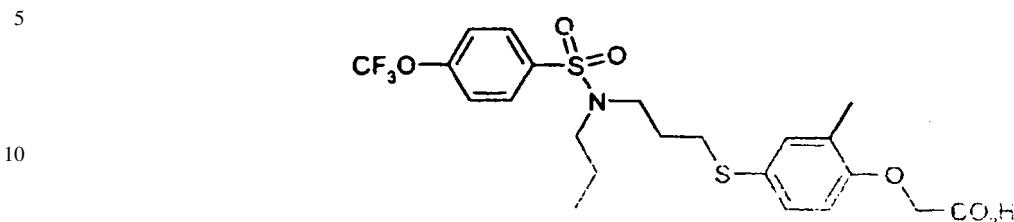


65

Se utilizó el procedimiento del ejemplo 61 proporcionando 0,076 g (54%) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃); EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para C₂₅H₂₉O₅NS₂Cl 522,1176, hallada 522,1213.

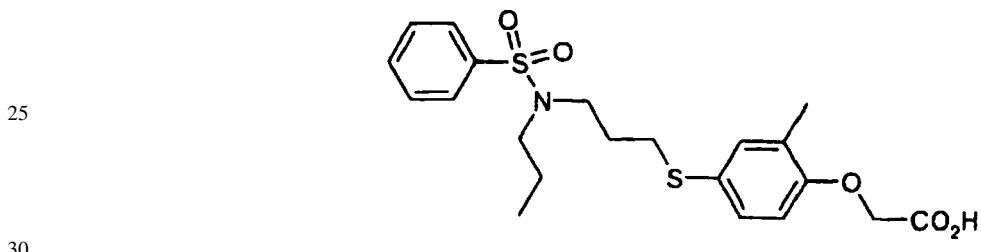
Ejemplo 63

Ácido (2-metil-4-{3-[propil-(4-trifluorometoxibencensulfonil)-amino]-propilsulfanil}-fenoxi)-acético



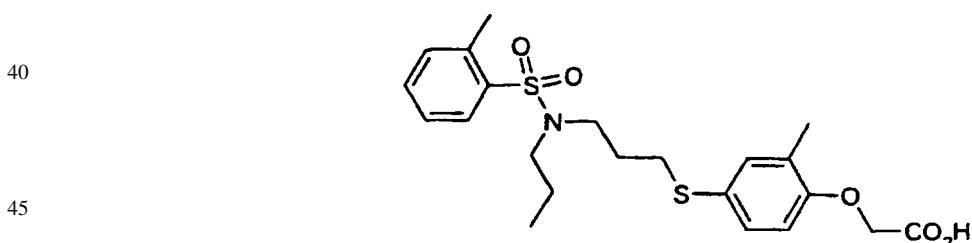
Ejemplo 64

20 Ácido {4-[3-(bencensulfonil-propil-amino)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxy}-acético



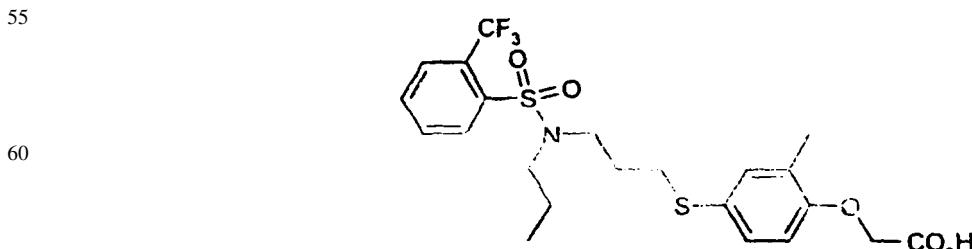
Ejemplo 65

40 Ácido (2-metil-4-{3-[propil-(toluen-2-sulfonil)-amino]-propilsulfanil}-fenoxi)-acético



Ejemplo 66

60 Ácido (2-metil-4-{3-[propil-(2-trifluorometil-bencensulfonil)-amino]-propilsulfanil}-fenoxi)-acético



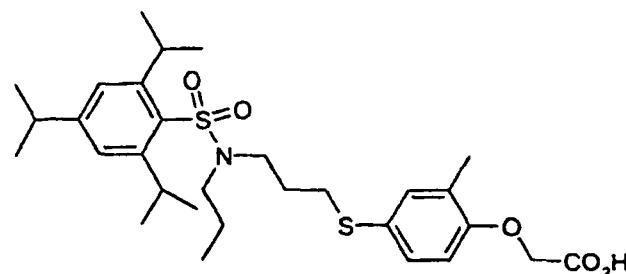
Ejemplo 67

Ácido (2-metil-4-{3-[propil-(2,4,6-tri-isopropilbencensulfonil)-amino]-propilsulfanil}-fenoxi)-acético

5

10

15



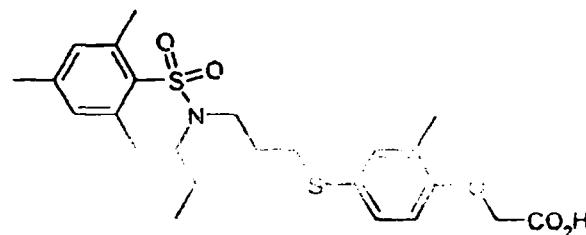
20 Se utilizó el procedimiento del ejemplo 61 proporcionando 0,096 g (55%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EMAR (ES^+) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{NS}_2$ 564,2817, hallada 564,2922.

Ejemplo 68

25 Ácido (2-metil-4-{3-[propil-(2,4,6-trimetil-bencensulfonil)-amino]-propilsulfanil}-fenoxi)-acético

30

35



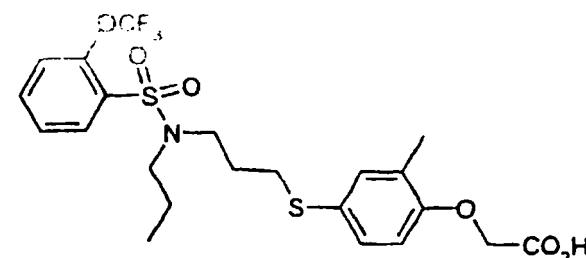
40 Se utilizó el procedimiento del ejemplo 61 proporcionando 0,111 g (48%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EMAR (ES^+) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{NS}_2$ 480,1878, hallada 480,1887.

Ejemplo 69

45 Ácido (2-metil-4-{3-[propil-(2-trifluorometoxibencensulfonil)-amino]-propilsulfanil}-fenoxi)-acético

50

55



60

Se utilizó el procedimiento del ejemplo 61 proporcionando 0,106 g (56%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EMAR (ES^+) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{NS}_2\text{F}_3$ 522,1232, hallada 522,1260.

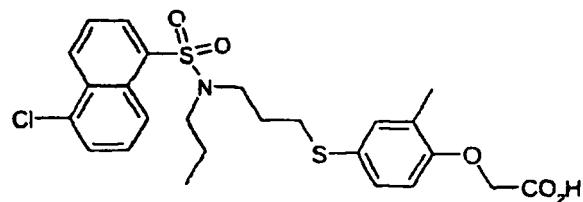
65

Ejemplo 70

Ácido (4-{3-[(5-cloro-naftalen-1-sulfonil)-propil-amino]-propilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

5

10



15 Se utilizó el procedimiento del ejemplo 61 proporcionando 0,103 g (56%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EMAR (ES^+) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{NS}_2\text{Cl}$ 522,1176, hallada 522,1155.

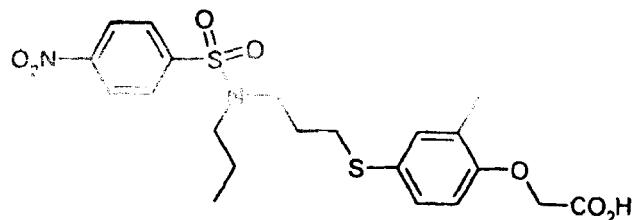
Ejemplo 71

Ácido (2-metil-4-{3-[(4-nitro-bencensulfonil)-propil-amino]-propilsulfanil}-fenoxy)-acético

20

25

30



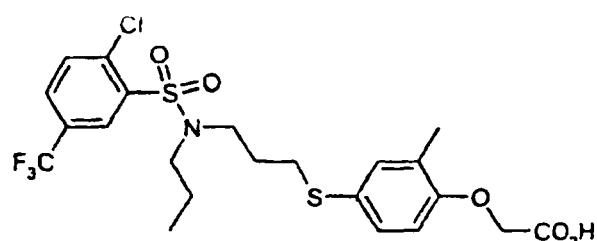
35 Se utilizó el procedimiento del ejemplo 61 proporcionando 0,088 g (39%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EMAR (ES^+) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{N}_2\text{S}_2\text{Na}$ 505,1079, hallada 505,1090.

Ejemplo 72

Ácido ((4-{3-[(2-cloro-5-trifluorometil-bencensulfonil)-propil-amino]-propilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

40

45



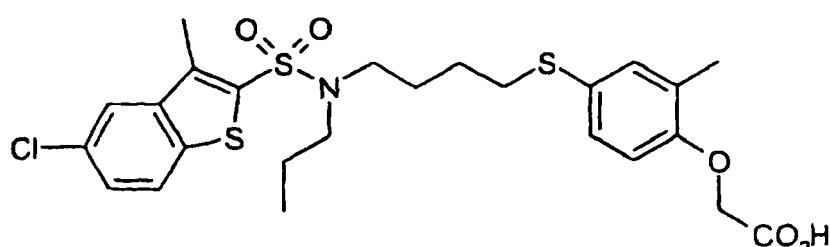
50 Se utilizó el procedimiento del ejemplo 61 proporcionando 0,053 g (34%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EMAR (ES^+) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{N}_2\text{S}_2\text{F}_3\text{Na}$ 562,0712, hallada 562,0704.

Ejemplo 73

55 Ácido (4-{4-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-butylsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

60

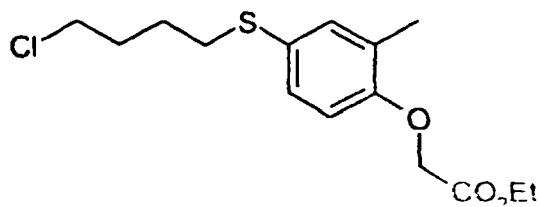
65



Etapa A

Éster etílico del ácido [4-(4-cloro-butilsulfanil)-2-metil-fenoxy]-acético

5



10

15 Se purgó una disolución de éster etílico del ácido (4-mercaptop-2-metil-fenoxy)-acético bruto (1,40 g, 6,21 mmoles) en DMF seca (15 ml) con N₂ y después se añadió K₂CO₃ de malla (1,29 g, 9,33 mmoles) y se purgó la mezcla resultante con N₂ durante 5 minutos más. Se añadió gota a gota 1-bromo-4-clorobutano (3,12 g, 18,2 mmoles) a la reacción que se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente bajo N₂. Se acidificó la reacción con HCl 1 N (20 ml), se diluyó con Et₂O y después se extrajo cuatro veces con agua. Se secó (Na₂SO₄) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna usando hexanos/acetona 10/1 proporcionando 1,14 g (58%). R_f = 0,31 (hexanos/acetona 2/1). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): EM (ES⁺) m/z masa calculada para C₁₅H₂₁O₃ClS 316, hallada 317 y 319 (M + 1 y M + 3, 100%).

20

25 Etapa B

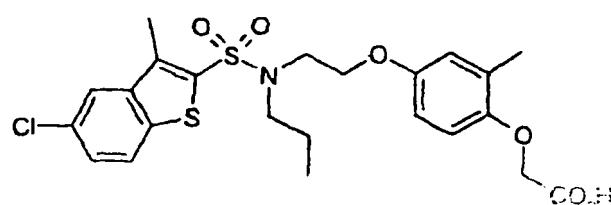
Ácido (4-{4-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-butilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

30 Se agitó una mezcla de éster etílico del ácido [4-(4-cloro-butilsulfanil)-2-metil-fenoxy]-acético (0,102 g, 0,322 mmoles), propilamida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (0,098 g, 0,322 mmoles) y Cs₂CO₃ (0,136 g, 0,417 mmoles) en DMF (7 ml) a 50°C durante 22 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y después se trató con NaOH 5 N (1,5 ml) y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se acidificó la reacción con HCl 1 N (20 ml), se diluyó con Et₂O y después se extrajo con agua. Se secó (Na₂SO₄) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,464 g de producto bruto que se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando 0,068 g (38%) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): EM (ES⁺) m/z masa calculada para C₂₅H₃₀O₅NCIS₃ 555, hallada 556 y 558 (M + 1 y M + 3, 100%).

40 Ejemplo 74

Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etoxi}-2-metil-fenoxy)-acético

45

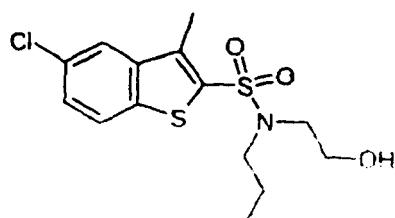


50

55 Etapa A

(2-Hidroxi-etil)-propil-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico

60

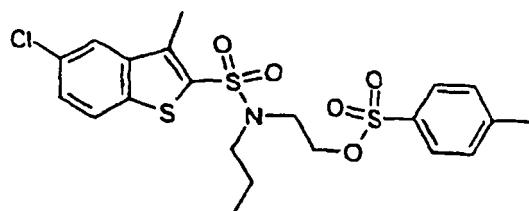


65

Se trató una disolución a 0°C de 2-(propilamino)etanol (0,605 g, 5,86 mmoles) y trietilamina (1,08 g, 10,7 mmoles) en CH_2Cl_2 (25 ml) con cloruro de 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo (1,50 g, 5,33 mmoles) y se calentó la reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas bajo N_2 . Se extinguíó la reacción con HCl 1 N (20 ml) y se diluyó con más CH_2Cl_2 y se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 1,82 g (98%) del compuesto del título. $R_f = 0,38$ (hexanos/acetona 1/1). EM (ES⁺) m/z masa calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{NS}_2\text{Cl}$ 347, hallada 348 y 350 ($M + 1$ y $M + 3$, 100%).

Etapa B

10 *Éster 2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etílico del ácido toluen-4-sulfónico*



Se trató una disolución de (2-hidroxi-ethyl)-propil-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (1,82 g, 5,23 mmoles), piridina (1,66 g, 20,9 mmoles) y N,N-dimetilaminopiridina (0,19 g, 1,55 mmoles) en CH_2Cl_2 (50 ml) con anhídrido p-toluenulfónico (3,42 g, 10,5 mmoles) y se agitó la reacción a temperatura ambiente bajo N_2 hasta que fue completa mediante CCF (hexanos/acetona 2/1). Se extinguíó la reacción con HCl 1 N (30 ml) y se diluyó con más CH_2Cl_2 y se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto que se absorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna usando un gradiente de hexanos/acetona de 9/1 a 4/1 proporcionando 2,76 g (100%) del compuesto del título. $R_f = 0,35$ (hexanos/acetona 2/1). EM (ES⁺) m/z masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{NS}_3\text{Cl}$ 501, hallada 502 y 504 ($M + 1$ y $M + 3$, 100%).

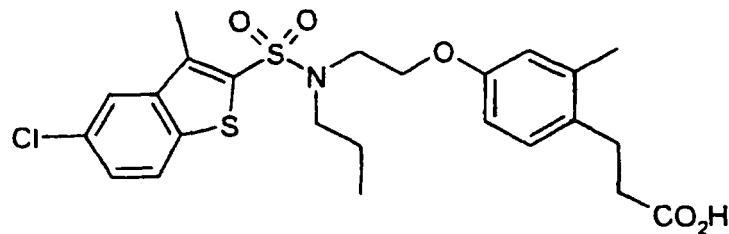
Etapa C

35 *Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etoxi}-2-metil-fenoxy)-acético*

Se agitó una mezcla de éster etílico del ácido (4-hidroxi-2-metil-fenoxy)-acético (0,060 g, 0,306 mmoles), éster 2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etílico del ácido toluen-4-sulfónico (0,153 g, 0,305 mmoles) y Cs_2CO_3 (0,149 g, 0,457 mmoles) en DMF seca (7 ml) a 50°C durante 17 horas bajo N_2 . Se enfrió la reacción y después se trató con NaOH 5 N (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se extinguíó la reacción con HCl 1 N (25 ml), se diluyó con Et_2O y después se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,447 g de producto bruto que se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando 0,087 g (55%) del compuesto del título. EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{NCIS}_2$ 512,0968, hallada 512,0972.

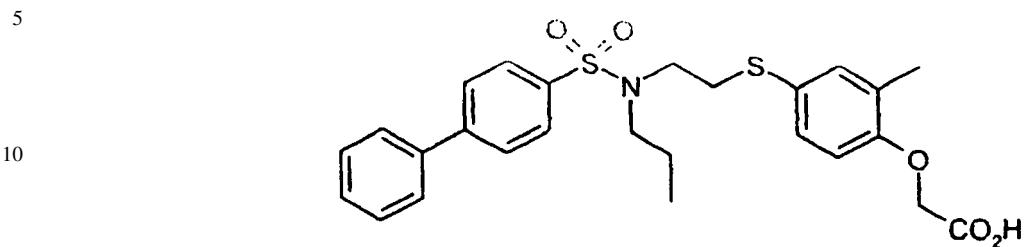
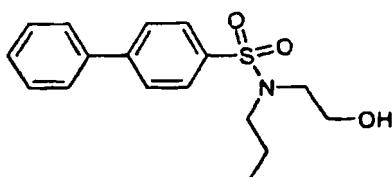
45 Ejemplo 75

Ácido 3-(4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etoxi}-2-metil-fenil)-propiónico



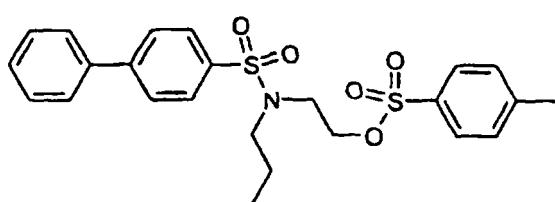
Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido 3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propiónico (0,052 g, 0,268 mmoles), éster 2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etílico del ácido toluen-4-sulfónico (0,134 g, 0,267 mmoles) y Cs_2CO_3 (0,131 g, 0,402 mmoles) en DMF seca (7 ml) a 50°C durante 17 horas bajo N_2 . Se enfrió la reacción y después se trató con NaOH 5 N (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se extinguíó la reacción con HCl 1 N (25 ml), se diluyó con Et_2O y después se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,548 g de producto bruto que se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando 0,075 g (55%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{NCIS}_2\text{Na}$ 532,0995, hallada 532,1003.

Ejemplo 76

Ácido (4-{2-[(bifenil-4-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético*(2-Hidroxi-etil)-propil-amida del ácido bifenil-4-sulfónico*

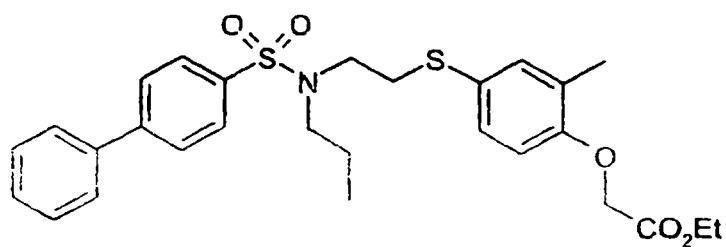
30 Se utilizó el procedimiento del ejemplo 74, etapa A con cloruro de bifenil-4-sulfonilo proporcionando 3,34 g (88%) del compuesto del título. $R_f = 0,38$ (hexanos/acetona 1/1). EM (ES⁺) m/z masa calculada para $C_{17}H_{21}O_3NS$ 319, hallada 320 ($M + 1$, 100%).

Etapa B

Éster 2-[(bifenil-4-sulfonil)-propil-amino]-etílico del ácido toluen-4-sulfónico

45 Se utilizó el procedimiento del ejemplo 74, etapa B con (2-hidroxi-etil)-propil-amida del ácido bifenil-4-sulfónico proporcionando 2,23 g (45%) del compuesto del título. $R_f = 0,46$ (hexanos/acetona 1/1). EM (ES⁺) m/z masa calculada para $C_{24}H_{27}O_5NS_2$ 473, hallada 474 ($M + 1$, 100%).

Etapa C

Éster etílico del ácido (4-{2-[(bifenil-4-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

65 Se purgó una disolución de éster etílico del ácido (4-mercaptop-2-metil-fenoxy)-acético (0,51 g, 2,25 mmoles) en DMF seca (8 ml) con N_2 y después se añadió Cs_2CO_3 (0,80 g, 2,46 mmoles) y se purgó la mezcla resultante con N_2 durante 5 minutos más. Se añadió éster 2-[(bifenil-4-sulfonil)-propil-amino]-etílico del ácido toluen-4-sulfónico (0,53 g, 1,12 mmoles) a la reacción, que se calentó hasta 50°C y se agitó durante 17 horas bajo N_2 . Se enfrió la reacción, se acidificó con HCl 1 N (20 ml), se diluyó con Et_2O y después se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica

y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto que se absorbió sobre gel de sílice y después se purificó en columna usando hexanos/acetato de etilo 6/1 proporcionando 0,414 g (70%) del compuesto del título. $R_f = 0,24$ (hexanos/acetato de etilo 2/1). EM (ES⁺) m/z masa calculada para $C_{28}H_{33}O_5NS_2$ 527, hallada 528 ($M + 1$, 100%).

5

Etapa D

Ácido (4-{2-[(bifenil-4-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

10 Se trató una disolución de éster etílico del ácido (4-{2-[(bifenil-4-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético (0,414 g, 0,784 mmoles) en THF (8 ml) con LiOH 1 N (3,1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se acidificó la mezcla con HCl 1 N (20 ml) y después se diluyó con EtOAc y se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,450 g (100%) del compuesto del título. EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para $C_{26}H_{29}O_5NS_2Na$ 522,1385, hallada 522,1392.

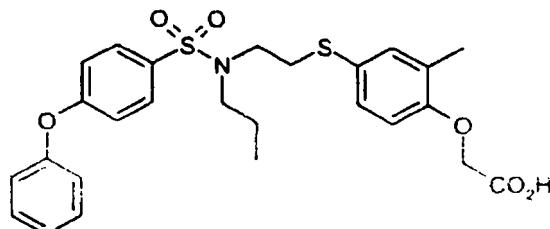
15

Ejemplo 77

Ácido (2-metil-4-{2-[(4-fenoxi-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético

20

25

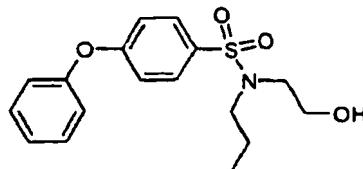


30

Etapa A

35 *N-(2-Hidroxi-etyl)-4-fenoxi-N-propil-bencensulfonamida*

40



45

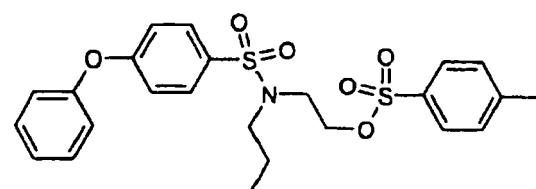
Se utilizó el procedimiento del ejemplo 74, etapa A con cloruro de 4-fenoxi-bencensulfonilo proporcionando 4,07 g (100%) del compuesto del título. $R_f = 0,33$ (hexanos/acetona 1/1). EM (ES⁺) m/z masa calculada para $C_{17}H_{21}O_4NS$ 335, hallada 336 ($M + 1$, 100%).

50

Etapa B

Éster 2-[(4-fenoxi-bencensulfonil)-propil-amino]-etílico del ácido toluen-4-sulfónico

55



60

65

Se utilizó el procedimiento del ejemplo 74, etapa B con N-(2-hidroxi-etyl)-4-fenoxi-N-propil-bencensulfonamida proporcionando 5,10 g (86%) del compuesto del título. $R_f = 0,48$ (hexanos/acetona 1/1). EM (ES⁺) m/z masa calculada para $C_{24}H_{27}O_6NS_2$ 489, hallada 490 ($M + 1$, 100%).

ES 2 297 382 T3

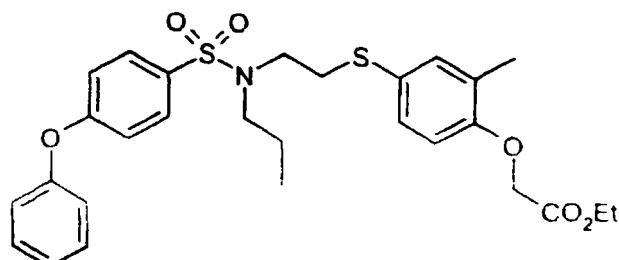
Etapa C

Éster etílico del ácido (2-metil-4-{2-[4-fenoxi-bencensulfonil]-propil-amino]-etilsulfanil)-fenoxi)-acético

5

10

15



20 Se utilizó el procedimiento del ejemplo 76, etapa C con éster 2-[4-fenoxi-bencensulfonil]-propil-amino]-etílico del ácido toluen-4-sulfónico proporcionando 0,163 g (27%) del compuesto del título. $R_f = 0,28$ (hexanos/acetato de etilo 2/1). EM (ES⁺) m/z masa calculada para $C_{28}H_{33}O_6NS_2$ 543, hallada 544 (M + 1. 100%).

Etapa D

25

Ácido (2-metil-4-{2-[4-fenoxi-bencensulfonil]-propil-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético

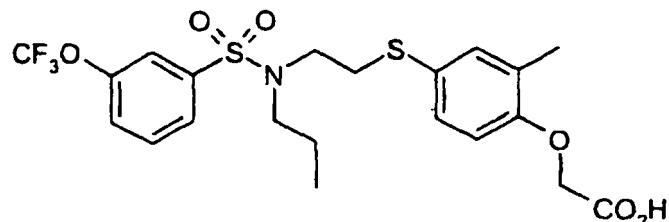
30 Se utilizó el procedimiento del ejemplo 76, etapa D con éster etílico del ácido (2-metil-4-12-1(4-fenoxi-bencensulfonil)-propilamino)-etilsulfanil]-fenoxi)-acético proporcionando 0,131 g (85%) del compuesto del título. EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para $C_{26}H_{30}O_6NS_2Na$ 516,1515, hallada 516-1528.

Ejemplo 78

35 Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(3-trifluorometoxibencensulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético

40

45



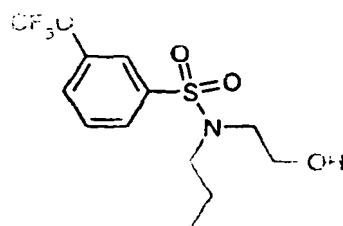
Etapa A

50

N-(2-Hidroxi-etyl)-*N*-propil-3-trifluorometoxi-bencensulfonamida

55

60



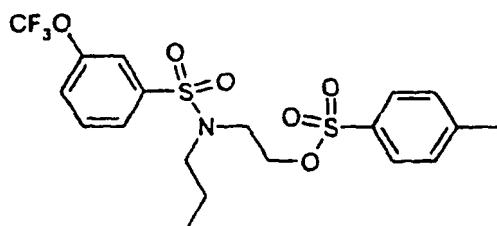
65 Se utilizó el procedimiento del ejemplo 74, etapa A con cloruro de 3-trifluorometoxi-bencensulfonilo proporcionando 1,19 g (95%) del compuesto del título. $R_f = 0,40$ (hexanos/acetona 1/1). EM (ES⁺) m/z masa calculada para $C_{12}H_{16}O_4NSF_3$ 327, hallada 328 (M + 1,100%).

Etapa B

Éster 2-[propil-(3-trifluorometoxi-bencensulfonil)-amino]-etílico del ácido toluen-4-sulfónico

5

10



15

Se utilizó el procedimiento del ejemplo 74, etapa B con N-(2-hidroxietil)-N-propil-3-trifluorometoxi-bencensulfonamida proporcionando 1,56 g (90%) del compuesto del título. $R_f = 0,48$ (hexanos/acetona 1/1). EM (ES⁺) m/z masa calculada para $C_{19}H_{22}O_6NS_2F_3$ 481, hallada 482 ($M + 1$, 100%).

20

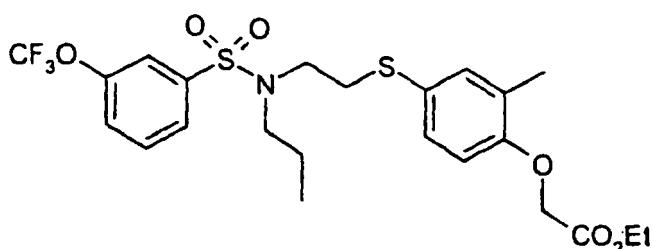
Etapa C

Éster etílico del ácido (2-metil-4-{2-[propil-(3-trifluorometoxibencensulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético

25

30

35



40

Se utilizó el procedimiento del ejemplo 76, etapa C con éster 2-[propil-(3-trifluorometoxi-bencensulfonil)-amino]-etílico del ácido toluen-4-sulfónico proporcionando 0,425 g (72%) del compuesto del título. $R_f = 0,26$ (hexanos/acetato de etilo 2/1). EM (ES⁺) m/z masa calculada para $C_{23}H_{28}O_6NS_2F_3$ 535, hallada 536 ($M + 1$, 100%).

Etapa D

45

Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(3-trifluorometoxibencensulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético

Se utilizó el procedimiento del ejemplo 76, etapa D con éster etílico del ácido (2-metil-4-{2-[propil-(3-trifluorometoxibencensulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético proporcionando 0,438 g (100%) del compuesto del título. EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para $C_{21}H_{24}O_6NS_2F_3Na$ 530,0895, hallada 530,0902.

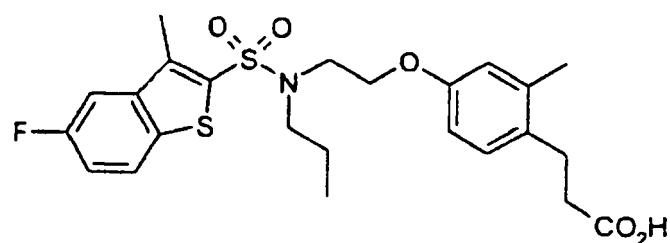
50

Ejemplo 79

55

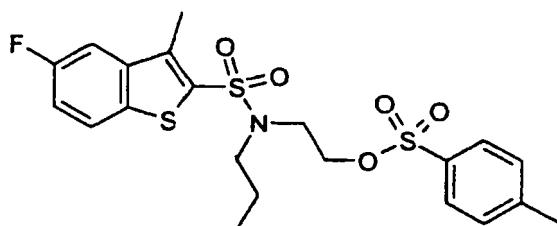
Ácido 3-(4-{2-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etoxi}-2-metil-fenil)-propiónico

65



Etapa A

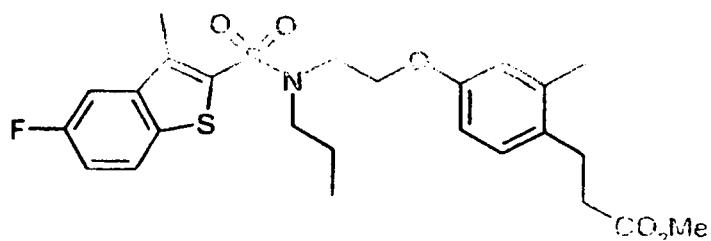
5 *Éster 2-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etílico del ácido toluen-4-sulfónico*



10 15 Se utilizó el procedimiento para el ejemplo 74, etapas A y B proporcionando 0,479 g (87%) del compuesto del título. $R_f = 0,53$ (hexanos/acetona 1/1).

Etapa B

20 25 *Éster metílico del ácido 3-(4-{2-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etoxi}-2-metil-fenil)-propiónico*



30 35 40 Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido 3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propiónico (0,040 g, 0,206 mmoles), éster 2-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etílico del ácido toluen-4-sulfónico (0,100 g, 0,206 mmoles) y Cs_2CO_3 (0,100 g, 0,307 mmoles) en DMF seca (10 ml) a 65°C durante 3 horas bajo N_2 . Se enfrió la reacción y se extinguío con HCl 1 N (10 ml). Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con Et_2O . Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna usando hexanos/acetona 8/1 proporcionando 0,097 g (92%) del compuesto del título. $R_f = 0,53$ (hexanos/acetona 1/1). EMAR (ES^+) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{NS}_2\text{F}$ 507, hallada 508 ($M + 1$, 100%).

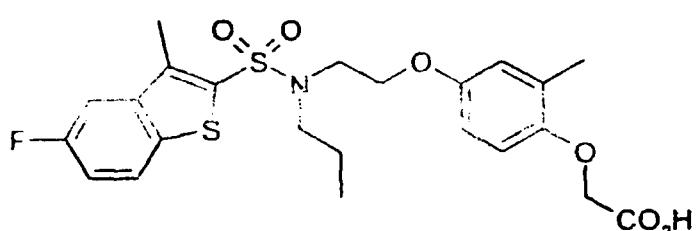
Etapa C

45 *Ácido 3-(4-{2-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etoxi}-2-metil-fenil)-propiónico*

50 Se trató una disolución de éster metílico del ácido 3-(4-{2-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etoxi}-2-metil-fenil)-propiónico (0,096, 0,189 mmoles) en EtOH (10 ml) con NaOH 5 N (0,5 ml) y se calentó hasta reflujo durante 2 horas. Se enfrió la reacción y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando un residuo que se extinguío con HCl 1 N (10 ml). Se diluyó la mezcla con agua y después se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,077 g (83%) del compuesto del título. EMAR (ES^-) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{NS}_2\text{F}$ 492,1315, hallada 492,1317.

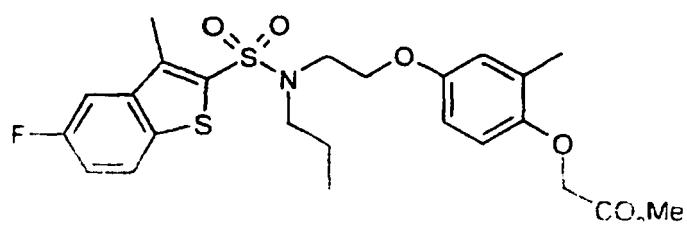
Ejemplo 80

55 *Ácido (4-{2-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etoxi}-2-metil-fenoxy)-acético*



Etapa A

5 *Éster metílico del ácido (4-{2-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etoxi}-2-metil-fenoxy)-acético*



20 Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido (4-hidroxi-2-metil-fenoxy)-acético (0,050 g, 0,255 mmoles), éster 2-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etílico del ácido toluen-4-sulfónico (0,115 g, 0,237 mmoles) y Cs_2CO_3 (0,116 g, 0,356 mmoles) en DMF seca (10 ml) a 65°C durante 3 horas bajo N_2 . Se enfrió la reacción y se extinguío con HCl 1 N (10 ml). Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con Et_2O . Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna usando hexanos/acetona 8/1 proporcionando 0,084 g (68%) del compuesto del título. R_f = 0,56 (hexanos/acetona 1/1). EM (ES⁺) m/z masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{NS}_2\text{F}$ 509, hallada 510 ($M + 1$, 100%).

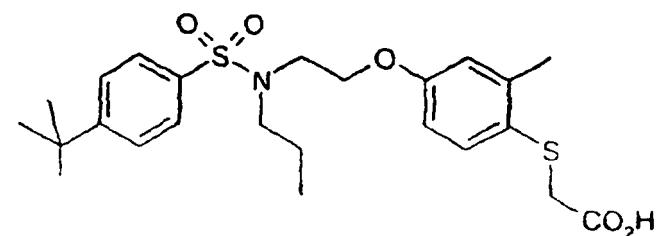
25 Etapa B

Ácido (4-{2-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etoxi}-2-metil-fenoxy)-acético

30 Se trató una disolución de éster metílico del ácido (4-{2-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etoxi}-2-metil-fenoxy)-acético (0,084, 0,165 mmoles) en EtOH (10 ml) con NaOH 5 N (0,5 ml) y se calentó hasta reflujo durante 2 horas. Se enfrió la reacción y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando un residuo que se extinguio con HCl 1 N (10 ml). Se diluyó la mezcla con agua y después se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,072 g (88%) del compuesto del título. EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{NS}_2\text{F}$ 496,1264, hallada 496,1274.

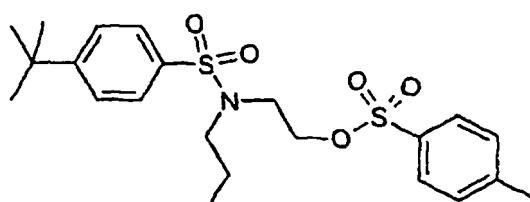
35 Ejemplo 82

Ácido (4-{2-[(4-terc-butil-bencensulfonil)-propil-amino]-etoxi}-2-metil-fenilsulfanil)-acético



50 Etapa A

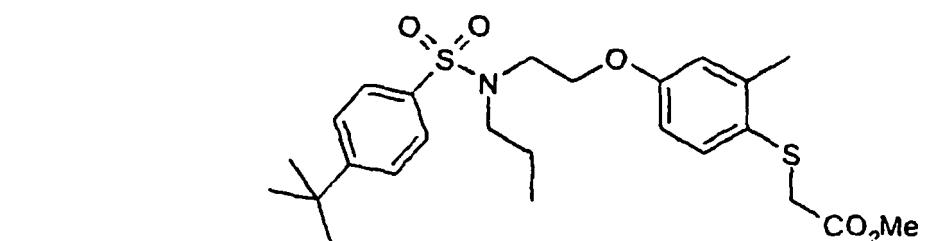
Éster 2-[(4-terc-butil-bencensulfonil)-propil-amino]-etílico del ácido toluen-4-sulfónico



65 Se utilizó el procedimiento para el ejemplo 74, etapas A y B proporcionando 2,81 g (100%) del compuesto del título. R_f = 0,57 (hexanos/acetona 1/1). EM (ES⁺) m/z masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{NS}_2$ 453, hallada 454 ($M + 1$, 100%).

Etapa B

Éster metílico del ácido (4-{2-[(4-terc-butil-bencensulfonil)-propil-amino]-etoxi}-2-metil-fenilsulfanil)-acético



Se purgó una mezcla de éster etílico del ácido (4-mercaptop-2-metil-fenoxy)-acético (0,39 g, 1,72 mmoles), éster 2-[(4-terc-butil-bencensulfonil)-propil-amino]-etílico del ácido toluen-4-sulfónico (0,703 g, 1,55 mmoles) y Cs_2CO_3 (0,720 g, 2,21 mmoles) en DMF seca (10 ml) con N_2 y después se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y después se calentó hasta 50°C durante 1 hora bajo N_2 . Se enfrió la reacción y se acidificó con HCl 1 N. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con Et_2O . Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto que se absorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna usando hexanos/acetona 6/1 proporcionando 0,206 g (26%) del compuesto del título. $R_f = 0,51$ (hexanos/acetona 1/1). EM(ES^+) m/z masa calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{NS}_2$ 507, hallada 508 ($M + 1$, 100%).

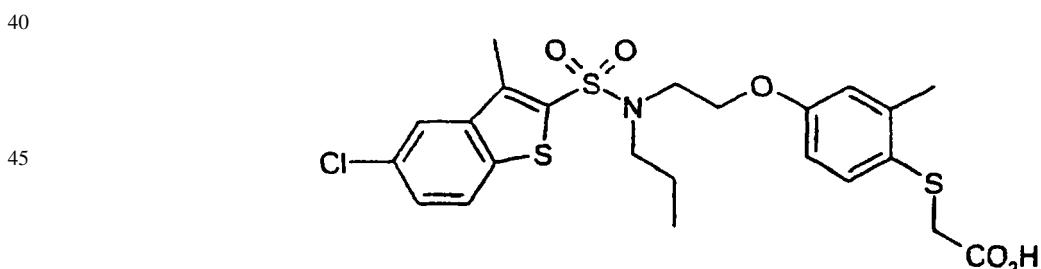
Etapa C

Ácido (4-{2-[(4-terc-butil-bencensulfonil)-propil-amino]-etoxi}-2-metil-fenilsulfanil)-acético

30 Se trató una disolución de éster metílico del ácido (4-{2-[(4-terc-butil-bencensulfonil)-propil-amino]-etoxi}-2-metil-fenilsulfanil)-acético (0,206, 0,406 mmoles) en THF (10 ml) con LiOH 1 N (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se acidificó la reacción con HCl 1 N, se diluyó la mezcla con agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,210 g (100%) del compuesto del título. EMAR (ES^+) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{NS}_2\text{Na}$ 502,1698, hallada 502,1700.

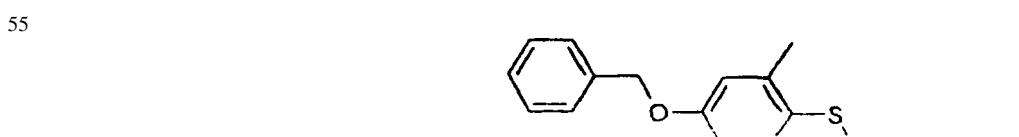
Ejemplo 83

Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etoxi}-2-metil-fenilsulfanil)-acético



Etapa A

4-Benciloxi-2-metil-1-metilsulfanil-benceno

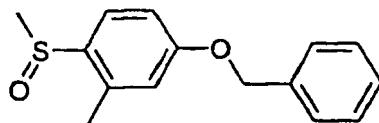


65 Se trató una mezcla de 4-(metiltio)-m-cresol (10 g, 64,8 mmoles) y K_2CO_3 de 325 de malla (11,65 g, 84,3 mmoles) en DMF (100 ml) con bromuro de bencilo (12,22 g, 71,5 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 17 h bajo N_2 . Se filtró la mezcla usando Et_2O para aclarar los sólidos y se acidificó el filtrado con HCl 1 N (65 ml). Se diluyó el filtrado con más Et_2O y después se extrajo dos veces con agua y salmuera. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 17,03 g (100%) de compuesto del título bruto, con el que se continuó sin purificación. $R_f = 0,66$ (hexanos/acetona 1/1).

Etapa B

1-Metansulfinil-4-benciloxi-2-metil-benceno

5



10

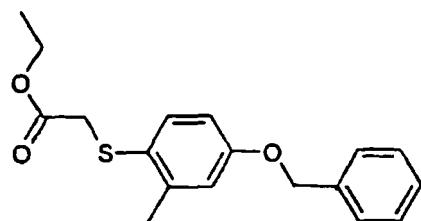
Se trató una disolución a 0°C de compuesto bruto obtenido en la etapa A (17,03 g, 64,8 mmoles) en cloroformo (300 ml) con ácido m-cloroperbenzoico a aproximadamente el 77% (14,53 g, 64,8 mmoles) en porciones durante 10 minutos. Se agitó la reacción a 0°C durante 20 minutos y se controló estrechamente mediante CCF (hexanos/acetona 1/1) hasta que despareció el compuesto bruto (etapa A) ($R_f = 0,66$) y se formó el sulfóxido ($R_f = 0,27$). Se extrajo la mezcla de reacción con NaHCO_3 saturado y después NaHSO_3 saturado. Se secó (MgSO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 18,32 g (100%) de compuesto del título bruto con el que se continuó sin purificación. $R_f = 0,27$ (hexanos/acetona 1/1).

20

Etapa C

Éster etílico del ácido (4-benciloxi-2-metil-fenilsulfanil)-acético

25



30

Se trató una disolución de etapa B bruto (18,32 g, 64,8 mmoles) en CH_2Cl_2 (250 ml) con anhídrido trifluoroacético (27,2 g, 0,130 moles) y se calentó la disolución púrpura resultante hasta refluo durante 30 minutos bajo N_2 proporcionando una disolución de color marrón. Se enfrió la reacción y se eliminó el disolvente a vacío dando 25,21 g (100%) de producto de Pummerer con el que se continuó sin purificación. $R_f = 0,66$ (hexanos/acetona 1/1).

35

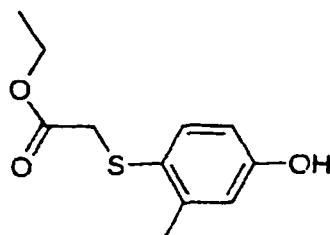
Se combinó el sulfuro de a-trifluoroacetoxilo bruto (25,21 g, supongamos 64,8 mmoles) con acetato de bromoetilo (59,02 g, 0,353 moles) en EtOH (230 ml) y se purgó con N_2 durante 5 minutos. Se añadió carbonato de potasio (325 de malla, 32,56 g, 0,236 moles) y se agitó la mezcla de reacción durante 17 horas a temperatura ambiente bajo N_2 . Se filtró la mezcla de reacción usando Et_2O para aclarar los sólidos y se acidificó el filtrado con HCl 1 N (100 ml). Se diluyó el filtrado con más Et_2O y se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto que se absorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía de resolución rápida usando hexanos/acetona 10/1 proporcionando 6,45 g (35%) del compuesto del título. $R_f = 0,43$ (hexanos/acetona 2/1).

Etapa D

50

Éster etílico del ácido (4-hidroxi-2-metil-fenilsulfanil)-acético

55

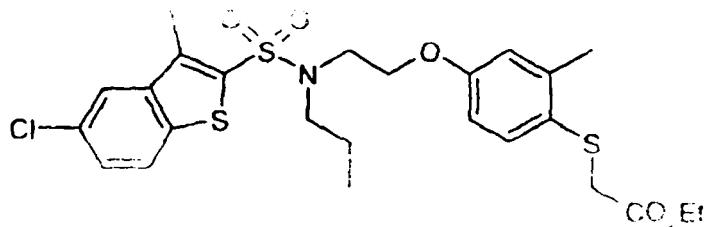


60

Se trató gota a gota una disolución a -78°C de etapa C (6,44 g, 20,4 mmoles) y dimetiletilsilano (17,96 g, 0,203 moles) en CH_2Cl_2 (150 ml) con una disolución 1 M de TiCl_4 en CH_2Cl_2 (20,4 ml, 20,4 mmoles). Se calentó la mezcla de reacción hasta 0°C y después a temperatura ambiente durante 3 horas. Se extinguío la reacción con agua y se extrajo con EtOAc . Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto que se absorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía de resolución rápida usando CH_2Cl_2 /acetonitrilo 98/2 proporcionando 2,96 g (64%) del compuesto del título. $R_f = 0,28$ (hexanos/acetona 2/1).

Etapa E

5 *Éster etílico del ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etoxi}-2-metil-fenilsulfanil)-acético*



15 Se agitó una mezcla de éster etílico del ácido (4-hidroxi-2-metil-fenilsulfanil)-acético (0,090 g, 0,398 mmoles), éster 2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etílico del ácido toluen-4-sulfónico (0,219 g, 0,436 mmoles) y Cs_2CO_3 (0,194 g, 0,595 mmoles) en DMF seca (10 ml) a 50°C durante 17 horas bajo N_2 . Se enfrió la reacción, se extinguío con HCl 1 N (10 ml), se diluyó con agua y se extrajo con Et_2O . Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto que se absorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna usando hexanos/acetona 6/1 proporcionando 0,131 g (59%) del compuesto del título. $R_f = 0,23$ (hexanos/acetona 2/1). EM (ES^+) m/z masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{NCIS}_3$ 555, hallada 556 y 558 ($M + 1$ y $M + 3$, 100%).

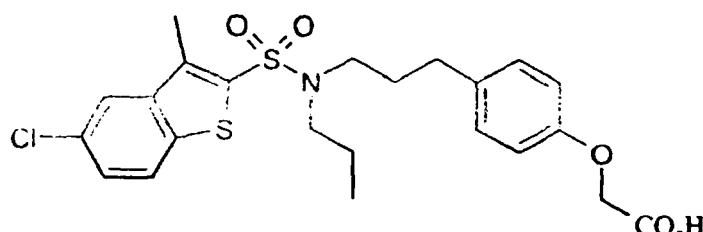
25 Etapa F

Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etoxi}-2-metil-fenilsulfanil)-acético

30 Se trató una disolución de éster etílico del ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etoxi}-2-metil-fenilsulfanil)-acético (0,131 g, 0,236 mmoles) en THF (8 ml) con LiOH 1 N (1,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se extinguío la reacción con HCl 1 N (20 ml), se diluyó con acetato de etilo y después se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,128 g (100%) del compuesto del título que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa proporcionando 0,059 g del compuesto del título puro (48%). EM (ES^-) m/z masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{NCIS}_3$ 527, hallada 526 y 528 ($M - 1$ y $M + 1$, 100%).

Ejemplo 84

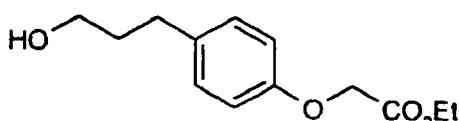
40 Ácido (4-{3-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-propil}-fenoxi)-acético



50

Etapa A

55 *Éster etílico del ácido [4-(3-hidroxi-propil)-fenoxi]-acético*



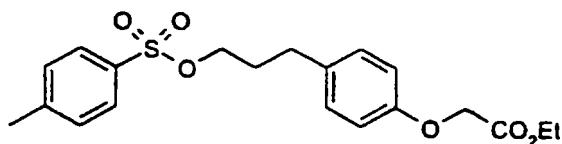
65 Se calentó hasta reflujo una mezcla de 3-(4-hidroxifenil)-1-propanol (10,0 g, 65,7 mmoles), bromoacetato de etilo (32,9 g, 0,197 moles) y K_2CO_3 de malla (13,6 g, 98,4 mmoles) en etanol (150 ml) durante 1,5 horas bajo N_2 . Se enfrió la reacción, se filtró y se extinguio el filtrado con HCl 1 N (100 ml). Se diluyó el filtrado con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna usando hexanos/acetona 6/1 proporcionando 13,13 g (84%) del compuesto del título. $R_f = 0,33$ (hexanos/acetona 1/1).

Etapa B

Éster etílico del ácido {4-[3-(toluen-4-sulfoniloxi)-propil]-fenoxi}-acético

5

10



Se trató una disolución de éster etílico del ácido [4-(3-hidroxi-propil)-fenoxi]-acético (2,00 g, 8,39 mmoles), piridina (2,66 g, 33,6 mmoles) y N,N-dimetilaminopiridina (0,31 g, 2,54 mmoles) en CH_2Cl_2 (75 ml) con anhídrido p-toluensulfónico (5,48 g, 16,8 mmoles) y se agitó la reacción a temperatura ambiente bajo N_2 durante 3 horas. Se extinguió la reacción con HCl 1 N (50 ml) y se diluyó con más CH_2Cl_2 y se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna usando hexanos/acetona 6/1 proporcionando 2,78 g (84%) del compuesto del título. $R_f = 0,47$ (hexanos/acetona 1/1).

20

Etapa C

Ácido (4-{3-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-propil}-fenoxi)-acético

Se agitó una mezcla de éster etílico del ácido {4-[3-(toluen-4-sulfoniloxi)-propil]-fenoxi}-acético (0,26 g, 0,662 mmoles), propilamida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (0,200 g, 0,662 mmoles) y Cs_2CO_3 (0,280 g, 0,859 mmoles) en DMF (10 ml) a 50°C durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se acidificó con HCl 1 (10 ml). Se diluyó la mezcla con agua y después se extrajo con Et_2O . Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto que se disolvió en EtOH (15 ml) y se trató con NaOH 5 N (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a vacío proporcionando un residuo que se acidificó con HCl 1 N (10 ml). Se diluyó la mezcla con CH_2Cl_2 y después se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna usando un gradiente de hexanos/acetona 3/1 después acetona al 100% proporcionando 0,070 g (21%) del compuesto del título. EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{NClS}_2$ 496,1019, hallada 496,1031.

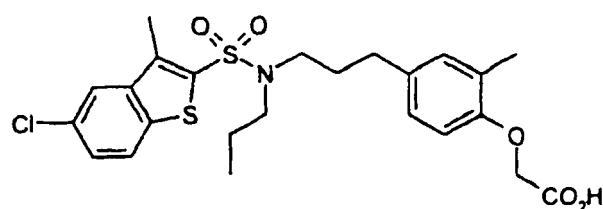
35

Ejemplo 85

Ácido (4-{3-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-propil}-2-metil-fenoxi)-acético

40

45

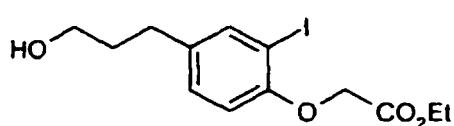


50

Etapa A

Éster etílico del ácido [4-(3-hidroxi-propil)-2-yodo-fenoxi]-acético

55



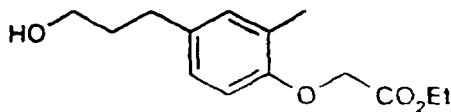
60

Se agitó una mezcla de éster etílico del ácido [4-(3-hidroxi-propil)-fenoxi]-acético (0,50 g, 2,09 mmoles), sulfato de plata (1,31 g, 4,20 moles) y yodo (1,07 g, 4,22 mmoles) en etanol (10 ml) a temperatura ambiente durante 17 horas bajo N_2 . Se filtró la mezcla de reacción se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna usando hexanos/acetona 3/1 proporcionando 0,24 g (31%) del compuesto del título. $R_f = 0,21$ (hexanos/acetona 2/1).

65

Etapa B

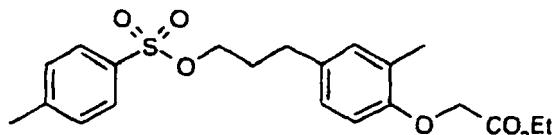
Éster etílico del ácido [4-(3-hidroxi-propil)-2-metil-fenoxy]-acético



10 Se agitó una mezcla de éster etílico del ácido [4-(3-hidroxi-propil)-2-yodo-fenoxy]-acético (0,23 g, 0,632 mmoles), ácido metilborónico (0,113 g, 1,89 moles) y fluoruro de cesio (0,34 g, 2,24 mmoles) en 1,4-dioxano (4 ml) a temperatura ambiente y se purgó con N₂ durante 3 minutos. Se trató la reacción con complejo de cloruro de 1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno-paladio (11), CH₂Cl₂ (0,040 g) y después se agitó a 80°C durante 1 hora bajo N₂. Se enfrió 15 la mezcla de reacción y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto que se absorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna usando hexanos/acetona 3/1 proporcionando 0,086 g (54%) del compuesto del título. R_f = 0,37 (hexanos/acetona 1/1).

Etapa C

Éster etílico del ácido {2-metil-4-[3-(toluen-4-sulfoniloxi)-propil]-fenoxy}-acético



30 Se trató una disolución de éster etílico del ácido [4-(3-hidroxi-propil)-2-metil-fenoxy]-acético (0,086 g, 0,341 mmoles), piridina (0,108 g, 1,36 mmoles) y N,N-dimetilaminopiridina (0,012 g, 0,098 mmoles) en CH₂Cl₂ (8 ml) con anhídrido p-toluenulfónico (0,222 g, 0,680 mmoles) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora bajo N₂. Se extingució la reacción con HCl 1 N (5 ml) y se diluyó con más CH₂Cl₂ y se extrajo con agua. Se secó (Na₂SO₄) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto que se purificó mediante 35 cromatografía en columna usando hexanos/acetona 6/1 proporcionando 0,117 g (84%) del compuesto del título. R_f = 0,49 (hexanos/acetona 1/1). EM (ES⁺) m/z masa calculada para C₂₁H₂₆O₆S 406, hallada 424 (M + NH₄).

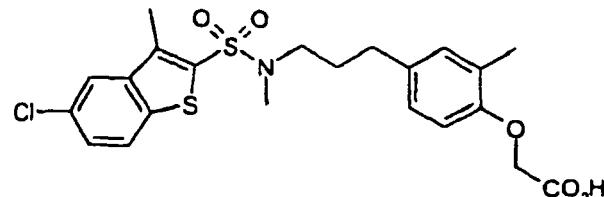
Etapa D

Ácido (4-{3-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-propil}-2-metil-fenoxy)-acético

40 Se agitó una mezcla de éster etílico del ácido {2-metil-4-[3-(toluen-4-sulfoniloxi)-propil]-fenoxy}-acético (0,117 g, 0,288 mmoles), propilamida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (0,087 g, 0,286 mmoles) y Cs₂CO₃ (0,122 g, 0,374 mmoles) en DMF (8 ml) a 50°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se acidificó con 45 HCl 1 (10 ml). Se diluyó la mezcla con agua y después se extrajo con Et₂O. Se secó (Na₂SO₄) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,495 g de producto bruto que se disolvió en EtOH (10 ml) y se trató con NaOH 5 N (1,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a vacío proporcionando un residuo que se acidificó con HCl 1 N (10 ml). Se diluyó la mezcla con Et₂O y después 50 se extrajo con agua. Se secó (Na₂SO₄) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,162 g de producto bruto que se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando 0,049 g (33%) del compuesto del título. EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para C₂₄H₂₉O₅ClS₂ 510,1176, hallada 510,1184.

Ejemplo 86

Ácido (4-{3-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-metil-amino]-propil}-2-metil-fenoxy)-acético

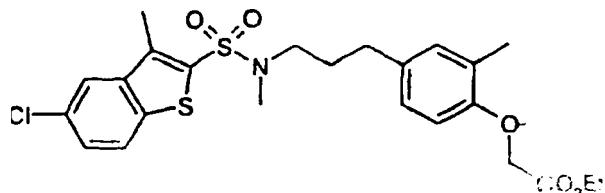


65

Etapa A

5 *Éster etílico del ácido (4-{3-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-metil-amino]-propil}-2-metil-fenoxy)-acético*

10



15 Se agitó una mezcla de éster etílico del ácido {2-metil-4-[3-(toluen-4-sulfoniloxi)-propil]-fenoxy}-acético (0,120 g, 0,295 mmoles), metilamida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (0,081 g, 0,294 mmoles) y Cs_2CO_3 (0,125 g, 0,384 mmoles) en DMF (8 ml) a 50°C durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se acidificó con HCl 1 (3 ml). Se diluyó la mezcla con agua y después se extrajo con Et_2O . Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna usando hexanos/acetona 6/1 proporcionando 0,127 g (85%) del compuesto del título. R_f = 0,54 (hexanos/acetona 1/1).
20 EM (ES⁺) m/z masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{NCIS}_2$ 509, hallada 510 y 512 (M + 1 y M + 3, 100%).

Etapa B

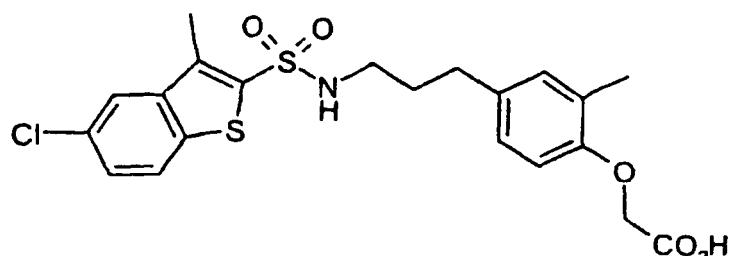
25 *Ácido (4-{3-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-metil-amino]-propil}-2-metil-fenoxy)-acético*

30 Se trató una disolución de éster etílico del ácido (4-{3-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-metil-amino]-propil}-2-metil-fenoxy)-acético (0,124 g, 0,243 mmoles) en THF (6 ml) y se trató con LiOH 1 N (1,2 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Se acidificó la mezcla con HCl 1 N (10 ml), se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,118 g (100%) del compuesto del título. EMAR (ES⁺) m/z masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{NCIS}_2$ 482,0863, hallada 482,0874.

Ejemplo 87

35 *Ácido {4-[3-(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilamino)-propil]-2-metil-fenoxy}-acético*

40

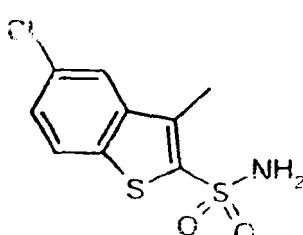


45

Etapa A

50 *Amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico*

55

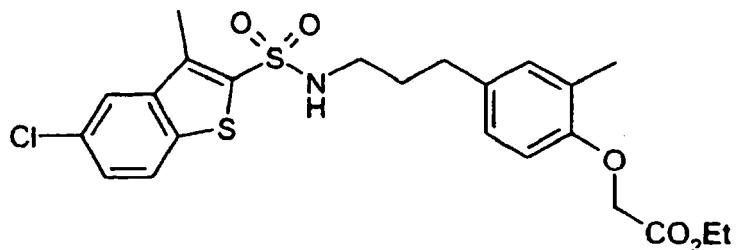


60

65 Se trató una disolución de hidróxido de amonio al 29% (5 ml) en THF (30 ml) con cloruro de 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo (1,50 g, 5,33 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos bajo N_2 . Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 1,37 g (98%) del compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional. R_f = 0,46 (hexanos/acetona 1/1). EM (ES⁻) m/z masa calculada para $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_2\text{NS}_2\text{Cl}$ 261, hallada 260 y 262 (M - 1 y M + 1, 100%).

Etapa B

Éster etílico del ácido {4-[3-(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilamino)-propil]-2-metil-fenoxy}-acético



Se agitó una mezcla de éster etílico del ácido {2-metil-4-[3-(toluenen-4-sulfoniloxil-propil]-fenoxi}-acético (0,259 g, 0,637 mmoles), amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (0,167 g, 0,637 mmoles) y Cs_2CO_3 (0,270 g, 0,829 mmoles) en DMF (20 ml) a 50°C durante 17 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se acidificó con HCl 1 (20 ml). Se diluyó la mezcla con agua y después se extrajo con Et_2O . Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,495 g de producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna usando un gradiente de hexanos/acetona de 8/1 a 4/1 proporcionando 0,129 g (41%). EM (ES⁻) m/z masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{NCIS}_2$ 495, hallada 494 y 496 (M - 1 y M + 1, 100%).

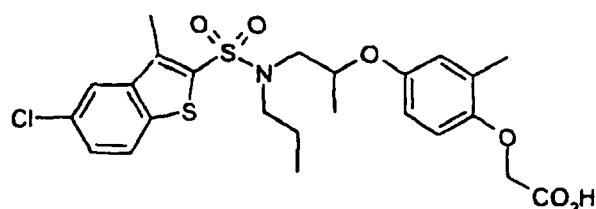
Etapa C

Ácido {4-[3-(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilamino)-propil]-2-metil-fenoxy}-acético

Se trató una disolución de ácido (4-{3-[5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil]-propil-amino}-propil)-2-metil-fenoxy-acético (0,095 g, 0,192 mmoles) en THF (4 ml) con LiOH 1 N (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Se acidificó la mezcla con HCl 1 N (6 ml), se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,092 g (100%) del compuesto del título. EM (ES⁺) m/z masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{NCIS}_2$ 467, hallada 468 y 470 (M + 1 y M + 3, 100%).

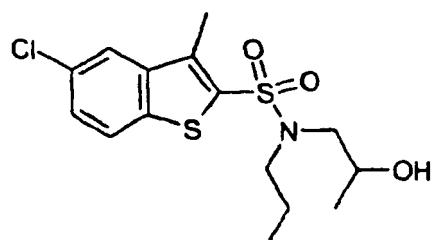
Ejemplo 88

Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etoxi}-2-metil-fenoxy)-acético



Etapa A

(2-Hidroxi-propil)-propil-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico



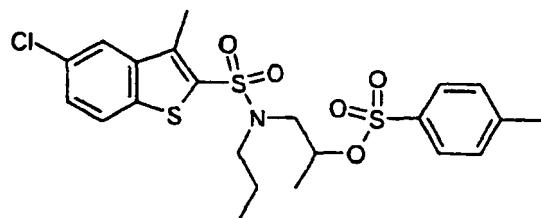
Se trató una disolución a 0°C de 1-amino-2-propanol (0,59 g, 7,86 mmoles) y trietilamina (1,44 g, 14,2 mmoles) en CH_2Cl_2 (75 ml) con cloruro de 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (2,0 g, 7,11 mmoles) y se calentó la mezcla hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora bajo N_2 . Se extinguíó la reacción con HCl 1 N (20 ml) y se diluyó con más CH_2Cl_2 y se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 2,27 g (100%) de (2-hidroxipropil)-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico bruta que se utilizó sin purificación.

ES 2 297 382 T3

Se trató una disolución de (2-hidroxi-propil)-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (2,27 g, supongamos 7,11 mmoles) y yodopropano (1,57 g, 9,24 mmoles) en DMF (50 ml) con carbonato de cesio (3,01 g, 9,24 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 2,5 horas bajo N₂. Se enfrió la mezcla de reacción y se extinguíó con HCl 1 N (30 ml). Se diluyó la mezcla con más Et₂O y después se extrajo con agua. Se secó (Na₂SO₄) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto que se purificó en columna usando hexanos/acetona 4/1 proporcionando 2,48 g (96%) del compuesto del título. R_f = 0,58 (hexanos/acetona 1/1). EM (ES⁺) m/z masa calculada para C₁₅H₂₀O₃NS₂Cl 361, hallada 362 y 364 (M + 1 y M + 3, 100%).

10 Etapa B

Éster 2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etílico del ácido toluen-4-sulfónico



25 Se trató una disolución a 0°C de (2-hidroxi-propil)-propil-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (2,48 g, 6,85 mmoles), piridina (2,17 g, 27,4 mmoles) y N,N-dimetilaminopiridina (0,33 g, 2,70 mmoles) en CH₂Cl₂ (75 ml) con anhídrido p-toluensulfónico (4,47 g, 13,7 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente bajo N₂ durante 6 horas. Se extinguíó la reacción con HCl 1 N (50 ml) y se diluyó con más CH₂Cl₂ y se extrajo con agua. Se secó (Na₂SO₄) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna usando hexanos/acetona 9/1 proporcionando 3,59 g (100%) del compuesto del título. R_f = 0,56 (hexanos/acetona 1/1).

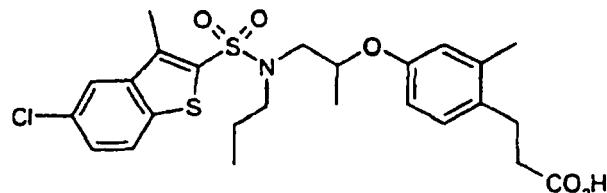
35 Etapa C

Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etoxi}-2-metil-fenoxy)-acético

40 Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido (4-hidroxi-2-metil-fenoxy)-acético (0,046 g, 0,235 mmoles); éster 2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etílico del ácido toluen-4-sulfónico (0,133 g, 0,258 mmoles) y Cs₂CO₃ (0,115 g, 0,353 mmoles) en DMF (7 ml) a 60°C durante 20 horas bajo N₂. Se enfrió la reacción, se acidificó con HCl 1 N (10 ml), se diluyó con Et₂O y después se extrajo dos veces con agua. Se secó (Na₂SO₄) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando éster bruto que se disolvió en EtOH (8 ml), se trató con NaOH 5 N (1 ml), se agitó a 50°C durante 20 minutos y después se enfrió y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminó el disolvente a vacío dando un residuo que se acidificó con HCl 1 N (10 ml) y después se diluyó con Et₂O y se extrajo con agua. Se secó (Na₂SO₄) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,103 g de ácido bruto que se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando 0,028 g (22%) del compuesto del título. EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para C₂₄H₂₉O₆NCIS₂ 526,1125, hallada 526,1113.

50 Ejemplo 89

Ácido 3-(4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etoxi}-2-metil-fenil)-propiónico



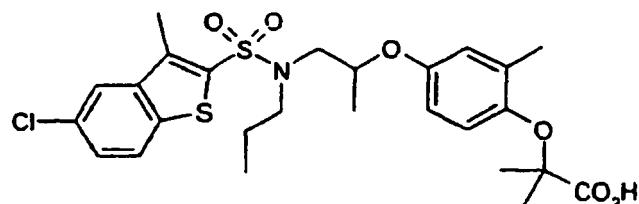
65 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento del ejemplo 88, etapa C utilizando éster metílico del ácido 3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propiónico proporcionando 0,032 g (25%). EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para C₂₅H₃₁O₅NCIS₂ 524,1332, hallada 524,1342.

Ejemplo 90

Ácido 2-{4-[2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etoxi]-2-metil-fenoxy)-2-metil-propiónico

5

10



15

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento del ejemplo 88, etapa C utilizando éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenoxy)-2-metil-propiónico 0,041 g (28%). EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para C₂₆H₃₃O₆NCIS₂ 554,1438, hallada 554,1436.

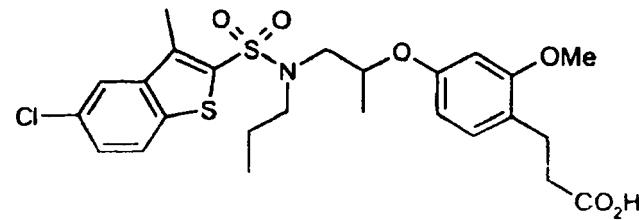
20

Ejemplo 92

Ácido 3-{4-[2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etoxi]-2-metoxi-fenil)-propiónico

25

30



35

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento del ejemplo 88, etapa C utilizando éster etílico del ácido 3-(4-hidroxi-2-metoxi-fenil)-propiónico proporcionando 0,028 g (22%). EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para C₂₅H₃₁O₆NCIS₂ 540,1281, hallada 540,1290.

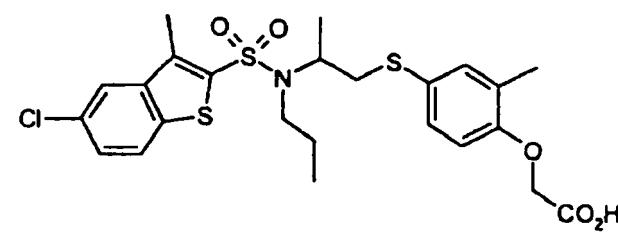
40

Ejemplo 94

Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-propilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

45

50



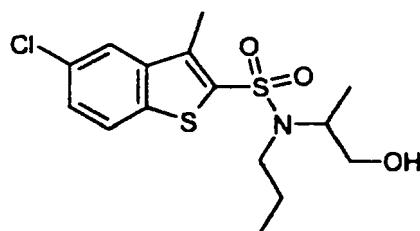
55

Etapa A

(2-Hidroxi-1-metil-etil)-propilamida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico

60

65



Se trató una disolución a 0°C de D,L-2-amino-1-propanol (0,59 g, 7,86 mmoles) y trietilamina (1,44 g, 14,2 mmoles) en CH_2Cl_2 (75 ml) con cloruro de 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo (2,0 g, 7,11 mmoles) y se calentó la mezcla hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora bajo N_2 . Se extinguíó la reacción con HCl 1 N (30 ml) y se diluyó con más CH_2Cl_2 y se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 2,34 g (100%) de (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico bruta que se utilizó sin purificación.

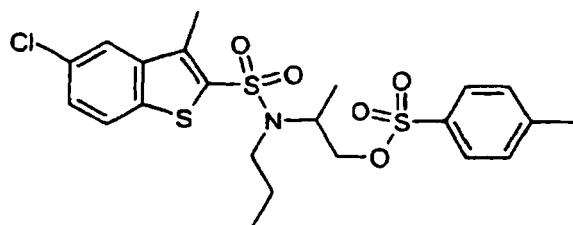
Se trató una disolución de (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (2,347 g, supongamos 7,11 mmoles) y yodopropano (1,57 g, 9,24 mmoles) en DMF (50 ml) con carbonato de cesio (3,01 g, 9,24 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 2,5 horas bajo N_2 . Se enfrió la mezcla de reacción y se extinguíó con HCl 1 N (20 ml). Se diluyó la mezcla con más Et_2O y después se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto que se purificó en columna usando hexanos/acetona 4/1 proporcionando 2,27 g (88%) del compuesto del título. $R_f = 0,45$ (hexanos/acetona 1/1). EM (ES⁺) m/z masa calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{NS}_2\text{Cl}$ 361, hallada 362 y 364 ($\text{M} + 1$ y $\text{M} + 3$, 100%).

15

Etapa B

20 *Éster 2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-propílico del ácido toluen-4-sulfónico*

25



30

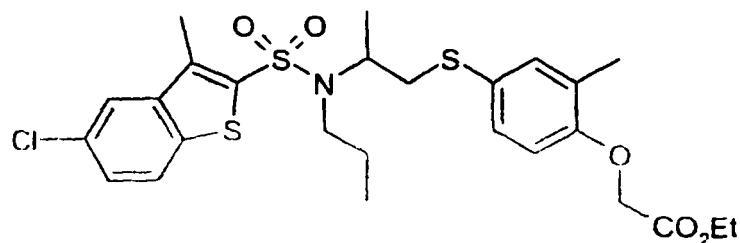
Se trató una disolución a 0°C de (2-hidroxi-1-metil-etil)-propil-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (2,27 g, 6,27 mmoles), piridina (1,98 g, 25,0 mmoles) y N,N-dimetilaminopiridina (0,23 g, 1,88 mmoles) en CH_2Cl_2 (50 ml) con anhídrido p-toluensulfónico (4,09 g, 12,5 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente bajo N_2 durante 1 hora. Se extinguíó la reacción con HCl 1 N (50 ml) y se diluyó con más CH_2Cl_2 y se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío 10 proporcionando producto bruto que se absorbió sobre gel de sílice y después se purificó mediante cromatografía en columna usando un gradiente de hexanos/acetona 9/1 después acetona al 100% proporcionando 2,00 g (62%) del compuesto del título. $R_f = 0,51$ (hexanos/acetona 1/1).

40

Etapa C

45 *Éster etílico del ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-propilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético*

50



55

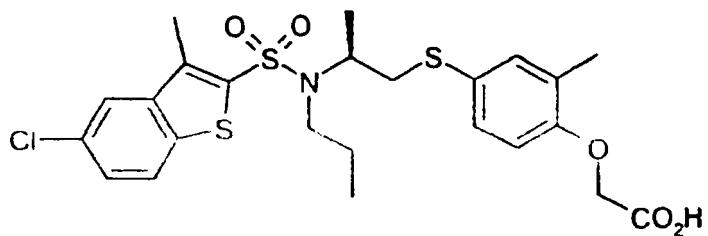
Se trató una disolución de éster etílico del ácido (4-mercaptop-2-metil-fenoxy)-acético (0,296 g, 1,31 mmoles) en DMF seca (8 ml) con una suspensión en aceite al 60% de NaH (0,052 g, 0,130 mmoles) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 minutos bajo N_2 . Se enfrió la mezcla hasta 0°C y después se trató gota a gota con una disolución de éster 2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-propílico del ácido toluen-4-sulfónico (0,607 g, 1,17 mmoles) en DMF (7 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas bajo N_2 . Se acidificó la reacción con HCl 1 N (10 ml), se diluyó con Et_2O y después se extrajo dos veces con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando éster bruto que se absorbió sobre gel de sílice y se purificó en columna usando un gradiente de hexano/acetona de 10/1 a 6/1 proporcionando 0,403 g (61%) del compuesto del título. EM (ES⁺) m/z masa calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{NCIS}_3$ 569, hallada 570 y 572 ($\text{M} + 1$ y $\text{M} + 3$, 100%).

Etapa D

Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-propilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

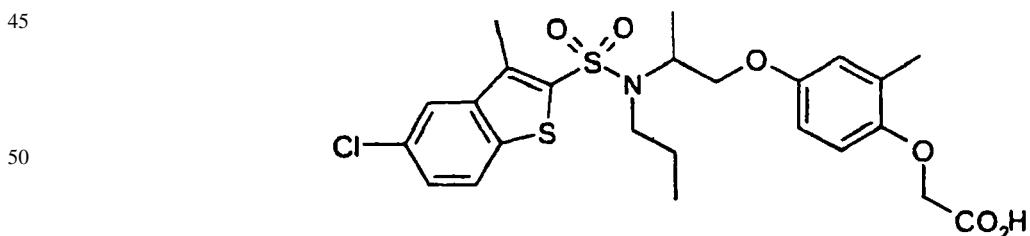
5 Se trató una disolución de éster etílico del ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-propilsulfanil}-2-metilfenoxy)-acético (0,129 g, 0,226 mmoles) en EtOH (10 ml) con NaOH 5 N (1,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente hasta que la saponificación fue completa. Se eliminó el disolvente a vacío dando un residuo que se acidificó con HCl 1 N (10 ml) y después se diluyó con CH_2Cl_2 y se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,114 g (93%) del compuesto del título. EMAR (ES^+) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{NS}_3\text{Cl}$ 542,0896, hallada 542,0891.

Ejemplo 95

15 *Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-propilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético (enantiómeros 1 y 2)*

30 Se resolvió el compuesto de éster etílico del ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-propilsulfanil}-2-metilfenoxy)-acético (ejemplo 94, etapa C) usando HPLC quirral (Chiralcel OD 8 x 34 cm, heptano/EtOH 3A 90/10, 370 ml/min, ajuste de UV a 240 nm) dando enantiómeros de isómero 1 (0,122 g, isómero 1, 100% de ee) e isómero 2 (0,106 g, isómero 2, 100% de ee). Se saponificaron estos ésteres según lo descrito en el ejemplo 94, etapa D proporcionando 0,087 g (75%) del compuesto del título (enantiómero 1) y 0,077 g (76%) del compuesto del título (enantiómero 2). EM (ES^+) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{NS}_3\text{Cl}$ 541, hallada 542 y 544 (M + 1 y M + 3, 100%).

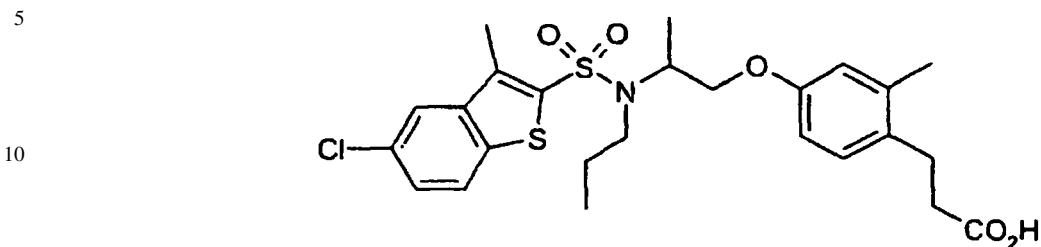
40 Ejemplo 96

Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-propoxi}-2-metil-fenoxy)-acético

55 Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido (4-hidroxi-2-metil-fenoxy)-acético (0,124 g, 0,235 mmoles), éster 2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-propílico del ácido toluen-4-sulfónico (0,326 g, 0,632 mmoles) y Cs_2CO_3 (0,309 g, 0,948 mmoles) en DMF (8 ml) a 55°C durante 20 horas bajo N_2 . Se enfrió la mezcla, se acidificó con HCl 1 N (10 ml), se diluyó con Et_2O y se extrajo dos veces con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 1,12 g de éster bruto. Se disolvió el éster bruto en EtOH (10 ml), se trató con NaOH 5 N (1,5 ml) y se agitó a 50°C durante 5 minutos, que después se enfrió y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el disolvente a vacío dando un residuo que se acidificó con HCl 1 N (10 ml) y después se diluyó con CH_2Cl_2 y se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,416 g de ácido bruto que se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando 0,161 g (48%) del compuesto del título. EMAR (ES^+) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{NCI}_2$ 526,1125, hallada 526,1124.

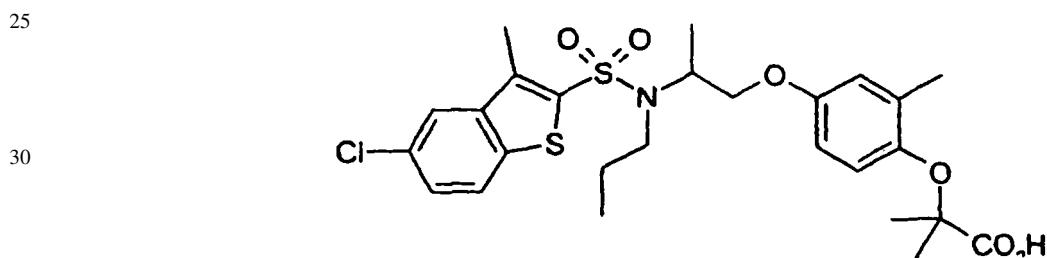
Ejemplo 97

Ácido 3-(4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-propoxi}-2-metil-fenil)-propiónico



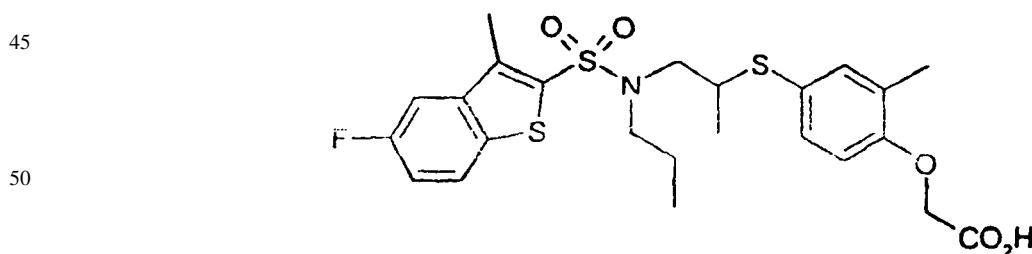
Ejemplo 98

Ácido 2-(4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-propoxi}-2-metil-fenoxy)-2-metil-propiónico

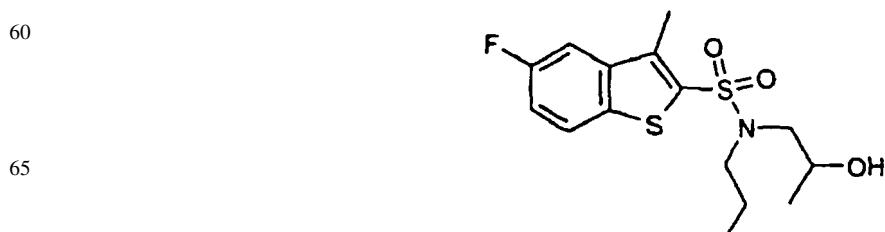


Ejemplo 99

Ácido (4-{2-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético



(2-Hidroxi-propil)-propil-amida del ácido 5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico



ES 2 297 382 T3

Se trató una disolución a 0°C de 1-amino-2-propanol (0,312 g, 4,15 mmoles) y trietilamina (0,76 g, 7,51 mmoles) en CH_2Cl_2 (50 ml) con cloruro de 5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo (1,0 g, 3,77 mmoles) y se calentó la mezcla hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora bajo N_2 . Se acidificó la mezcla con HCl 1 N y se diluyó con más CH_2Cl_2 y se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 1,12 g (98%) de (2-hidroxi-propil)-amida del ácido 5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico bruta que se utilizó sin purificación.

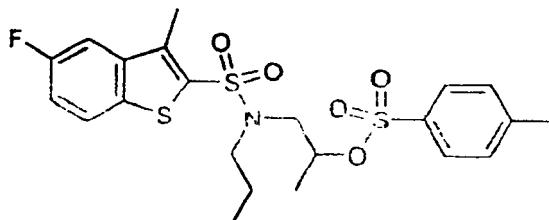
Se trató una disolución de (2-hidroxi-propil)-amida del ácido 5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (1,12 g, supongamos 3,69 mmoles) y yodopropano (0,835 g, 4,91 mmoles) en DMF (40 ml) con carbonato de cesio (1,60 g, 4,91 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 2 horas bajo N_2 . Se enfrió la mezcla de reacción y se acidificó con HCl 1 N (20 ml). Se diluyó el filtrado con Et_2O y después se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto, que se purificó en columna usando hexanos/acetona 4/1 proporcionando 1,15 g (88%) del compuesto del título. $R_f = 0,43$ (hexanos/acetona 1/1). EM (ES⁺) m/z masa calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{NS}_2\text{F}$ 345, hallada 346 ($\text{M} + 1$, 100%).

15

Etapa B

20 *Éster 2-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etílico del ácido toluen-4-sulfónico*

25



30

35 Se trató una disolución a 0°C de (2-hidroxi-propil)-propil-amida del ácido 5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (0,375 g, 1,13 mmoles), piridina (0,36 g, 4,55 mmoles) y N,N-dimetilaminopiridina (0,041 g, 0,336 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 ml) con anhídrido p-toluenulfónico (0,74 g, 2,27 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente bajo N_2 durante 1 hora. Se extinguíó la reacción con HCl 1 N (10 ml) y se diluyó con más CH_2Cl_2 y se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna usando hexanos/acetona 9/1 proporcionando 0,479 g (87%) del compuesto del título. $R_f = 0,53$ (hexanos/acetona 1/1). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl_3), EM (ES⁺) m/z masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{NS}_3\text{F}$ 499, hallada 500 ($\text{M} + 1$, 100%).

40

Etapa C

45

Ácido (4-{2-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

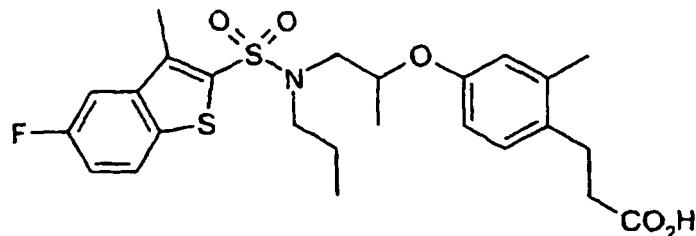
50 Se trató una disolución de éster etílico del ácido (4-mercaptop-2-metil-fenoxy)-acético (0,250 g, 1,10 mmoles) en DMF seca (8 ml) con una suspensión en aceite al 60% de NaH (0,044 g, 1,10 mmoles) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 minutos bajo N_2 . Se enfrió la mezcla hasta 0°C y después se trató gota a gota con una disolución de éster 2-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etílico del ácido toluen-4-sulfónico (0,266 g, 0,532 mmoles) en DMF (3 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas bajo N_2 . Se acidificó la reacción con HCl 1 N (10 ml), se diluyó con Et_2O y después se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,82 g de éster bruto. Se disolvió el sólido en EtOH (15 ml) y se trató con NaOH 5 N (1 ml). Después se calentó la disolución y se agitó a refluo durante 10 minutos. Se enfrió la reacción y se eliminó el disolvente a vacío dando un residuo. Se acidificó el residuo con HCl 1 N (10 ml), se diluyó con CH_2Cl_2 y se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,387 g de ácido bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando 0,066 g (23%) del compuesto del título. EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{NS}_3\text{F}$ 526,1192, hallada 526,1222.

65

Ejemplo 100

Ácido (3-(4-{2-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etoxi}-2-metil-fenil)-propiónico

5



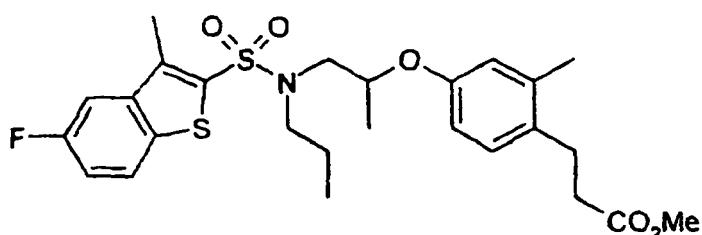
15

Etapa A

20

Éster metílico del ácido 3-(4-{2-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etoxi}-1-metil-fenil)-propiónico

25



30

35

Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido 3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propiónico (0,048 g, 0,247 mmoles) y éster 2-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etoílico del ácido toluen-4-sulfónico (ejemplo 79, etapa B) (0,133 g, 0,266 mmoles) y Cs_2CO_3 (0,121 g, 0,371 mmoles) en DMF (8 ml) a 50°C durante 17 horas bajo N_2 . Se enfrió la mezcla, se acidificó con HCl 1 N, se diluyó con Et_2O y se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando éster bruto, que se purificó mediante cromatografía de resolución rápida usando hexanos/acetona 7/1 proporcionando 0,053 g (41%) del compuesto del título. $R_f = 0,62$ (hexanos/acetona 1/1). EM (ES⁺) m/z masa calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{NS}_2\text{F}$ 521, hallada 522 ($M + 1$, 100%).

40

Etapa B

Ácido (3-(4-{2-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etoxi}-2-metil-fenil)-propiónico

45

50

Se trató una disolución de éster metílico del ácido 3-(4-{2-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etoxi}-2-metil-fenil)-propiónico (0,053 g, 0,102 mmoles) en EtOH (8 ml) con NaOH 5 N (0,25 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Se eliminó el disolvente a vacío dando un residuo, que se acidificó con HCl 1 N, se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica; y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,038 g de ácido bruto que se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando 0,023 g (45%) del compuesto del título. EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{NS}_2\text{F}$ 508,1628, hallada 508,1624.

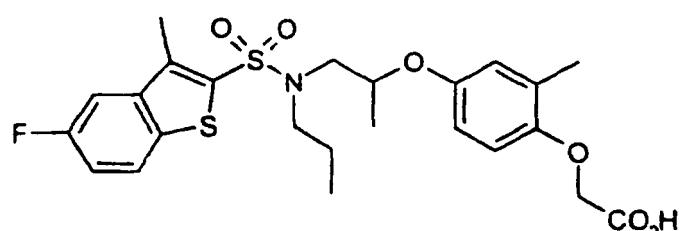
Ejemplo 101

55

Ácido ((4-{2-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etoxi}-2-metil-fenoxy)-acético

60

65

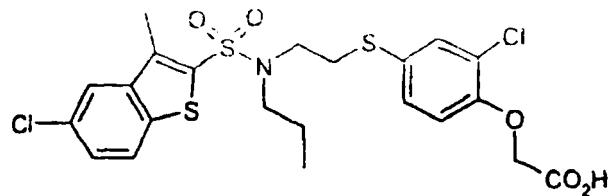


ES 2 297 382 T3

Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido (4-hidroxi-2-metil-fenoxy)-acético (0,035 g, 0,178 mmoles), éster 2-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etílico del ácido toluen-4-sulfónico (ejemplo 99, etapa B) (0,097 g, 0,194 mmoles) y Cs_2CO_3 (0,089 g, 0,273 mmoles) en DMF (6 ml) a 60°C durante 20 horas bajo N_2 . Se enfrió la mezcla, se acidificó con HCl 1 N, se diluyó con Et_2O y se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando éster bruto, que después se disolvió en EtOH (8 ml). Se trató la disolución con NaOH 5 N (1 ml), se agitó a 50°C durante 5 minutos, se enfrió y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el disolvente a vacío dando un residuo. Se acidificó el residuo con HCl 1 N (10 ml), se diluyó con CH_2Cl_2 y se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,416 g de ácido bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando 0,020 g (22%) del compuesto del título. EM (ES⁺) m/z masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{NS}_2\text{F}$ 509, hallada 510 ($\text{M} + 1$, 100%).

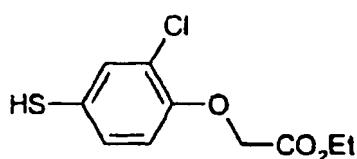
Ejemplo 102

15 Ácido (2-cloro-4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-fenoxy)-acético



Etapa A

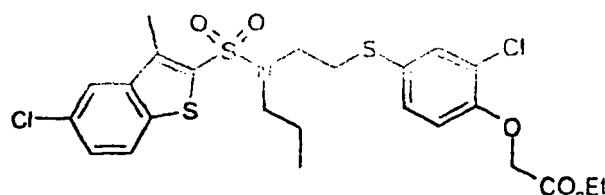
30 Éster etílico del ácido (2-cloro-4-mercaptop-fenoxy)-acético



40 Se trató gota a gota una mezcla de éster etílico del ácido (2-cloro-4-clorosulfonil-fenoxy)-acético (1,0 g, 3,19 mmoles) y polvo de estaño de 325 de malla (1,89 g, 15,9 mmoles) en EtOH (5 ml) con una disolución 4 M de HCl en dioxano (5 ml). Se dejó avanzar la mezcla de reacción de manera exotérmica y después se agitó a reflujo durante 1,5 horas bajo N_2 . Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se filtró la suspensión espesada blanca resultante a través de Hyflo usando CH_2Cl_2 , para aclarar los sólidos. Se lavó el filtrado con agua y se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,74 g (95%) de producto bruto que se utilizó sin purificación. $R_f = 0,36$ (hexanos/acetona 1/1). EM (ES⁺) m/z masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{SCl}$ 246, hallada 247 y 249 ($\text{M} + 1$ y $\text{M} + 3$, 100%).

50 Etapa B

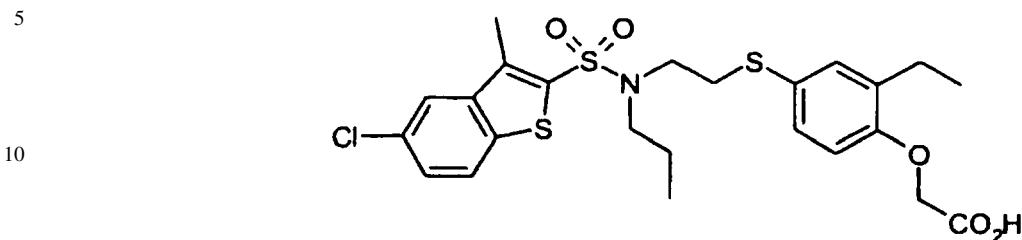
Éster etílico del ácido (2-cloro-4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-fenoxy)-acético



65 Se purgó una disolución de éster etílico del ácido (2-cloro-4-mercaptop-fenoxy)-acético (0,34 g, 1,38 mmoles) en DMF seca (10 ml) con N_2 y después se añadió Cs_2CO_3 (0,584 g, 1,79 mmoles) y se purgó la mezcla resultante con N_2 durante 5 minutos más.

Ejemplo 103

Ácido (4-{2-[{(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-etil-fenoxy)-acético



Éster etílico del ácido (2-etil-4-mercaptophenoxi)-acético



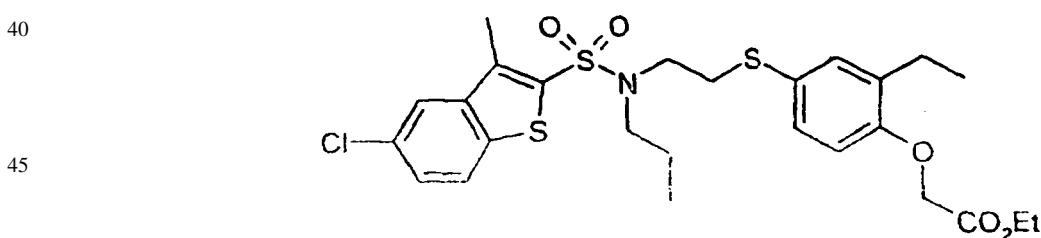
30

35

Se trató gota a gota una mezcla de éster etílico del ácido (4-clorosulfonil-2-etil-fenoxy)-acético (1,0 g, 3,25 mmoles) y polvo de estaño de 325 de malla (1,92 g, 16,3 mmoles) en EtOH (5 ml) con una disolución 4 M de HCl en dioxano (5 ml). Se dejó avanzar la mezcla de reacción de manera exotérmica y después se agitó a reflujo durante 1,5 horas bajo N₂. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente y se filtró la suspensión espesada blanca resultante a través de Hyflo usando CH₂Cl₂ para aclarar los sólidos. Se lavó el filtrado con agua y se secó (Na₂SO₄) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,85 g (100%) de producto bruto que se utilizó sin purificación. EM (ES⁺) m/z masa calculada para C₁₂H₁₆O₃S 240, hallada 241 y 243 (M + 1 y M + 3, 100%).

Etapa B

Éster etílico del ácido (4-{2-[{(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-etil-fenoxy)-acético



50

55

60

Se purgó una disolución de éster etílico del ácido (2-etil-4-mercaptophenoxi)-acético (0,30 g, 1,25 mmoles) en DMF seca (7 ml) con N₂ y después se añadió Cs₂CO₃ (0,53 g, 1,63 mmoles) y se purgó la mezcla resultante con N₂ durante 5 minutos más. Se añadió éster 2-[{(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etílico del ácido toluen-4-sulfónico sólido (0,313 g, 0,623 mmoles) a la mezcla de reacción, que se calentó hasta 50°C y se agitó durante 3,5 horas bajo N₂. Se enfrió la reacción, se acidificó con HCl 1 N (20 ml), se diluyó con Et₂O y se extrajo con agua. Se secó (Na₂SO₄) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto, que se absorbió sobre gel de sílice y después se purificó en columna usando hexanos/acetona 6/1 proporcionando 0,371 g (100%) de compuesto del título parcialmente purificado. R_f = 0,67 (hexanos/acetona 1/1). EM (ES⁺) m/z masa calculada para C₂₆H₃₂O₅NCI₃ 569, hallada 570 y 572 (M + 1 y M + 3, 100%).

Etapa C

Ácido (4-{2-[{(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-etil-fenoxy)-acético

65

Se trató una disolución de éster etílico del ácido (4-{2-[{(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-etilfenoxi)-acético (0,371 g, supongamos 0,262 mmoles) en THF (10 ml) con LiOH 1 N (2,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se acidificó la mezcla con HCl 1 N, se diluyó con EtOAc y se extrajo con agua. Se secó (Na₂SO₄) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,391 g

ES 2 297 382 T3

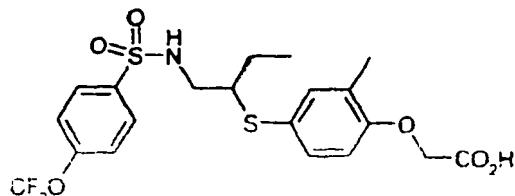
de ácido bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando 0,217 g (64%) del compuesto del título. EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para C₁₄H₂₈O₅NCI₃Na 564,0716, hallada 564,0709.

Ejemplo 104

5

Ácido (2-metil-4-{1-[(4-trifluorometoxi-bencensulfonilamino)-metil]-propilsulfanil}-fenoxi)-acético

10



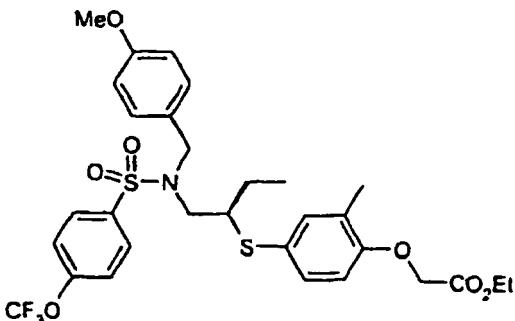
15

Etapa A

20

Éster etílico del ácido [4-(1-[(4-metoxi-bencil)-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-amino]-metil)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-acético

25



30

35

Se trató gota a gota una disolución a 0°C de sal de ácido trifluoroacético del éster etílico del ácido (4-{1(4-metoxi-bencilamino)-metil}-propilsulfanil)-2-3-metil-fenoxi)-acético (6,14 g, 9,70 mmoles) en CH₂Cl₂ (150 ml) con trietilamina (7,84 g, 77,5 mmoles) y después cloruro de 4-(trifluorometoxi)bencensulfonilo (3,07 g, 11,8 mmoles). Se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora bajo N₂. Se extinguirió la reacción con HCl 1 N (100 ml), se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Se secó (Na₂SO₄) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto que se absorbió sobre gel de sílice y se purificó en columna con hexanos/acetona 8/1 proporcionando 3,17 g (51%) del compuesto del título. R_f = 0,20 (hexanos/acetona 2/1). EM (ES⁺) m/z masa calculada para C₃₀H₃₄NO₇S₂F₃ 641, hallada 642 (M + 1, 100%).

40

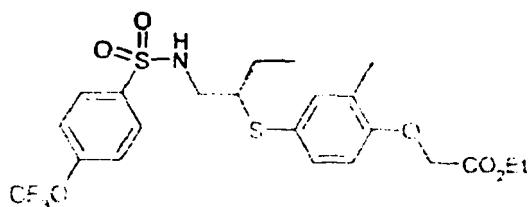
45

Etapa B

Éster etílico del ácido (2-metil-4-{1-[(4-trifluorometoxi-bencensulfonilamino)-metil]-propilsulfanil}-fenoxi)-acético

50

55



60

65

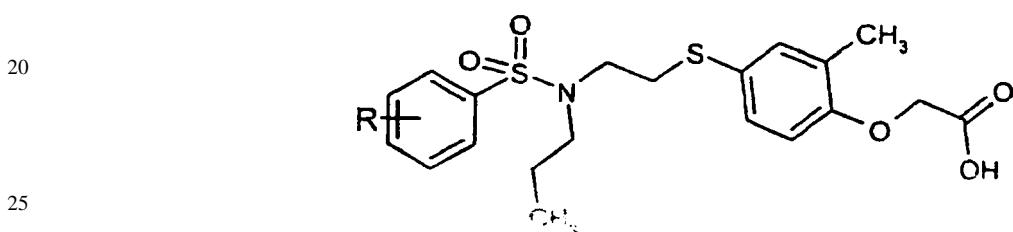
Se trató una mezcla de éster etílico del ácido [4-(1-[(4-metoxi-bencil)-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-amino]-metil)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-acético (3,17 g, 4,94 mmoles) y trietilsilano (11,5 g, 98,9 mmoles) con ácido trifluoroacético (50 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas bajo N₂. Se eliminó el disolvente a vacío proporcionando un residuo, que se diluyó con Et₂O y se extrajo con agua. Se secó (Na₂SO₄) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando producto bruto, que se absorbió sobre gel de sílice y se purificó en columna con CH₂Cl₂/acetonitrilo 99/1 proporcionando 1,13 g (44%) del compuesto del título. R_f = 0,56 (CH₂Cl₂/acetonitrilo 98/2). EM (ES⁻) m/z masa calculada para C₂₂H₂₆NO₆S₂F₃ 521, hallada 520 (M - 1, 100%).

Etapa C

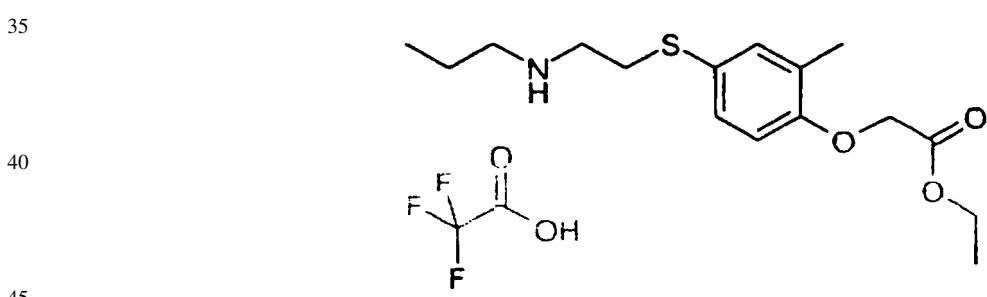
Ácido (2-metil-4-{1-[4-trifluorometoxi-bencensulfonilamino]-metil}-propilsulfanil)-fenoxi)-acético

5 Se trató una disolución de éster etílico del ácido (2-metil-4-{1-[4-trifluorometoxi-bencensulfonilamino]-metil}-propilsulfanil)-fenoxi)-acético (0,050 g, 0,096 mmoles) en EtOH (6 ml) con NaOH 5 N (0,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se eliminó el disolvente a vacío dando un residuo, que se acidificó con HCl 1 N (10 ml), se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua. Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,043 g (91%) del compuesto del título. EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_6\text{S}_2\text{F}_3\text{Na}$ 516,0738, hallada 516,0731.

Ejemplo 105

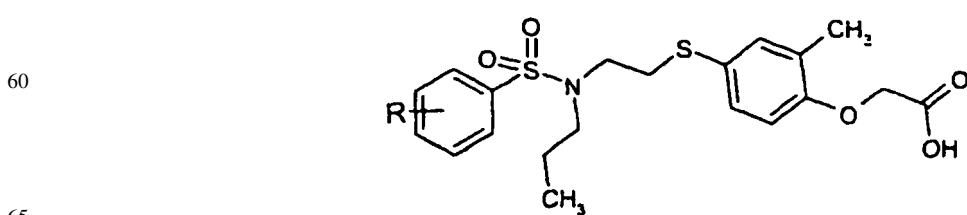
15 *Procedimiento general (1)*

Etapa A

30 *Compuesto con ácido trifluoroacético del éster etílico del ácido [2-metil-4-(2-propilamino-ethylsulfanil)-fenoxi]-acético*

50 Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (25,0 ml) a una mezcla de éster etílico del ácido ({4-[2-(terc-butoxi-carbonil)-propil-amino]-ethylsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (ejemplo 24, etapa C) (5,10 g, 12,4 mmoles) y dimetiletilsilano en cloruro de metileno (100 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 2 horas y se evaporaron los disolventes sobre un rotavapor dando el compuesto del título, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación.

55 Etapa B

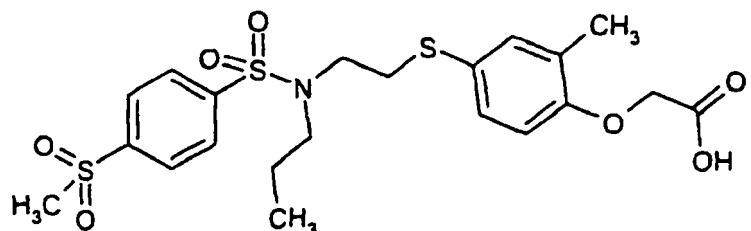


Se añadió sal de ácido trifluoroacético del éster etílico del ácido [2-metil-4-(2-propilamino-ethylsulfanil)-fenoxi]-acético (etapa A) (0,300 mmoles) a una mezcla de cloruro de bencensulfonilo sustituido (0,300 mmoles) y Et₃N en cloruro de metileno (2,00 ml). Tras agitar o dejar reposar la reacción a temperatura ambiente durante la noche, se eliminaron los disolventes a vacío. Se purificó el producto resultante mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo:hexano (de 1:4 a 1:2). La evaporación del disolvente proporcionó la sulfonamida como un éster etílico. Despues se disolvió el éster etílico en THF/MeOH (1:1, 2 ml) y se añadió NaOH 5,0 N (1,0 ml) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporaron los disolventes orgánicos a vacío y se ajustó hasta pH de 2 a 3 con HCl concentrado. Se eliminó el agua usando ChemElut CE1 005. Se lavó el tubo ChemElut con acetato de etilo (40 ml) y se concentró la disolución hasta sequedad. La purificación mediante HPLC preparativa (UV-2), eluyendo con TFA al 0,1% en acetonitrilo y la liofilización proporcionaron el compuesto del título.

Los siguientes ejemplos 106-137 se prepararon siguiendo el procedimiento general (1) tal como se describió anteriormente usando el material de partida apropiado.

Ejemplo 106

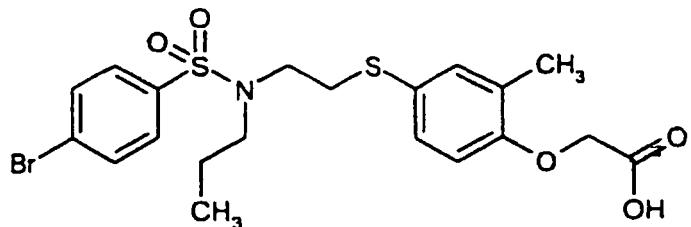
Ácido (4-{2-[(4-metansulfonil-bencensulfonil)-propil-amino]-ethylsulfanil]-2-metil-fenoxy}-acético



EM (ES): 500 (M-H)⁻.

Ejemplo 107

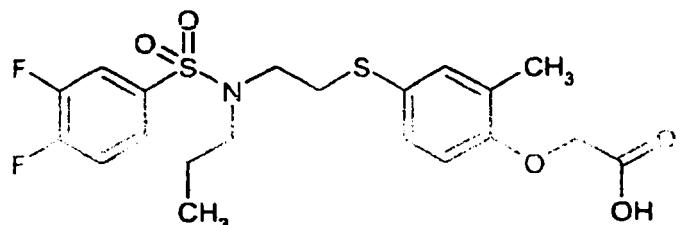
Ácido (4-{2-[(4-bromo-bencensulfonil)-propil-amino]-ethylsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético



Masa hallada: 502

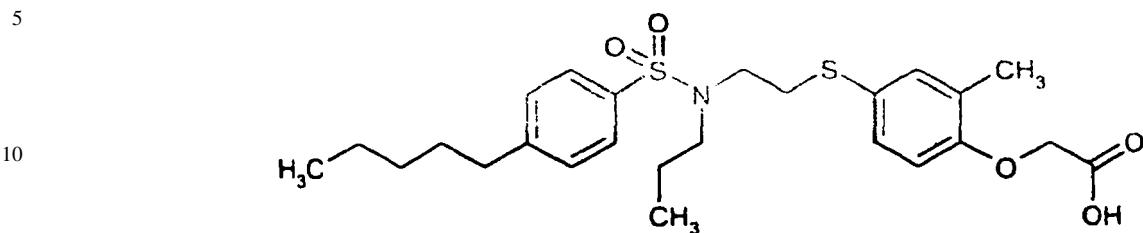
Ejemplo 108

Ácido (4-{2-[(3,4-difluoro-bencensulfonil)-propil-amino]-ethylsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

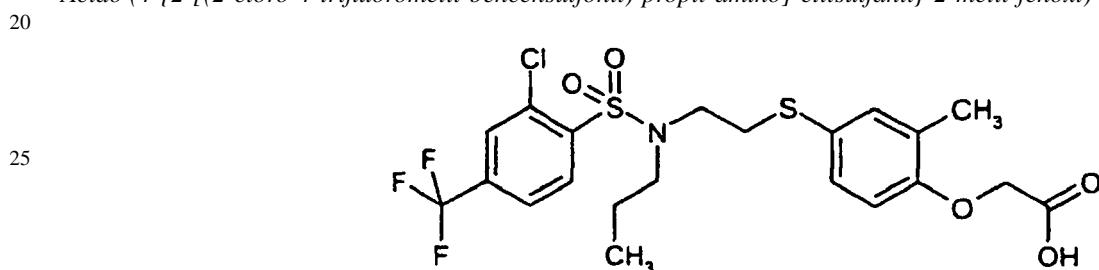


Masa hallada: 459

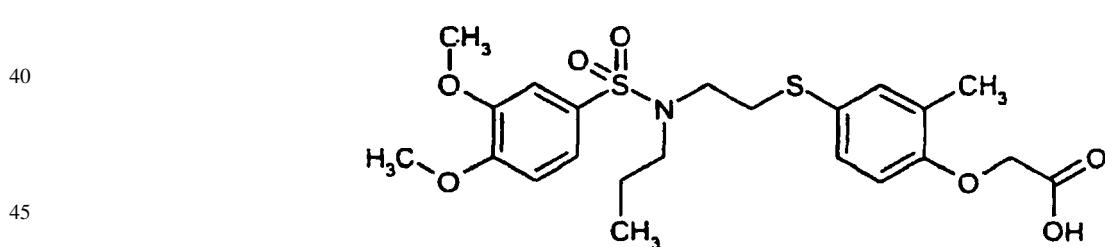
Ejemplo 109

Ácido (2-metil-4-{2-[(4-pentil-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético

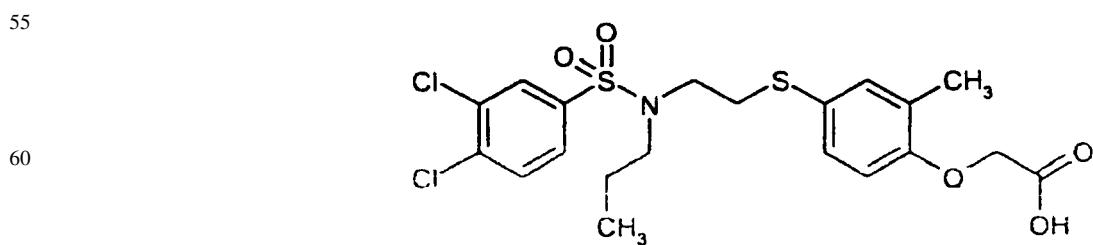
Ejemplo 110

Ácido (4-{2-[(2-cloro-4-trifluorometil-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxi)-acético

Ejemplo 111

Ácido (4-{2-[(3,4-dimetoxi-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxi)-acético

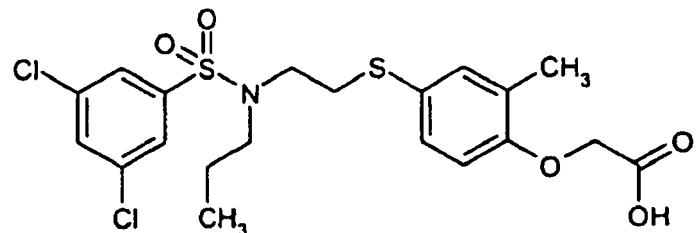
Ejemplo 112

Ácido (4-{2-[(3,4-dicloro-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxi)-acético

Ejemplo 113

Ácido (4-{2-[(3,5-dicloro-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

5



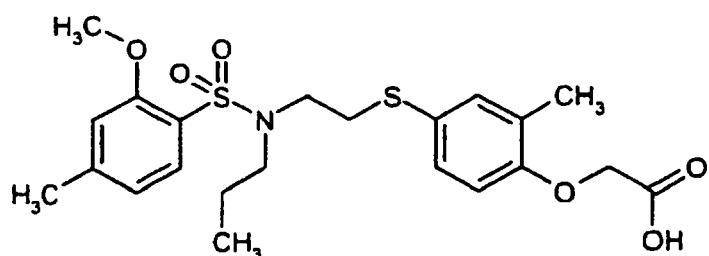
15

Masa hallada: 492

Ejemplo 114

Ácido (4-{2-[(2-metoxi-4-metil-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

20



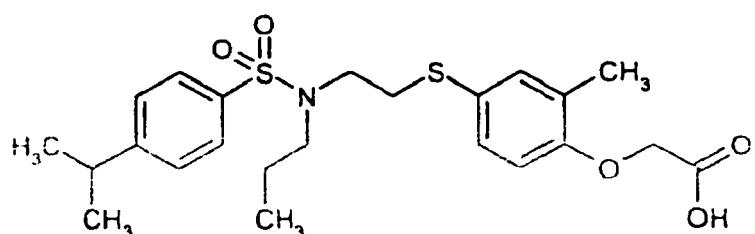
30

Masa hallada: 467

Ejemplo 115

Ácido (4-{2-[(4-isopropil-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

40



45

Masa hallada: 465

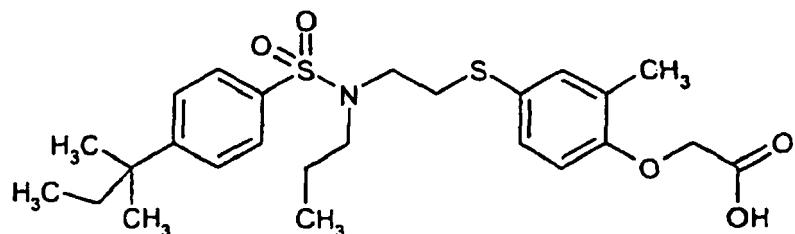
50

Ejemplo 116

Ácido [4-(2-[[4-(1,1-dimetil-propil)-bencensulfonil]-propil-amino]-etilsulfanil)-2-metil-fenoxy]-acético

55

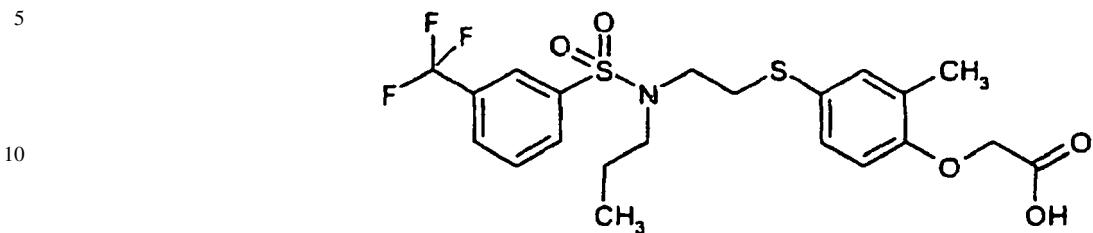
60



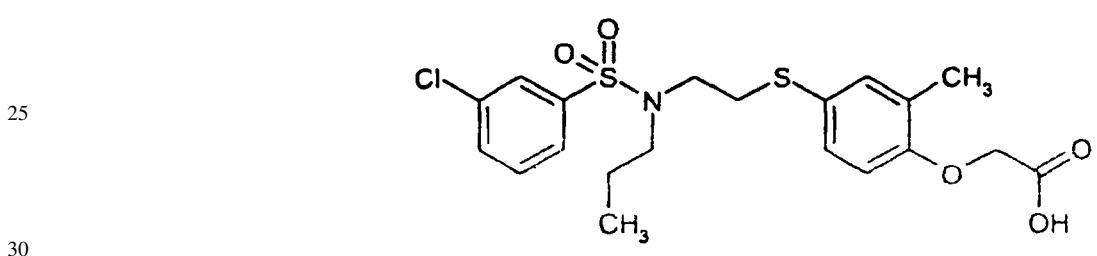
65

Masa hallada: 493

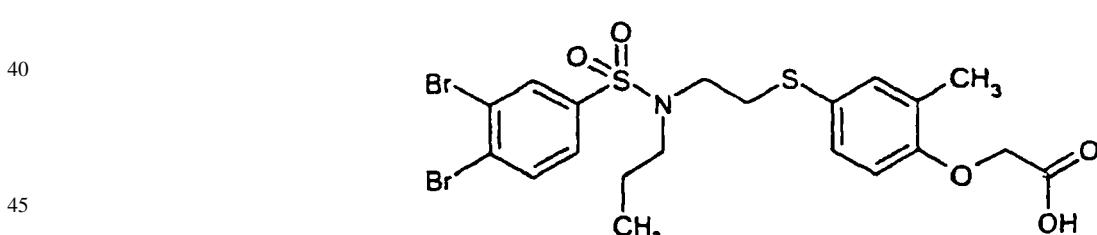
Ejemplo 117

Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(3-trifluorometil-bencensulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético

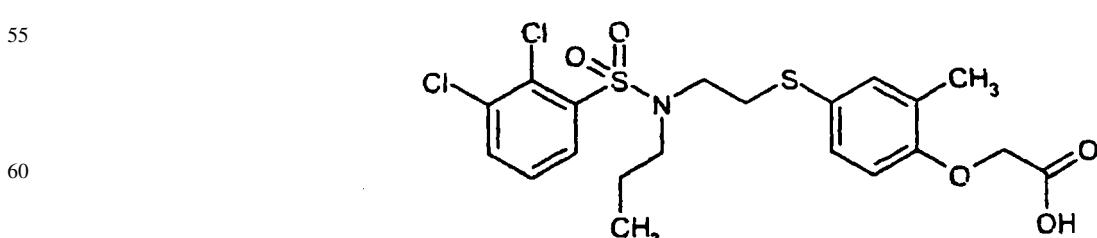
Ejemplo 118

Ácido (4-{2-[3-cloro-bencensulfonil]-propil-amino}-etilsulfanil)-2-metil-fenoxi)-acético

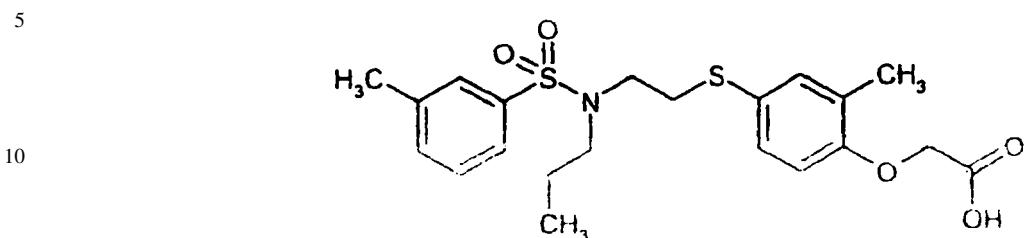
Ejemplo 119

Ácido (4-{2-[3,4-dibromo-bencensulfonil]-propil-amino}-etilsulfanil)-2-metil-fenoxi)-acético

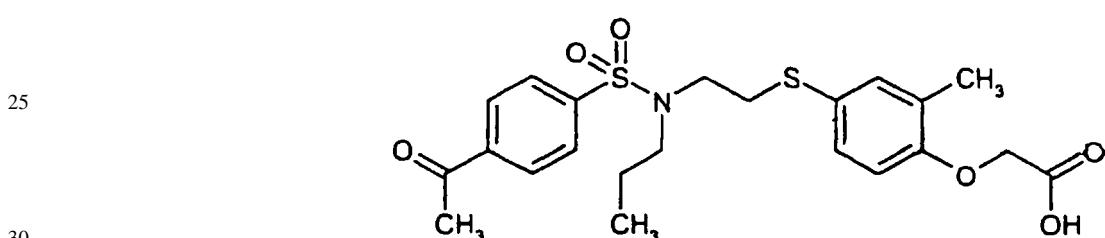
Ejemplo 120

Ácido (4-{2-[2,3-dicloro-bencensulfonil]-propil-amino}-etilsulfanil)-2-metil-fenoxi)-acéticoEspectro de masas (ES): 492 ($M+H$)⁴, 490 ($M-H$)⁻.

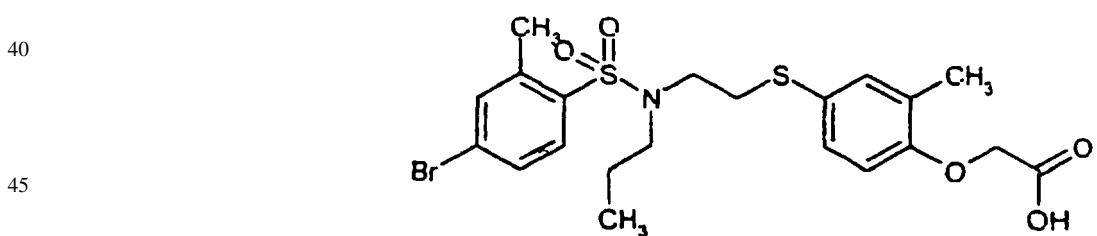
Ejemplo 121

Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(toluen-3-sulfonil)-amino]-etilsulfanil-fenoxy)-acético

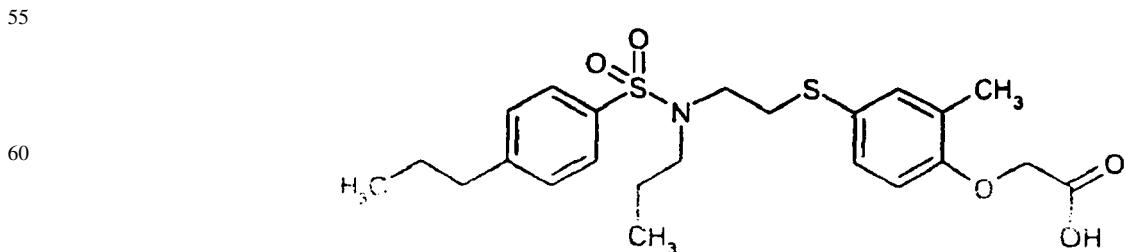
Ejemplo 122

Ácido (4-{2-[4-acetil-bencensulfonil]-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

Ejemplo 123

Ácido (4-{2-[4-bromo-2-metil-bencensulfonil]-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

Ejemplo 124

Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(4-propil-bencensulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxy)-acético

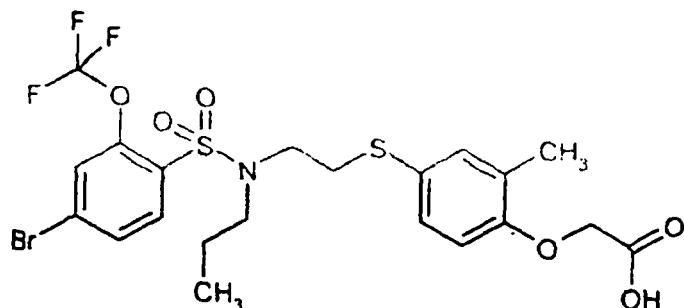
Ejemplo 125

Ácido (4-{2-[{(4-bromo-2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

5

10

15

Espectro de masas (ES): 586, 588 ($M+H$)⁺, 584, 585 ($M-H$)⁻

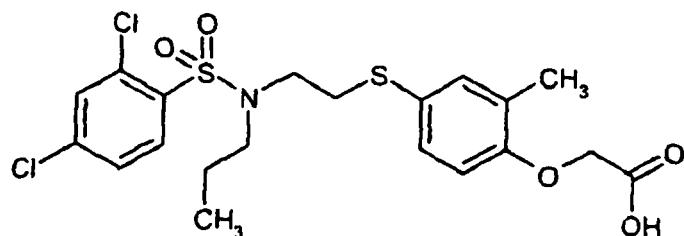
20

Ejemplo 126

25 Ácido (4-{2-[{(2,4-dicloro-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

30

35

Espectro de masas (ES): 492 ($M+H$)⁺, 490 ($M-H$)⁻.

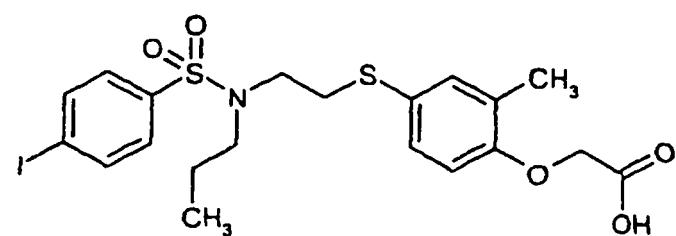
40

Ejemplo 127

45 Ácido (4-{2-[{(4-yodo-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

50

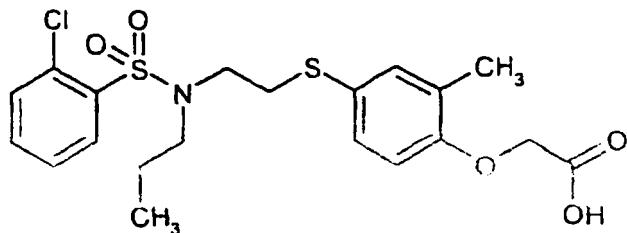
55

Espectro de masas (ES): 550 ($M+H$)⁺, 548 ($M-H$)⁻.

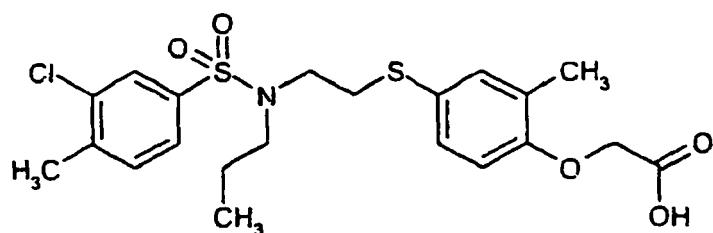
60

65

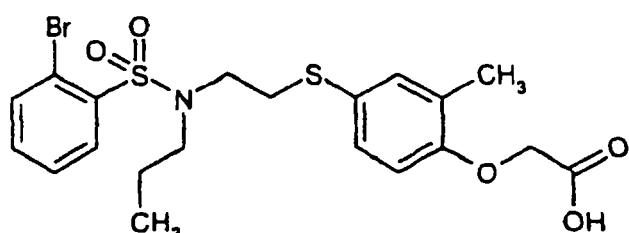
Ejemplo 128

Ácido (4-{2-[(2-cloro-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

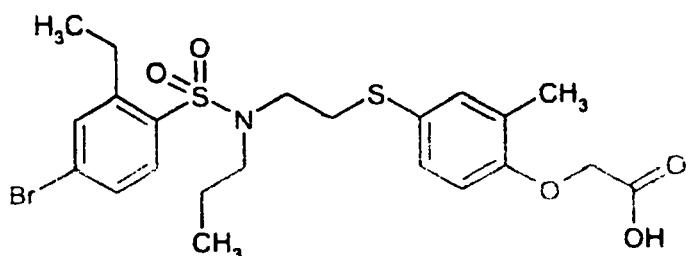
Ejemplo 129

Ácido (4-{2-[(3-cloro-4-metil-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

Ejemplo 130

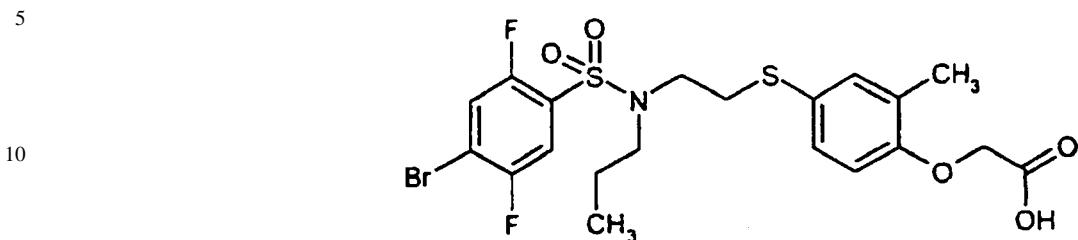
Ácido (4-{2-[(2-bromo-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

Ejemplo 131

Ácido (4-{2-[(4-bromo-2-etil-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

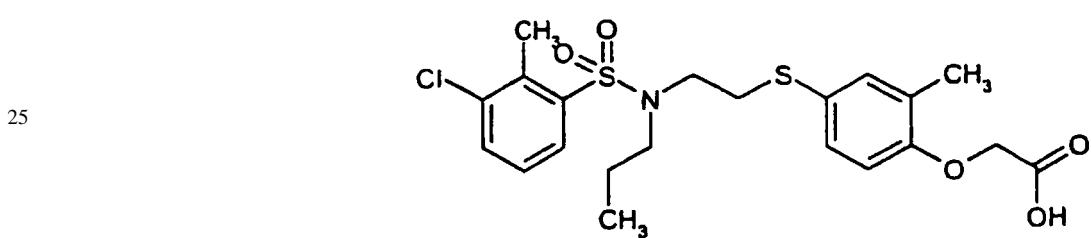
Ejemplo 132

Ácido (4-{2-[{(4-bromo-2,5-difluoro-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético



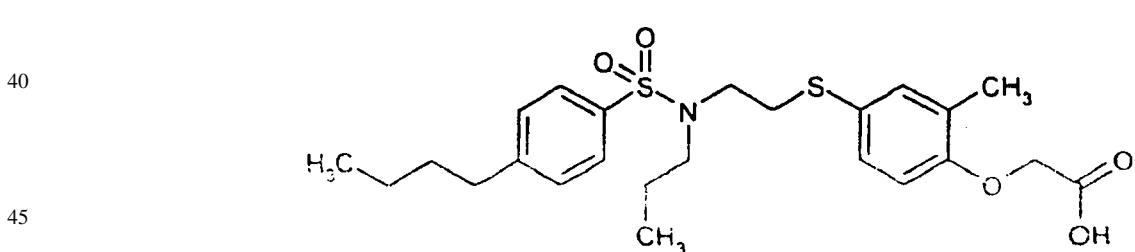
Ejemplo 133

Ácido (4-{2-[{(3-cloro-2-metil-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético



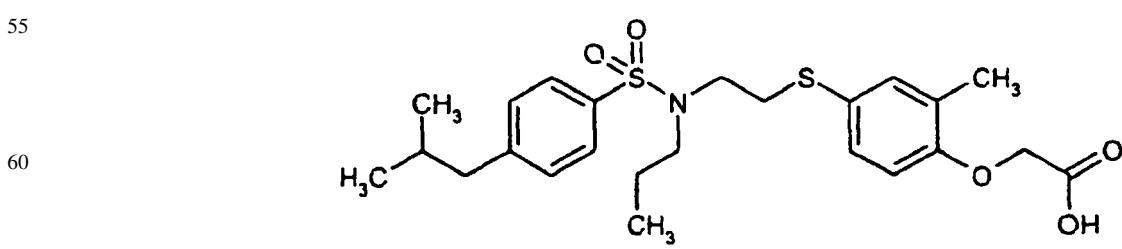
Ejemplo 134

Ácido (4-{2-[{(4-butil-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético



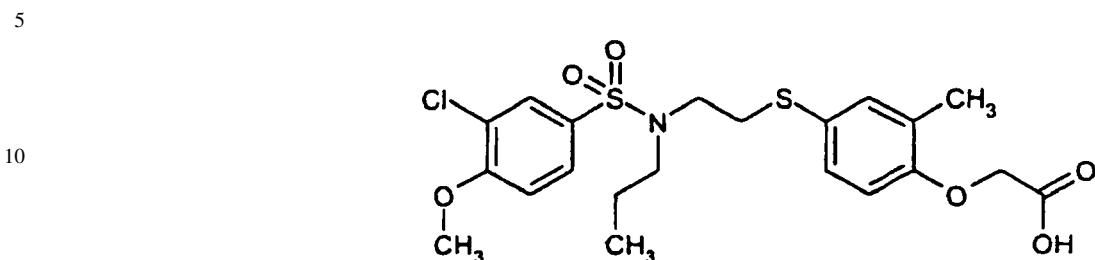
Ejemplo 135

Ácido (4-{2-[{(4-isobutil-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético



Ejemplo 136

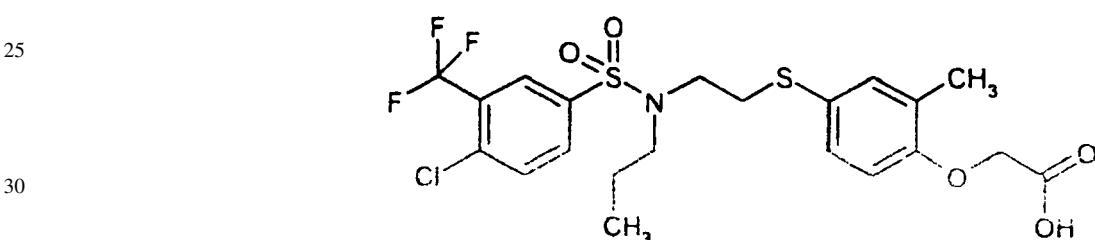
Ácido (4-{2-[(3-cloro-4-metoxi-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético



Espectro de masas (ES): 488 (M+H)⁺, 486 (M-H)⁻.

Ejemplo 137

20 Ácido (4-{2-[(4-cloro-3-trifluorometil-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético



35 Espectro de masas (ES): 526 (M+H)⁺, 524 (M-H)⁻.

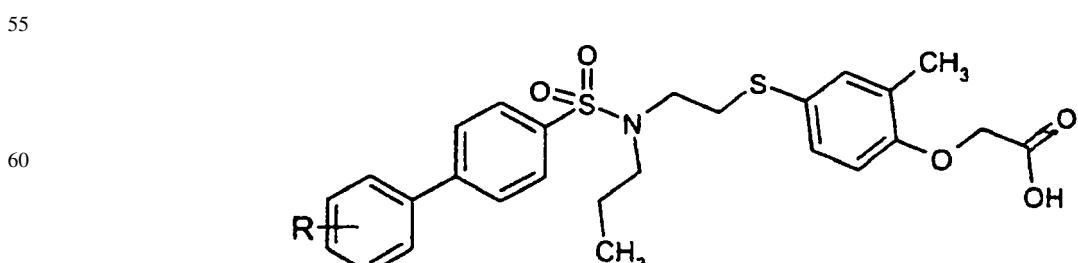
Ejemplo 138

40 Cloruro de 4-cloro-3-trifluorometil-bencensulfonilo

45 Se añade una disolución de NaNO_{2(ac)} (10,0 mmoles, 1,50 ml) a una suspensión de 4-cloro-3-trifluorometil-anilina (10,0 mmoles) en HCl concentrado/acético ácido glacial (3,50:1,00, 4,50 ml) a 0°C. Se agita durante una hora. Se transfiere la sal de diazonio formada anteriormente a una disolución saturada de SO₂ en HOAc glacial (15,0 ml) a 0°C, después se calienta hasta la temperatura ambiente durante una hora. Se vierte la mezcla de reacción en agua con hielo (100 ml), se extrae con 3 x 50,0 ml de etil éter. Se lavan las fases orgánicas combinadas con 3 x 100 ml de NaHCO_{3(ac)}, 3 x 100 ml de salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica mediante cromatografía, eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:9).

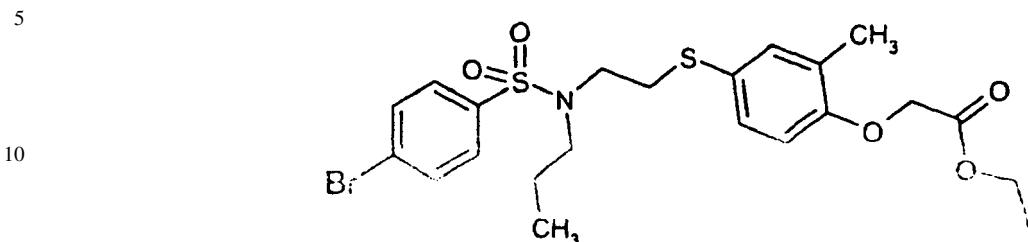
50 Ejemplo 139

Procedimiento general (2)



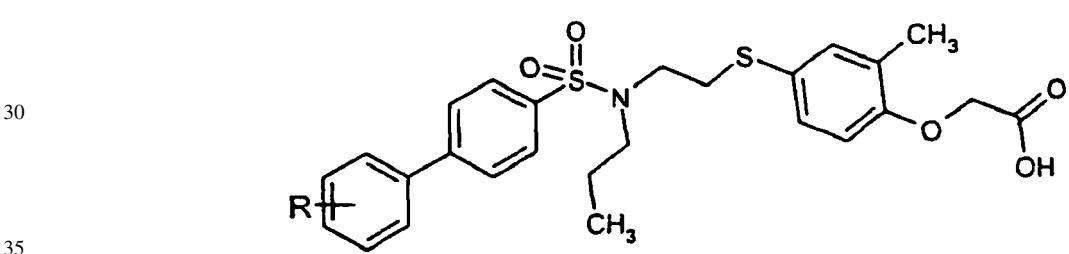
Etapa A

Éster etílico del ácido (4-{2-[(4-bromo-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético



Se añadió trietilamina (0,836 ml, 6,00 mmoles) a una mezcla de cloruro de 4-bromobencensulfonilo (0,511 g, 2,00 mmoles), sal de ácido trifluoroacético del éster etílico del ácido [2-metil-4-(2-propilamino-etilsulfanil)-fenoxy]-acético (ejemplo 105, procedimiento general (1), etapa A) (0,850 g, 2,00 mmoles) en cloruro de metileno (10,0 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla con más cloruro de metileno (10,0 ml) y se lavó con salmuera (20,0 ml). Se extrajo la fase acuosa con 2 x 20,0 ml de cloruro de metileno. Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo:hexano (de 1:9 a 1:4) y la evaporación de los disolventes proporcionaron el compuesto del título.

Etapa B

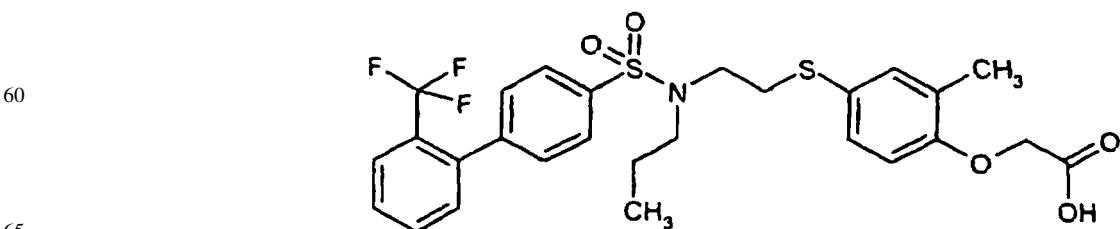


Se añadieron el compuesto de éster etílico del ácido (4-{2-[(4-bromo-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético (etapa A) (0,100 mmoles), el ácido bencenborónico sustituido correspondiente (0,300 mmoles) y fluoruro de cesio a dioxano (2,00 ml). Se desgasificó la mezcla con nitrógeno durante 15 minutos y se añadió el catalizador PdCl_2 (dppf) (0,0200 mmoles). Se calentó la mezcla hasta 100°C durante 16 horas. Después se eliminó el catalizador a través de un lecho de Celite y se evaporó el disolvente a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo:hexano (de 1:9 a 1:4) y la evaporación de los disolventes proporcionaron la bifenil-sulfonamida sustituida como un éster etílico. Se disolvió el éster etílico obtenido anteriormente en MeOH (2,00 ml) y se añadió NaOH 5,0 N (1,00 ml) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporaron los disolventes orgánicos a vacío y se ajustó la mezcla hasta pH de 2 a 3 con HCl concentrado. Se eliminó el agua usando ChemElut CE1005. Se lavó el tubo ChemElut con acetato de etilo (40 ml) y se concentró la disolución hasta sequedad. La purificación mediante HPLC preparativa (UV-2), eluyendo con TFA al 0,1% en acetonitrilo y la liofilización proporcionaron el compuesto del título.

50 Los siguientes ejemplos 140-151 se prepararon según el procedimiento general (2) tal como se describió anteriormente usando el material de partida apropiado.

Ejemplo 140

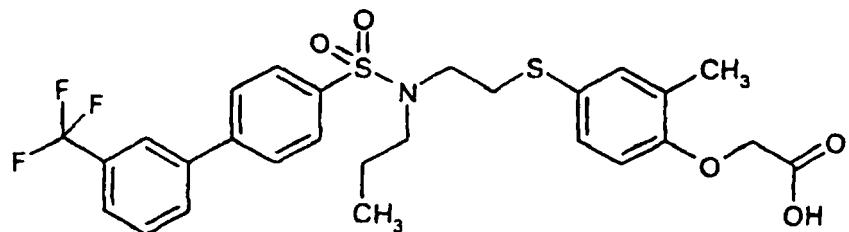
Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(2'-trifluorometil-bifenil-4-sulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxy)-acético



Espectro de masas (ES): 568 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 566 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

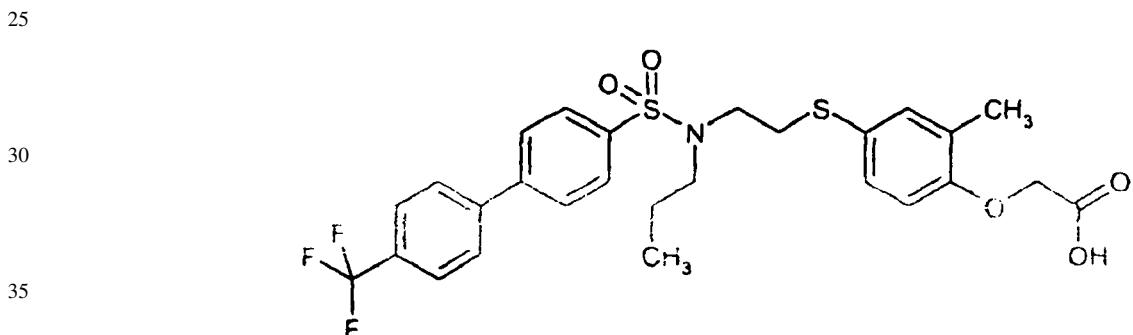
5 Ejemplo 141

Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(3'-trifluorometil-bifenil-4-sulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético

15 Espectro de masas (ES): $568 (M+H)^+$, $566 (M-H)^-$.

20 Ejemplo 142

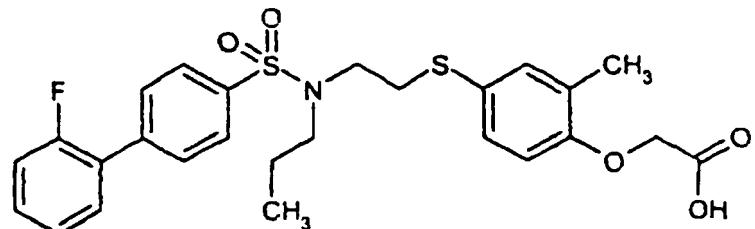
Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(4'-trifluorometil-bifenil-4-sulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético

35 Espectro de masas (ES): $568 (M+H)^+$, $566 (M-H)^-$.

40

Ejemplo 143

45 Ácido {4-[2-[(2'-fluoro-bifenil-4-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil]-2-metil-fenoxi)-acético

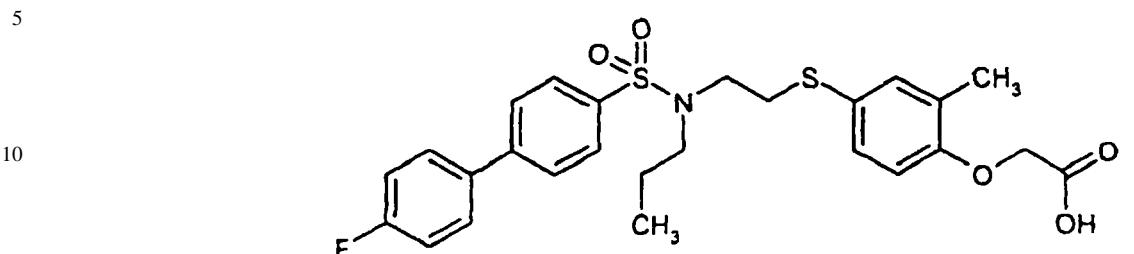
55 Espectro de masas (ES): $518 (M+H)^+$, $516 (M-H)^-$.

60

65

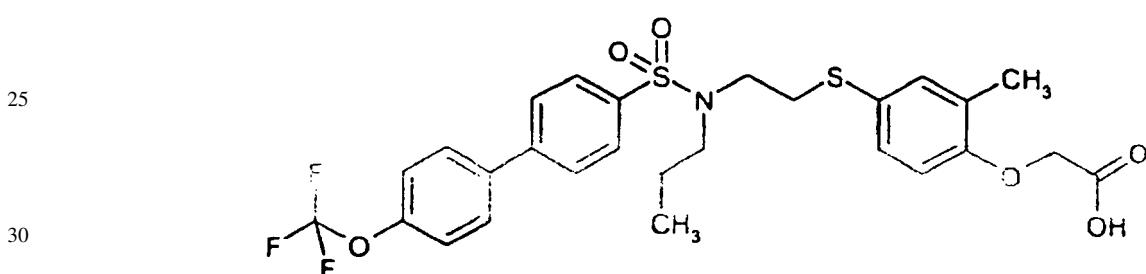
Ejemplo 144

Ácido (4-{2-[(4'-fluoro-bifenil-4-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético



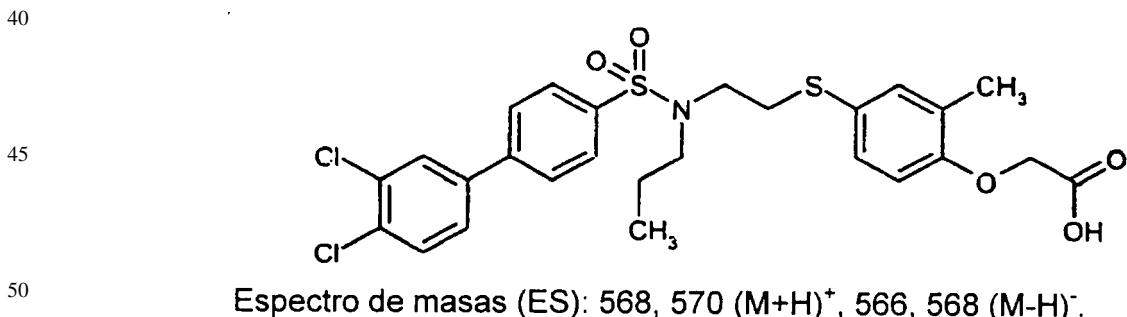
Ejemplo 145

Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-sulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxy)-acético



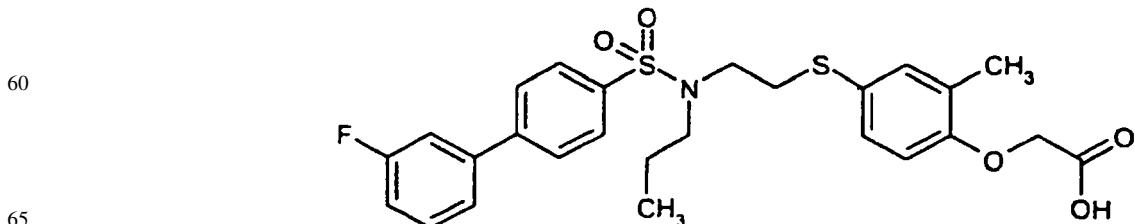
Ejemplo 146

Ácido (4-{2-[(3',4'-dicloro-bifenil-4-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

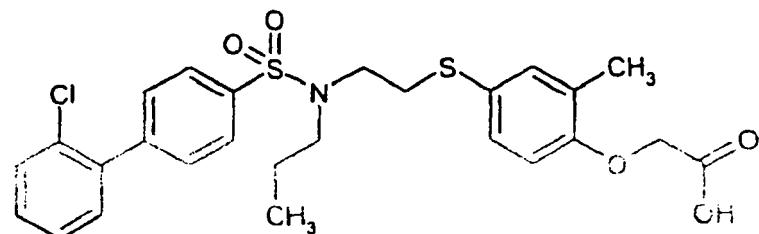


Ejemplo 147

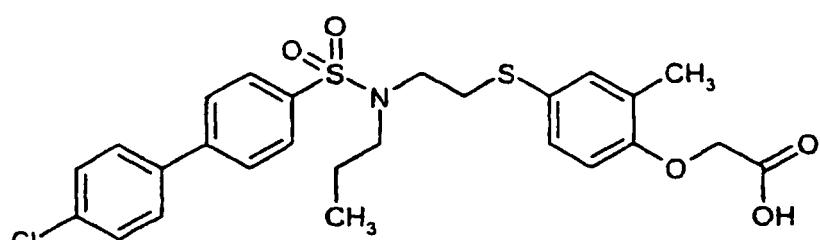
Ácido (4-{2-[(3'-fluoro-bifenil-4-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético



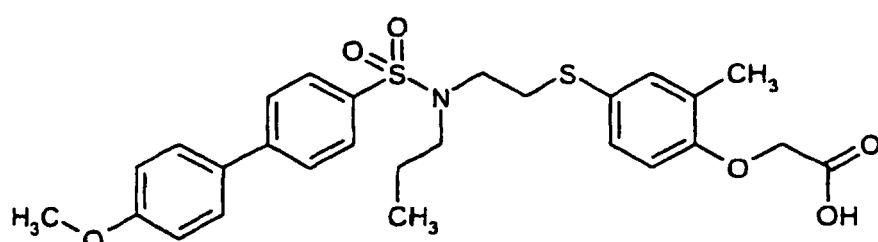
5 Ejemplo 148

Ácido (4-{2-[(2'-cloro-bifenil-4-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxi)-acético10 15 Espectro de masas (ES): 534 ($M+H$)⁺, 532 ($M-H$)⁻.

20 Ejemplo 149

Ácido (4-{2-[(4'-cloro-bifenil-4-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxi)-acético30 35 Espectro de masas (ES): 534 ($M+H$)⁺, 532 ($M-H$)⁻.

40 Ejemplo 150

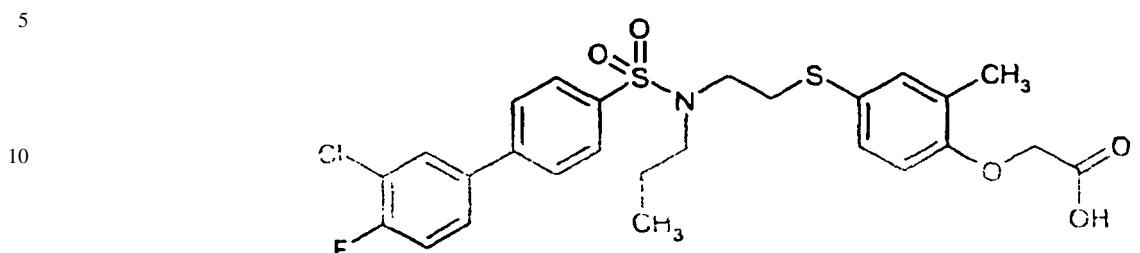
Ácido (4-{2-[(4'-metoxi-bifenil-4-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxi)-acético (2123707, NH1-A03057-182-4)45 50 55 Espectro de masas (ES): 530 ($M+H$)⁺, 528 ($M-H$)⁻.

60

65

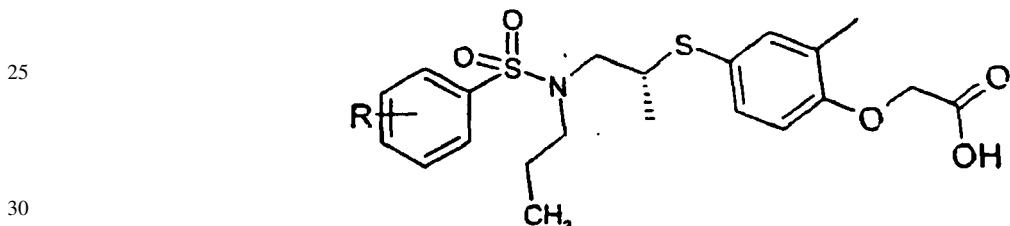
Ejemplo 151

Ácido (4-{2-[{(3'-cloro-4'-fluoro-bifenil-4-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético



Ejemplo 152

20 Procedimiento general (3a)



Etapa A



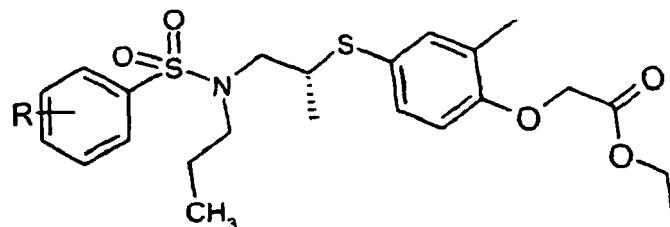
45 Se añadió una disolución de cloruro de bencensulfonilo sustituido (5,00 mmoles) en cloruro de metileno (20,0 ml) a una mezcla de (S)-(+)-amino-2-propanol (5,00 mmoles) y trietilamina (15,0 mmoles) en cloruro de metileno (80,0 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se lavó la mezcla con HCl 1,0 N (100 ml) y salmuera (2 x 1000 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío dando el compuesto del título, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa B



60 Se disolvió la sulfonamida primaria (véase la etapa A) (5,00 mmoles) en DMF (25,0 ml) y después se añadieron carbonato de cesio (1,95 g, 6,00 mmoles) y 1-yodopropano (0,585 ml, 6,00 mmoles). Se agitó la mezcla durante 16 horas y después se diluyó con acetato de etilo (100 ml). Se eliminó el sólido mediante filtración y se lavaron las aguas madres con NH₄Cl acuoso saturado (100 ml). Se extrajo la fase acuosa de nuevo con más acetato de etilo (100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con 3 x 200 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título.

Etapa C



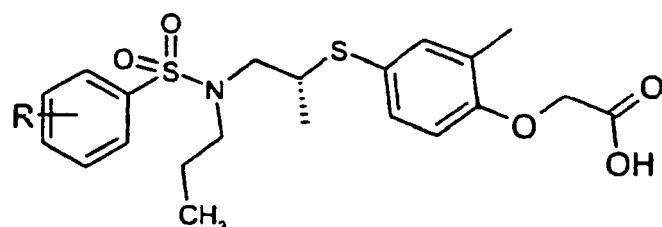
15 Se añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (1,20 mmoles) a una mezcla del alcohol obtenido en la etapa B (1,00 mmol) y trietilamina (1,50 mmoles) en DCM (10,0 ml) a 0°C y se agitó la mezcla a 0°C durante 2 horas. Se extinguíó la mezcla con HCl 1 N (100 ml). Se extrajo la fase acuosa con DCM (50,0 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con 3 x 100 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida dando un mesilato. Se disolvió el mesilato (1,00 mmol) en DMF (3,00 ml). Se añadió la disolución de mesilato a una mezcla de éster etílico del ácido (4-mercaptop-2-metil-fenoxy)-acético (parte principal del tiofenol) (1,20 mmoles) y carbonato de potasio (1,50 mmoles) en DMF (3,00 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 16 horas. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (50,0 ml) y se eliminaron los sólidos mediante filtración. Se lavaron las aguas madre con NH₄Cl acuoso saturado (50,0 ml) y se extrajo la fase acuosa de nuevo con más acetato de etilo (20,0 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con 3 x 70,0 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía de resolución rápida, eluyendo con acetato de etilo:hexano (0-1:4) y la concentración de fracciones proporcionaron el compuesto del título.

20

25

30 Como alternativa, se preparó el compuesto del título mediante el siguiente procedimiento. Se mezclaron el alcohol obtenido en la etapa B (1,00 mmol) y éster etílico del ácido (4-mercaptop-2-metil-fenoxy)-acético (parte principal del tiofenol) (1,00 mmol) en tolueno anhídrido (5,00 ml) y se enfrió la mezcla hasta 0°C. Se añadieron tri-n-butilfosfina (1,20 mmoles) y una disolución de 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (1,20 mmoles) en tolueno (5,00 ml) a la mezcla, que se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se eliminó el precipitado mediante filtración y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía de resolución rápida, eluyendo con acetato de etilo:hexano (0-1:4) y la concentración de las fracciones proporcionaron el compuesto del título.

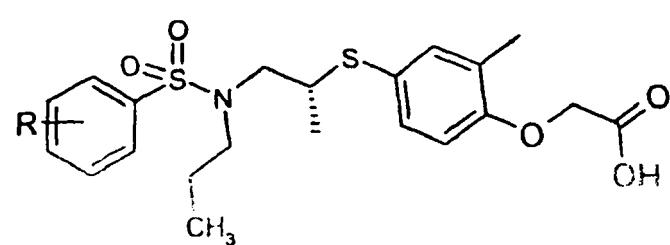
Etapa D



50 Se disolvió el éster etílico (etapa C, 0,200 mmoles) en MeOH (2,00 ml) y se añadió NaOH 5,0 N (1,00 ml) y se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporaron los disolventes orgánicos a vacío y se ajustó hasta pH de 2 a 3 con HCl concentrado. Se eliminó el agua usando ChemElut CE1005 y se lavó el tubo ChemElut con acetato de etilo (40,0 ml). Se concentró la disolución hasta sequedad proporcionando el compuesto del título.

Ejemplo 153

55 Procedimiento general (3b)

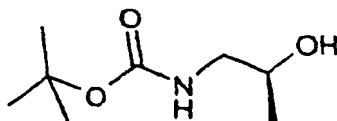


Etapa A

Éster terc-butílico del ácido (2-hidroxi-propil)-carbámico

5

10



Se añadió trietilamina (22,0 mmoles) a una mezcla de dicarbonato de di-terc-butilo (20,0 mmoles) y (S)-(+)-1-amino-propanol (20,0 mmoles) en MeOH (100 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se evaporó el metanol, volvió a disolverse el residuo en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con salmuera (3 x 100 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío dando el compuesto del título, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

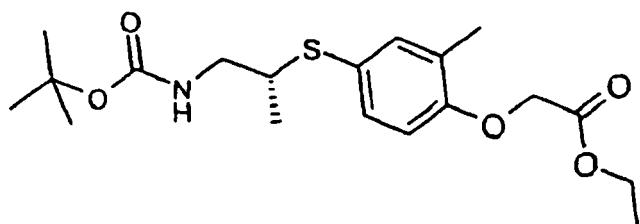
20

Etapa B

Éster etílico del ácido [4-(2-terc-butoxicarbonilamino-1-metil-etilsulfanil)-2-metil-fenoxy]-acético

25

30



35

Se mezclaron éster terc-butílico del ácido (2-hidroxi-propil)-carbámico (etapa B, 10,0 mmoles) y éster etílico del ácido (4-mercaptop-2-metil-fenoxy)-acético (parte principal del tiofenol) (10,5 mmoles) en tolueno anhídrico (25,0 ml) y se enfrió la mezcla hasta 0°C. Se añadieron tri-n-butilfosfina (12,0 mmoles) y una disolución de 1,1'-(azodicarbonil)-40 dipiperidina (12,0 mmoles) en tolueno (25,0 ml) a la mezcla, que se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se eliminó el precipitado mediante filtración y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía de resolución rápida, eluyendo con acetato de etilo:hexano (0-1:4) y la concentración de las fracciones proporcionaron el compuesto del título.

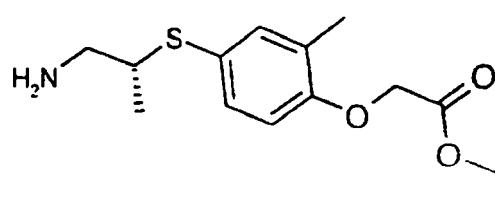
45

Etapa C

Éster etílico del ácido [4-(2-amino-1-metil-etilsulfanil)-2-metil-fenoxy]-acético

50

55

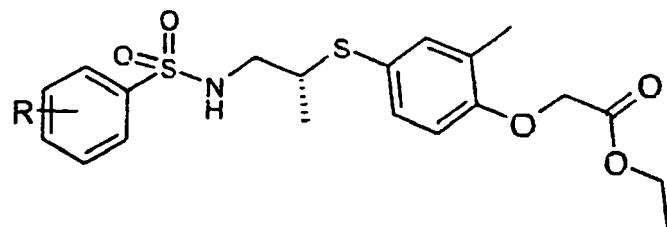


60

Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (17 ml) a una mezcla de éster etílico del ácido [4-(2-terc-butoxicarbonilamino-1-metil-etilsulfanil)-2-metil-fenoxy]-acético (etapa B, 10,0 mmoles) y dimetiletilsilano (30,0 mmoles) en cloruro de metileno (100 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 2 horas, que después se lavó con NaHCO₃ saturado (3 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en un rotavapor dando el compuesto del título. Se usó el compuesto para la siguiente etapa directamente sin purificación.

Etapa D

5



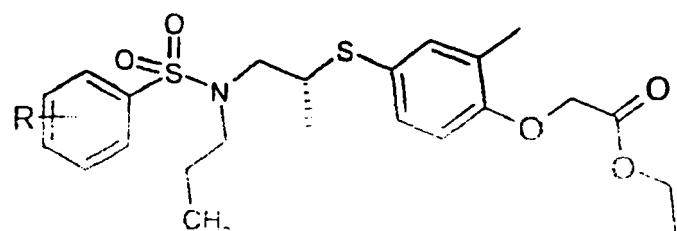
10

15 Se añadió una disolución de cloruro de bencensulfonilo sustituido (5,00 mmoles) a una mezcla de éster etílico del ácido [4-(2-amino-1-metil-ethylsulfanil)-2-metil-fenoxy]-acético (etapa C, 5,00 mmoles) y Et₃N (15,0 mmoles) en cloruro de metileno (40,0 ml) a 0°C y se calentó la mezcla y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se lavó la mezcla con HCl 1 N (50,0 ml) y salmuera (3 x 50,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La purificación mediante chromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo:hexano (2:3) y 20 la evaporación de los disolventes proporcionaron el compuesto del título.

Etapa E

25

30



35

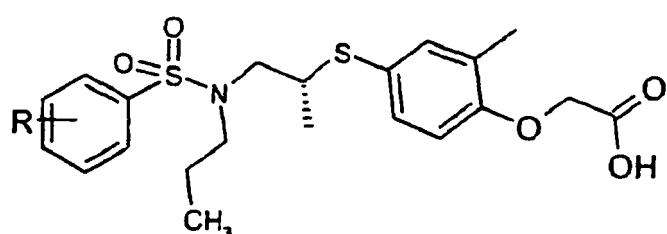
40 Se disolvió la sulfonamida primaria (véase la etapa D) (5,00 mmoles) en DMF (25,0 ml) y se añadieron carbonato de cesio (1,95 g, 6,00 mmoles) y 1-yodopropano (0,585 ml, 6,00 mmoles). Se agitó la mezcla durante 16 horas y después se diluyó con acetato de etilo (100 ml). Se eliminó el sólido mediante filtración y se lavaron las aguas madre con NH₄Cl acuoso saturado (100 ml). Se extrajo la fase acuosa de nuevo con más acetato de etilo (100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con 3 x 200 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante chromatografía de resolución rápida, eluyendo con acetato de etilo:hexano (0:1:4) y la concentración de las fracciones proporcionaron el compuesto del título.

45

Etapa F

50

55



60

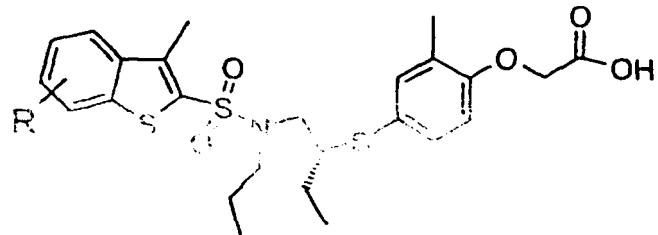
65 Se disolvió el éster etílico (1,00 mmoles) obtenido en la etapa E en MeOH (10,0 ml) y se añadió NaOH 5,0 N (5,00 ml) y se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporaron los disolventes orgánicos a vacío y se ajustó hasta pH de 2 a 3 con HCl concentrado. Se eliminó el agua usando ChemElut CE1010, que se lavó con acetato de etilo (200 ml). Despues se concentró la disolución hasta sequedad dando el compuesto del título.

65

Ejemplo 154

Procedimiento general (3c)

5



10

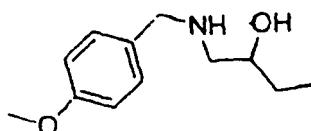
15

Etapa A

1-(4-Metoxi-bencilamino)-butan-2-ol

20

25



Se añadió 1-amino-2-butanol (0,157 moles) a una suspensión a 0°C de p-anisaldehído (0,172 moles) y sulfato de sodio (0,188 moles) en CH_2Cl_2 seco (150 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una hora, se filtró y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con etanol secado sobre tamiz molecular de 4 Å (100 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió borohidruro de sodio (0,157 moles) a la disolución en dos porciones y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante dos horas. Se concentró la mezcla resultante a vacío y después se repartió entre CH_2Cl_2 y NaOH 1 N. Se acidificó la fase orgánica hasta pH 10 con HCl 1 N. Se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío dando un rendimiento >99% de 1-(4-metoxi-bencilamino)-butan-2-ol. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,85 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 3,78 s, 3H), 3,72, 3,68 (ABq, 2H, J = 12,4 Hz), 3,56-3,50 (m, 1H), 2,71 (dd, 1H, J = 12,3 Hz, 2,8 Hz), 2,49 (dd, 1H, J = 12,3 Hz, 9,6 Hz), 1,46-1,38 (m, 2H), 0,92t, 3H, J = 7,4 Hz). EM [E1+] 210 ($\text{M}+\text{H}^+$).

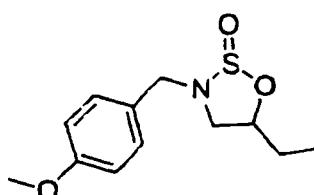
40

Etapa B

2-Óxido de 5-etil-3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,3]oxatiazolidina

45

50



Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (20,29 moles) a una disolución a -78°C de 1-(4-metoxi-bencilamino)-butan-2-ol (0,16 moles) y trietilamina (0,59 moles) en CH_2Cl_2 seco. Se agitó la mezcla resultante a -78°C durante 40 minutos y después se calentó hasta 0°C durante cinco horas. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante chromatografía de resolución rápida usando acetona al 11% en hexanos como eluyente y se obtuvieron 15,35 g (39%) de 2-Óxido de 5-etil-3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,3]oxatiazolidina. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,28 (dd, 2H, J = 8,5 Hz, 4,5 Hz), 6,87 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 5,02-4,96 (m, 1H), 4,54-4,47 (m, 1H), 4,24: 4,22 (ABq, 2H, J = 5,9 Hz isómero 1), 3,91, 3,79 (ABq, 2H, J = 13,3 Hz isómero 2), 3,79 s, 3H), 3,41, 3,39 (ABq, 1H, J = 6,1 Hz isómero 1) 3,29, 3,27 (ABq, 1H, J = 6,1 Hz isómero 2) 3,12, 3,10 (ABq, 1H, J = 9,6 Hz isómero 1) 2,92, 2,90 (ABq, 1H, J = 9,6 Hz isómero 2) 1,98-1,77 (m, 2H isómero 1), 1,76-1,57 (m, 2H isómero 2), 1,00 t, 3H, J = 7,5 Hz), 0,94(t, 3H, J = 7,5 Hz). R_f = 0,31 en acetona al 33% en hexanos.

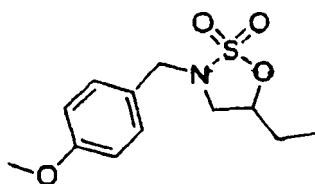
65

Etapa C

2,2-Dióxido de 5-etyl-3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,3]oxatiazolidina

5

10



Se añadió cloruro de rutenio (III) (1,32 mmoles) a una disolución bifásica de 2-óxido de 5-etyl-3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,3]oxatiazolidina (15,35 g, 60,1 mmoles), peryodato de sodio (0,12 moles), CCl_4 (150 ml), CH_3CN (150 ml) y agua (180 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante tres horas y después se filtró a través de un lecho de Celite. Se diluyó el filtrado con CH_2Cl_2 y se lavó con disolución de tiosulfato de sodio y agua. Se purificó el residuo mediante cromatografía de resolución rápida, usando acetona al 11% en hexanos como eluyente y se obtuvieron 14,33 g (88%) de 2,2-dióxido de 5-etyl-3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,3]oxatiazolidina. Se resolvió este material usando HPLC quirial (Chiralpak OJ 4,6 x 150 mm, 30/70 de alcohol/heptano, 0,6 ml/min, ajuste de UV a 240 nm) dando enantiómeros: isómero 1, (>98% de ee, R) e isómero 2, (>98% de ee, S). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,27 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,88 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,69-4,62 (m, 1H), 4,23, 4,03 (ABq, 2H, J = 13,4 Hz), 3,80 s, 3H), 3,35 (dd, 1H, J = 9,5 Hz, 6,2 Hz) 3,03 (dd, 1H, J = 9,5 Hz, 8,2 Hz) 1,92-1,81 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 0,98t, 3H, J = 7,5 Hz). R_f = 0,31 en acetona al 33% en hexanos.

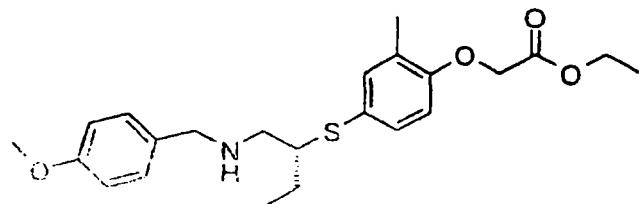
25

Etapa D

Éster etílico del ácido (4-{1-[(4-metoxi-bencilamino)-metil]-propilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

30

35



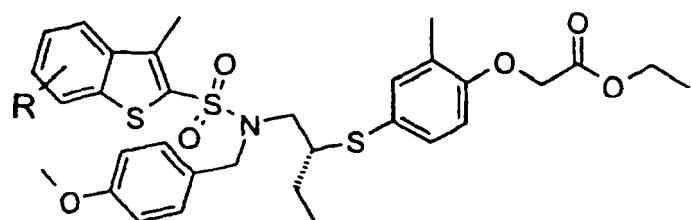
Se trató una disolución a 0°C de éster etílico del ácido (4-mercaptop-2-metil-fenoxy)-acético (29,43 mmoles) en dimetilformamida (10 ml) con hidruro de sodio (29,43 mmoles). Se purgó la suspensión con N_2 mientras se agitaba durante 15 minutos a 0°C. Se añadió 2,2-dióxido de 5-etyl-3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,3]oxatiazolidina (19,62 mmoles) en dimetilformamida (10 ml) y se calentó la mezcla resultante a 50°C durante 4 h. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente, se diluyó con dietil éter y se agitó con HCl 1 N. Tras 8 h, se basificó la mezcla hasta pH 7 con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se trató con ácido trifluoroacético (58,86 mmoles) y se concentró a vacío proporcionando 5,6 g (84%) del compuesto del título como una sal de TFA. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,20 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 6,87-6,84 (m, 1H), 6,85 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,43 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,55 (s, 2H), 4,20 (p, 2H, J = 7,0 Hz), 4,20-4,06 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,09-3,02 (m, 2H), 2,86-2,74 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,42 (p, 2H, J = 7,0 Hz), 1,22 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 0,95 (t, 3H, J = 7,0 Hz). EM [EJ+] 418 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

50

Etapa E

55

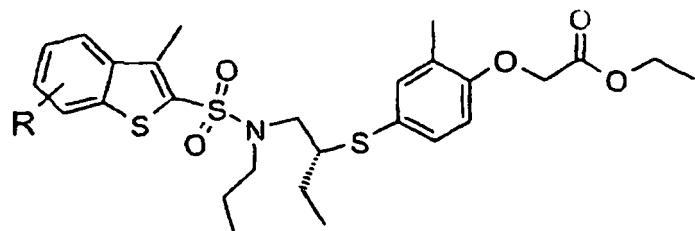
60



Se trató una disolución a 0°C de éster etílico del ácido (4-{1-[(4-metoxi-bencilamino)-metil]-propilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético (18,97 mmoles) en diclorometano (200 ml) con trietilamina (151,76 mmoles). Se añadió un cloruro de sulfonilo sustituido de manera apropiada (24,6 mmoles) de una vez y se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente durante 1,5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y se lavó con HCl 1 N. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía de resolución rápida proporcionando el compuesto del título.

Etapa F

5



10

15

Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (70 ml, 1 mmol) a una disolución de bencilamina (7,19 mmoles) y trietilsilano (144 mmoles). Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró a vacío. Se diluyó el residuo de reacción con dietil éter y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío.

20

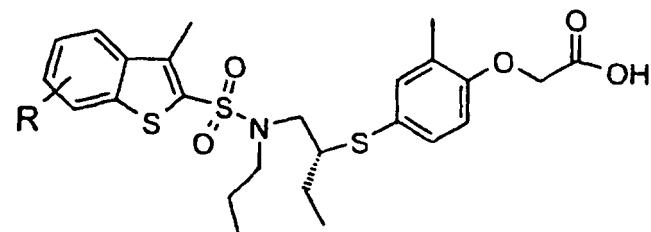
Se añadió 1-yodopropano (21,8 mmoles) a una suspensión de la amina bruta (21,8 mmoles) en dimetilformamida (100 ml). Se calentó la mezcla resultante hasta 50°C durante 2 h y después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con dietil éter. Se lavó la fase orgánica con HCl 1 N, agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título.

25

Etapa G

30

35



40

Se sometió a reflujo una disolución del éster etílico (3,79 mmoles) y NaOH 5 N (2 ml) en etanol (20 ml) bajo nitrógeno durante 0,5 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con HCl 1 N, se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título.

45

Se prepararon los siguientes ejemplos 155 a 160 según los procedimientos generales (3a), (3b) y (3c) según se describieron anteriormente en los ejemplos 152 a 154 usando un material de partida apropiado.

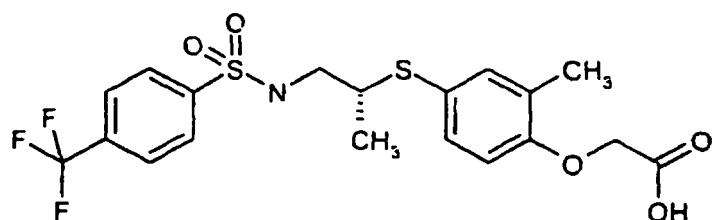
50

Ejemplo 155

Ácido {2-metil-4-[1-metil-2-(4-trifluorometil-bencensulfonilamino)-etilsulfanil]-fenoxi}-acético

55

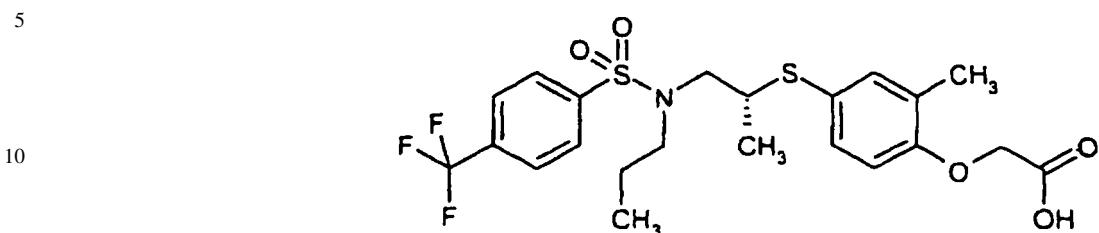
60



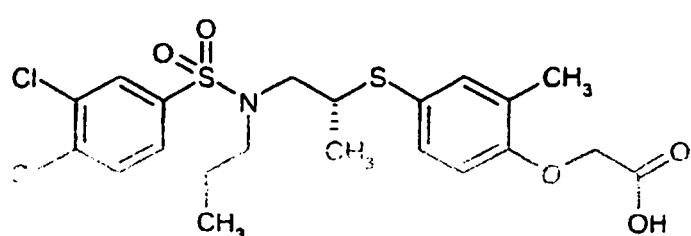
Espectro de masas (ES): 464 ($M+H$)⁺, 462 ($M-H$)⁻.

65

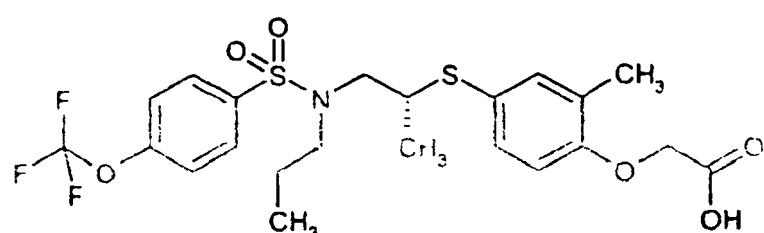
Ejemplo 156

Ácido (2-metil-4-{1-metil-2-[propil-(4-trifluorometil-bencensulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acéticoEspectro de masas (ES): $506 (\text{M}+\text{H})^+$, $504 (\text{M}-\text{H})^-$.

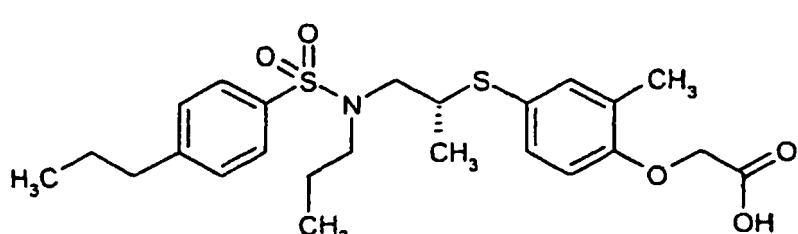
Ejemplo 157

Ácido (4-{2-[(3,4-dicloro-bencensulfonil)-propil-amino]-1-metil-etilsulfanil}-2-metil-fenoxi)-acéticoEspectro de masas (ES): $506 (\text{M}+\text{H})^+$, $504 (\text{M}-\text{H})^-$.

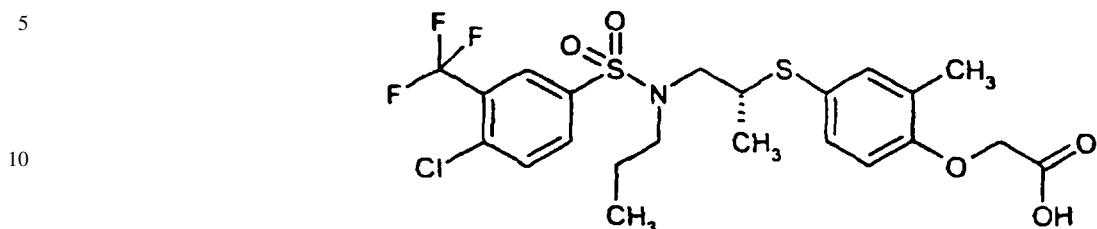
Ejemplo 158

Ácido (2-metil-4-{1-metil-2-[propil-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acéticoEspectro de masas (ES): $522 (\text{M}+\text{H})^+$, $520 (\text{M}-\text{H})^-$.

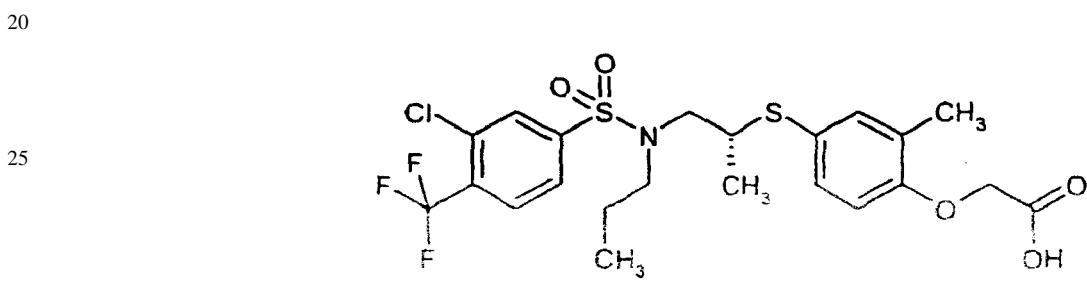
Ejemplo 159

Ácido (2-metil-4-{1-metil-2-[propil-(4-propil-bencensulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acéticoEspectro de masas (ES): $480 (\text{M}+\text{H})^+$, $478 (\text{M}-\text{H})^-$.

Ejemplo 160

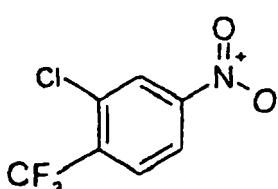
Ácido (4-{2-[{(4-cloro-3-trifluorometil-bencensulfonil)-propil-amino]-1-metil-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

Ejemplo 161

Ácido (4-{2-[{(3-cloro-4-trifluorometil-bencensulfonil)-propil-amino]-1-metil-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

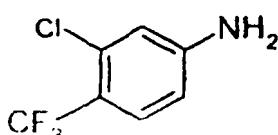
35 Se preparó el compuesto del título usando el producto intermedio cloruro de 3-cloro-4-trifluorometil-bencensulfonilo, que se preparó según se describe a continuación y siguiendo el procedimiento general 3(a) o 3(b) según lo descrito en los ejemplos 152 y 153.

Etapa A

2-Cloro-4-nitro-1-trifluorometil-benceno

55 Se mezclaron 1-bromo-2-cloro-4-nitrobenceno (1,86 g, 7,86 mmoles) y CuI (0,225 g, 1,18 mmoles) en DMF anhidra (50 ml) y se desgasificaron con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió difluoroacetato de metilfluorosulfonilo (3,53 g, 23,6 mmoles) y se calentó la mezcla a 80°C durante 16 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo (100 ml) y salmuera (100 ml). Se extrajo la fase acuosa con más acetato de etilo (100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con 3 x 200 ml de salmuera, se secaron sobre Na2SO4, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía, eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:9).

Etapa B

3-Cloro-4-trifluorometil-fenilamina

ES 2 297 382 T3

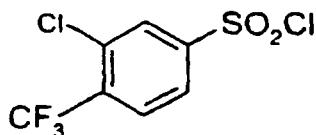
Se añadió cloruro de estaño (II) dihidratado (4,97 mmoles) en una porción a una disolución de 2-cloro-4-nitro-1-trifluorometilbenceno (4,14 mmoles) en metanol a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 16 horas. Se concentró la mezcla a vacío y se purificó mediante cromatografía, eluyendo con acetato de etilo/hexano (de 1:4 a 2:3) dando el compuesto del título.

5

Etapa C

Cloruro de 3-cloro-4-trifluorometil-bencensulfonilo

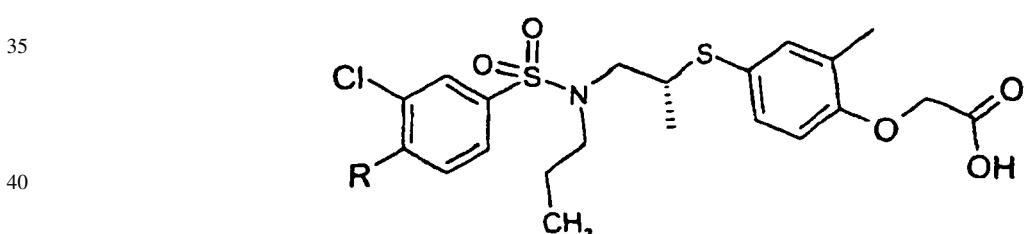
10



20 Se añadió una disolución de $\text{NaNO}_{2(\text{ac})}$ (4,00 mmoles, 1,00 ml) a una suspensión de 3-cloro-4-trifluorometilanilina (etapa B) (4,00 mmoles) en HCl concentrado/acético ácido glacial (3,50:1,00, 4,50 ml) a 0°C y se agitó la mezcla durante una hora. Se transfirió la sal diazonio formada anteriormente a una disolución saturada de SO_2 en HOAc glacial (15,0 ml) a 0°C y se calentó la mezcla hasta la temperatura ambiente durante una hora. Se vertió la mezcla en agua con hielo (100 ml) y se extrajo con 3 x 50,0 ml de etil éter. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con 3 x 25 100 ml de $\text{NaHCO}_{3(\text{ac})}$, 3 x 100 ml de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron mediante cromatografía, eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:9).

30 Ejemplo 162

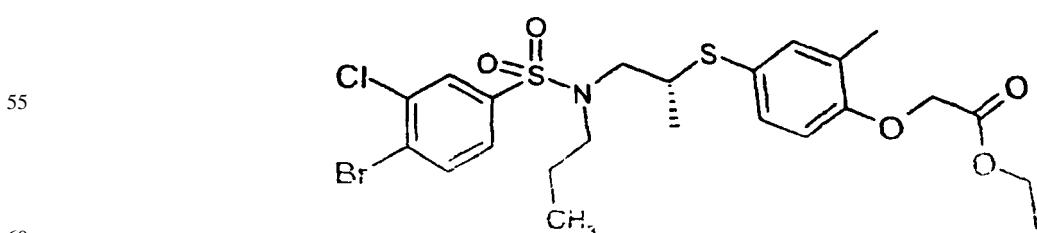
Procedimiento general (4)



45 Etapa A

Éster etílico del ácido (4-{2-[(4-bromo-3-cloro-bencensulfonil)-propil-amino]-metil-ethylsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

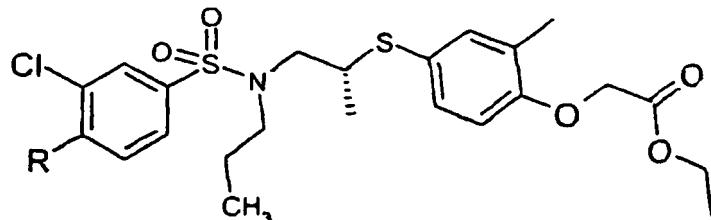
50



65 El compuesto del título puede prepararse siguiendo el procedimiento general (3b), etapas A-E según lo descrito en el ejemplo 153.

65

Etapa B

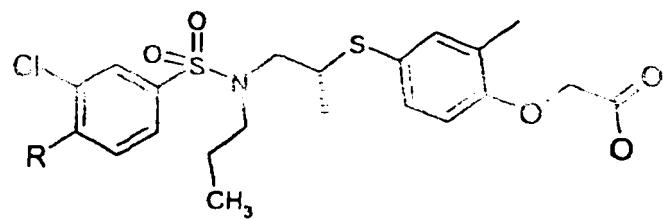


15 Se disuelve éster etílico del ácido (4-{2-[4-bromo-3-cloro-bencensulfonil]-propil-amino}-1-metil-ethylsulfanil)-2-metil-fenoxy)-acético (0,200 mmoles) en THF (2,00 ml) a temperatura ambiente. Se desgasifica la disolución con gas nitrógeno durante 15 minutos, después se añade el catalizador $PdCl_2(dppf)$ (0,0100 mmoles) y CuI (0,0120 mmoles) posteriormente. Se inyecta el bromuro de alquil-cinc correspondiente THF (0,5 M, 0,6 ml) y después se agita durante 3 horas. Se elimina el disolvente en un rotavapor. Se reparte el residuo entre acetato de etilo (20 ml) y $HCl_{(ac)}$ 1 N (20 ml), se lava la fase orgánica con salmuera (3 x 20 ml), se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. La purificación mediante cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo:hexano (1:4) proporciona el compuesto del título.

20

Etapa C

25

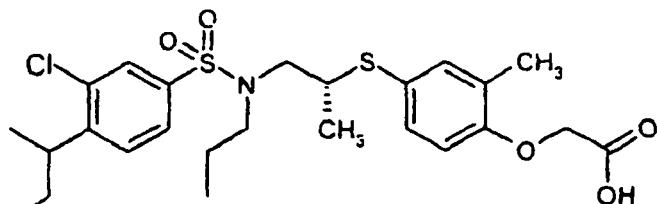


40 Se disuelve el éster etílico (1,00 mmoles) obtenido en la etapa B en MeOH (10,0 ml) y se añade NaOH 5,0 N (5,00 ml), se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporan los disolventes orgánicos a vacío, se ajusta el pH = de 2 a 3 con HCl concentrado. Se elimina el agua usando ChemElut CE1010. Se lava el tubo ChemElut con acetato de etilo (100 ml) y se concentra la disolución hasta sequedad dando el compuesto del título.

45 Se prepararon los siguientes ejemplos 163 a 166 según el procedimiento general (4) según se describió anteriormente usando el material de partida indicado.

Ejemplo 163

50 *Ácido (4-{2-[4-sec-butyl-3-cloro-bencensulfonil]-propil-amino}-1-metil-ethylsulfanil)-2-metil-fenoxy)-acético*

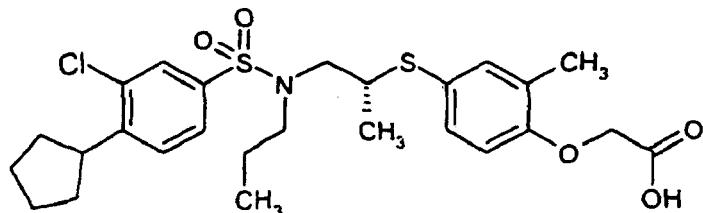


65 Espectro de masas (ES): 528 ($M+H$)⁺, 526 ($M-H$)⁻.

Ejemplo 164

Ácido (4-{2-[{3-cloro-4-ciclopentil-bencensulfonil}-propil-amino]-1-metil-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

5



15

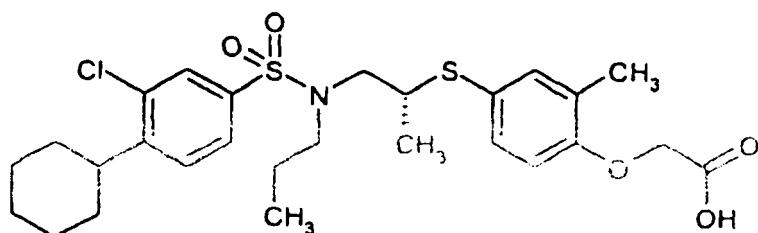
Espectro de masas (ES): 540 ($M+H$)⁺, 538 ($M-H$)⁻.

Ejemplo 165

20

Ácido (4-{2-[3-cloro-4-ciclohexil-bencensulfonil]-propil-amino]-1-metil-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

25



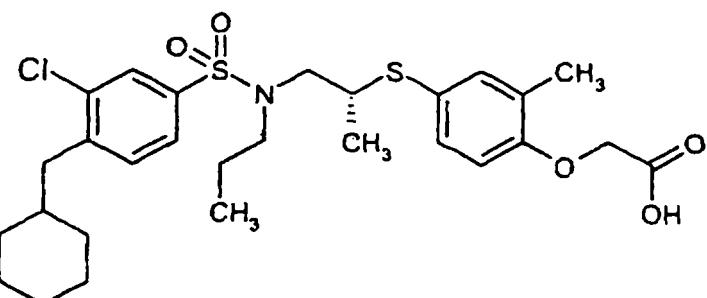
Espectro de masas (ES): 554 ($M+H$)⁺, 552 ($M-H$)⁻.

35

Ejemplo 166

Ácido (2-metil-4-(1-metil-2-[propil-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-amino l-etylulfanil]-fenoxi)-acético

40



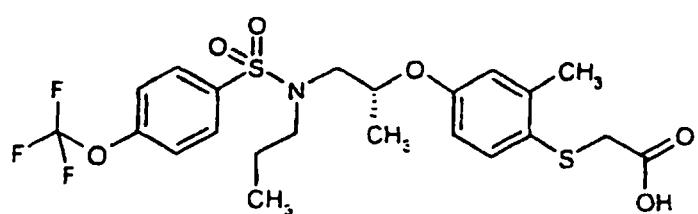
Espectro de masas (ES): 568 ($M+H$)⁺, 566 ($M-H$)⁻.

55

Ejemplo 167

Ácido (2-metil-4-{1-metil-2-[propil-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-amino]-etoxi}-fenilsulfanil)-acético

60



ES 2 297 382 T3

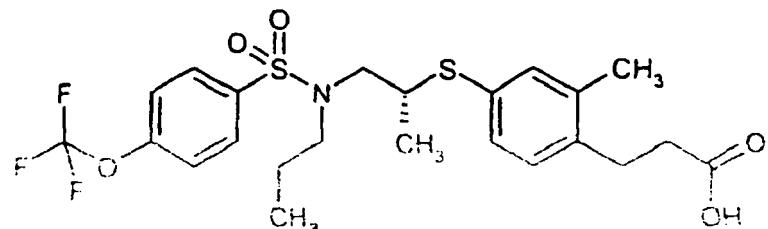
Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (3a) según lo descrito en el ejemplo 152 usando éster etílico del ácido (4-hidroxi-2-metil-fenilsulfanil)-acético en vez de éster etílico del ácido (4-mercaptop-2-metil-fenoxi)-acético (parte principal del tiofenol). EM (ES): 522 (M+H)⁺, 520 (M-H)⁻.

5

Ejemplo 168

Ácido 3-(2-metil-4-{1-metil-2-[propil-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenil)-propiónico

10



20

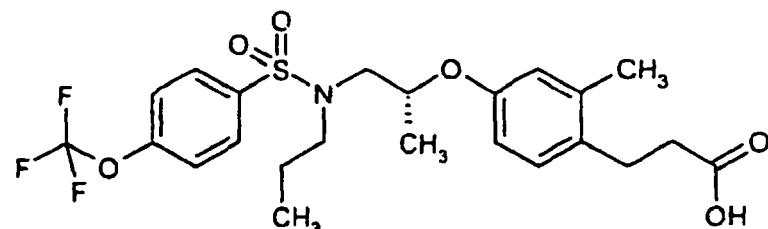
Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (3a) según lo descrito en el ejemplo 152 usando éster metílico del ácido 3-(4-mercaptop-2-metil-fenil)-propiónico en vez de éster etílico del ácido (4-mercaptop-2-metil-fenoxi)-acético (parte principal del tiofenol). EM (ES): 520 (M+H)⁺, 518 (M-H)⁻.

25

Ejemplo 169

Ácido 3-(2-metil-4-{1-metil-2-[propil-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-amino]-etoxi}-fenil)-propiónico

30



40

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (3a) según lo descrito en el ejemplo 152 usando éster metílico del ácido 3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propiónico en vez de éster etílico del ácido (4-mercaptop-2-metil-fenoxi)-acético (parte principal del tiofenol). EM (ES): 504 (M+H)⁺, 502 (M-H)⁻.

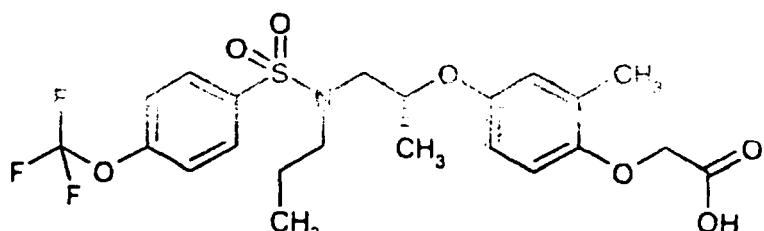
45

Ejemplo 170

50

Ácido (2-metil-4-{1-metil-2-[propil-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-amino]-etoxi}-fenoxi)-acético

55

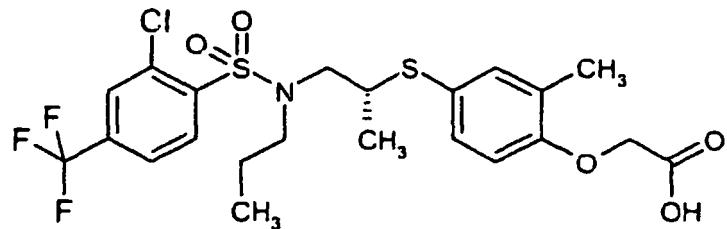


60

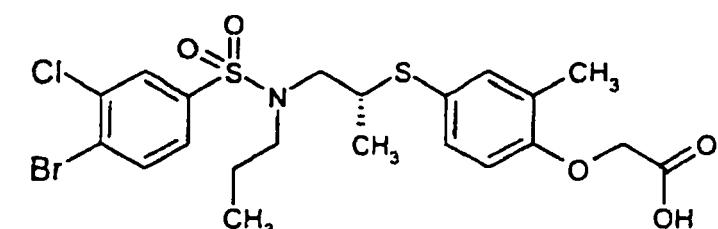
65

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (3a) según lo descrito en el ejemplo 152 usando éster metílico del ácido (4-hidroxi-2-metil-fenoxi)-acético en vez de éster etílico del ácido (4-mercaptop-2-metil-fenoxi)-acético (parte principal del tiofenol). EM (ES): 506 (M+H)⁺, 504 (M-H)⁻.

Ejemplo 171

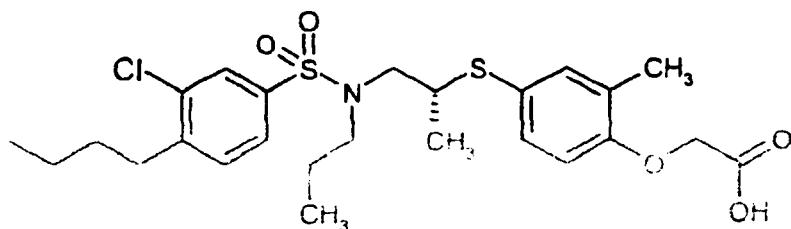
Ácido (4-{2-[(2-cloro-4-trifluorometil-bencensulfonil)-propil-amino]-1-metil-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

Ejemplo 172

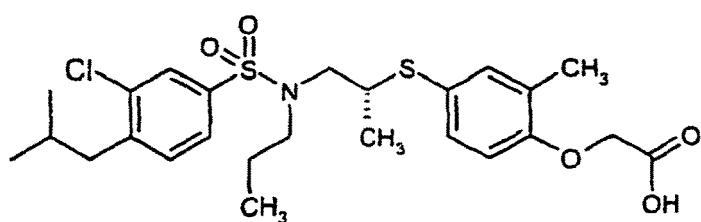
Ácido (4-{2-[(4-bromo-3-cloro-bencensulfonil)-propil-amino]-1-metil-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

Los siguientes ejemplos 173 y 174 se prepararon según el procedimiento general (3b), etapa A a etapa E según lo descrito en el ejemplo 153 y el procedimiento general (2) según lo descrito en el ejemplo 139 usando éster etílico del ácido (4-{2-[(4-bromo-3-cloro-bencensulfonil)-propil-amino]-1-metil-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético en vez de éster etílico del ácido (4-{2-[(4-bromo-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético.

Ejemplo 173

Ácido (4-{2-[(4-butil-3-cloro-bencensulfonil)-propil-amino]-1-metil-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

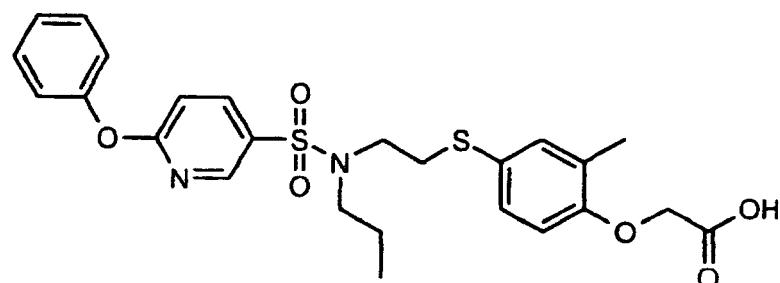
Ejemplo 174

Ácido (4-{2-[(3-cloro-4-isobutil-bencensulfonil)-propil-amino]-1-metil-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

Los siguientes ejemplos 175 a 183 se prepararon según el procedimiento general (1) según lo descrito en el ejemplo 105.

Ejemplo 175

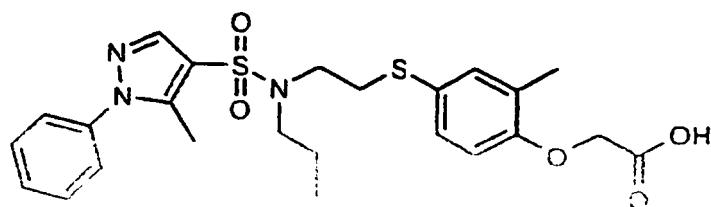
5 *Ácido (2-metil-4-{2-[(6-fenoxi-piridina-3-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}fenoxi)-acético*



20 Se preparó el compuesto del título a partir de cloruro de 6-fenoxi-piridina-3-sulfonilo proporcionando 155 mg (64%). EM (ES⁺) m/z: 517 (M + 1).

Ejemplo 176

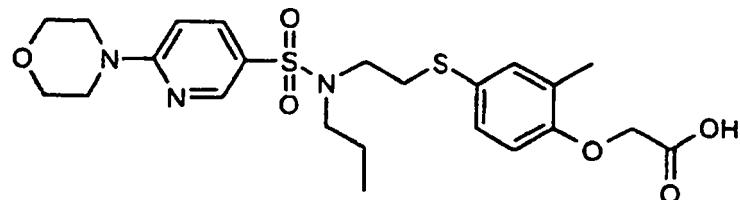
25 *Ácido (2-metil-4-{2-[(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}fenoxi)-acético*



35 Se preparó el compuesto del título a partir de cloruro de 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-sulfonilo proporcionando 175 mg (74%). EM (ES⁺) m/z: 504 (M + 1).

Ejemplo 177

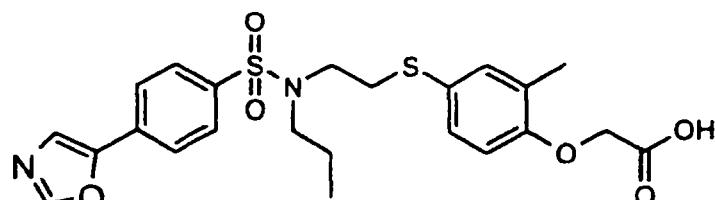
40 *Ácido (2-metil-4-{2-[(6-morfolin-4-il-piridin-3-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}fenoxi)-acético*



50 Se preparó el compuesto del título a partir de cloruro de 6-morfolin-4-il-piridin-3-sulfonilo proporcionando 153 mg (64%). EM (ES⁺) m/z: 510 (M + 1).

Ejemplo 178

55 *Ácido (2-metil-4-{2-[(4-oxazol-5-il-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}fenoxi)-acético*

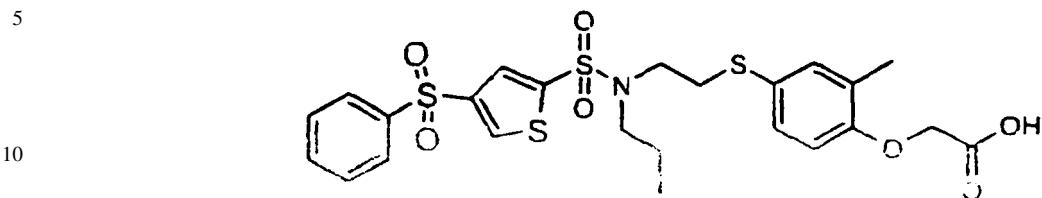


65 Se preparó el compuesto del título a partir de cloruro de 4-oxazol-5-il-bencensulfonilo proporcionando 154 mg (67%). EM (ES⁺) m/z: 491 (M + 1).

ES 2 297 382 T3

Ejemplo 179

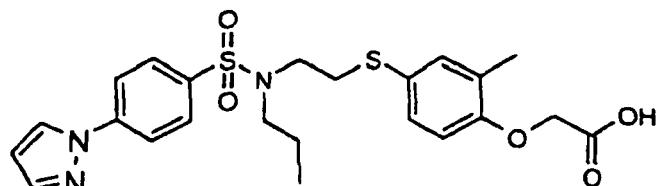
Ácido (4-{2-[(4-bencensulfonil-tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil-2-metil-fenoxy)-acético



15 Se preparó el compuesto del título a partir de cloruro de 4-bencensulfonil-tiofen-2-sulfonilo proporcionando 182 mg (68%). EM (ES⁺) m/z: 570 (M + 1).

Ejemplo 180

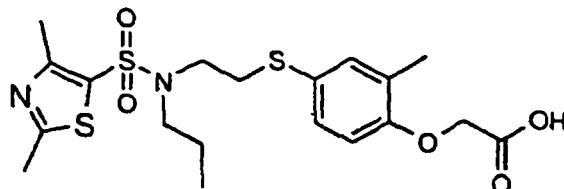
20 Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(4-pirazol-1-il-bencensulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxy)-acético



35 Se preparó el compuesto del título a partir de cloruro de 4-pirazol-1-il-bencensulfonilo proporcionando 148 mg (64%). EM (ES⁺) m/z: 490 (M + 1).

Ejemplo 181

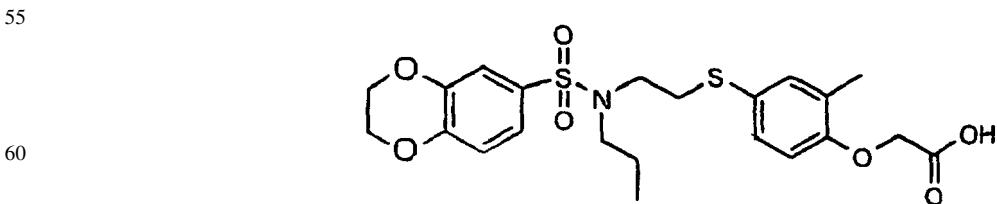
Ácido (4-{2-[(2,4-dimetil-tiazol-5-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético



50 Se preparó el compuesto del título a partir de cloruro de 2,4-dimetil-tiazol-5-sulfonilo proporcionando 80 mg (37%). EM (ES⁺) m/z: 459 (M + 1).

Ejemplo 182

Ácido (4-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

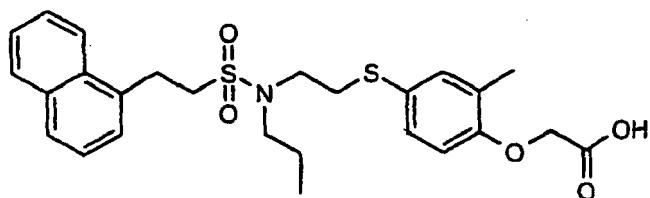


65 Se preparó el compuesto del título a partir de cloruro de 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-sulfonilo proporcionando 38 mg (17%). EM (ES⁻) m/z: 480 (M - 1).

Ejemplo 183

Ácido (2-metil-4-{2-[(2-naftalen-1-il-etansulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético

5



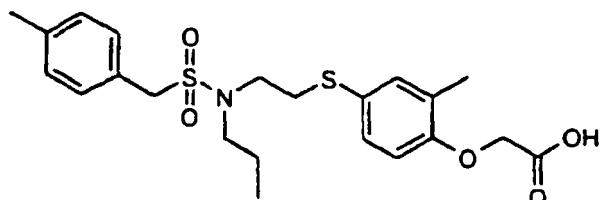
10

Se preparó el compuesto del título a partir de cloruro de 2-naftalen-1-il-etansulfonilo proporcionando 26 mg (12%).
15 EM (ES⁻) m/z: 500 (M - 1).

Ejemplo 184

20 Ácido {2-metil-4-[2-(propil-p-tolilmetansulfonil-amino)-etilsulfanil]-fenoxi}-acético

25



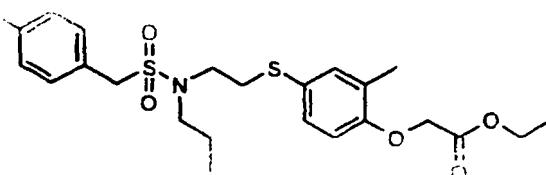
30

Etapa A

35

Éster etílico del ácido {2-metil-4-[2-(propil-p-tolilmetansulfonil-amino)-etilsulfanil]-fenoxi}-acético

40



45

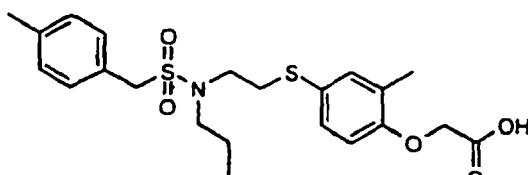
A una disolución enfriada (0°C) de la sal de ácido trifluoroacético del éster etílico del ácido [2-metil-4-(2-propil-amino-etilsulfanil)-fenoxi]-acético (175 mg, 0,41 mmoles) en cloruro de metileno (2 ml) se le añadió 1,8-diazabiciclo [5.4.0]undec-7-eno (0,13 ml, 0,86 mmoles) seguido por cloruro de p-tolil-metansulfonilo (84 mg, 0,41 mmoles). Se agitó la mezcla durante 1 hora a 0°C, después se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se diluyó la mezcla con cloruro de metileno (5 ml), después se lavó con HCl 1 N, agua y salmuera y después se secó (Na₂SO₄) y se concentró hasta obtener un aceite. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice proporcionando aproximadamente 40 mg del compuesto del título (20%). EM (ES⁺) m/z: 480 (M + 1).

55

Etapa B

Ácido {2-metil-4-[2-(propil-p-tolilmetansulfonil-amino)-etilsulfanil]-fenoxi}-acético

60



65

ES 2 297 382 T3

5 A una disolución de éster etílico del ácido {2-metil-4-[2-(propil-p-tolilmetansulfonil-amino)-etilsulfanil]-fenoxi}-acético (40 mg, 0,08 mmoles) en metanol (2 ml) a temperatura ambiente se le añadió NaOH acuoso 5 N (0,2 ml, 1 mmol) y se agitó la mezcla durante 18 horas. Se concentró la mezcla dando un residuo, que se disolvió en agua (10 ml) y CH_2Cl_2 (15 ml). Se ajustó la mezcla hasta pH 4 con HCl 6 N. Tras extraer la fase acuosa con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml), se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron hasta obtener un aceite, que se purificó mediante HPLC en fase inversa preparativa (elución con TFA al 1% en acetonitrilo) proporcionando aproximadamente 34 mg (93%) del compuesto del título como un sólido tras la liofilización. EM (ES⁻) m/z: 450 (M - 1).

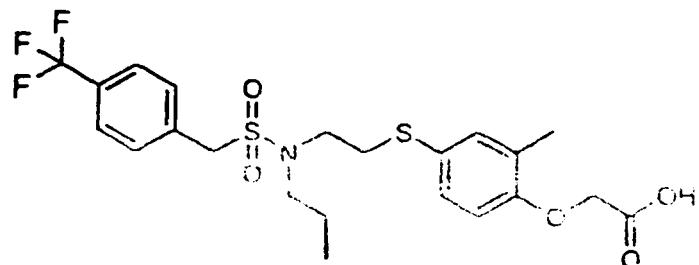
10 Los siguientes ejemplos 185 a 193 se prepararon según el procedimiento según lo descrito en el ejemplo 184.

Ejemplo 185

Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(4-trifluorometil-fenilmétansulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético

15

20



25

Se preparó el compuesto del título a partir de cloruro de (4-trifluorometil-fenil)-metansulfonilo proporcionando 31 mg (15%). EM (ES⁻) m/z: 504 (M - 1).

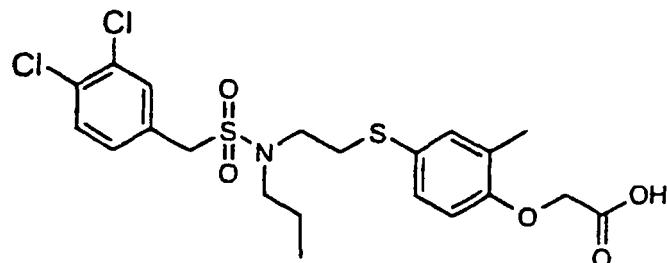
30

Ejemplo 186

Ácido (4-{2-[(3,4-dicloro-fenilmétansulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxi)-acético

35

40



45

Se preparó el compuesto del título a partir de cloruro de (3,4-dicloro-fenil)-metansulfonilo proporcionando 17 mg (8%). EM (ES⁻) m/z: 505 (M - 1).

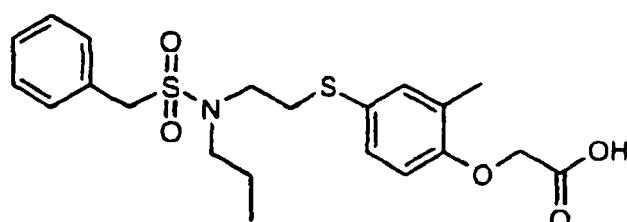
50

Ejemplo 187

Ácido {2-metil-4-[2-[fenilmétansulfonil-propil-amino]etilsulfanil]-fenoxi}-acético

55

60



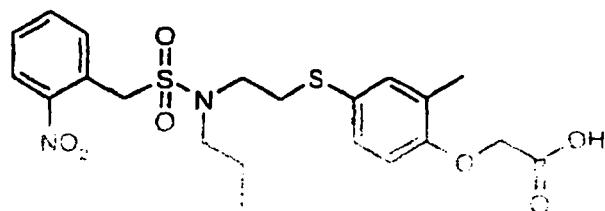
65

Se preparó el compuesto del título a partir de cloruro de fenil-metansulfonilo proporcionando 24 mg (13%). EM (ES⁻) m/z: 436 (M - 1).

Ejemplo 188

Ácido (2-metil-4-{2-[(2-nitro-fenilmetansulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético

5

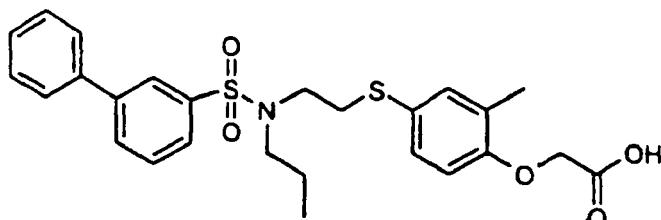


15 Se preparó el compuesto del título a partir de cloruro de (2-nitro-fenil)-metansulfonilo proporcionando 12 mg (6%). EM (ES⁻) m/z: 481 (M - 1).

Ejemplo 189

20 Ácido (4-{2-[(bifenil-3-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxi)-acético

25



30

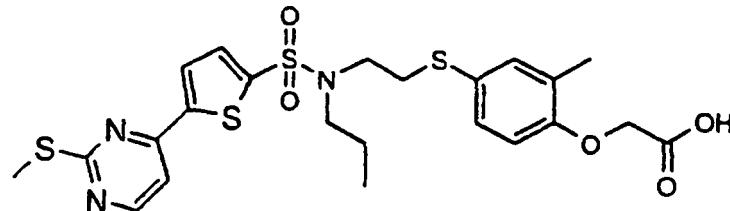
Se preparó el compuesto del título a partir de cloruro de bifenil-3-sulfonilo proporcionando 30 mg (15%). EM (ES⁻) m/z: 498 (M - 1).

Ejemplo 190

35

Ácido [2-metil-4-(2-{{5-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiofen-2-sulfonil}-propil-amino}-etilsulfanil)-fenoxi]-acético

40



45

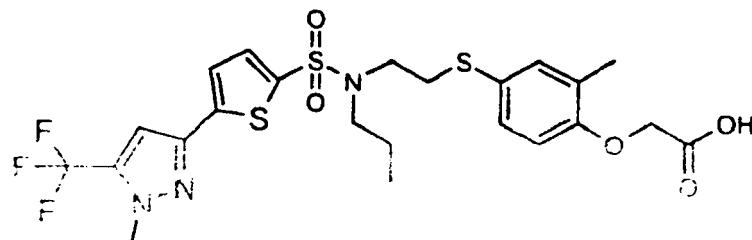
Se preparó el compuesto del título a partir de cloruro de 5-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiofen-2-sulfonilo proporcionando 39 mg (26%). EM (ES⁺) m/z: 554 (M + 1).

50

Ejemplo 191

Ácido [2-metil-4-(2-{{5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-1-sulfonil}-propil-amino}-etilsulfanil)-fenoxi]-acético

55



60

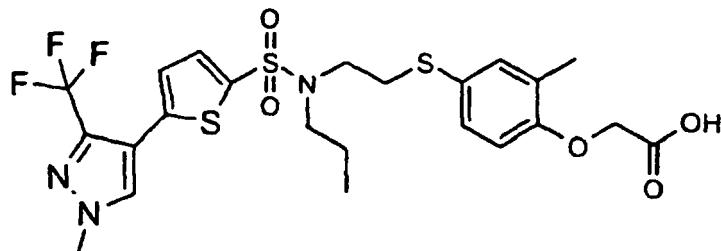
65 Se preparó el compuesto del título a partir de cloruro de 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-sulfonilo proporcionando 47 mg (30%). EM (ES⁺) m/z: 578 (M + 1).

Ejemplo 192

Ácido [2-metil-4-(2-{{[5-(1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-tiofen-2-sulfonil]-propil-amino}-etilsulfanil)-fenoxy]-acético

5

10



15

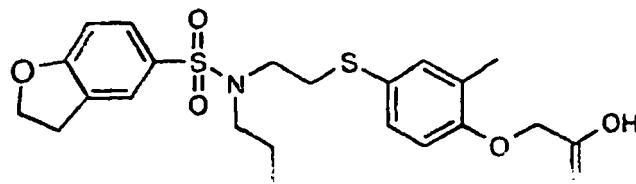
Se preparó el compuesto del título a partir de cloruro de 5-(1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-tiofen-2-sulfonilo proporcionando 60 mg (38%). EM (ES⁺) m/z: 578 (M + 1).

20 Ejemplo 193

Ácido (4-{{[2,3-dihidro-benzofuran-5-sulfonil]-propil-amino}-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

25

30



Se preparó el compuesto del título a partir de cloruro de 2,3-dihidro-benzofuran-5-sulfonilo proporcionando 55 mg (44%). EM (ES⁻) m/z: 464 (M - 1).

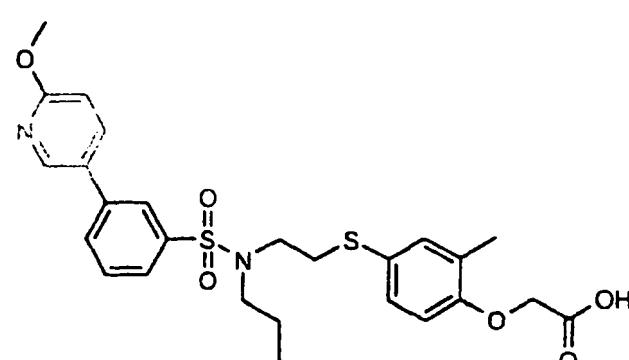
35 Ejemplo 194

Ácido [4-(2-{{[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencensulfonil]-propil-amino}-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy]-acético

40

45

50

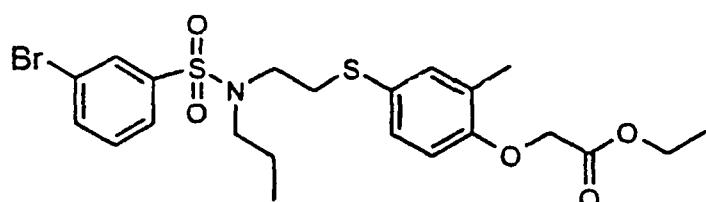


55 Etapa A

Éster etílico del ácido (4-{{[3-bromo-bencensulfonil]-propil-amino}-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

60

65



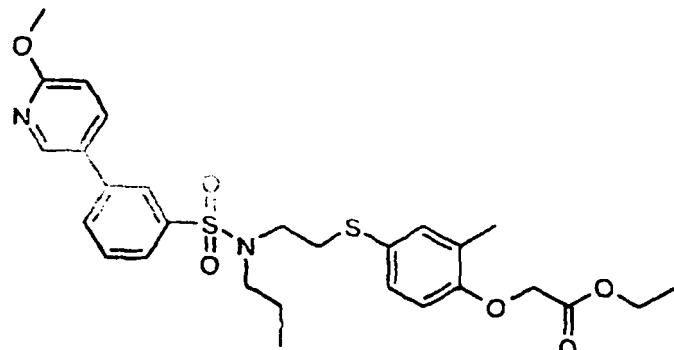
5 A una disolución de la sal de ácido trifluoroacético del éster etílico del ácido [2-metil-4-(2-propilamino-ethylsulfanil)-fenoxi]-acético (429 mg, 1,37 mmoles) en CH_2Cl_2 (6 ml) a 22°C se le añadió trietilamina (0,77 ml, 5,5 mmoles) seguido por cloruro de 3-bromo-bencensulfonilo (511 mg, 2,0 mmoles) gota a gota durante dos minutos. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas y después se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml) y HCl 1 N (25 ml). Después de extraer la fase acuosa con CH_2Cl_2 (10 ml), se lavaron las fases orgánicas con agua (20 ml), salmuera (20 ml) y después se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron hasta dar un aceite que se purificó mediante cromatografía en sílice usando hexanos:acetato de etilo 10:1 proporcionando aproximadamente 510 mg como un aceite (96%). EM (ES⁺) m/z: 532 (M + 1).

10

Etapa B

15 *Éster etílico del ácido [4-(2-{[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencensulfonil]-propil-amino}-ethylsulfanil)-2-metil-fenoxy]-acético*

20



25

30

35 A una disolución de éster etílico del ácido (4-12-[(3-bromo-bencensulfonil)-propil-amino]-ethylsulfanil)-2-metil-fenoxy)-acético (125 mg, 0,23 mmoles) en acetonitrilo (2 ml) bajo N_2 a temperatura ambiente se le añadió acetato de paladio (6 mg, 0,023 mmoles) seguido por ácido 2-metoxi-5-piridin-borónico (105 mg, 0,69 mmoles), triciclohexilfosfina (10 mg, 0,035 mmoles) y fluoruro de cesio (314 mg, 2,07 mmoles). Se calentó la mezcla a 90°C durante 6 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró hasta obtener un sólido. La purificación mediante cromatografía en sílice usando hexanos:acetona 5:1 proporcionó aproximadamente 105 mg como un sólido (82%). EM (ES⁺) m/z: 559 (M + 1).

40

Etapa C

45 *Ácido [4-(2-{[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencensulfonil]-propil-amino}-ethylsulfanil)-2-metil-fenoxy]-acético*

50 A una disolución de éster etílico del ácido [4-(2-{[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencensulfonil]-propil-amino}-ethylsulfanil)-2-metilfenoxy]-acético (95 mg, 0,17 mmoles) en metanol (2 ml) a temperatura ambiente se le añadió NaOH 5 N acuoso (0,10 ml, 0,5 mmoles) y se agitó la mezcla durante 18 horas. Se concentró la mezcla dando un residuo, que se disolvió en agua (10 ml) y CH_2Cl_2 (15 ml). Se ajustó la mezcla hasta pH 4 con HCl 6 N. Tras extraer la fase acuosa con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml), se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron proporcionando aproximadamente 75 mg del compuesto del título como un sólido (83%). EM (ES⁺) m/z: 531 (M + 1).

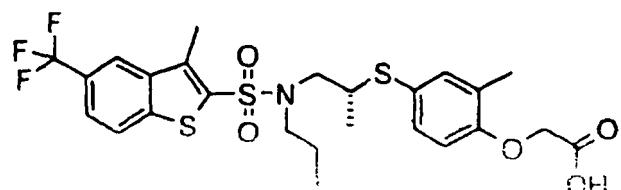
55

Ejemplo 195

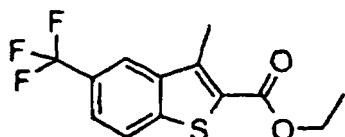
55 *Ácido (R)-(2-metil-4-{1-metil-2-[(3-metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-ethylsulfanil)-fenoxy]-acético*

60

65

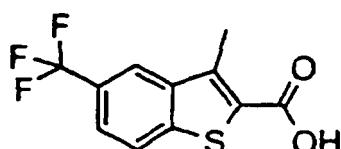


Etapa A

Éster etílico del ácido 3-metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-carboxílico

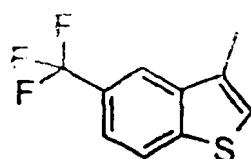
A una disolución de 2-fluoro-5-(trifluorometil)acetofenona (6,4 g, 31 mmoles) y 2-mercaptopacetato de etilo (3,72 g, 31 mmoles) en DMF (60 ml) se le añadió carbonato de cesio (20,2 g, 62 mmoles) y se calentó la mezcla resultante a 80°C durante 5 horas, que después se enfrió hasta la temperatura ambiente mientras se agitaba durante 16 horas. 15 Se diluyó la mezcla de reacción con agua (600 ml) y se extrajo con dietil éter (3 x 110 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (200 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron proporcionando el compuesto del título como un sólido, 8,16 g (92%), que se usó sin purificación adicional.

Etapa B

Ácido 3-metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-carboxílico

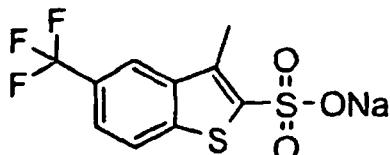
A una disolución de éster etílico del ácido 3-metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-carboxílico (8,1 g, 28 mmoles) en metanol (125 ml) a 45°C se le añadió NaOH 5 N acuoso (17 ml, 85 mmoles) y se agitó la mezcla durante 6 horas mientras se enfriaba hasta la temperatura ambiente. Se concentró la mezcla dando un residuo, que se disolvió en agua (100 ml) y acetato de etilo (150 ml). Se ajustó la mezcla hasta pH 3 con HCl 1 N. Tras extraer la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 40 ml), se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron proporcionando el compuesto del título como un sólido, 7,1 g (97%), que se usó sin purificación adicional. EM (ES⁻) m/z: 259 (M - 1).

Etapa C

3-Metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofeno

A una disolución de ácido 3-metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-carboxílico (6,1 g, 23,4 mmoles) en quinolina (200 ml) se le añadió polvo de cobre (0,89 g, 14 mmoles) y se calentó la mezcla a 200°C durante una hora, que después se enfrió hasta la temperatura ambiente mientras se agitaba durante 16 horas. Se filtró la mezcla a través de Celite y se diluyó el filtrado con dietil éter (300 ml). Se trató el filtrado con hielo (200 g) y se ajustó la mezcla hasta pH 4 con ácido clorhídrico concentrado. Tras extraer la fase acuosa con dietil éter (2 x 100 ml), se lavaron los extractos de éter combinados con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron hasta obtener un aceite, que se purificó mediante 55 cromatografía en sílice usando hexanos proporcionando el compuesto del título como un aceite, 4,66 g (92%).

Etapa D

Sal de sodio del ácido 3-metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico

ES 2 297 382 T3

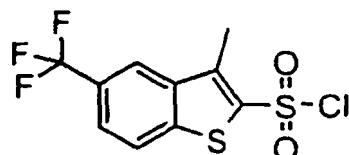
5 A una disolución enfriada de 3-metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofeno (3,83 g, 17,7 mmoles) en ácido trifluoroacético (40 ml) a 5°C se le añadió gota a gota ácido clorosulfónico (1,2 ml, 17,7 mmoles) durante 5 minutos. Se agitó la suspensión espesa durante 5 minutos, se calentó hasta 15°C y se trató gota a gota con ácido clorosulfónico adicional (2,33 ml, 35,4 mmoles) durante 10 minutos. Se agitó la mezcla a 22°C durante 2 horas y después se vertió cuidadosamente en una mezcla de hielo/agua (375 g). Tras agitar durante 15 minutos, se filtró la disolución y se extrajo el filtrado con dietil éter (6 x 100 ml). A los extractos de éter combinados se les añadió salmuera (250 ml), que provocó la precipitación de un sólido. Se filtró la suspensión resultante dando el compuesto del título como un sólido, 2,8 g, tras secar. Volvió a extraerse el filtrado con etil éter (200 ml) y se trató el extracto orgánico con salmuera (120 ml). La filtración y el secado posteriores proporcionaron aproximadamente 1,3 g del compuesto del título, que se usaron sin 10 purificación adicional. El rendimiento combinado fue del 73%. EM (ES⁻) m/z: 295 (M - 1).

Etapa E

Cloruro de 3-metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofeno-2-sulfónico

15

20



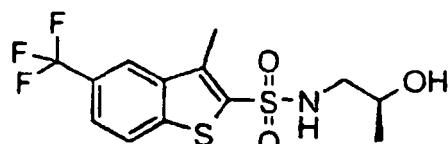
30

Etapa F

(2-Hidroxi-propil)-amida del ácido (S)-3-metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofeno-2-sulfónico

35

40



45

50

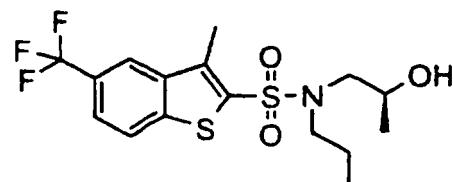
A una disolución enfriada de (S)-1-amino-propan-2-ol (0,34 g, 4,6 mmoles) en cloruro de metileno (3 ml) a 0°C se le añadió trietilamina (1,92 ml, 13,8 mmoles) seguido por una adición gota a gota de una disolución de cloruro de 3-metil-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-sulfónico (1,45 g, 4,6 mmoles) en cloruro de metileno (15 ml) durante 3 minutos. Se retiró la mezcla del baño de enfriamiento y se agitó durante 1,5 horas, que después se diluyó con HCl 1 N (50 ml) y cloruro de metileno (20 ml). Se extrajo la fase acuosa con cloruro de metileno (20 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (40 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron proporcionando el compuesto del título como un sólido, 1,51 g (92%) que se usó sin purificación adicional. EM (ES⁺) m/z: 354 (M + 1).

Etapa G

(2-Hidroxi-propil)-propil-amida del ácido (S)-3-metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofeno-2-sulfónico

55

60



65

70

75

80

85

90

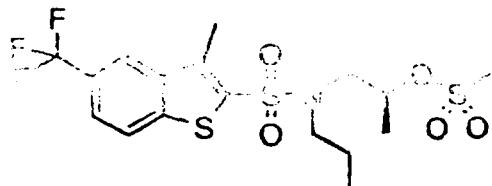
95

100

A una disolución de (2-hidroxi-propil)-amida del ácido (S)-3-metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofeno-2-sulfónico (1,5 g, 4,24 mmoles) en N,N-dimetilformamida (15 ml) a temperatura ambiente se le añadió yoduro de n-propilo (0,49 ml, 5,0 mmoles) seguido por carbonato de cesio (1,65 g, 5 mmoles) y se agitó la mezcla resultante durante 18 horas. Se diluyó la mezcla con agua (120 ml) y acetato de etilo (70 ml) y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (100 ml), salmuera (120 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron hasta obtener un sólido. La purificación mediante cromatografía en sílice usando hexanos:acetona 4:1 proporcionó el compuesto del título como un sólido, 1,49 g (89%). EM (ES⁺) m/z: 396 (M + 1).

Etapa H

5 *Éster 1-metil-2-[(3-metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etílico del ácido (S)-metansulfónico*



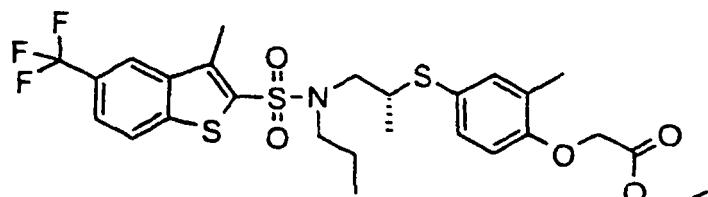
15

20 A una disolución enfriada (0°C) de (2-hidroxi-propil)-propil-amida del ácido (S)-3-metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (1,0 g, 2,52 mmoles) y trietilamina (0,53 ml, 3,78 mmoles) en cloruro de metileno (11 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (0,23 ml, 3 mmoles) durante 2 minutos. Se agitó la mezcla a 0°C durante 2 horas, se diluyó con cloruro de metileno adicional (25 ml) y después se lavó con HCl 1 N (50 ml). Se retroextrajo la fase acuosa con cloruro de metileno (2 x 20 ml) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (75 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron proporcionando el compuesto del título como un aceite, 1,1 g (100%), que se usó sin purificación adicional. EM (ES^+) m/z: 474 (M + 1).

25

Etapa I

30 *Éster etílico del ácido (R)-(2-metil-4-{1-metil-2-[(3-metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético*



40

45 Se purgó una disolución de éster etílico del ácido (4-mercaptop-2-metil-fenoxi)-acético (0,57 g, 2,51 mmoles) en N,N-dimetilformamida (12 ml) a temperatura ambiente con gas N_2 y se añadió carbonato de potasio (520 mg, 3,76 mmoles) seguido por una disolución de éster 1-metil-2-[(3-metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etílico del ácido (S)-metansulfónico (1,19 g, 2,51 mmoles) en N,N-dimetilformamida (7 ml) gota a gota durante 2 minutos. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas, se diluyó con dietil éter (50 ml) y se lavó con HCl 1 N (2 x 25 ml) y salmuera (60 ml) y después se secó (Na_2SO_4). La concentración a vacío produjo un aceite bruto, que se purificó mediante cromatografía en sílice usando hexanos:acetato 8:1 de etilo proporcionando el compuesto del título como un aceite, 0,79 g (52%). EM (ES^+) m/z: 604 (M + 1).

50

Etapa J

55 *Ácido (R)-(2-metil-4-{1-metil-2-[(3-metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético*

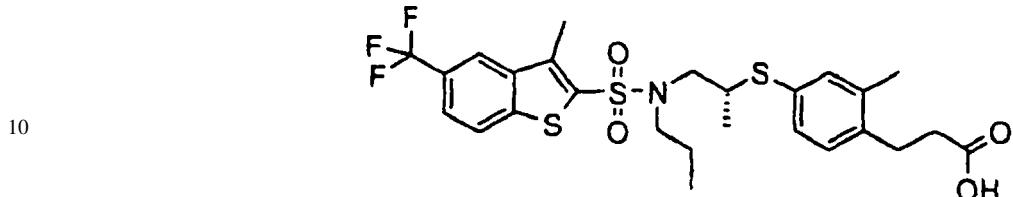
60 A una disolución de éster etílico del ácido (R)-(2-metil-4-{1-metil-2-[(3-metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético (790 mg, 1,30 mmoles) en etanol (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió NaOH 5 N acuoso (1,3 ml, 6,5 mmoles) y se agitó la mezcla durante 3 horas. Se concentró la mezcla dando un residuo, que se disolvió en agua (50 ml) y acetato de etilo (70 ml) y se ajustó la mezcla hasta pH 3 con HCl 1 N. Tras extraer la fase acuosa con acetato de etilo (20 ml), se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (40 ml) y salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron proporcionando el compuesto del título como una espuma, 710 mg (95%). EM (ES^-) m/z: 574 (M - 1).

65

Ejemplo 196

Ácido (R)-3-(2-metil-4-{1-metil-2-[(3-metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-fenil)-propiónico

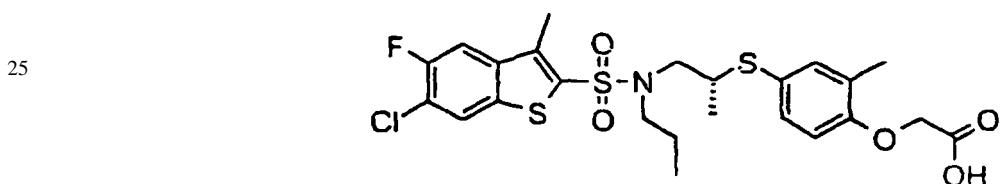
5



Usando el procedimiento según lo descrito en el ejemplo 195, éster 1-metil-2-[(3-metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etílico del ácido (S)-metansulfónico (ejemplo 2], etapa H) y éster metílico del ácido 3-(4-mercaptop-2-metil-fenil)-propiónico proporcionaron el compuesto del título. EM (ES⁻) m/z: 572 (M - 1).

Ejemplo 197

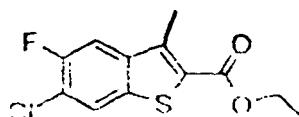
20 Ácido (R)-(4-{2-[(6-cloro-5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etilsulfanil}-2-metilfenoxi)-acético



Etapa A

Éster etílico del ácido 6-cloro-5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-carboxílico

35



40

A una disolución de 1-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-etanona (4,9 g, 25,7 mmoles) y 2-mercaptopacetato de etilo (2,81 g, 23,4 mmoles) en DMF (50 ml) se le añadió carbonato de cesio (15,2 g, 46,8 mmoles) y se calentó la mezcla resultante a 80°C durante 5 horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente mientras se agitaba durante 16 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (500 ml) y se extrajo con dietil éter (2 x 100 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (200 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron dando un aceite que se purificó mediante cromatografía en sílice usando hexanos:acetato de etilo 8:1 proporcionando el compuesto del título como un sólido, 1,4 g (22%).

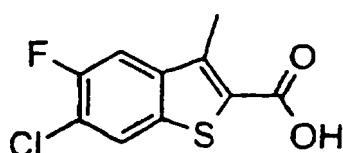
45

Etapa B

50

Ácido 6-cloro-5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-carboxílico

55



60

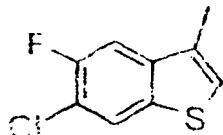
A una disolución de éster etílico del ácido 6-cloro-5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-carboxílico (3,3 g, 12,2 mmoles) en etanol (110 ml) a temperatura ambiente se le añadió NaOH 5 N acuoso (7,3 ml, 36,6 mmoles) y se agitó la mezcla durante 24 horas. Se concentró la mezcla dando un residuo, que se suspendió en agua (50 ml) y acetato de etilo (75 ml), que después se ajustó hasta pH 3 con HCl 6 M. Se filtró la suspensión y se lavó el sólido filtrado con acetato de etilo y se secó proporcionando el compuesto del título como un sólido, 1,3 g. Se obtuvo una segunda recogida a partir del filtrado tras extraer la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 40 ml) y después se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron proporcionando el compuesto del título como un sólido 1,1 g (rendimiento combinado del 77%) que se usó sin purificación adicional. EM (ES⁻) m/z: 243 (M - 1).

Etapa C

6-Cloro-5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofeno

5

10



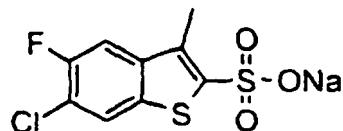
A una disolución de ácido 6-cloro-5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (2,3 g, 9,4 mmoles) en quinolina (55 ml) se le añadió polvo de cobre (0,36 g, 5,64 mmoles) y se calentó la mezcla a 200°C durante 40 minutos y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con dietil éter (70 ml) y se filtró a través de Celite.

15 Se lavó el filtrado con HCl 5 N (4 x 100 ml), agua (100 ml) y salmuera (150 ml) y después se secó (Na_2SO_4) y se concentró hasta obtener un aceite, que se purificó mediante cromatografía en sílice usando hexanos proporcionando el compuesto del título como un sólido, 1,64 g (92%). EMAR (EI+) m/z masa exacta calculada para $\text{C}_9\text{H}_6\text{ClFS}$ 199,9863, hallada 199,9836.

Etapa D

Sal 6-cloro-5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonato de sodio

25

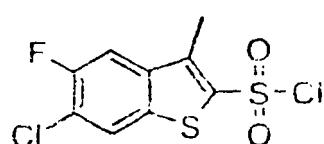


30 A una disolución enfriada de 6-cloro-5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofeno (1,43 g, 7,1 mmoles) en ácido trifluoroacético (3 ml) y 1,2-dicloroetano (3 ml) a 5°C se le añadió gota a gota ácido clorosulfónico (0,47 ml, 7,1 mmoles) durante 10 minutos. Se agitó la suspensión espesa durante 5 minutos, se calentó hasta 15°C y se trató gota a gota con ácido clorosulfónico adicional (0,95 ml, 14,2 mmoles) durante 10 minutos. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas y después se vertió cuidadosamente en una mezcla de hielo/agua (300 g). Tras agitar durante 10 minutos, se extrajo la mezcla con cloroformo (3 x 50 ml). Se diluyó la fase acuosa con salmuera (350 ml), que provocó la precipitación de un sólido durante el transcurso de 2 días. Se filtró la suspensión resultante y se secó el sólido filtrado dando el compuesto del título como un sólido, 0,97 g (45%), que se usó sin purificación adicional. EM (ES⁻) m/z: 279 (M - 1).

Etapa E

Cloruro de 6-cloro-5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonilo

45



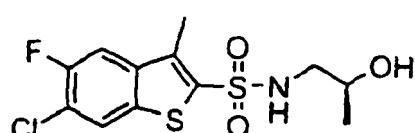
50

55 A una suspensión de sal 6-cloro-5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonato de sodio (1,44 g, 4,75 mmoles) en cloroformo (12 ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota ácido clorosulfónico (0,94 ml, 14,3 mmoles) durante 10 minutos. Se calentó la suspensión resultante a 55°C durante 3,5 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con cloroformo (35 ml) y se vertió cuidadosamente en una mezcla de hielo/agua (200 g). Se extrajo la mezcla con cloroformo (3 x 20 ml) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua fría (0°C) (3 x 75 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron proporcionando el compuesto del título como un sólido, 1 g (70%) que se usó sin purificación adicional.

Etapa F

(2-Hidroxi-propil)-amida del ácido (S)-6-cloro-5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfónico

65



5 A una disolución enfriada de (S)-1-amino-propan-2-ol (0,25 g, 3,34 mmoles) en cloruro de metileno (2 ml) a 0°C se le añadió trietilamina (1,4 ml, 10 mmoles) seguido por la adición gota a gota de una disolución de cloruro de 6-cloro-5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo (1 g, 3,34 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) durante 10 minutos. Se retiró la mezcla del baño de enfriamiento y se agitó durante 18 horas y después se diluyó con HCl 1 N (50 ml) y cloruro de metileno (35 ml). Se filtró la suspensión resultante proporcionando el compuesto del título como un sólido, 0,8 g (71%), que se usó sin purificación adicional. EM (ES⁺) m/z: 338 (M + 1).

Etapa G

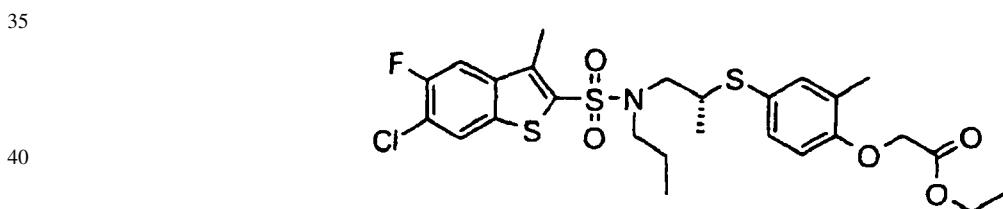
10 *(2-Hidroxi-propil)-propil-amida del ácido (S)-6-cloro-5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico ácido*



20 A una disolución de (2-hidroxi-propil)-amida del ácido (S)-6-cloro-5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (0,79 g, 2,36 mmoles) en N,N-dimetilformamida (6 ml) a temperatura ambiente se le añadió yoduro de n-propilo (0,27 ml, 2,83 mmoles) seguido por carbonato de cesio (0,922 mg, 2,83 mmoles) y se agitó la mezcla resultante durante 18 horas. Se diluyó la mezcla con HCl 1 N (50 ml) y acetato de etilo (25 ml) y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (40 ml) y salmuera (40 ml) y después se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron hasta obtener un sólido, que se purificó mediante cromatografía en sílice usando hexanos:acetato de etilo 3:1 proporcionando el compuesto del título como un sólido, 0,87 g (98%). EM (ES⁺) m/z: 381 (M + 1).

Etapa H

30 *Éster etílico del ácido (R)-(4-{2-[(6-cloro-5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etil-sulfanil}-2-metilfenoxi)-acético*



45 A una disolución enfriada de (2-hidroxi-propil)-propil-amida del ácido (S)-6-cloro-5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (299 mg, 0,78 mmoles) y éster etílico del ácido (4-mercaptop-2-metil-fenoxi)-acético 2064321 (176 mg, 0,78 mmoles) en tolueno (4 ml) a 0°C se le añadió tri-n-butilfosfina (0,23 ml, 0,94 mmoles) durante 2 minutos seguido por la adición gota a gota de una disolución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (237 mg, 0,94 mmoles) en tolueno (4 ml) durante 5 minutos. Se agitó la suspensión en un baño de hielo durante 18 horas. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado dando un aceite. La purificación mediante cromatografía en sílice usando hexanos:acetato de etilo 8:1 proporcionó el compuesto del título como un aceite, 338 mg (74%). EM (ES⁺) m/z: 588 (M+).

Etapa I

55 *Ácido (R)-(4-{2-[(6-cloro-5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etilsulfanil}-2-metil-fenoxi)-acético*

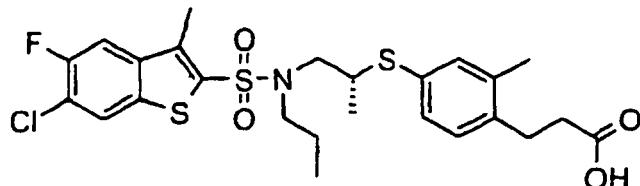
60 A una disolución de éster etílico del ácido (R)-(4-{2-[(6-cloro-5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metiletilsulfanil}-2-metil-fenoxi)-acético (334 mg, 0,56 mmoles) en metanol (40 ml) a 45°C se le añadió NaOH 5 N acuoso (2 ml, 10 mmoles) y se agitó la mezcla durante 18 horas mientras se enfriaba hasta la temperatura ambiente. Se concentró la mezcla dando un residuo, que se disolvió en agua (40 ml) y acetato de etilo (30 ml) y se ajustó la mezcla hasta pH 3 con HCl 5 N. Tras extraer la fase acuosa con acetato de etilo (20 ml), se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (100 ml) y salmuera (100 ml) y después se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron proporcionando el compuesto del título como un sólido, 293 mg (94%). EM (ES⁻) m/z: 558 (M - 1).

Ejemplo 198

Ácido (R)-3-{4-[(6-cloro-5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etilsulfanil}-2-metil-fenil)-propiónico

5

10



15 Usando el procedimiento según lo descrito en el ejemplo 197, (2-hidroxi-propil)-propil-amida del ácido (S)-6-cloro-5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (ejemplo 23, etapa G) y éster metílico del ácido 3-(4-mercaptop-2-metil-fenil)-propiónico proporcionaron el compuesto del título. EM (ES⁻) m/z: 556 (M - 1).

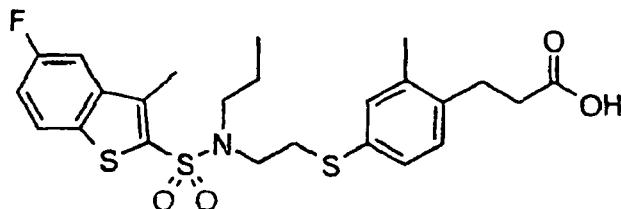
Ejemplo 199

20

Ácido 3-{4-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenil)-propiónico

25

30



35 Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral; aproximadamente 30 mg, aproximadamente 18 mg de NaH, aproximadamente 0,75 mmoles) a una disolución de éster metílico del ácido 3-(4-mercaptop-2-metil-fenil)-propiónico (50 mg, 0,24 mmoles) en DMF anhidra (2 ml). Tras agitar durante aproximadamente 15 min, se añadió éster 2-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etílico del ácido toluen-4-sulfónico (97 mg, 0,20 mmoles, 1 equiv) seguido por DMF anhidra adicional (2 ml) para aclarar. Se agitó la mezcla durante 3 horas y después se extinguíó con HCl ac 1 M (6 ml). Se extrajo la mezcla con Et₂O (2 x 5 ml), se secó con MgSO₄ anhidro y se evaporó (50°C) dando 97 mg de éster metílico bruto como un aceite amarillo, que se eluyó (50 ml de EtOAc al 5%/hex, 100 ml de EtOAc al 10%/hex) a través de un instrumento Chromatotron (placa de 1 mm) proporcionando 42 mg del éster metílico purificado. Se disolvió este material en EtOH (4 ml) y NaOH ac 5 M (0,4 ml) y se evaporó en el evaporador rotativo. Se acidificó el residuo resultante con HCl ac 5 M (2 ml) y después se extrajo con CH₂Cl₂ (5 ml). Se secó (MgSO₄ anhidro) la fase orgánica y se evaporó en el evaporador rotativo (50°C) proporcionando 30 mg (29%) del ácido como un aceite amarillo. Calculado para C₂₄H₂₈FNO₄S₃: m/z 510,1243. Hallado: 510,1241.

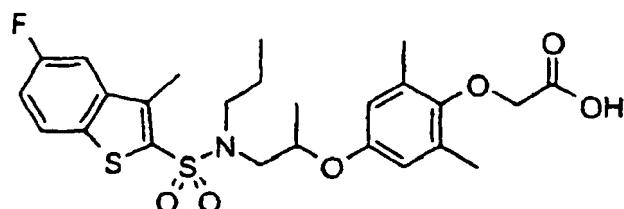
45

Ejemplo 200

Ácido (4-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etoxi)-2,6-dimetil-fenoxy)-acético

50

55

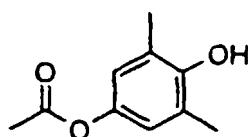


Etapa A

60

Éster 4-hidroxi-3,5-dimetil-fenílico del ácido acético

65



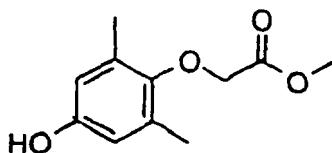
Se añadió gota a gota anhídrido acético (1,5 ml, 1,6 g, 16 mmoles, 1,1 equiv) durante un periodo de 3 min a una disolución brumosa de 2,6-dimetilhidroquinona (2,00 g, 14,5 mmoles, 1 equiv) y diisopropiletilamina (2,8 ml, 2,1 g, 16 mmoles, 1,1 equiv) en CH_2Cl_2 (80 ml). En el plazo de 5 min tras la adición, la disolución de reacción era completamente transparente. Tras agitar durante aproximadamente 18 h, se evaporó la disolución (50°C) dando 4,57 g de un aceite marrón, que después se captó en Et_2O (80 ml), se lavó con HCl ac 0,2 M (2 x 40 ml), se secó (Na_2SO_4 anhídrico) y se evaporó en el evaporador rotativo (50°C) proporcionando aproximadamente 2,43 g de un aceite marrón rojizo. Se eluyó el aceite (100 ml de EtOAc al 10%/hex, 200 ml de EtOAc al 20%/hex, 200 ml de EtOAc al 30%/hex) a través de un instrumento Chromatotron (placa de 6 mm) proporcionando 1,31 g (50,2%) de producto como un sólido cristalino amarillo.

10

Etapa B

15 *Éster metílico del ácido (4-hidroxi-2,6-dimetil-fenoxy)-acético*

20



35

Se añadió carbonato de potasio (220 mg, 1,6 mmoles, 3,0 equiv) a una disolución de éster 4-hidroxi-3,5-dimetilfenílico del ácido acético (96 mg, 0,53 mmoles, 1 equiv) en DMF anhidra (5 ml) seguido por bromoacetato de terc-butilo (100 μl , 130 mg, 0,68 mmoles, 1,3 equiv). Se agitó la mezcla a 80°C durante 2 h, que después se vertió en H_2O (25 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml). Se lavó la fase orgánica con H_2O (2 x 5 ml), se secó (MgSO_4 anhídrico) y se evaporó en el evaporador rotativo (75°C) dando 127 mg (81%) de producto intermedio de acetato de fenilo como un aceite marrón anaranjado. Se disolvió el aceite en EtOH (2 ml) y se añadió NaOH ac 5 M (2 ml). Se evaporó la mezcla en el evaporador rotativo, se acidificó con HCl ac 1 M (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4 anhídrico) y se evaporaron en el evaporador rotativo proporcionando 64 mg (61%) de ácido fenólico como un sólido cristalino marrón, que se disolvió en CH_2Cl_2 (2 ml) y MeOH (0,5 ml) y se añadió (trimetilsilil)diazometano (2,0 M en hexanos: 0,5 ml). Tras agitar durante 5 min, se evaporó la mezcla (50°C; azeotropo 2x con CH_2Cl_2) dando aproximadamente 67 mg (60%) de fenol de éster metílico como un aceite marrón. Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{FNO}_6\text{S}_2$: m/z 210,0892. Hallado: 210,0884.

Etapa C

40 *Ácido (4-{2-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etoxi}-2,6-dimetil-fenoxy)-acético*

45 Se añadió carbonato de cesio (260 mg, 0,80 mmoles, 3,0 equiv) a una disolución de éster metílico del ácido (4-hidroxi-2,6-dimetil-fenoxy)-acético (56 mg, 0,27 mmoles, 1,0 equiv) y éster 2-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etólico del ácido toluen-4-sulfónico (133 mg, 0,27 mmoles, 1 equiv) en DMF anhidra (3 ml). Se agitó la mezcla a 50°C durante 16 h, que se vertió en H_2O (15 ml) y se extrajo con Et_2O (10 ml). Se secó (MgSO_4 anhídrico) la fase orgánica y se evaporó (50°C) dando 111 mg de éster metílico bruto como aceite amarillo. Se eluyó el aceite (100 ml de EtOAc al 5%/hex, 100 ml de EtOAc al 10%/hex, 100 ml de EtOAc al 20%/hex) a través de un instrumento Chromatotron (placa de 1 mm) proporcionando 18 mg del éster metílico purificado, que después se disolvió en EtOH (2 ml) y NaOH ac 5 M (0,2 ml). Se evaporó la disolución, se acidificó con HCl ac 5 M (2 ml) y después se extrajo con CH_2Cl_2 (5 ml). Se secó (MgSO_4 anhídrico) la fase orgánica y se evaporó (50°C) proporcionando aproximadamente 12 mg (8,6%) del ácido como un aceite incoloro. Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{FNO}_6\text{S}_2$: m/z 546,1396. Hallado: 546,1403.

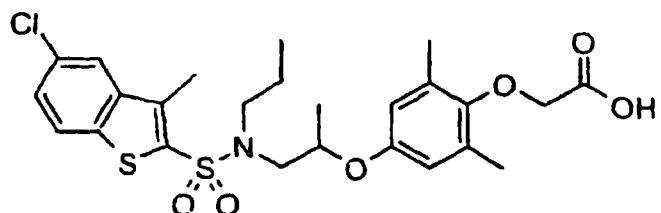
55

Ejemplo 201

Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etoxi}-2,6-dimetil-fenoxy)-acético

60

65

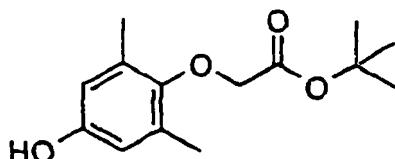


Etapa A

Éster terc-butílico del ácido (4-hidroxi-2,6-dimetil-fenoxy)-acético

5

10



Se añadió carbonato de potasio (2,7 g, 20 mmoles, 3,0 equiv) a una disolución de éster 4-hidroxi-3,5-dimetilfenílico del ácido (1,19 g, 6,60 mmoles, 1 equiv) en DMF anhidra (60 ml) seguido por bromoacetato de terc-butilo (1,0 ml, 1,3 g, 6,8 mmoles, 1,3 equiv). Se agitó la mezcla a 80°C durante 2 h y después a 20°C durante 14 h, que se vertió en H₂O (300 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). Se lavó la fase orgánica con H₂O (2 x 50 ml), se secó (Na₂SO₄ anhidro) y se evaporó en el evaporador rotativo (75°C) dando 1,63 g (84%) de producto intermedio de acetato de fenilo como un aceite marrón anaranjado. Se disolvió el aceite en N,N-diisopropiletilamina al 10% en MeOH (80 ml) y se agitó durante 4 h. Se evaporó la disolución dando un aceite marrón, que se disolvió en Et₂O (50 ml) y se lavó con HCl ac 1 M (25 ml). Se secó (Na₂SO₄ anhidro) la fase orgánica y se evaporó en el evaporador rotativo (65°C) dando 1,27 g (76%) de producto bruto como un aceite marrón. Se eluyó el aceite (100 ml de EtOAc al 10%/hex, 400 ml de EtOAc al 20%/hex) a través de un instrumento Chromatotron (placa de 4 mm) proporcionando 263 mg (16%) del compuesto puro como un sólido cristalino de color crema y otros 382 mg de material menos puro.

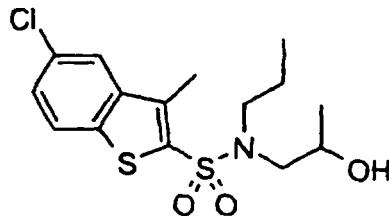
25

Etapa B

(2-Hidroxi-propil)-propil-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico

30

35



40

45

50

55

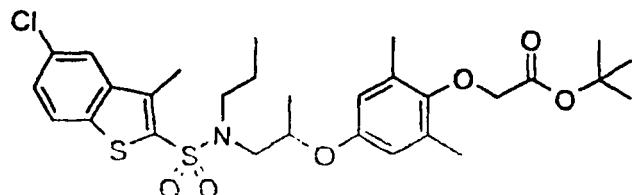
60

65

Se añadió de una porción el compuesto de cloruro de 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo (1,35 g, 4,80 mmoles, 1 equiv) a una disolución de 1-amino-2-propanol (0,45 ml, 0,44 g, 5,8 mmoles, 1,2 equiv) y trietilamina (1,4 ml, 1,0 g, 10 mmoles, 2,1 equiv) en CH₂Cl₂ anhidro (50 ml) enfriado hasta 0°C. Tras agitar durante 2 h, se lavó la disolución con HCl ac 1 M (25 ml), se secó (Na₂SO₄ anhidro) y se evaporó en el evaporador rotativo (50°C) dando 1,46 g (95%) de la amida secundaria como un sólido blanquecino. Se disolvió el sólido en DMF anhidra (30 ml) y se añadió carbonato de cesio (2,0 g, 6,1 mmoles, 1,3 equiv) seguido por 1-yodopropano (0,62 ml, 1,1 g, 6,4 mmoles, 1,3 equiv). Se agitó la mezcla a 50°C. Tras 1 h, se vertió la mezcla en HCl ac 1 M (60 ml) y se extrajo con Et₂O (60 ml). Se secó (Na₂SO₄ anhidro) la fase orgánica y se evaporó en el evaporador rotativo (50°C) proporcionando aproximadamente 1,58 g (91%) de amida terciaria como un sólido cristalino amarillo. Se eluyó el sólido (100 ml de EtOAc al 20%/hex, 100 ml de EtOAc al 30%/hex, 100 ml de EtOAc al 40%/hex, 150 ml de EtOAc al 50%/hex) a través de un instrumento Chromatotron (placa de 4 mm) proporcionando 1,35 g (78%) del material purificado como un sólido cristalino blanquecino.

Etapa C

Éster terc-butílico del ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etoxy}-2,6-dimetil-fenoxy)-acético



Se añadió el compuesto de azodicarboxilato de diisopropilo (50 μ l, 51 mg, 0,25 mmoles, 1,0 equiv) durante un periodo de 1 min a una disolución de éster terc-butílico del ácido (4-hidroxi-2,6-dimetil-fenoxi)-acético (63 mg, 0,25 mmoles, 1 equiv), (2-hidroxi-propil)-propil-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (90 mg, 0,25 mmoles, 1,0 equiv) y trifenilfosfina (66 mg, 0,25 mmoles, 1,0 equiv) en tolueno (3 ml). Se agitó la disolución de reacción durante 16 h y se evaporó en el evaporador rotativo. Se eluyó el aceite amarillo resultante (100 ml de EtOAc al 5%/hex, 150 ml de EtOAc al 10%/hex) a través de un instrumento Chromatotron (placa de 1 mm) proporcionando 100 mg (67%) del producto deseado como un aceite incoloro. Calculado para $C_{29}H_{38}ClNNaO_6S_2$: m/z 618,1727. Hallado: 618,1713.

10 Etapa D

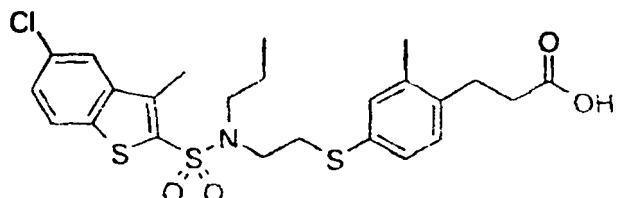
Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etoxi}-2,6-dimetil-fenoxi)-acético

15 Se disolvió el compuesto de éster terc-butílico del ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-metil-etoxi}-2,6-dimetil-fenoxi)-acético (100 mg, 0,168 mmoles) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml) y se agitó la mezcla durante 17 h y después se evaporó en el evaporador rotativo (50°C; azeótropo con CH_2Cl_2) proporcionando 96 mg (100%) dando el compuesto del título como una espuma blanquecina. Calculado para $C_{25}H_{30}ClNO_6S_2$: m/z 540,1281. Hallado: 540,1290.

20 Ejemplo 202

Ácido 3-(4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenil)-propiónico

25



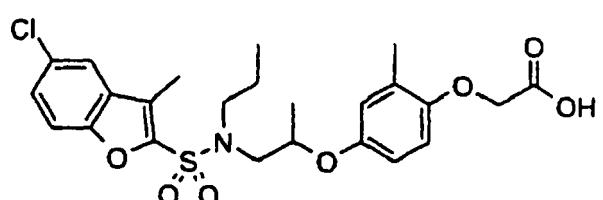
30

35 Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido 3-(4-mercaptop-2-metil-fenil)-propiónico (53 mg, 0,25 mmoles, 1 equiv), éster 2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etílico del ácido toluen-4-sulfónico (127 mg, 0,25 mmoles, 1,0 equiv) y carbonato de cesio (250 mg, 0,77 mmoles, 3,0 equiv) en DMF anhidra (5 ml) a 60°C durante 13 h. Se vertió la mezcla en H_2O (30 ml) y se extrajo con Et_2O (3 x 15 ml). Se secó ($MgSO_4$ anhidro) la fase orgánica y se evaporó en el evaporador rotativo (50°C) dando 68 mg de un aceite amarillo, que después se disolvió en EtOH (5 ml) y NaOH ac 5 M (0,5 ml). Tras 15 h, se evaporó la disolución en el evaporador rotativo, se acidificó con HCl ac 5 M (2 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (5 ml). Se secó ($MgSO_4$ anhidro) la fase orgánica y se evaporó en el evaporador rotativo (50°C) dando 99 mg del ácido bruto como un aceite amarillo, que se purificó mediante cromatografía en fase inversa proporcionando aproximadamente 25 mg (19%) del ácido como un sólido cristalino blanco. Calculado para $C_{24}H_{28}ClNNaO_4S_3$: m/z 548,0767. Hallado: 548,0767.

40 Ejemplo 203

Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzofuran-2-sulfinil)-propil-amino]-1-metil-etoxi}-2-metil-fenoxi)-acético

50

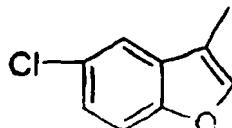


55

Etapa A

60 *5-Cloro-3-metil-benzofurano*

65

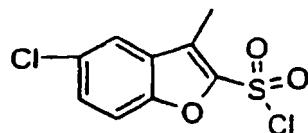


ES 2 297 382 T3

Se añadió ácido 2-acetil-4-clorofenoxi-acético (2,06 g, 9,0 mmoles) y NaOAc (4,43 g, 54 mmoles) a AC₂O (45,0 ml) y se calentó la mezcla a 110°C bajo N₂ durante 3 horas. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se vertió en H₂O (200 ml) y se agitó durante la noche. Se extrajo la mezcla acuosa con Et₂O (450 ml) y se separó la fase de Et₂O. Se extrajo el Et₂O con H₂O (5 X 100 ml), se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄) y se filtró. Se evaporó el filtrado y se cromatógrafió el aceite resultante en el instrumento Chromatotron usando una placa de 4 mm y se eluyó con EtOAc/hexano (5:95) dando aproximadamente 0,98 g (65%). RMN CDCl₃ δ 7,45 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 2,22 (S, 3H).

Etapa B

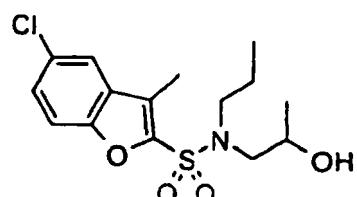
10 Cloruro de 5-cloro-3-metil-benzofuran-2-sulfonilo



20 Se añadió n-BuLi 2,5 M (1,20 ml, 3,0 mmoles) a 5-cloro-3-metil-benzofurano (0,40 g, 2,40 mmoles) en THF seco (4,0 ml) bajo N₂ a -5°C durante 15 minutos. Se agitó la disolución de color marrón claro durante 30 minutos a de -5°C a 0°C. Se añadió esta mezcla mediante jeringuilla a una disolución con agitación de SO₂Cl₂ (0,23 ml, 2,9 mmoles) en hexano (4,0 ml) a de -5°C a 0°C y se agitó durante 1 hora. Se calentó la mezcla hasta la temperatura ambiente y se diluyó con H₂O (10 ml), se neutralizó con NaHCO₃ sólido y se diluyó con hexano (60 ml). Se separó la fase orgánica y se secó (MgSO₄) se filtró y se evaporó en el evaporador rotativo hasta obtener un aceite viscoso. La cromatografía en el instrumento Chromatotron eluyendo con EtOAc-hexano 5:95 dio un aceite. 0,67 g. RMN CDCl₃ δ 7,70-7,7,58 (m, 3H), 2,62 (S, 3H).

Etapa C

30 (2-Hidroxi-propil)-propil-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzofuran-2-sulfónico



40 Se añadió una disolución de cloruro de 5-cloro-3-metil-benzofuran-2-sulfonilo (268 mg, 1,01 mmoles, 1 equiv) en CH₂Cl₂ anhídrico (5 ml) a una disolución de 1-amino-2-propanol (95 μl, 92 mg, 1,2 mmoles, 1,2 equiv) y trietilamina (280 μl, 200 mg, 2,0 mmoles, 2,0 equiv) en CH₂Cl₂ anhídrico (5 ml) enfriada hasta 0°C. Tras agitar durante 30 min, se lavó la disolución con HCl ac 1 M (5 ml), se secó (MgSO₄ anhídrico) y se evaporó en el evaporador rotativo (50°C) dando 242 mg (79%) de la amida secundaria como un sólido cristalino de color amarillo claro, que después se disolvió en DMF anhídrico (5 ml). Se añadió carbonato de cesio (430 mg, 1,3 mmoles, 1,3 equiv) a la disolución seguido por 1-yodopropano (130 μl, 230 mg, 1,3 mmoles, 1,3 equiv). Se agitó la mezcla a 50°C y tras 1 h, se vertió en HCl ac 1 M (25 ml) y se extrajo con Et₂O (25 ml). Se secó (MgSO₄ anhídrico) la fase orgánica y se evaporó en el evaporador rotativo (50°C) dando 246 mg (70%) de amida terciaria como un sólido cristalino amarillo claro. Se eluyó el sólido (150 ml de EtOAc al 30%/hex) a través de un instrumento Chromatotron (placa de 1 mm) proporcionando 154 mg (44%) del material purificado como un sólido cristalino blanco. Calculado para C₁₅H₂₀ClNNaO₄S: m/z 368,0699. Hallado: 368,0701.

Etapa D

55 Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzofuran-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etoxi}-2-metil-fenoxi)-acético

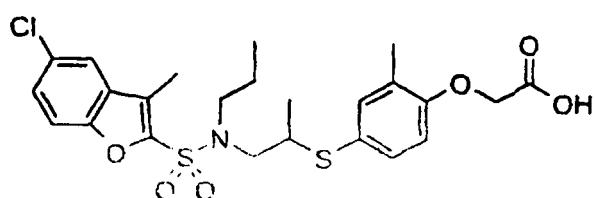
Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (26 μl, 27 mg, 0,13 mmoles, 1,0 equiv) durante un periodo de 1 min a una disolución de éster metílico del ácido (4-hidroxi-2-metil-fenoxi)-acético (26 mg, 0,13 mmoles, 1 equiv), (2-hidroxi-propil)-propil-amida del ácido 5-cloro-3-metilbenzofuran-2-sulfónico (46 mg, 0,13 mmoles, 1,0 equiv) y trifenilfosfina (35 mg, 0,13 mmoles, 1,0 equiv) en tolueno anhídrico (3 ml). Se agitó la disolución durante 22 h y se evaporó la mezcla en el evaporador rotativo. Se eluyó el aceite amarillo resultante (200 ml de EtOAc al 5%/hex, 200 ml de EtOAc al 10%/hex) a través de un instrumento Chromatotron (placa de 1 mm) proporcionando 40 mg (58%) del éster metílico como un aceite incoloro, que se disolvió en EtOH (4 ml) y NaOH ac 5 M (0,4 ml). Tras agitar durante 15 h, se evaporó la disolución en el evaporador rotativo, se acidificó el residuo con HCl ac 5 M (2 ml) y después se extrajo con CH₂Cl₂ (5 ml). Se secó (MgSO₄ anhídrico) la fase orgánica y se evaporó en el evaporador rotativo (50°C) proporcionando aproximadamente 32 mg (47%) del ácido como un aceite incoloro. Calculado para C₂₄H₂₈ClNNaO₇S: m/z 532,1173. Hallado: 532,1160.

Ejemplo 204

Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzofuran-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

5

10



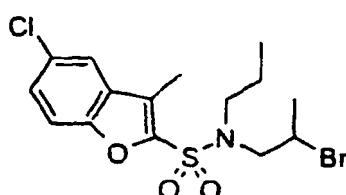
15

Etapa A

(2-Bromo-propil)-propil-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzofuran-2-sulfónico

20

25



30

Se añadió trifenilfosfina (93 mg, 0,35 mmoles, 1,5 equiv) a una disolución de (2-hidroxi-propil)-propilamida del ácido 5-cloro-3-metil-benzofuran-2-sulfónico (82 mg, 0,24 mmoles, 1 equiv) y tetrabromuro de carbono (120 mg, 0,36 mmoles, 1,5 equiv) en diclorometano (3 ml). Se agitó la disolución durante 21 horas y se evaporó en el evaporador rotativo y se eluyó el aceite amarillo resultante (200 ml de EtOAc al 5%/hex) a través de un instrumento Chromatotron (placa de 1 mm) proporcionando aproximadamente 79 mg (82%) del producto como un sólido cristalino blanco. Calculado para $C_{15}H_{20}ClNNaO_4S$: m/z 368,0699. Hallado: 368,0701.

35

Etapa B

Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzofuran-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

40

45

50

Se agitó una mezcla de (2-bromopropil)-propil-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzofuran-2-sulfónico (48 mg, 0,12 mmoles, 1 equiv), éster etílico del ácido (4-mercaptop-2-metil-fenoxy)-acético (27 mg, 0,12 mmoles, 1,0 equiv) y carbonato de cesio (110 mg, 0,34 mmoles, 2,9 equiv) en DMF anhidra (5 ml) a 60°C durante 18 h. Se vertió la mezcla en H_2O (30 ml) y se extrajo con Et_2O (4 x 15 ml). Se secó ($MgSO_4$ anhídrico) la fase orgánica y se evaporó en el evaporador rotativo (50°C) dando 58 mg de un aceite amarillo, que se eluyó (100 ml de EtOAc al 5%/hex, 100 ml de EtOAc al 10%/hex) a través de un instrumento Chromatotron (placa de 1 mm) proporcionando 11 mg del éster etílico como una película incolora. Se disolvió el material en EtOH (1 ml) y NaOH ac 5 M (0,1 ml). Tras agitar 16 h, se evaporó la disolución. Se acidificó el residuo resultante con HCl ac 1 M (2 ml) y después se extrajo con CH_2Cl_2 (5 ml). Se secó ($MgSO_4$ anhídrico) la fase orgánica y se evaporó en el evaporador rotativo (50°C) proporcionando aproximadamente 3,3 mg (5%) del ácido deseado como una película incolora. Calculado para $C_{24}H_{28}ClNNaO_6S_2$: m/z 548,0944. Hallado: 548,0940.

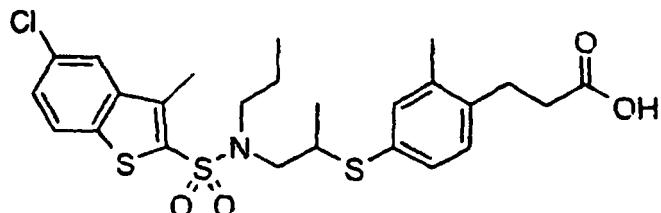
Ejemplo 205

55

Ácido 3-(4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etilsulfanil}-2-metil-fenil)-propiónico

60

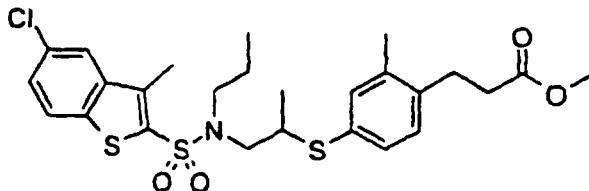
65



Etapa A

5 *Éster metílico del ácido 3-(4-{2-[{(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etilsulfanil}-2-metil-fenil)-propiónico*

10



15 Se añadió el compuesto de 1,1-dióxido de 4,4-dimetil-2-(trifenil- λ^5 -fosfano)-[1,2,5] tiadiazolidina (190 mg, 0,46 mmoles, 1,5 eq.) a una disolución de ácido 3-(4-{2-[{(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etilsulfanil}-2-metil-fenil)-propiónico (69 mg, 0,33 mmoles, 1,1 eq.) y (2-hidroxi-propil)-propil-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (109 mg, 0,30 mmoles, 1 eq.) en tolueno anhídrico (3 ml). Se agitó la mezcla durante 17 h y se evaporó en el evaporador rotativo. Se eluyó el material resultante (100 ml de EtOAc al 5%/hex, 100 ml de EtOAc al 10%/hex, 100 ml de EtOAc al 20%/hex) a través de un instrumento Chromatotron (placa de 1 mm) proporcionando aproximadamente 21 mg (13%) del éster metílico como un aceite incoloro.

Etapa B

25 *Ácido 3-(4-{2-[{(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etilsulfanil}-2-metil-phenil)-propiónico*

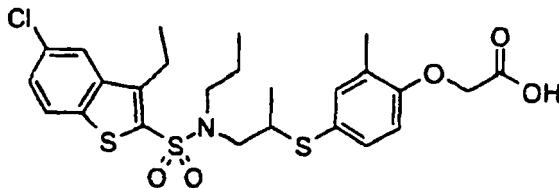
30 Se disolvió el compuesto de éster metílico del ácido 3-(4-{2-[{(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etilsulfanil}-2-metil-fenil)-propiónico (21 mg, 3,8 mmoles) en EtOH (2 ml) y NaOH ac 5 M (0,2 ml). Tras agitar durante 17 h, se evaporó la mezcla en el evaporador rotativo. Se acidificó el residuo resultante con HCl ac 1 M (5 ml) y después se extrajo con CH_2Cl_2 (5 ml). Se secó (MgSO_4 anhídrico) la fase orgánica y se evaporó en el evaporador rotativo (50°C) proporcionando el ácido bruto como una película incolora. Se dividió el material en dos muestras. Se cromatógrafió cada muestra mediante fase inversa (10 ml de TFA al 0,1% en CH_3CN al 65%/H₂O, 10 ml de CH_3CN) a través de cartuchos C18 de 500 mg proporcionando aproximadamente 11 mg (54%) del ácido purificado.

35 Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClNNaO}_4\text{S}_3$: m/z 562,0923. Hallado: 562,0914.

Ejemplo 206

40 *Ácido (4-{2-[{(5-cloro-3-etil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético*

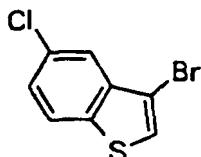
45



50 Etapa A

3-Bromo-5-cloro-benzo[b]tiofeno

55



60

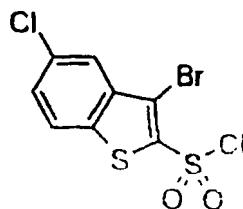
65 Se añadió una disolución de bromo (2,2 ml, 6,9 g, 43 mmoles, 1,1 equiv) en AcOH (20 ml) a una disolución de 5-cloro-benzo[b]tiofeno (6,65 g, 39,4 mmoles, 1 equiv) en AcOH (20 ml) y se calentó la mezcla a 50°C durante 1 h y se eliminaron los componentes volátiles mediante evaporación rotativa (50°C). Se disolvió el material resultante en CH_2Cl_2 (80 ml), se lavó con NaHCO_3 ac saturado (80 ml), se secó (Na_2SO_4 anhídrico) y se evaporó en el evaporador rotativo (50°C) dando aproximadamente 9,23 g (94,6%) de producto bruto como un sólido marrón claro.

Etapa B

Cloruro de 3-bromo-5-cloro-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo

5

10



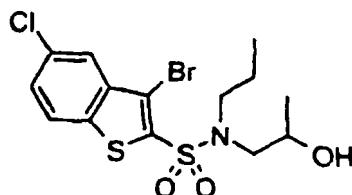
20

Etapa C

(2-Hidroxi-propil)-propil-amida del ácido 3-bromo-5-cloro-benzo[b]tiofen-2-sulfónico

25

30



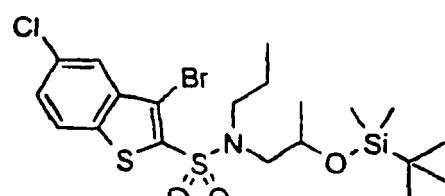
45

Etapa D

[2-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-propil-amida del ácido 3-bromo-5-cloro-benzo[b]tiofen-2-sulfónico

50

55



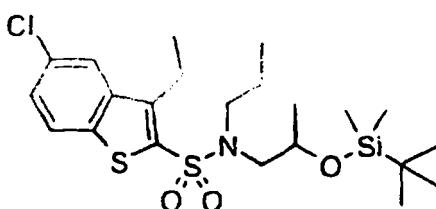
60

65

Se añadió el compuesto de cloruro de terc-butildimetilsililo (0,39 g, 2,6 mmoles, 2,0 equiv) a una disolución de (2-hidroxi-propil)-propil-amida del ácido 3-bromo-5-cloro-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (0,55 g, 1,3 mmoles, 1 equiv) e imidazol (0,18 g, 2,6 mmoles, 2,1 equiv) en CH_2Cl_2 anhídrico (15 ml). Tras agitar durante aproximadamente 71 h, se evaporó la mezcla en el evaporador rotativo, que después se llevó a Et_2O (30 ml) y se lavó con NH_4Cl ac saturado (2 x 15 ml) y NaHCO_3 (15 ml). Se secó (Na_2SO_4 anhídrico) la fase orgánica y se evaporó en el evaporador rotativo (50°C) dando 0,73 g (100%) del producto bruto como un aceite amarillo. Se eluyó el sólido (100 ml de hexanos, 300 ml de EtOAc al 5%/hex) a través de un instrumento Chromatotron (placa de 4 mm) proporcionando aproximadamente 0,59 g (85%) del compuesto del título como un sólido cristalino amarillo. Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{BrClNO}_3\text{S}_2\text{Si}$: m/z 540,0465. Hallado: 540,0430.

Etapa E

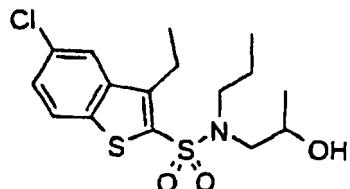
5 [2-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-propil-amida del ácido 5-cloro-3-etil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico



Bajo argón, se añadió butil-litio (1,6 M en hexanos; 350 μ l, 0,56 mmoles, 1,1 equiv) durante un periodo de 2 min a una disolución de [2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-propilamida del ácido 3-bromo-5-cloro-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (277 mg, 0,512 mmoles, 1 equiv) en THF anhídrico (15 ml) enfriada hasta -78°C. Tras agitar durante 60 min, 20 se añadió yodoetano (filtrado a través de alúmina; 200 μ l, 390 mg, 2,5 mmoles, 4,9 equiv) a la disolución de reacción y se dejó calentar lentamente la reacción disolución. Tras agitar durante 2 h, se extinguío la disolución con NaHCO₃ ac saturado (10 ml). Se añadió Et₂O (10 ml) y se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄ anhídrico) y se evaporó en el evaporador rotativo (50°C) dando aproximadamente 239 mg de un aceite marrón. Se purificó el material mediante 25 cromatografía (CH₂Cl₂ al 50%/hex) proporcionando aproximadamente 94 mg (37%) del compuesto deseado como un aceite. Calculado para C₂₂H₃₇ClNO₃S₂Si: m/z 490,1673. Hallado: 490,1666.

Etapa F

30 (2-Hidroxi-propil)-propil-amida del ácido 5-cloro-3-etil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico



45 Se añadió HCl ac aproximadamente 5 M (5 ml) a una disolución de [2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-propilamida del ácido 5-cloro-3-etil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (94 mg) en EtOH (5 ml) y se agitó la mezcla durante 63 h. Se evaporó la mezcla en el evaporador rotativo (75°C; sometiendo a destilación por azeótropo con MeOH y después CH₂Cl₂) proporcionando aproximadamente 75 mg del compuesto del título como un aceite. Calculado para C₁₆H₂₂ClNNaO₃S₂: m/z 398,0627. Hallado: 398,0602.

50 Etapa G

Ácido (4-{2-[{(5-cloro-3-etil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

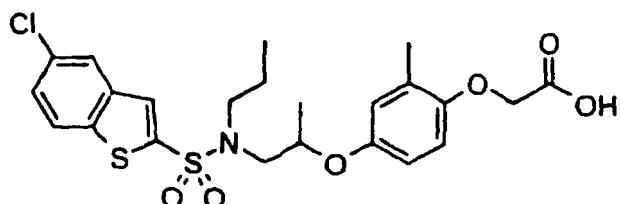
55 Se añadió el compuesto de 1,1-dióxido de 4,4-dimetil-2-(trifenil- λ^5 -fosfanil)-[1,2,5]tiadiazolidina (120 mg, 0,29 mmoles 1,5 equiv) a una disolución de éster etílico del ácido (4-mercaptop-2-metil-fenoxy)-acético (48 mg, 0,21 mmoles, 1,1 equiv) y (2-hidroxi-propil)-propilamida del ácido 5-cloro-3-etil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (73 mg, 0,19 mmoles, 1 equiv) en tolueno anhídrico (3 ml). Se agitó la mezcla durante 16 h y se evaporó en el evaporador rotativo. Se eluyó el material resultante (100 ml de EtOAc al 5%/hex, 200 ml de EtOAc al 10%/hex, 150 ml de EtOAc al 20%/hex) a través de un instrumento Chromatotron (placa de 1 mm) proporcionando 6,1 mg (5,4%) del éster etílico como un aceite incoloro, que se disolvió en EtOH (1 ml) y NaOH ac 5 M (1 ml). Tras agitar durante 40 min, se evaporó la disolución de reacción y se acidificó el residuo resultante con HCl ac 1 M (5 ml) y después se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 5 ml). Se secó (MgSO₄ anhídrico) la fase orgánica y se evaporó en el evaporador rotativo (50°C) proporcionando 4,8 mg (4,4%) del producto. Calculado para C₂₅H₃₀ClNO₅S₃: m/z 555,0975. Hallado: 555,0964.

Ejemplo 207

Ácido (4-{2-[(5-cloro-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etoxi}-2-metil-fenoxy)-acético

5

10



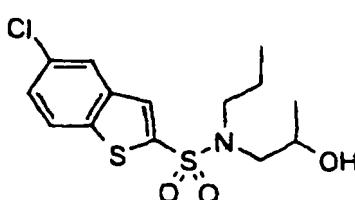
15

Etapa A

(2-Hidroxi-propil)-propil-amida del ácido 5-cloro-benzo[b]tiofen-2-sulfónico

20

25



30

35

Bajo argón, se añadió butil-litio (1,6 M en hexanos: 1,3 ml, 2,1 mmoles, 2,3 equiv) durante un periodo de 2 min a una disolución de (2-hidroxi-propil)-propil-amida del ácido 3-bromo-5-cloro-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (381 mg, 0,893 mmoles, 1 equiv) en THF anhídrico (20 ml) enfriada hasta -78°C. Tras agitar durante 60 min, se añadió MeOH (200 µl) para extinguir la disolución de reacción. Se evaporó la disolución (50°C) y se llevó el residuo resultante a Et₂O (10 ml) y se lavó con NH₄Cl ac saturado (10 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄ anhídrico) y se evaporó en el evaporador rotativo (50°C) dando 297 mg (96%) de un aceite amarillo anaranjado. Se eluyó el aceite, (50 ml de CH₂Cl₂/hex 1:1, 50 ml de EtOH al 1% en CH₂Cl₂/hex 1:1, 100 ml de EtOH al 2% en CH₂Cl₂/hex 1:1) a través de un instrumento Chromatotron (placa de 1 mm) proporcionando aproximadamente 250 mg (80,5%) del producto como un aceite rojo anaranjado claro. Calculado para C₁₄H₁₉ClNO₃S₂: m/z 368,0495. Hallado: 368,0491.

40

Etapa B

Ácido (4-{2-[(5-cloro-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etoxi}-2-metil-fenoxy)-acético

45

50

Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (24 µl, 25 mg, 0,12 mmoles, 1,0 equiv) durante un periodo de 1 min a una disolución de éster metílico del ácido (4-hidroxi-2-metil-fenoxy)-acético (24 mg, 0,12 mmoles, 1 equiv), (2-hidroxi-propil)-propil-amida del ácido 5-cloro-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (43 mg, 0,12 mmoles, 1,0 equiv) y trifenilfosfina (32 mg, 0,12 mmoles, 1,0 equiv) en tolueno anhídrico (3 ml). Se agitó la disolución durante 4,5 h y se evaporó en el evaporador rotativo. Se eluyó el aceite amarillo resultante (200 ml de EtOAc al 5%/hex, 200 ml de EtOAc al 10%/hex) a través de un instrumento Chromatotron (placa de 1 mm) proporcionando 13 mg (20%) del éster metílico como un aceite incoloro, que se disolvió en EtOH (2 ml) y NaOH ac 5 M (0,2 ml). Tras agitar durante 62 h, se evaporó la disolución en el evaporador rotativo y se acidificó el residuo resultante con HCl ac 1 M (10 ml) y después se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 5 ml). Se secó la fase orgánica (MgSO₄ anhídrico) y se evaporó en el evaporador rotativo (50°C) proporcionando aproximadamente 3 mg (21%) del ácido deseado como una película incolora. Calculado para C₂₃H₂₆ClNO₆S₂: m/z 512,0968. Hallado: 512,0948.

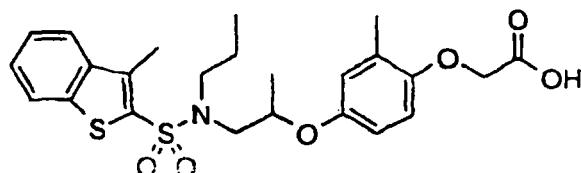
55

Ejemplo 208

Ácido (2-metil-4-{1-metil-2-[(3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etoxy}-fenoxy)-acético

60

65

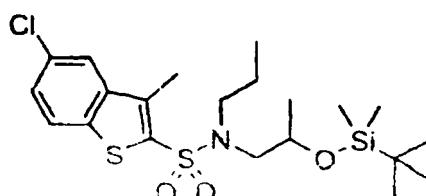


Etapa A

[2-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-propil-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico

5

10



15 Se añadió el compuesto de cloruro de terc-butildimetsiloxilo (318 mg, 2,11 mmoles, 2,0 equiv) a una disolución de (2-hidroxi-propil)-propil-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (382 mg, 1,06 mmoles, 1 equiv) e imidazol (144 mg 2,12 mmoles, 2,1 equiv) en CH_2Cl_2 (10 ml). Tras agitar durante 17 h, se evaporó la mezcla y se llevó el material resultante a Et_2O (20 ml) y se lavó con NH_4Cl ac saturado (10 ml) y NaHCO_3 (10 ml). Se secó (MgSO_4 anhídrico) la fase orgánica y se evaporó en el evaporador rotativo dando 575 mg (114%) del producto bruto como un aceite incoloro. Se eluyó el sólido (100 ml hexanos, 150 ml de EtOAc al 5%/hex) a través de un instrumento 20 Chromatotron (placa de 2 mm) proporcionando aproximadamente 478 mg (95,1%) del material purificado como un sólido cristalino incoloro. Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{ClNO}_3\text{S}_2\text{Si}$: m/z 476,1516. Hallado: 476,1508.

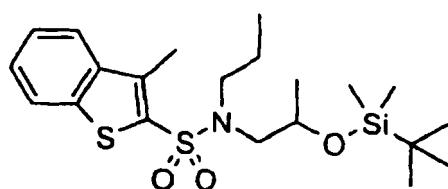
Etapa B

25

[2-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-propil-amida del ácido 3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico

30

35



40 Se agitó una mezcla de [2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-propil-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (395 mg, 0,830 mmoles), paladio sobre carbono (Pd al 5%; 49 mg) y trietilamina (2 ml) bajo 413685 Pa (60 psig) de H_2 durante 30 h. Se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado en el evaporador rotativo (50°C) proporcionando 366 mg (100%) del producto como un sólido cristalino incoloro. Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{NO}_3\text{S}_2\text{Si}$: m/z 442,1906. Hallado: 442,1895.

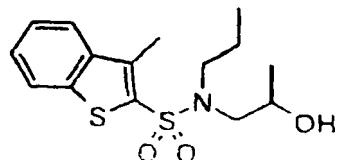
45

Etapa C

(2-Hidroxi-propil)-propil-amida del ácido 3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico

50

55



60 Se agitó una disolución de [2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-propilamida del ácido 3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (350 mg, 0,79 mmoles) y ácido trifluoroacético (2 ml) en CH_2Cl_2 (10 ml) durante 15 min. y se evaporó la mezcla en el evaporador rotativo. Se cromatógrafió el residuo resultante (100 ml de hexanos, 100 ml de EtOAc al 50%/hex) a través de gel de sílice de resolución rápida (diámetro de 35 mm x 35 mm) proporcionando aproximadamente 213 mg (82%) del producto como un aceite amarillo. Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}_2$: m/z 328,1041. Hallado: 328,1037.

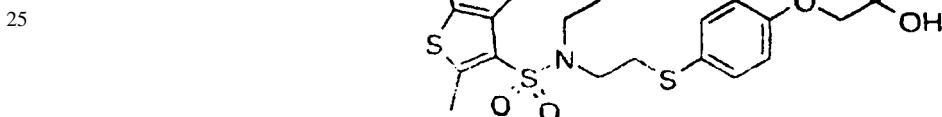
65

Etapa D

Ácido (2-metil-4-{1-metil-2-[(3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etoxi}-fenoxi)-acético

- 5 Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (30 μ l, 31 mg, 0,15 mmoles, 1,0 equiv) durante un periodo de 1 min a una disolución de éster metílico del ácido (4-hidroxi-2-metil-fenoxi)-acético (30 mg, 0,15 mmoles, 1,0 equiv), (2-hidroxi-propil)-propil-amida del ácido 3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (50 mg, 0,15 mmoles, 1 equiv) y trifenilfosfina (40 mg, 0,15 mmoles, 1,0 equiv) en tolueno anhídrico (3 ml). Se agitó la disolución durante 17 h. y se evaporó la mezcla en el evaporador rotativo. Se eluyó el aceite amarillo resultante (200 ml de EtOAc al 5%/hex, 200 ml de EtOAc al 10%/hex) a través de un instrumento Chromatotron (placa de 1 mm) proporcionando 20 mg (26%) del éster metílico como un aceite incoloro. Se disolvió el aceite en EtOH (2 ml) y se añadió NaOH ac 5 M (0,2 ml). Tras agitar durante 2 h, se evaporó la disolución de reacción y se acidificó el residuo resultante con HCl ac 1 M (10 ml) y después se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 5 ml). Se secó (MgSO_4 anhídrico) la fase orgánica y se evaporó en el evaporador rotativo (50°C) proporcionando 18 mg (24%) del ácido deseado como una película incolora. Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{S}_2$: m/z 492,1515. Hallado: 492,1532.

Ejemplo 209

Ácido (4-{2-[(5-cloro-2-metil-benzo[b]tiofen-3-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxi)-acético

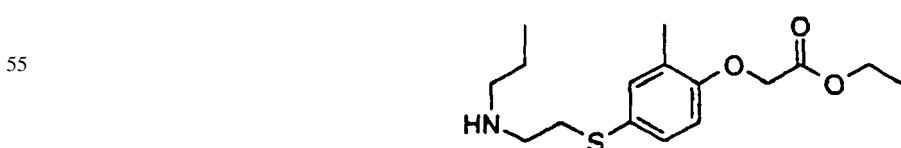
30

Etapa A

Cloruro de 5-cloro-2-metil-benzo[b]tiofen-3-sulfonilo

- 45 Se añadió ácido clorosulfónico (72 μ l, 130 mg, 1,18 mmoles, 3,0 equiv) a una disolución de 5-cloro-2-metil-benzo[b]tiofeno (66 mg, 0,36 mmoles, 1 equiv) en 1,2-dicloroetano (1 ml) enfriada hasta 0°C. Tras agitar durante una 1 h, se vertió la mezcla en una mezcla de EtOAc (5 ml) y NaCl ac saturado (5 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (Na_2SO_4 anhídrico) y se evaporó en el evaporador rotativo (40°C) proporcionando aproximadamente 82 mg (81%) del producto.

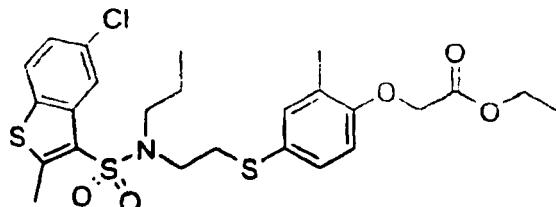
Etapa B

Éster etílico del ácido [2-metil-4-(2-propilamino-etilsulfanil)-fenoxi]-acético

- 60 Se añadió ácido trifluoroacético (2,0 ml, 3,0 g, 26 mmoles, 22 equiv) a una disolución de éster etílico del ácido [4-(2-(terc-butoxicarbonilpropil-amino)-etilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético (490 mg, 1,19 mmoles, 1 equiv) en CH_2Cl_2 (20 ml), se agitó la disolución de reacción durante 1 h. Se evaporó la disolución (40°C) proporcionando 713 mg (140%) de la sal trifluoroacetato como un aceite incoloro. Se disolvió el aceite en CH_2Cl_2 (50 ml) y se añadió NaHCO_3 ac saturado (20 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (Na_2SO_4 anhídrico) y se evaporó en el evaporador rotativo (40°C) proporcionando aproximadamente 349 mg (94,1%) de la amina como base libre como un aceite incoloro. Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{S}$: m/z 312,1633. Hallado: 312,1652.

Etapa C

5 *Éster etílico del ácido (4-{2-[(5-cloro-2-metil-benzo[b]tiofen-3-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético*



15 Se añadió una disolución de cloruro de 5-cloro-2-metil-benzo[b]tiofen-3-sulfonilo (33 mg, 0,12 mmoles, 1 equiv) en CH_2Cl_2 anhidro (1 ml) a una disolución de éster etílico del ácido [2-metil-4-(2-propilamino-ethylsulfanil)-fenoxi]-acético (40 mg, 0,13 mmoles, 1,1 equiv) y trietilamina (35 μl , 25 mg, 0,25 mmoles, 2,1 equiv) en CH_2Cl_2 anhidro (1 ml) enfriada hasta 0°C. Tras agitar durante 1 h, se diluyó la disolución con CH_2Cl_2 (3 ml), se lavó con HCl ac 0,2 M (5 ml), se secó (MgSO_4 anhidro) y se evaporó en el evaporador rotativo (50°C) dando 72 mg (110%) de la sulfonamida como un aceite amarillo. Se eluyó el aceite (50 ml de EtOAc al 10%/hex, 100 ml de EtOAc al 20%/hex) a través de un instrumento Chromatotron (placa de 1 mm) proporcionando 44 mg (67%) del material purificado como una película incolora. Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClNO}_5\text{S}_3$: m/z 556,1053. Hallado: 556,1072.

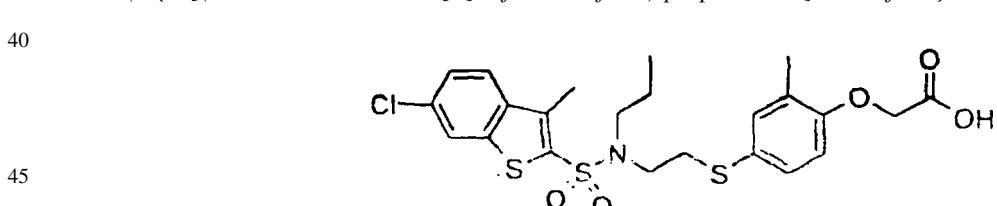
25 Etapa D

Ácido (4-{2-[(5-cloro-2-metil-benzo[b]tiofen-3-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

30 Se disolvió el compuesto de éster etílico del ácido (4-{2-[(5-cloro-2-metil-benzo[b]tiofen-3-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético (43 mg, 0,077 mmoles, 1 equiv) en EtOH (4 ml) y se añadió NaOH ac 5 M (0,4 ml). Tras agitar durante 2 h, se evaporó la disolución de reacción en el evaporador rotativo. Se acidificó el residuo resultante con HCl ac 1 M (10 ml) y después se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 5 ml). Se secaron (MgSO_4 anhidro) las fases orgánicas combinadas y se evaporaron en el evaporador rotativo (50°C) proporcionando aproximadamente 38 mg (93%) del ácido como una película amarilla. Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClNO}_5\text{S}_3$: m/z 528,0740. Hallado: 528,0746.

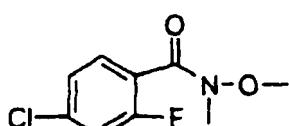
35 Ejemplo 210

Ácido (4-{2-[(6-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético



45 Etapa A

50 4-Cloro-2-fluoro-N-metoxi-N-metil-benzamida



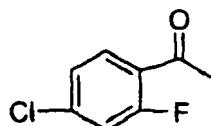
60 Se añadió ácido 2-fluoro-4-clorobenzoico (2,00 g, 11,5 mmoles) a SOCl_2 (25 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante una hora. Se eliminó el SOCl_2 en exceso en el evaporador rotativo y se disolvió el aceite resultante en CH_2Cl_2 (20 ml) y se añadió a una mezcla con agitación de clorhidrato de N-metil-N-metoxi-hidroxilamina (1,25 g, 12,8 mmoles) y piridina (2,50 ml, 30 mmoles) en CH_2Cl_2 (50 ml) a 0°C bajo N_2 . Se agitó la mezcla durante la noche, se diluyó con CH_2Cl_2 reciente (100 ml) y se extrajo con H_2O (3 X 100 ml), HCl 1 N (100 ml) y NaHCO_3 saturado (100 ml) y después se lavó con salmuera y se secó (MgSO_4). Se filtró la mezcla y se evaporó dando aproximadamente 2,06 g (82%) del compuesto del título como un líquido de color amarillo pálido. RMN (CDCl_3) δ 7,4 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 3,5 (s ancho, 3H), 2,4 (s, 3H).

Etapa B

1-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)etanona

5

10



20

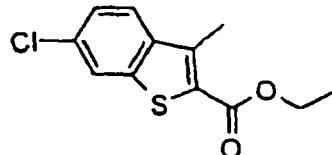
Se añadió gota a gota CH_3Li (4,30 ml, 6,0 mmoles) a una disolución con agitación de 4-cloro-2-fluoro-N-metoxi-n-metil-benzamida (1,09 g, 5,0 mmoles) en THF (30 ml) bajo N_2 a -70°C. Se agitó la mezcla durante 1 hora a -70°C y después a 0°C durante 1 hora. Se extinguíó la mezcla con una disolución saturada de NH_4Cl a 10°C y se extrajo con Et_2O (100 ml). Se secó (MgSO_4) la fase orgánica, se filtró y se evaporó dando un líquido de color amarillo pálido (0,84 g), que se cromatógrafió en el instrumento Chromatotron usando una placa de 4 mm y después se eluyó con EtOAc -hexano (10:90) proporcionando aproximadamente 0,52 g (60%) de un líquido de color amarillo pálido. RMN CDCl_3 δ 7,9 (t, 1H), 7,25-1,5 (m, 2H), 2,6 (s, 3H).

25

Etapa C

Éster etílico del ácido 6-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-carboxílico

30



35

Se añadió carbonato de cesio (4,5 g, 14 mmoles, 2,0 equiv) a una disolución de 1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-etanona (1,25 g, 7,24 mmoles, 1,1 equiv) y 2-mercaptopropiato de etilo (0,75 ml, 0,82 g, 6,8 mmoles, 1 equiv) en DMF anhidra (15 ml). Se agitó la mezcla a 80°C durante 1 h y después se agitó a 20°C durante 14 h. Se vertió la mezcla en H_2O (75 ml) y se extrajo con Et_2O (2 x 50 ml). Se secaron (Na_2SO_4 anhidro) las fases orgánicas combinadas y se evaporó en el evaporador rotativo (90°C) proporcionando 1,43 g (82%) de producto como un sólido de color amarillo anaranjado.

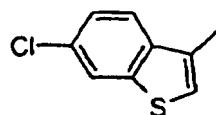
40

Etapa D

45

6-Cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno

50



55

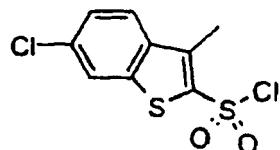
Se disolvió el compuesto de éster etílico del ácido 6-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-carboxílico (1,40 g, 5,50 mmoles, 1 equiv) en EtOH caliente (30 ml) y se añadió NaOH 5 M (3 ml). Se agitó la disolución durante una hora y después se evaporó en el evaporador rotativo. Se suspendió el sólido resultante en HCl ac 0,2 M (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). Se secó (Na_2SO_4 anhidro) la fase de EtOAc y se evaporó en el evaporador rotativo (50°C) proporcionando 1,15 g (92,3%) de ácido como un sólido de color amarillo claro. Se suspendieron el ácido y polvo de cobre (210 mg, 3,3 mmoles, 0,60 equiv) en quinolina (60 ml) y se calentó la mezcla a 200°C durante 20 min y después se dejó enfriar. Se diluyó la mezcla con Et_2O (300 ml) y se filtró a través de Celite. Se lavó el filtrado con HCl ac 5 M (4 x 100 ml) para eliminar la quinolina. Se secó (Na_2SO_4 anhidro) la fase orgánica y se evaporó en el evaporador rotativo (50°C) proporcionando 1,62 g (161%) de producto bruto como un líquido marrón. Se eluyó el líquido (200 ml de hexanos) a través de un instrumento Chromatotron (placa de 4 mm) proporcionando aproximadamente 961 mg (95,7%) del producto como un líquido incoloro.

Etapa E

Cloruro de 6-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo

5

10



15 Se añadió butil-litio (1,6 M en hexanos: 830 μ l, 1,3 mmoles, 1,2 equiv) a una disolución de 6-cloro-3-metilbenzo
 [b]tiofeno (203 mg, 1,11 mmoles, 1 equiv) en THF anhídrico (5 ml) enfriada hasta -40°C en un baño de acetonitrilo/hielo
 seco. Se transfirió la disolución de reacción a un baño de hielo normal (0°C). Tras agitar durante 30 min. se añadió la
 disolución de reacción a una disolución de cloruro de sulfurilo (180 μ l, 300 mg, 2,2 mmoles, 2,0 equiv) en hexanos
 (2 ml) enfriada hasta -40°C. Después se transfirió la disolución a un baño de hielo normal (0°C). Tras agitar durante
 30 min. se extinguío la disolución con MeOH y se añadió NaHCO₃ ac saturado para neutralizar la mezcla ácida. Se
 20 separó la fase orgánica, se secó ($MgSO_4$ anhídrico) y se evaporó en el evaporador rotativo. Se eluyó el aceite marrón
 resultante (50 ml de hexanos, 50 ml de EtOAc al 10%/hex) a través de un instrumento Chromatotron (placa de 1 mm)
 proporcionando 51 mg (16%) de producto como agujas de color naranja amarillento.

25

Etapa F

Ácido (4-{2-[(6-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

30 Se añadió una disolución de cloruro de 6-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo (47 mg, 0,17 mmoles, 1 equiv)
 en CH_2Cl_2 anhídrico (1 ml) a una disolución de éster etílico del ácido [2-metil-4-(2-propilamino-etilsulfanil)-fenoxy]-
 acético (57 mg, 0,18 mmoles, 1,1 equiv) y trietilamina (47 μ l, 34 mg, 0,34 mmoles, 2,0 equiv) en CH_2Cl_2 anhídrico
 (1 ml) enfriada hasta 0°C en un baño de hielo. Tras aproximadamente 30 min, se retiró la disolución del baño de
 hielo. Tras agitar durante 2,5 h, se diluyó la disolución con CH_2Cl_2 (3 ml), se lavó con HCl ac 0,2 M (5 ml), se
 35 secó ($MgSO_4$ anhídrico) y se evaporó en el evaporador rotativo (50°C) dando 101 mg (110%) de la sulfonamida como
 un aceite marrón. Se eluyó el aceite (50 ml de EtOAc al 10%/hex, 100 ml de EtOAc al 20%/hex) a través de un
 instrumento Chromatotron (placa de 1 mm) proporcionando 55 mg (59%) del éster de sulfonamida purificado como
 40 una película incolora, que después se disolvió en EtOH (5 ml) y se añadió NaOH ac 5 M (0,5 ml). Tras agitar durante
 1 h, se evaporó la disolución y se acidificó el residuo resultante con HCl ac 1 M (10 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2
 x 5 ml). Se secaron ($MgSO_4$ anhídrico) las fases orgánicas combinadas y se evaporó en el evaporador rotativo (50°C)
 proporcionando aproximadamente 52 mg (59%) del ácido como un cristal amarillo. Calculado para $C_{23}H_{27}ClNO_5S_3$:
 m/z 528,0740. Hallado: 528,0746.

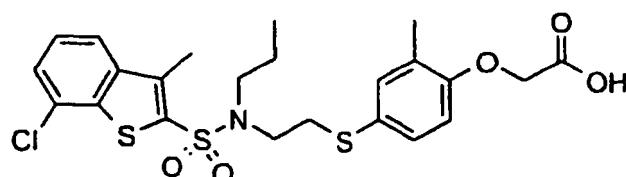
45

Ejemplo 211

Ácido (4-{2-[(7-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

50

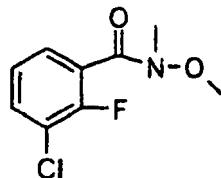
55



Etapa A

3-Cloro-2-fluoro-N-metoxi-N-metil-benzamida

65

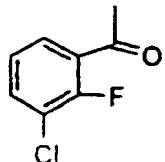


Se añadió gota a gota el compuesto de cloruro de 3-cloro-2-fluoro-benzoílo (3,50 g, 17,1 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 ml) a una disolución con agitación de clorhidrato de N-metoxi-N-metil-hidroxilamin-hidroxilamina (1,95 g, 20 mmoles) y piridina (3,60 ml, 44,5 mmoles) en CH_2Cl_2 (80 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla durante el fin de semana y se realizó un tratamiento final según lo descrito en el ejemplo 210, etapa A dando el compuesto del título, 3,56 g (96%) como un aceite incoloro. EM (M/E): 218 (m+1), 220 (m+1).

Etapa B

10 *1-(3-Cloro-2-fluoro-fenil)etanona*

15



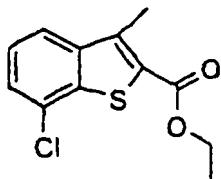
20 Se añadió CH_3Li (12,00 ml, 1,68 mmoles) a una disolución con agitación de 3-cloro-2-fluoro-N-metoxi-N-metil-benzamida (3,26 g, 15,0 mmoles) en THF (70 ml) bajo N_2 a -60°C. Se agitó la mezcla a -60°C durante 3 h y después se calentó hasta -40°C y se extinguirió con una disolución saturada de NH_4Cl . Se realizó un tratamiento final de la mezcla según lo descrito en el ejemplo 210, etapa B. La cromatografía en el instrumento Chromatron usando una placa de 4 mm y eluyendo con EtOAc-hexano (5-95) proporciona aproximadamente 1,20 g (46%) del compuesto del título. RMN (CDCl_3) δ 7,68 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,65 (d, 3H).

25

Etapa C

30 *Éster etílico del ácido 7-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-carboxílico*

35



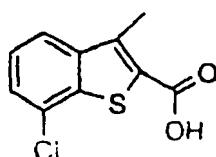
40 Se añadió el compuesto de 1-(3-cloro-2-fluoro-fenil)etanona (1,18 g, 6,8 mmoles) a una suspensión con agitación de Cs_2CO_3 (4,17 g, 12,8 mmoles) en DMF seca (20 ml) y después se añadió acetato de 2-mercptoetilo (0,77 g, 6,4 mmoles). Se calentó la mezcla a 80°C durante 1 hora. Se agitó la mezcla bajo N_2 durante la noche y después se vertió en H_2O (100 ml) y se extrajo con Et_2O (150 ml). Se extrajo el Et_2O con H_2O (3 x 200 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se filtró. Se obtuvo un sólido de color marrón claro con la evaporación. RMN (CDCl_3) δ 7,65 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,4 (t, 1H), 4,40 (q, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,44 (t, 3 H).

45

Etapa D

50 *Ácido 7-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-carboxílico*

55



60 Se añadió el compuesto de éster etílico del ácido 7-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-carboxílico (1,10 g, 4,3 mmoles) a una disolución con agitación de NaOH 5 M (30 ml) y EtOH (30 ml) bajo N_2 y se calentó la mezcla a refluo durante 30 minutos. Se acidificó la mezcla hasta pH 4,0 con HCl al 37% y se extrajo con Et_2O (300 ml). Se lavó el Et_2O con H_2O (2 X 200 ml) y salmuera y después se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó dando aproximadamente 0,96 g de un sólido de color marrón claro. RMN (DMSO-d_6) δ 7,85 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,45 (t, 3 H).

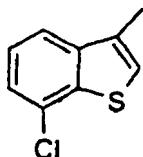
65

Etapa E

7-Cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno

5

10



15 Se agitó una disolución de ácido 7-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0,41 g, 1,49 mmoles) y polvo de Cu (0,069 g, 1,09 mmoles) en quinolina (20 ml) y se calentó a 200°C durante 20 minutos. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se diluyó con Et₂O (100 ml) y después se extrajo con HCl 2 M (5 x 100 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado hasta obtener un aceite marrón y se cromatógrafió sobre una placa de 4 mm eluyendo con EtOAc-hexano (5-95) proporcionando aproximadamente 0,19 g de aceite, RMN (CDCl₃) δβ7,62 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 2,42 (s, 3H).

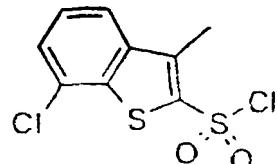
20

Etapa F

Cloruro de 7-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonilo

25

30



35

40 Se añadió butil-litio (1,6 M en hexanos; 1,8 ml, 2,9 mmoles, 1,2 equiv) a una disolución de 7-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno (442 mg, 2,42 mmoles, 1 equiv) en THF anhídrico (5 ml) enfriada en un baño de acetonitrilo/hielo seco (-40°C). Se transfirió la disolución a un baño de hielo (0°C). Tras agitar durante 20 min, se añadió la disolución a una disolución de cloruro de sulfurilo (390 μl, 660 mg, 4,9 mmoles, 2,0 equiv) en hexanos (5 ml) enfriada en un acetonitrilo/hielo seco (-40°C) (sin calentarse por encima de -17°C durante la adición). Después se transfirió la disolución de reacción a un baño de hielo normal (0°C). Tras agitar durante 1 h. se añadió NaHCO₃ ac saturado (5 ml) para extinguir la reacción. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄ anhídrico) y se evaporó en el evaporador rotativo (50°C) dando 542 mg (79,7%) de producto bruto como un sólido cristalino tostado. Se eluyó el sólido (50 ml de hexanos, 150 ml de EtOAc al 10%/hex) a través de un instrumento Chromatotron (placa de 2 mm) proporcionando 187 mg (27,5%) de producto como un sólido cristalino de color amarillo claro.

45

Etapa G

50

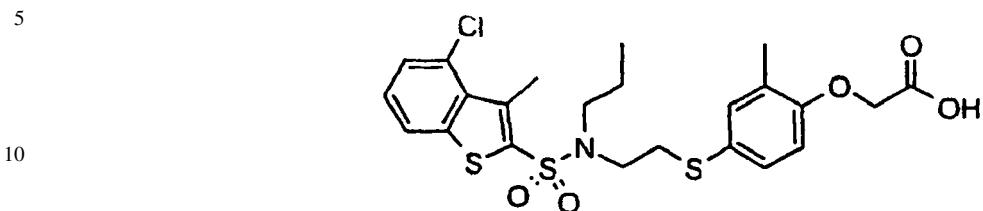
Ácido (4-{2-[(7-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

55 Se añadió una disolución de cloruro de 7-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonilo (54 mg, 0,19 mmoles, 1 equiv) en CH₂Cl₂ anhídrico (1 ml) a una disolución de éster etílico del ácido [2-metil-4-(2-propilamino-etilsulfanil)-fenoxy]-acético (66 mg, 0,21 mmoles, 1,1 equiv) y trietilamina (54 μl, 39 mg, 0,39 mmoles, 2,0 equiv) en CH₂Cl₂ anhídrico (1 ml) enfriada en un baño de hielo (0°C). Se retiró la disolución del baño de hielo. Tras agitar durante 2 h, se diluyó la disolución con CH₂Cl₂ (3 ml), se lavó con HCl ac 0,2 M (5 ml), se secó (MgSO₄ anhídrico) y se evaporó en el evaporador rotativo (50°C) dando 109 mg (100%) de la sulfonamida como un aceite amarillo. Se eluyó el aceite (50 ml de EtOAc al 10%/hex, 100 ml de EtOAc al 20%/hex) a través de un instrumento Chromatotron (placa de 1 mm) proporcionando 82 mg (77%) del éster purificado como una película incolora, que después se disolvió en EtOH (8 ml) y se añadió NaOH ac 5 M (0,8 ml). Tras agitar durante 3 h, se concentró la disolución y se acidificó el residuo resultante con HCl ac 1 M (10 ml) y después se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 5 ml). Se secaron (MgSO₄ anhídrico) las fases orgánicas combinadas y se evaporó en el evaporador rotativo (50°C) proporcionando 65 mg (64%) del ácido como un sólido cristalino blanco. Calculado para C₂₃H₂₇ClNO₅S₃: m/z 528,0740. Hallado: 528,0730.

60

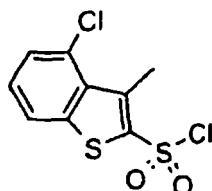
Ejemplo 212

Ácido (4-{2-[{(4-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético



15 Etapa A

Cloruro de 4-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo



30 Se añadió butil-litio (1,6 M en hexanos; 4,2 ml, 6,7 mmoles, 1,1 equiv) a una disolución de 4-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno (1,10 g, 6,02 mmoles, 1 equiv) en THF anhídrico (10 ml) enfriada en un baño de acetonitrilo/hielo seco (-40°C). Se transfirió la disolución de reacción a un baño de hielo normal (0°C). Tras agitar durante 20 min, se añadió la disolución de reacción a una disolución de cloruro de sulfurilo (1,5 ml, 2,5 g, 19 mmoles, 3,1 equiv) en hexanos (10 ml) enfriada en un baño de acetonitrilo/hielo seco (-40°C) (sin calentarse por encima de -3°C durante la adición). Se transfirió la disolución de reacción a un baño de hielo normal (0°C). Tras agitar durante 1 h. se añadió NaHCO₃ ac saturado (10 ml) para extinguir la reacción. Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄ anhídrico) y se evaporó en el evaporador rotativo (40°C) dando 1,37 g (80,9%) de producto bruto como un sólido cristalino tostado. Se eluyó el material (150 ml de hexanos, 150 ml de EtOAc al 10%/hex, 150 ml de EtOAc al 20%/hex) a través de un instrumento Chromatotron (placa de 4 mm) proporcionando 746 mg (44,1%) de producto como un sólido cristalino de color crema.

35

40 Etapa B

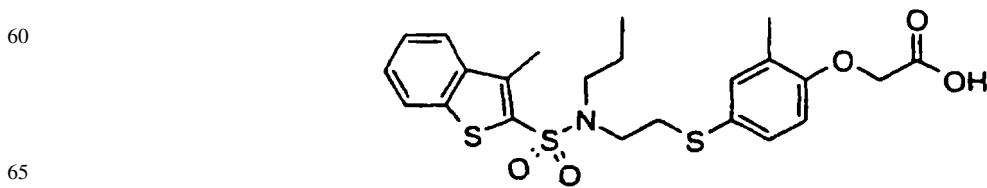
Ácido (4-{2-[{(4-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

45 Se añadió una disolución de cloruro de 4-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo (54 mg, 0,19 mmoles, 1 equiv) en CH₂Cl₂ anhídrico (1 ml) a una disolución de éster élfico del ácido [2-metil-4-(2-propilamino-etilsulfanil)-fenoxi]-acético (66 mg, 0,21 mmoles, 1,1 equiv) y trietilamina (54 µl, 39 mg, 0,39 mmoles, 2,0 equiv) en CH₂Cl₂ anhídrico (1 ml). Tras agitar durante 13 h. se concentró la disolución (50°C) dando una película amarilla. Se eluyó el material (50 ml de EtOAc al 10%/hex, 50 ml de EtOAc al 20%/hex) a través de un instrumento Chromatotron (placa de 1 mm) proporcionando 84 mg (79%) del éster purificado como una película incolora, que después se disolvió en EtOH (8 ml) y se añadió NaOH ac 5 M (0,8 ml). Tras agitar durante 1 h, se evaporó la disolución de reacción en el evaporador rotativo y se acidificó el residuo resultante con HCl ac 1 M (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 5 ml). Se secaron (MgSO₄ anhídrico) las fases orgánicas combinadas y se evaporó en el evaporador rotativo (50°C) proporcionando aproximadamente 83 mg (82%) del ácido como un sólido cristalino de color amarillo claro. Calculado para C₂₃H₂₇ClNO₅S₃: m/z 528,0740. Hallado: 528,0755.

50

55 Ejemplo 213

Ácido (4-{2-[{(3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

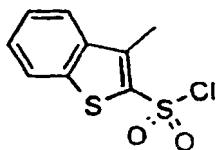


Etapa A

Cloruro de 3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo

5

10



Se añadió butil-litio (1,6 M en hexanos: 5,3 ml, 8,5 mmoles, 1,1 equiv) a una disolución de 3-metil-benzo[b]tiofeno (1,15 g, 7,76 mmoles, 1 equiv) en THF anhídrico (10 ml) enfriada en un baño de acetonitrilo/hielo seco (-40°C). Se transfirió la disolución de reacción a un baño de hielo normal (0°C). Tras agitar durante 20 min, se añadió la disolución de reacción durante un periodo de 90 segundos a una disolución de cloruro de sulfurilo (1,9 ml, 3,2 g, 24 mmoles, 3,0 equiv) en THF anhídrico (10 ml) enfriada en un baño de acetonitrilo/hielo seco (-40°C) sin calentarse nunca por encima de -6°C durante la adición. Después se transfirió la disolución de reacción a un baño de hielo normal (0°C). Tras agitar durante 1 h, se añadió lentamente NaHCO₃ ac saturado (10 ml) para extinguir la reacción. Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄ anhídrico) y se evaporó en el evaporador rotativo (50°C) dando 1,39 g (72,6%) de producto bruto como un sólido cristalino de color amarillo anaranjado. Se eluyó el material (150 ml de hexanos, 100 ml de EtOAc al 10%/hex, 400 ml de EtOAc al 20%/hex) a través de un instrumento Chromatotron (placa de 4 mm) proporcionando 737 mg (38,5%) de producto como un sólido cristalino amarillo.

Etapa B

Ácido (4-{2-[(3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

Se añadió una disolución de cloruro de 3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo (50 mg, 0,20 mmoles, 1 equiv) en CH₂Cl₂ anhídrico (1 ml) a una disolución de éster etílico del ácido [2-metil-4-(2-propilamino-etilsulfanil)-fenoxi]-acético (70 mg, 0,22 mmoles, 1,1 equiv) y trietilamina (56 µl, 4) mg, 0,40 mmoles, 2,0 equiv) en CH₂Cl₂ anhídrico (1 ml). Tras agitar durante 1,5 h, se evaporó la disolución en el evaporador rotativo dando una película amarilla. Se eluyó el material (50 ml de EtOAc al 10%/hex, 100 ml de EtOAc al 20%/hex) a través de un instrumento Chromatotron (placa de 1 mm) proporcionando 72 mg (68%) del éster purificado como una película incolora, que después se disolvió en EtOH (7 ml) y se añadió NaOH ac 5 M (0,7 ml). Tras agitar durante 16 h, se concentró la disolución y se acidificó el residuo resultante con HCl ac 1 M (10 ml) y después se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 5 ml). Se secaron (MgSO₄ anhídrico) las fases orgánicas combinadas y se evaporó en el evaporador rotativo (50°C) proporcionando 65 mg (65,0%) del ácido como una película incolora.

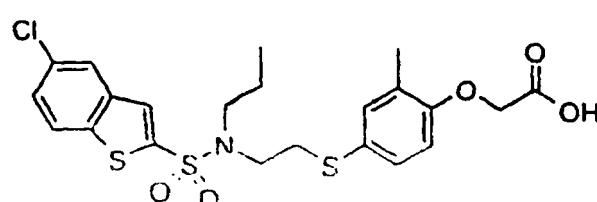
40 Calculado para C₂₃H₂₈NO₅S₃: m/z 494,1130. Hallado: 494,1134.

Ejemplo 214

Ácido (4-{2-[(5-cloro-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

45

50

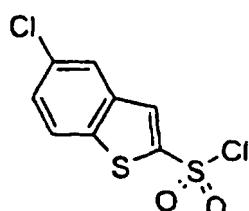


55 Etapa A

Cloruro de 5-cloro-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo

60

65



Se añadió butil-litio (1,6 M en hexanos; 8,4 ml, 13 mmoles, 1,1 equiv) a una disolución de 5-cloro-benzo[b]tiofeno (2,05 g, 12,2 mmoles, 1 equiv) en THF anhídrico (20 ml) enfriada en un baño de acetonitrilo/hielo seco (-40°C). Se transfirió la disolución de reacción a un baño de hielo normal (0°C). Tras agitar durante 15 min, se añadió la disolución de reacción durante un periodo de 2 min a una disolución de cloruro de sulfurilo (2,0 ml, 3,4 g, 25 mmoles, 2,0 equiv) en hexanos (20 ml) enfriada en un baño de acetonitrilo/hielo seco (-40°C) sin calentarse nunca por encima de -9°C durante la adición. Se transfirió la disolución de reacción a un baño de hielo normal (0°C). Tras agitar durante 1 h, se añadió lentamente NaHCO₃ ac saturado (20 ml) para extinguir la reacción. Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄ anhídrico) y se evaporó en el evaporador rotativo (50°C) dando 2,72 g (83,8%) de producto bruto como un aceite marrón con cristales marrones. Se eluyó el material (200 ml de hexanos, 300 ml de EtOAc al 10%/hex) a través de un instrumento Chromatotron (placa de 6 mm) proporcionando 1,37 g (42,2%) de producto como un sólido cristalino tostado.

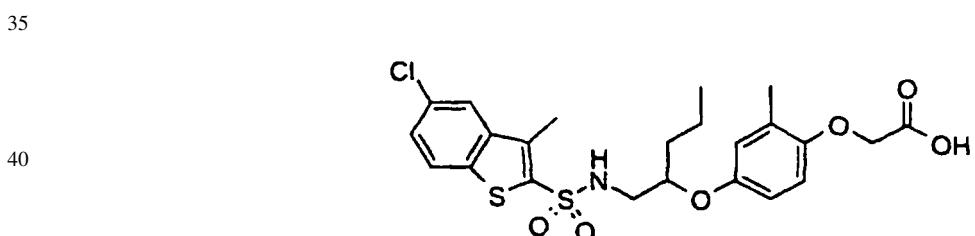
Etapa B

15 *Ácido (4-{2-[(5-cloro-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético*

Se añadió una disolución de cloruro de 5-cloro-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo (53 mg, 0,20 mmoles, 1 equiv) en CH₂Cl₂ anhídrico (1 ml) a una disolución de trifluoroacetato del éster etílico del ácido [2-metil-4-(2-propilamino-ethylsulfanil)-fenoxi]-acético (94 mg, 0,22 mmoles, 1,1 equiv) y trietilamina (83 µl, 60 mg, 0,60 mmoles, 3,0 equiv) en CH₂Cl₂ anhídrico (1 ml). Tras agitar durante 1,5 h, se concentró la disolución de reacción dando una película amarilla. Se eluyó el material (50 ml de EtOAc al 10%/hex, 100 ml de EtOAc al 20%/hex) a través de un instrumento Chromatotron (placa de 1 mm) proporcionando 92 mg (86%) del éster purificado como una película incolora. Se disolvió el material en EtOH (9 ml) y se añadió NaOH ac 5 M (0,9 ml). Tras agitar durante 63 h, se evaporó la disolución de reacción en el evaporador rotativo y se acidificó el residuo resultante con HCl ac 1 M (10 ml) y después se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 5 ml). Se secaron (MgSO₄ anhídrico) las fases orgánicas combinadas y se evaporó en el evaporador rotativo (50°C) proporcionando 67 mg (66%) del ácido como un sólido cristalino blanquecino. Calculado para C₂₂H₂₅ClNO₅S₃: m/z 514,0583. Hallado: 514,0583.

30 Ejemplo 215

35 *Ácido (4-{1-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilamino)-metil]-butoxi}-2-metil-fenoxy)-acético*



45 Etapa A

50 *Éster terc-butílico del ácido (2-oxo-pentil)-carbámico*



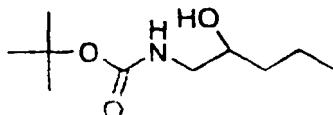
Se añadió n-PrMgBr 2,0 M (12,5 ml, 25 mmoles) a una disolución con agitación de N-metoxi-N-metilamida de 50 n-(terc-butoxi-carbonil)glicina (2,18 g, 10,7 mmoles) en THF seco (30 ml) de -10 a 0°C. Se agitó la disolución de color amarillo pálido resultante a temperatura ambiente durante 72 horas y después a reflujo durante 2,5 horas. Se extinguío la mezcla a 0°C con una disolución saturada de NH₄Cl. Se añadió el Et₂O y se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se filtró. Se evaporó el filtrado dando 1,93 g de un aceite de color amarillo pálido. RMN CDCl₃ δ 5,24 (s a, 1H), 4,00 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,25 (s, 9H), 0,90 (t, 3H).

65

Etapa B

Éster terc-butílico del ácido (2-hidroxi-pentil)-carbámico

5



10

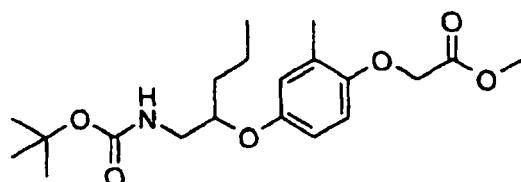
Se añadió en porciones NaBH_4 (0,380 g, 10 mmoles) a una disolución con agitación de éster terc-butílico del ácido (2-oxo-pentil)-carbámico (1,50 g, 7,45 mmoles) en THF seco (50 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la suspensión resultante durante la noche y se extinguío con CH_3OH . Se evaporó la mezcla hasta obtener un residuo semisólido, que se repartió entre H_2O y CH_2Cl_2 (200 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se filtró. Se evaporó el filtrado dando 1,09 g (72%) de un líquido viscoso. EM (FAB+) 204,1.

15

Etapa C

Éster metílico del ácido {4-[1-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-butoxi]-2-metil-fenoxy}-acético

25



30

Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,64 ml, 0,66 g, 3,3 mmoles, 1,0 equiv) durante un periodo de 3 min a una disolución de éster metílico del ácido (4-hidroxi-2-metil-fenoxy)-acético (633 mg, 3,23 mmoles, 1 equiv), éster terc-butílico del ácido (2-hidroxi-pentil)-carbámico (656 g, 3,23 mmoles, 1,0 equiv) y trifenilfosfina (846 g, 3,23 mmoles, 1,0 equiv) en tolueno anhídrico (60 ml). Se agitó la disolución durante 14 h y se evaporó la mezcla en el evaporador rotativo. Se eluyó el aceite amarillo resultante (50 ml de EtOAc al 5%/hex, 100 ml de EtOAc al 10%/hex, 100 ml de EtOAc al 20%/hex, 300 ml de EtOAc al 30%/hex) a través de un instrumento Chromatotron (placa de 6 mm) proporcionando 757 mg (61,5%) de producto como aceite casi incoloro. Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{HNaO}_6$: m/z 404,2049. Hallado: 404,2042.

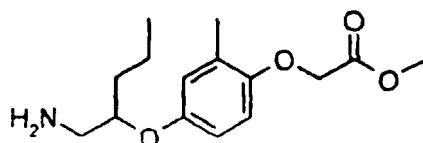
35

Etapa D

40

Éster metílico del ácido [4-(1-aminometil-butoxi)-2-metil-fenoxy]-acético

45



50

Se añadió ácido trifluoroacético (2,9 ml, 4,3 g, 38 mmoles, 20 equiv) a una disolución de éster metílico del ácido {4-[1-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-butoxi]-2-metil-fenoxy}-acético (ejemplo 210, etapa C) (722 mg, 1,89 mmoles, 1 equiv) en CH_2Cl_2 (20 ml). Se agitó la disolución incolora durante 2 h. Se evaporó la disolución de reacción en el evaporador rotativo (50°C) proporcionando 1,04 g (140%) de la sal trifluoroacetato como un aceite naranja. Se disolvió el aceite en CH_2Cl_2 (50 ml) y se añadió NaHCO_3 ac saturado (20 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (Na_2SO_4 anhídrico) y se evaporó en el evaporador rotativo (40°C) proporcionando 492 mg (92,4%) de la amina como base libre como un aceite naranja. Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_4$: m/z 282,1705. Hallado: 282,1703.

55

Etapa E

60

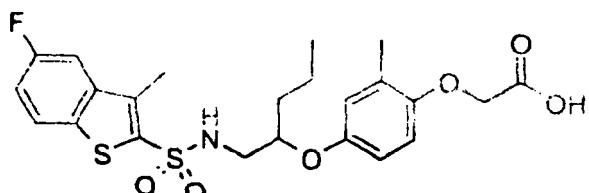
Ácido (4-{1-[5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilamino)-metil]-butoxi}-2-metil-fenoxy)-acético

Se añadió una disolución de cloruro de 5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-sulfonilo (Oakwood; 237 mg, 0,843 mmoles, 1 equiv) en CH_2Cl_2 anhídrico (4 ml) a una disolución de éster metílico del ácido [4-(1-aminometil-butoxi)-2-metil-fenoxy]-acético (249 mg, 0,885 mmoles, 1,05 equiv) y trietilamina (360 μl , 260 mg, 2,6 mmoles, 3,0 equiv) en CH_2Cl_2 anhídrico (4 ml). Tras 20 h, se evaporó la disolución de reacción en el evaporador rotativo. Se eluyó el material resultante (50 ml de EtOAc al 10%/hex, 100 ml de EtOAc al 20%/hex, 150 ml de EtOAc al 30%/hex) a través de un

instrumento Chromatotron (placa de 2 mm) proporcionando 201 mg (45,3%) del éster purificado como una película de color amarillo claro. Se disolvió el material en EtOH (2 ml) y se añadió NaOH ac 5 M (0,2 ml). Tras agitar durante 16 h, se evaporó la disolución de reacción en el evaporador rotativo y se acidificó el residuo resultante con HCl ac 1 M (10 ml) y después se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 5 ml). Se secaron (MgSO₄ anhidro) las fases orgánicas combinadas y se evaporó en el evaporador rotativo (50°C) proporcionando aproximadamente 188 mg (43,6%) del ácido como un sólido blanquecino. Calculado para C₂₃H₂₇ClNO₆S₂: m/z 512,0968. Hallado: 512,0967.

Ejemplo 216

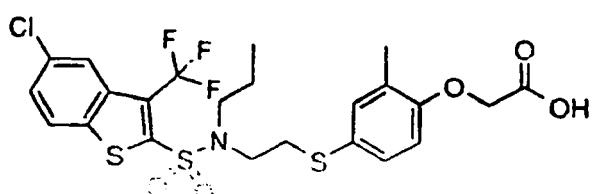
10 Ácido (4-{1-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilamino)-metil]-butoxi}-2-metil-fenoxy)-acético



Se añadió una suspensión de cloruro de 5-fluoro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-sulfonilo (211 mg, 0,797 mmoles, 1 equiv) en CH₂Cl₂ anhidro (4 ml) a una disolución de éster metílico del ácido [4-(1-aminometil-butoxi)-2-metil-fenoxy]-acético (236 mg, 0,839 mmoles, 1,05 equiv) y trietilamina (330 μ l, 240 mg, 2,4 mmoles, 3,0 equiv) en CH₂Cl₂ anhidro (4 ml). Tras agitar durante 17 h, se evaporó la disolución de reacción en el evaporador rotativo. Se eluyó el material resultante (50 ml de EtOAc al 10%/hex, 100 ml de EtOAc al 20%/hex) a través de un instrumento Chromatotron (placa de 2 mm) proporcionando 117 mg (28,8%) del éster purificado como una película incolora. Se disolvió el material en EtOH (2 ml) y se añadió NaOH ac 5 M (0,2 ml). Tras agitar durante 16 h, se evaporó la disolución de reacción en el evaporador rotativo y se acidificó el residuo resultante con HCl ac 1 M (10 ml) y después se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 5 ml). Se secaron (MgSO₄ anhidro) las fases orgánicas combinadas y se evaporaron en el evaporador rotativo (50°C) proporcionando 105 mg (26,6%) del ácido como una espuma blanca. Calculado para C₂₃H₂₇FNO₆S₂: m/z 496,1264. Hallado: 496,1264.

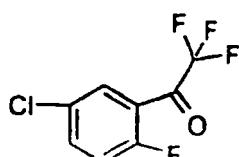
35 Ejemplo 217

Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético



Etapa A

50 1-(5-Cloro-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona



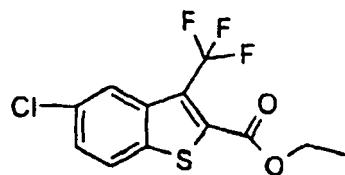
60 Se añadió gota a gota LDA 1,5 m (7,3 ml, 11,0 mmoles) a una disolución con agitación de p-fluoroclorobenceno (1,30 g, 10 mmoles) en THF anhidro (15,0 ml) bajo N₂ a -70°C. Se agitó la mezcla a -70°C durante 1 hora y después se añadió gota a gota trifluoroacetato de etilo (1,56 g, 11 mmoles) en THF (5,0 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente bajo N₂ durante la noche y se extinguío a 0°C con una disolución saturada de NH₄Cl. Se diluyó la mezcla con Et₂O y se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró, se evaporó y se cromatógrafió usando una placa de 4 mm y eluyendo con EtOAc-hexano (6:94) dando 0,98 g (43%) de un líquido amarillo. RMN CDCl₃ δ 7,85 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,25 (m, 1H).

Etapa B

Éster etílico del ácido 5-cloro-3-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-carboxílico

5

10



15

Se añadió una disolución de 1-(5-cloro-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona (0,95 g, 4,20 mmoles) en CH_3CN (4,0 ml) a una disolución con agitación de tioacetato de etilo (0,51 ml, 4,60 mmoles) y Et_3N (0,77 ml, 5,50 mmoles) en CH_3CN (20 ml) a temperatura ambiente. Se calentó la disolución amarilla resultante a 80°C durante 18 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se evaporó el disolvente y se repartió la mezcla entre Et_2O (100 ml) y NaOH 1 M (50 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4) y se filtró. Se evaporó el filtrado, se cromatógrafió en el instrumento Chromatron usando una placa de 4 mm y se eluyó con EtOAc -hexano (10:90) dando el éster como un sólido cristalino blanco, 0,80 g (62%). RMN CDCl_3 δ 8,05 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 4,42 (q, 2H), 1,42 (t, 3H).

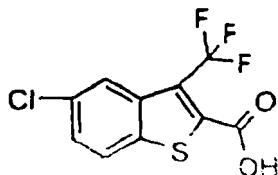
25

Etapa C

Ácido 5-cloro-3-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-carboxílico

30

35



40

Se añadió NaOH 2 M (40 ml) a una disolución con agitación de éster etílico del ácido 5-cloro-3-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-carboxílico (1,75 g, 5,7 mmoles) en EtOH (40 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas. Se evaporó el EtOH en el evaporador rotativo y se diluyó la suspensión resultante con H_2O (100 ml), se acidificó hasta pH 1 con HCl al 37%. Se extrajo el precipitado resultante en EtOAc (250 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró dando un sólido blanco, 1,45 g.

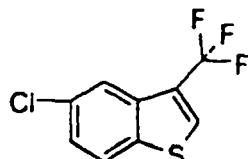
45

Etapa D

50

5-Cloro-3-trifluorometilbenzo[b]tiofeno

55



60

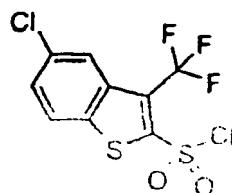
Se añadió polvo de cobre (0,200 g, 3,15 mmoles) a una disolución con agitación de ácido 5-cloro-3-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-carboxílico (1,45 g, 5,18 mmoles) en quinolina (14,0 ml) y se calentó la mezcla bajo N_2 a 200°C durante 20 minutos. Se diluyó la mezcla con Et_2O (20 ml) y se filtró a través de Celite. Se extrajo el filtrado con HCl 1 M (3 x 100 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó hasta obtener un líquido marrón. Se cromatógrafió el líquido en el instrumento Chromatron sobre una placa de 4 mm eluyendo con hexano dando el compuesto del título, 1,10 g, como un líquido transparente. Calculado para $\text{C}_9\text{H}_4\text{F}_3\text{SCl}$: 235,9674; Hallado 235,9659.

Etapa E

Cloruro de 5-cloro-3-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo

5

10



Se añadió butil-litio (1,6 M en hexanos; 3,2 ml, 5,1 mmoles, 1,1 equiv) a una disolución de 5-cloro-3-trifluorometilbenzo[b]tiofeno (1,09 g, 4,61 mmoles, 1 equiv) en THF anhídrico (20 ml) enfriada en un baño de acetonitrilo/hielo seco (-40°C). Se transfirió la disolución de reacción a un baño de hielo normal (0°C). Tras agitar durante 10 min, se añadió la disolución de reacción durante un periodo de 1 min a una disolución de cloruro de sulfuro (750 µl 1,3 g, 9,3 mmoles, 2,0 equiv) en THF anhídrico (20 ml) en un baño de acetonitrilo/hielo seco (-40°C) sin calentarse nunca por encima de -8°C durante la adición. Se transfirió la disolución de reacción a un baño de hielo normal (0°C). Tras agitar durante 1 h, se añadió lentamente NaHCO₃ ac saturado (20 ml) para extinguir la reacción. Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄ anhídrico) y se evaporó en el evaporador rotativo (50°C) dando 1,23 g (79,7%) de un producto bruto como un aceite de color marrón anaranjado. Se eluyó el material (200 ml de hexanos, 100 ml de EtOAc al 5%/hex, 100 ml de EtOAc al 10%/hex) a través de un instrumento Chromatotron (placa de 4 mm) proporcionando 355 mg (23,0%) de producto como un sólido cristalino blanquecino.

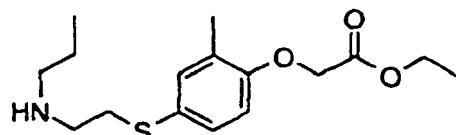
25

Etapa F

30

Éster etílico del ácido [2-metil-4-(2-propilamino-ethylsulfanil)-fenoxi]-acético

35



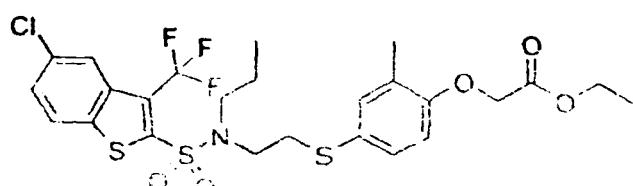
Se disolvió el compuesto de trifluoroacetato del éster etílico del ácido [2-metil-4-(2-propilamino-ethylsulfanil)-fenoxi]-acético (545 mg, 1,28 mmoles) en CH₂Cl₂ (30 ml) y después se añadió NaHCO₃ ac saturado (20 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄ anhídrico) y se evaporó en el evaporador rotativo (40°C) proporcionando 235 mg (58,9%) de la amina como base libre como un aceite incoloro.

45

Éster etílico del ácido (4-{2-[5-cloro-3-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo]-propil-amino}-ethylsulfanil)-2-metil-fenoxi)-acético

50

55



Se añadió el compuesto de cloruro de 5-cloro-3-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo (100 mg, 0,298 mmoles, 1 equiv) a una disolución de éster etílico del ácido [2-metil-4-(2-propilamino-ethylsulfanil)-fenoxi]-acético (100 mg, 0,321 mmoles, 1,1 equiv) y trietilamina (85 µl, 62 mg, 0,61 mmoles, 2,0 equiv) en CH₂Cl₂ anhídrico (2 ml). Tras agitar durante 1 h, se transfirió la disolución de reacción a un instrumento Chromatotron (placa de 1 mm) y se eluyó (100 ml de hexanos, 100 ml de EtOAc al 10%/hex, 50 ml de EtOAc al 20%/hex) proporcionando 133 mg (73,1%) del éster purificado como una película incolora.

65

Etapa H

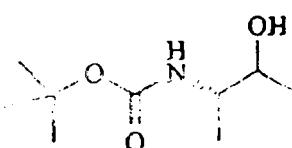
Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxi)-acético

Se disolvió el compuesto de éster etílico del ácido (4-{2-[(5-cloro-3-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxi)-acético (156 mg, 0,256 mmoles) en EtOH (16 ml) y se añadió NaOH ac 5 M (1,6 ml). Tras agitar durante 14 h. se evaporó la disolución de reacción en el evaporador rotativo. Se acidificó el residuo resultante con HCl ac 1 M (15 ml) y después se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Se secaron (MgSO_4 anhidro) las fases orgánicas combinadas; se evaporaron en el evaporador rotativo (40°C) y se pusieron a alto vacío (8 mtorr) durante 4 horas proporcionando 104 mg (69,9%) del ácido como un sólido cristalino blanco. Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{NO}_5\text{S}_3$: m/z 582,0457. Hallado: 582,0443.

Análisis elemental para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{NO}_5\text{S}_3$: calculado: C, 47,46; H, 3,98; N, 2,41; hallado: C, 47,57; H, 3,87; N, 2,29.

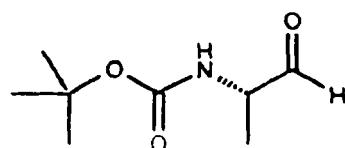
Ejemplo 218

Éster terc-butílico del ácido (2-hidroxi-1-metil-propil)-carbámico



Etapa A

Éster terc-butílico del ácido (1-metil-2-oxo-ethyl)-carbámico



40 Se enfrió una disolución de éster terc-butílico del ácido [1-(metoxi-metil-carbamoyl)-ethyl]-carbámico (2 g, 8,6 mmol) en 20 ml de THF seco hasta -78°C. Se añadió DIBAL (2 eq, 8,6 ml de 1 M en tolueno) y se agitó la reacción a -78°C durante 30 minutos. Se extinguíó la reacción con 10 ml de MeOH y 10 ml de agua. Se realizó el tratamiento final de la reacción en 50 ml de EtOAc y 50 ml de NaCl sat. Se secaron las fases orgánicas con sulfato de sodio y se evaporó la fase orgánica en el rotavapor dando 2,2 g del producto deseado. EM [E1+] 174 ($\text{M}+\text{H}^+$).

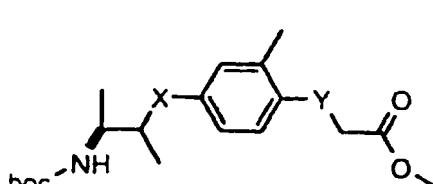
Etapa B

Éster terc-butílico del ácido (2-hidroxi-1-metil-propil)-carbámico

50 Se enfrió una disolución de éster terc-butílico del ácido (1-metil-2-oxo-ethyl)-carbámico (2 g, 11,5 mmol) en 20 ml de THF seco hasta -78°C. Se añadió MeLi (3 eq, 24,6 ml de disolución 1,4 M en éter) y se agitó la reacción a -78°C durante 30 minutos. Se dejó calentar lentamente la reacción hasta la TA. Se añadió la mezcla a 200 ml de EtOAc y se lavó con salmuera. Se secaron las fases orgánicas con sulfato de sodio y se evaporaron en el rotavapor dando 2,2 g del alcohol deseado. EM [E1+] 190 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 219

Procedimiento A: Procedimiento general usado para reacciones de Mitsunobu



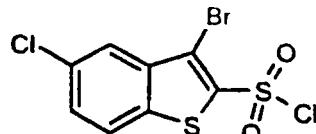
5 A una disolución de alcohol primario o secundario en 25 ml de tolueno se le añadió la parte principal del fenol (1 eq), DIAD (1 eq.), PPH_3 (1 eq.). Se agitó la reacción durante la noche a TA. Se añadió la mezcla de reacción a 100 ml de EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera y agua (100 ml de cada una). Se secaron las fases orgánicas con sulfato de sodio y se evaporaron en el rotavapor dando el material bruto. Se separaron los materiales en un instrumento Chromatotron (EtOAc al 10-70%/hex) dando el producto deseado.

Ejemplo 220

Cloruro de 3-bromo-5-cloro-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo

10

15



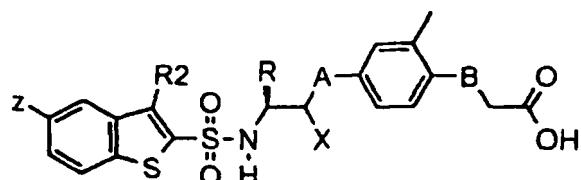
20 A una disolución de 3-bromo-5-cloro-benzo[b]tiofeno (1 g, 0,004 moles, 1 eq) en 20 ml de 1,2-dicloroetano a 0°C se le añadió ácido clorosulfónico (3 eq., 1,91 g). Se calentó la disolución hasta la temperatura ambiente. Se añadió la disolución a 100 ml de EtOAc y 100 ml de salmuera para el tratamiento final. Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se evaporó en el rotavapor dando 3,2 g del material bruto. Se separó el material en el instrumento Chromatotron (EtOAc al 10-70%/hex). Se evaporó la mancha deseada en el rotavapor dando 0,88 g de producto. EM [E1+] 347 (M+N)⁺

25 Ejemplo 221

Procedimiento B: Procedimiento general usado para la desprotección, desplazamiento de cloruro de sulfonilo e hidrólisis

30

35



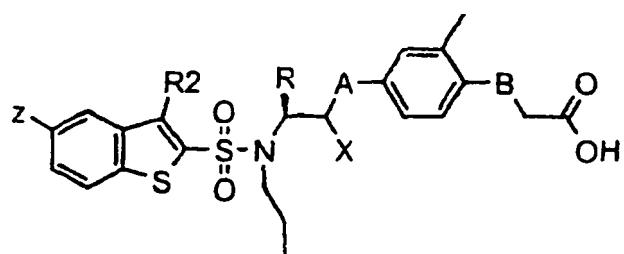
40 Se añadieron aminas protegidas con BOC (procedimiento A, ejemplo 219) a una disolución de ácido trifluoroacético (10 ml). Se agitaron las mezclas de reacción durante la noche a TA. Se añadieron las mezclas a 50 ml de EtOAc y se lavaron con salmuera dos veces. Se secaron las fases orgánicas con sulfato de sodio y se evaporaron en el rotavapor. Se disolvieron los materiales en 20 ml de DMF y se añadió cloruro de sulfonilo (1 eq.). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA. Se añadieron cada una de las mezclas de reacción a 50 ml de EtOAc y se lavaron con salmuera dos veces. Se secaron las fases orgánicas con sulfato de sodio y se evaporaron en el rotavapor dando los ésteres deseados. Se apartaron algunos de estos ésteres y se usaron en el procedimiento C según lo descrito en el ejemplo 217. Se disolvieron los materiales en EtOH (5 ml) junto con 5 ml de NaOH 5 N. Se agitaron las mezclas de reacción durante la noche a TA. Se añadieron las mezclas de reacción a 25 ml de EtOAc y se acidificó la disolución con 10 ml de HCl 5 N. Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se evaporó en el rotavapor dando el producto de ácido deseado. Se caracterizaron los compuestos con EM.

50 Ejemplo 222

Procedimiento C: Procedimiento general para la N-alquilación y la hidrólisis

55

60



65 A una disolución de éster (procedimiento B, ejemplo 221) en 20 ml de DMF a 0°C se le añadieron 3 eq. de yoduro de propilo junto con 2 eq. de NaH (aceite mineral). Se calentaron las mezclas y se agitaron a 80°C durante la noche. Se añadieron las mezclas de reacción a 50 ml de EtOAc y se lavaron con salmuera dos veces. Se secaron las fases orgánicas con sulfato de sodio y se evaporaron en el rotavapor dando material bruto. Se separaron los materiales en un

ES 2 297 382 T3

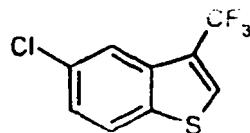
instrumento Chromatotron (elución con EtOAc al 10-70%/hex). Se aislaron los ésteres deseados y se identificaron con EM. Se disolvieron los materiales en EtOH (5 ml) junto con 5 ml de NaOH 5 N. Se agitaron las reacciones durante la noche a TA. Se añadieron las mezclas a 25 ml de EtOAc y se acidificaron con 10 ml de HCl 5 N. Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se evaporó en el rotavapor dando los ácidos carboxílicos deseados. Se caracterizaron 5 los compuestos con EM.

Ejemplo 223

5-Cloro-3-trifluorometil-benzo[b]tiofeno

10

15



A 3-bromo-5-cloro-benzo[b]tiofeno (1 g, 0,004 moles, 1 eq) se le añadió polvo de cobre (2,5 eq, 0,010 mmoles, 0,64 g) junto con 50 ml de DMSO. A esta disolución se le burbujeó lentamente yoduro de trifluorometilo. Se agitó 20 la reacción durante la noche a 120°C. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite. Se añadió el filtrado a 100 ml de EtOAc para el tratamiento final. Se lavó la disolución con NaCl saturado dos veces. Se retiró la fase orgánica y se secó con sulfato de sodio. Se concentró la disolución dando 500 mg de material bruto. Se añadió el material al instrumento Chromatotron y se eluyó con EtOAc al 10-70%/hexanos. Se identificó el punto del producto con EM. Se aislaron aproximadamente 200 mg. EM [E1+] 237 (M+H)⁺.

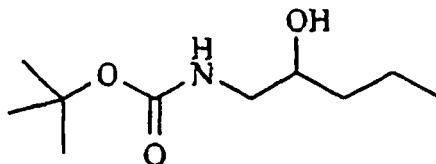
25

Ejemplo 224

Éster terc-butílico del ácido (2-hidroxi-pentil)-carbámico

30

35



Se disolvió éster terc-butílico del ácido (2-oxo-etyl)-carbámico (2 g, 12,5 mmoles) en 20 ml de THF seco. Se enfrió 40 la disolución hasta -78°C. Se añadió bromuro de N-propil-magnesio (3 eq, 37,7 mmoles, 5,55 g, 17,2 ml de disolución al 30% en THF) y se agitó la reacción a -78°C durante 30 minutos. Se extinguío la reacción con 20 ml de MeOH. Se retiraron las fases orgánicas y se identificaron aproximadamente 1,5 g de producto mediante EM. EM [E1+] 204 (M+H)⁺.

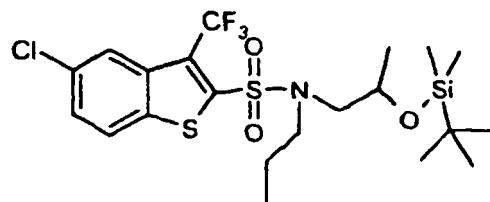
Ejemplo 225

45

[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-propil-amida del ácido 5-cloro-3-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico

50

55



Se añadió el compuesto de [2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-propil-amida del ácido 3-bromo-5-cloro-benzo 60 [b]tiofen-2-sulfónico (0,100 g, 0,18 mmoles, 1 eq) a un matraz de 3 bocas. Se añadió polvo de cobre (2,5 eq, 0,46 mmoles, 0,030 g) junto con 50 ml de DMSO. A esta disolución se le burbujeó lentamente yoduro de trifluorometilo. Se agitó la reacción durante la noche a 120°C. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite. Se añadió el filtrado a 100 ml de EtOAc para el tratamiento final y se lavó con NaCl saturado dos veces. Se retiró la fase orgánica y se secó con sulfato de sodio. Se concentró la disolución dando 500 mg de material bruto. Se añadió el material a un instrumento Chromatotron y se eluyó con EtOAc al 10-70%/hexanos. Se aislaron aproximadamente 32 mg de producto. EM [E1+] 530 (M+H)⁺.

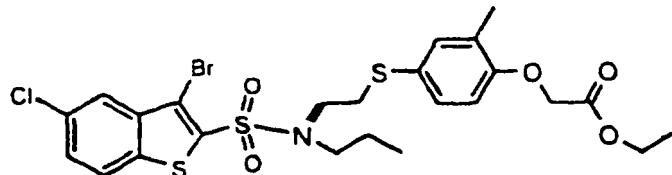
65

Ejemplo 226

Éster etílico del ácido (4-{2-[(3-bromo-5-cloro-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil-2-metil-fenoxi)-acético

5

10



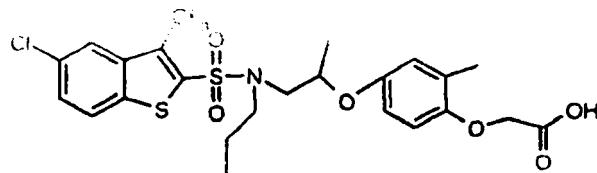
Se disolvió éster etílico del ácido {4-[2-(terc-butoxicarbonil-propil-amino)-etilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (250 mg, 0,6 mmoles) en 5 ml de diclorometano. Se añadió dimetildiethylsilano (3 eq, 1,8 mmoles, 160 mg) junto con 2 ml de TFA. Se agitó la reacción a TA durante 1 h. Se eliminó el disolvente y se disolvió el material en 5 ml de diclorometano. Se añadió trietilamina (6 eq, 0,5 ml) junto con cloruro de 3-bromo-5-cloro-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo (1 eq, 210 mg). Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite. Se añadió el filtrado a 100 ml de EtOAc para el tratamiento final. Se lavó la disolución con NaCl saturado dos veces. Se retiró la fase orgánica y se secó con sulfato de sodio. Se concentró la disolución dando 500 mg de material bruto. Se añadió el material a un instrumento Chromatotron y se eluyó con EtOAc al 10-70%/hexanos. Se aislaron aproximadamente 102 mg de material. EM [E1+] 622 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 227

Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etoxi}-2-metil-fenoxi)-acético

30

35



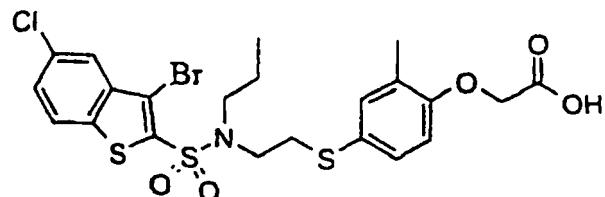
45

Ejemplo 228

Ácido (4-{2-[(3-bromo-5-cloro-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxi)-acético

50

55



60

Se disolvió el compuesto de éster etílico del ácido (4-{2-[(3-bromo-5-cloro-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-1-metil-fenoxi)-acético (10 mg) en 10 ml de EtOH. A la disolución se le añadieron 10 ml de NaOH 5 N y se agitó la reacción durante la noche a TA. Se añadió la disolución a 100 ml de EtOAc y se acidificó con 20 ml de HCl 5 N. Se retiró la fase orgánica, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó en el rotavapor dando 9,2 g de material. EM [E1+] 594 (M+H)⁺.

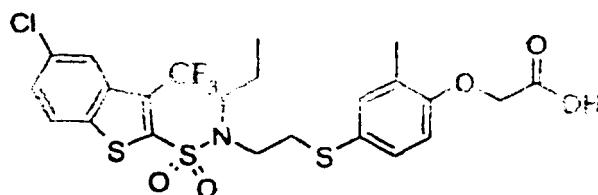
65

Ejemplo 229

Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

5

10



Se añadió el compuesto de éster etílico del ácido (4-{2-[(3-bromo-5-cloro-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético (150 mg, 0,24 mmoles, 1 eq) a un matraz de 3 bocas. Se añadió polvo de cobre (2,5 eq, 0,038 g) junto con 50 ml de DMSO. A esta disolución se le burbujeó lentamente yoduro de trifluorometilo. Se agitó la mezcla durante la noche a 120°C y después se filtró a través de Celite. Se añadió el filtrado a 100 ml de EtOAc para el tratamiento final. Se lavó la disolución con NaCl saturado dos veces. Se retiró la fase orgánica y se secó con sulfato de sodio. Se concentró la disolución dando 100 mg de material bruto. Se añadió el material a un instrumento Chromatotron y se eluyó con EtOAc al 10-70%/hexanos. Se aislaron aproximadamente 15 mg de material. Se disolvió el material en 10 ml de HCl 5 N/10 ml de EtOH y se agitó durante la noche a TA. Se eliminó el disolvente y se aislaron aproximadamente 9,5 mg del compuesto del título. EM [E1+] 583 (M+H)⁺.

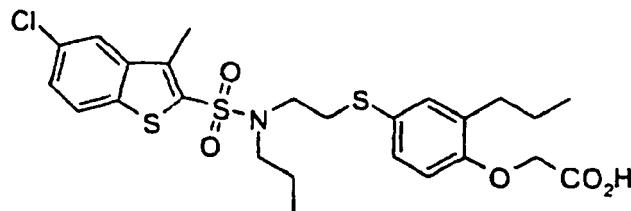
Ejemplo 230

25

Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-propil-fenoxy)-acético

30

35



Se calentó una mezcla de éster 2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etílico del ácido toluen-4-sulfónico (200 mg, 0,40 mmoles), éster etílico del ácido (4-mercaptop-2-propil-fenoxy)-acético (111 mg, 0,44 mmoles) y Cs₂CO₃ (195 mg, 0,60 mmoles) en 10 ml de DMF seca hasta 45°C durante 2 h. Se diluyó la mezcla con Et₂O y HCl 1 N. Se lavó la fase orgánica con HCl 1 N (3 x 10 ml) y salmuera y después se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente orgánico a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía (hexanos/acetona = 12/1) proporcionando 141 mg de éster etílico del ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-propil-fenoxy)-acético. Después se disolvió el éster etílico en 10 ml de THF/H₂O (1:1 en volumen) con 0,8 ml de LiOH acuoso 1 N. Se dejó reposar la mezcla a t.a. durante 5 h. Se diluyó la mezcla con Et₂O y HCl 1 N. Se lavó la fase orgánica con HCl 1 N (3 x 10 ml) y salmuera y después se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente orgánico a vacío dando 133 mg del compuesto del título como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): EM (ES⁺) m/z masa calculada para C₂₅H₃₀ClNO₅S₃ 555, hallada 556 (M + 1, 100%).

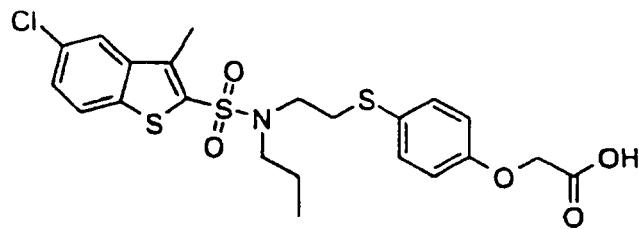
Ejemplo 231

50

Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-fenoxy)-acético

55

60

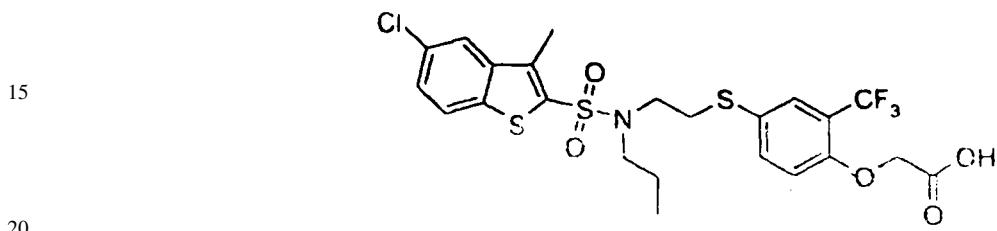


Se calentó una mezcla de éster 2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etílico del ácido toluen-4-sulfónico (116 mg, 0,23 mmoles), éster etílico del ácido (4-mercaptop-fenoxy)-acético (54 mg, 0,25 mmoles) y Cs₂CO₃ (112 mg, 0,35 mmoles) en 10 ml de DMF seca hasta 45°C durante 2 h. Se diluyó la mezcla con Et₂O y HCl 1 N. Se lavó la fase orgánica con HCl 1 N (3 x 10 ml) y salmuera y después se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente orgánico a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía (hexanos/acetona = 6/1) proporcionando

94 mg de éster etílico del ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético. Después se disolvió el éster etílico en 10 ml de THF/H₂O (1: 1 en volumen) con 0,8 ml de LiOH acuoso 1 N. Se dejó reposar la mezcla a t.a. durante 5 h. Se diluyó la mezcla con Et₂O y HCl 1 N. Se lavó la fase orgánica con HCl 1 N (3 x 10 ml) y salmuera y después se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente orgánico a vacío dando 89 mg del compuesto del título como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): EM (ES⁺) m/z masa calculada para C₂₂H₂₄ClNO₅S₃ 513, hallada 514 (M + 1, 100%).

Ejemplo 232

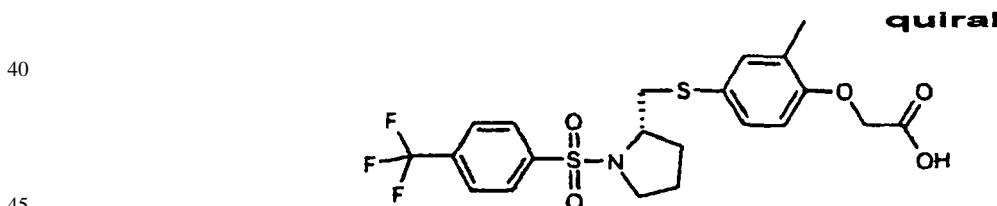
10 Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-trifluorometil-fenoxi)-acético



25 Se calentó una mezcla de éster 2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etílico del ácido toluen-4-sulfónico (361 mg, 0,72 mmoles), éster etílico del ácido (4-mercaptop-2-trifluorometil-fenoxi)-acético (200 mg, 0,72 mmoles) y Cs₂CO₃ (468 mg, 1,44 mmoles) en 15 ml de DMF seca hasta 45°C durante 4 h. Se diluyó la mezcla con Et₂O y HCl 1 N. Se lavó la fase orgánica con HCl 1 N (3 x 10 ml), salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente orgánico a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía (hexanos/acetona = 7/1) proporcionando 355 mg de éster etílico del ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-trifluorometil-fenoxi)-acético. Después se disolvió el éster etílico en 10 ml de EtOH con 0,3 ml de NaOH acuoso 5 N. Se dejó reposar la mezcla a t.a. durante 1 h. Se diluyó la mezcla con Et₂O y HCl 1 N. Se lavó la fase orgánica con HCl 1 N (3 x 10 ml) y salmuera y después se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente orgánico a vacío dando 388 mg del compuesto del título como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): EM (ES⁺) m/z masa calculada para C₂₃H₂₃ClF₃NO₅S₃ 581, hallada 582 (M + 1, 100%).

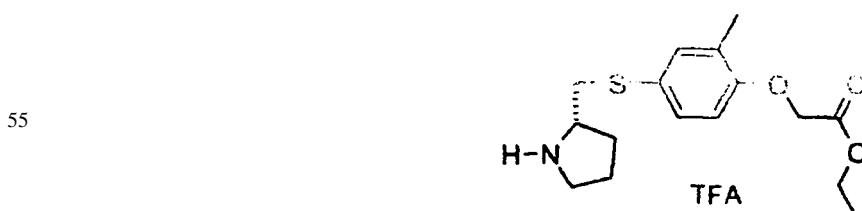
Ejemplo 233

35 Ácido (S)-{2-metil-4-(1-(4-trifluorometil-bencensulfonil)-pirrolidin-2-ilmetilsulfanil)-fenoxi}-acético



Etapa A

50 Sal de TFA del éster etílico del ácido [2-metil-4-(pirrolidin-2-ilmetilsulfanil)-fenoxi]-acético

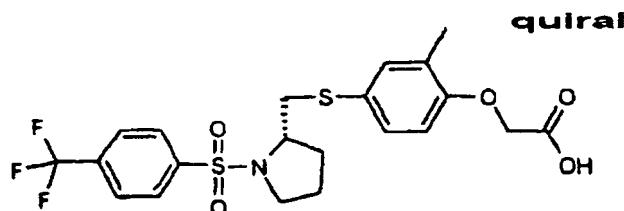


60 A una disolución de éster terc-butílico del ácido (S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-carboxílico (2,4 g, 11,9 mmoles) en tolueno (50 ml) se le añadieron ADDP (4,6 g, 18,2 mmoles) y n-Bu3P (4,6 ml, 18,5 mmoles) bajo nitrógeno a 0~5°C, seguido por la adición de éster etílico del ácido (4-mercaptop-2-metil-fenoxi)-acético (2,6 g, 11,5 mmoles). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se cargó la mezcla sobre columna de gel de sílice y eluyó con hexanos y acetato de etilo dando éster terc-butílico del ácido (S)-2-(4-eticocarbonilmétoxi-3-metil-fenilsulfanilmétil)-pirrolidin-1-carboxílico (4,33 g, 88,7%). Se llevó el producto a cloruro de metileno (30 ml), se trató con ácido trifluoroacético (5 ml) a 0~5°C y se agitó durante 2 h. La concentración de la mezcla da el compuesto del título que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa B

Ácido (S)-{2-metil-4-[1-(4-trifluorometil-bencensulfonil)-pirrolidin-2-ilmetilsulfanil]-fenoxi}-acético

5



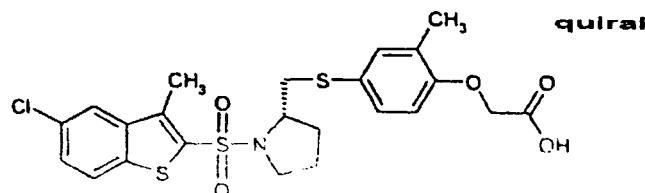
15 A una disolución de sal de TFA del éster etílico del ácido [2-metil-4-(pirrolidin-2-ilmetilsulfanil)-fenoxi]-acético (210 mg, 0,5 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml) se le añadió trietilamina (1 ml) y cloruro de 4-trifluorometilbencensulfonilo (122 mg, 0,5 mmoles) a 0~5°C. Tras agitar durante 2 h, se concentró la mezcla y se trató el residuo con NaOH (5 N, 1 ml) en etanol (1 ml) durante 2 h. Se concentró la mezcla y se acidificó con HCl 5 N (1 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron los extractos y se concentraron, y se purificó el producto bruto mediante HPLC en fase inversa (agua-acetonitrilo-TFA al 0,1%) dando el compuesto del título. EM (ES): 490,2 ($M^+ + 1$).

20 Se prepararon los siguientes ejemplos 234 a 239 siguiendo el procedimiento según lo descrito en el ejemplo 233.

25 Ejemplo 234

Ácido (s)-{4-[1-(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-pirrolidin-2-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

30



35

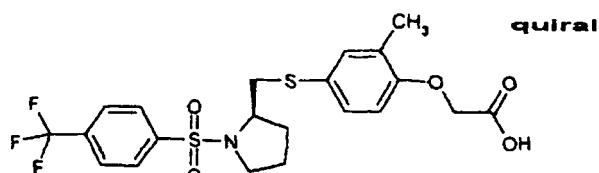
EM (ES): 528,2 (^{37}Cl , $M^+ + 1$), 526,2 (^{35}Cl , $M^+ + 1$).

40

Ejemplo 235

Ácido (R)-{2-metil-4-[1-(4-trifluorometil-bencensulfonil)-pirrolidin-2-ilmetilsulfanil]-fenoxi}-acético

45



50

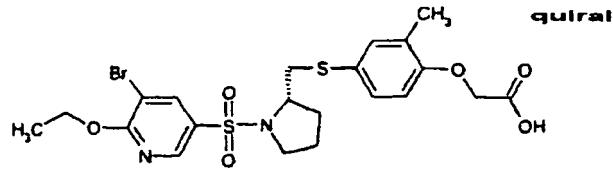
EM (ES): 490,0 ($M^+ + 1$).

55

Ejemplo 236

Ácido (s)-{4-[1-(5-bromo-6-etoxy-piridin-3-sulfonil)-pirrolidin-2-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

60

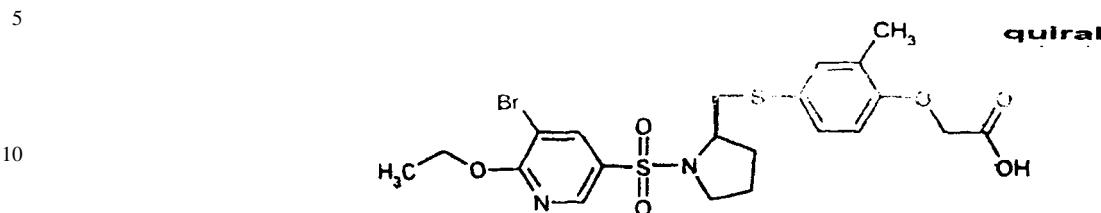


65

EM (ES): 545,4 (^{79}Br , $M^+ + 1$), 547,2 (^{81}Br , $M^+ + 1$).

Ejemplo 237

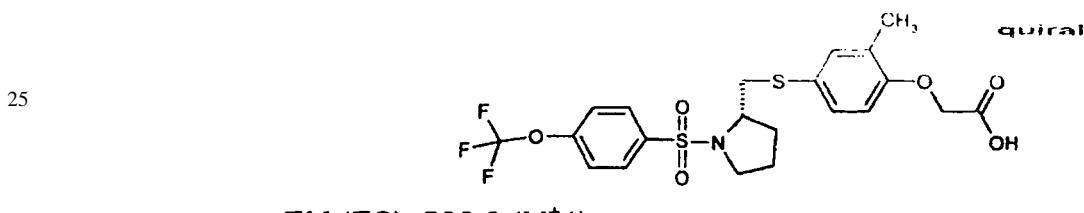
Ácido (R)-{4-[1-(5-bromo-6-etoxy-piridin-3-sulfonil)-pirrolidin-2-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxy}-acético

EM (ES): 545,4 (^{79}Br , $\text{M}^+ + 1$), 547,2 (^{81}Br , $\text{M}^+ + 1$).

15

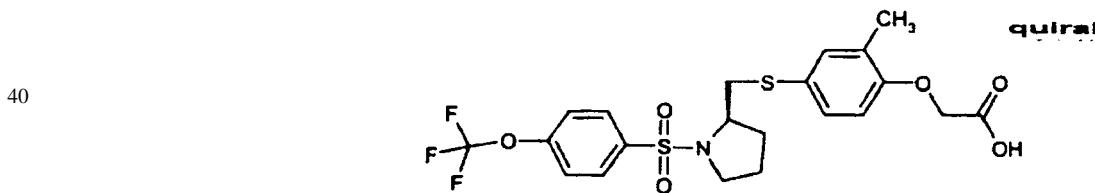
Ejemplo 238

20 Ácido (S)-{2-metil-4-[1-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-pirrolidin-2-ilmetilsulfanil]-fenoxy}-acético

EM (ES): 506,3 ($\text{M}^+ + 1$).

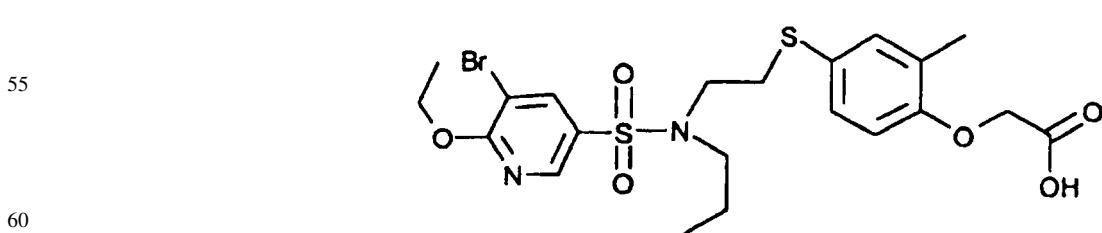
Ejemplo 239

35 Ácido (R)-{2-metil-4-[1-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-pirrolidin-2-ilmetilsulfanil]-fenoxy}-acético

EM (ES): 506,3 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 242

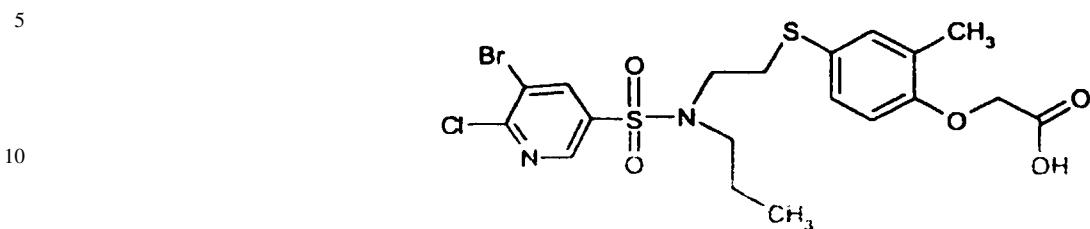
50 Ácido (4-{2-[(5-bromo-6-etoxy-piridin-3-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

EM (ES): 547,3 ($\text{M}^+ + 1$).

65

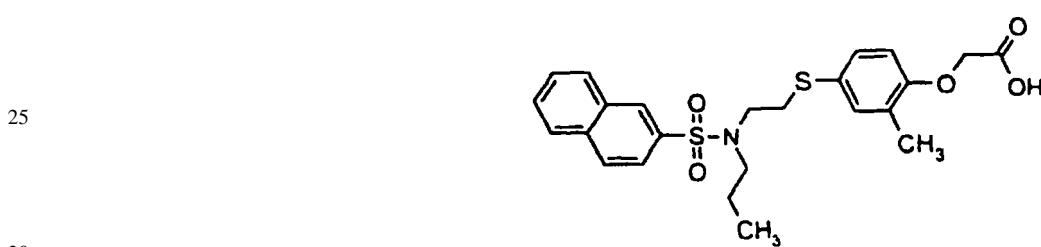
Ejemplo 243

Ácido (4-{2-[(5-bromo-6-cloro-piridin-3-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético



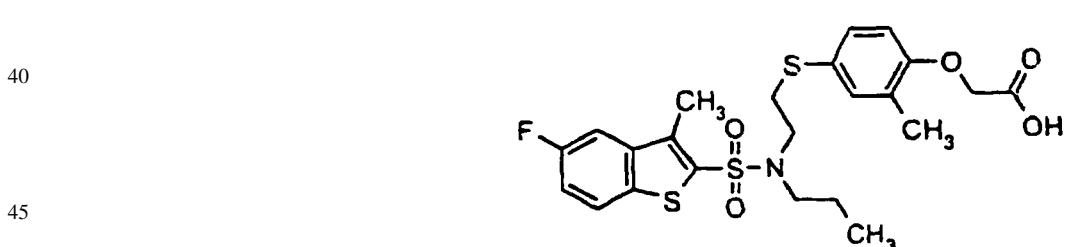
Ejemplo 246

Ácido (2-metil-4-{2-[(naftalen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-fenoxy)-acético



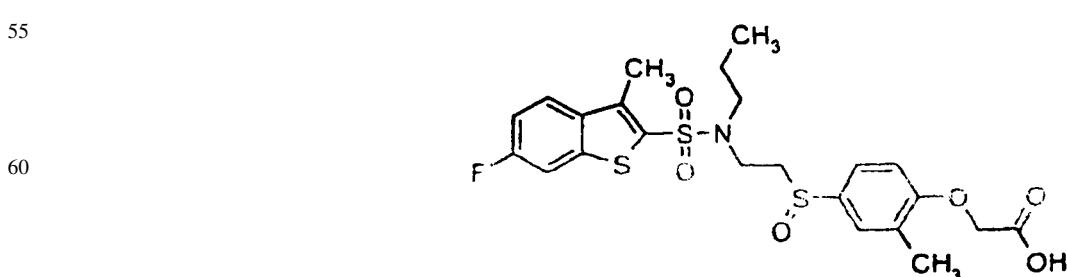
Ejemplo 247

Ácido (4-{2-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético



Ejemplo 248

Ácido (4-{2-[(6-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etansulfonil}-2-metil-fenoxy)-acético

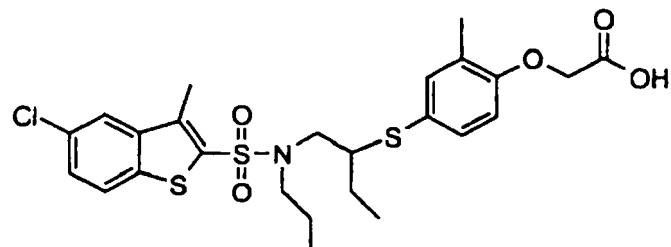


Ejemplo 250

Ácido [4-(1-{{(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino}-metil}-propilsulfanil)-2-metil-fenoxy]-acético

5

10

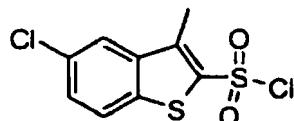


15

Etapa A

20 Cloruro de 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo

25



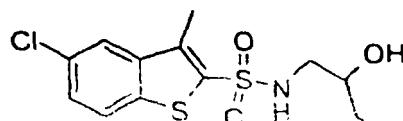
35

Se añadió ácido clorosulfónico (21,8 ml, 0,328 moles) mediante una jeringuilla a dicloroetano a 0°C (118 ml). Se añadió gota a gota el compuesto de 5-cloro-3-metilbenzotiofeno (20,0 g, 0,109 moles) en dicloroetano (32 ml) a la disolución. Se espesó la disolución de color arándano resultante dando una suspensión espesada y se agitó a temperatura ambiente. Tras 2 h, se vertió la suspensión espesada de reacción sobre un baño de hielo/agua. Se lavó el precipitado resultante con grandes cantidades de agua y se secó durante la noche en un horno de vacío proporcionando 26,0 g (84%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,88 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,35 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 2,45 (s, 3H). R_f = 0,53 en acetona al 33% en hexanos.

Etapa B

40 (2-Hidroxi-butil)-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico

45



55

Gota a gota, se añadió cloruro de 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo (2,03 g, 7,22 mmoles) en diclorometano (20 ml) a una disolución a 0°C de 1-amino-2-butanol (0,8 ml, 9,94 mmoles) y trietilamina (2,0 ml, 14,4 mmoles) en diclorometano (80 ml). Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 1 h, después se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío proporcionando un rendimiento cuantitativo del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,79 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,45 (dd, 1H, J = 8,0 Hz, 1,8 Hz), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,24 (dd, 1H, J = 13,3 Hz, 3,1 Hz), 3,92 (dd, 1H, J = 13,3 Hz, 8,0 Hz), 2,66 (s, 3H), 1,53-1,41 (m, 2H), 0,91 (1, 3H, J = 7,1 Hz). EM [E1+] 334 ($\text{M}+\text{H}^+$). R_f = 0,52 en acetona al 50% en hexanos.

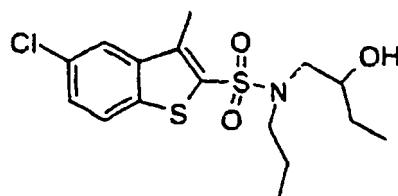
55

Etapa C

60

(2-Hidroxi-butil)-propil-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico

65



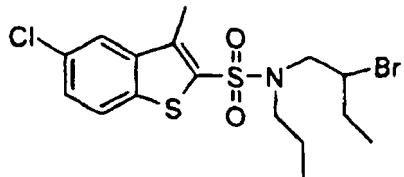
ES 2 297 382 T3

Se trató una disolución de (2-hidroxi-butil)-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (2,41 g, 7,22 mmoles) y 1-yodopropano (0,92 ml, 9,38 mmoles) en dimetilformamida (120 ml) con carbonato de cesio (3,06 g, 9,38 mmoles). Se calentó la mezcla resultante hasta 50°C bajo N₂ hasta que se consumió toda la (2-hidroxi-butil)-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se diluyó con dietil éter. Se lavó la fase orgánica con HCl 1 N y agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía de resolución rápida, usando acetona al 20% en hexanos como eluyente, proporcionando 2,43 g (90%) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,46 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, 2,3 Hz), 3,83-3,76 (m, 1H), 3,35-3,16 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,33 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 1,67-1,57 (m, 2H), 1,53-1,42 (m, 2H), 0,98 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 0,82 (t, 3H, J = 7,3 Hz). EM [E1+] 376 (M+H)⁺. R_f = 0,23 en acetona al 20% en hexanos.

Etapa D

15 (2-Bromo-butil)-propil-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico

20



25

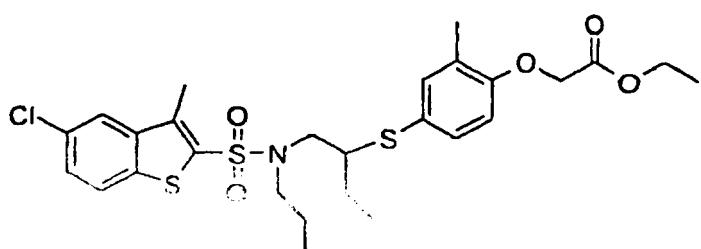
Se trató una disolución de (2-hidroxibutil)-propil-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (3,34 g, 8,88 mmoles) y tetrabromuro de carbono (4,42 g, 13,33 mmoles) en diclorometano (60 ml) con trifenilfosfina (3,50 g, 13,33 mmoles). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con dietil éter y se filtró. Se adsorbió el filtrado sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía de resolución rápida, usando acetona al 10% en hexanos como eluyente, proporcionando 2,34 g (60%) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,6 Hz, 1,9 Hz), 4,17-4,10 (m, 1H), 3,73-3,47 (ABq, 1H, J = 7,2 Hz), 3,69, 3,51 (ABq, 1H, J = 7,2 Hz), 3,37-3,30 (m, 1H), 3,23-3,15 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,13-2,08 (m, 1H), 1,78-1,51 (m, 3H), 1,08 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 0,87 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

35

Etapa E

40 Éster etílico del ácido [4-(1-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-metil]-propilsulfanil)-2-metil-fenoxy]-acético

45



50

Se trató una suspensión a 0°C de hidruro de sodio (0,17 g, 4,29 mmoles) y éster etílico del ácido (4-mercaptop-2-metil-fenoxy)-acético (0,97 g, 4,29 mmoles) en DMF seca (26 ml) con una disolución de (2-bromobutil)-propil-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (1,31 g, 2,98 mmoles) en DMF (6 ml). Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 5 h y después se extinguío con HCl 1 N (49 ml). Se diluyó la mezcla de reacción con dietil éter y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se adsorbió sobre gel de sílice. Se purificó el material bruto mediante cromatografía de resolución rápida, usando acetato de etilo al 4% en hexanos, obteniendo 0,68 g (39%) del compuesto del título. R_f = 0,18 en acetona al 20% en hexanos. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,44 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, 2,2 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 7,18 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, 2,9 Hz), 6,59 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,62 (s, 2H), 4,26 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,38 (dd, 1H, J = 14,4 Hz, 9,4 Hz), 3,24 (dd, 1H, J = 14,4 Hz, 5,8 Hz), 3,20-3,06 (m, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,52-1,35 (m, 3H), 1,29 (1, 3H, J = 7,2 Hz), 1,29 (1, 3H, J = 7,2 Hz), 1,09 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 0,81 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

65

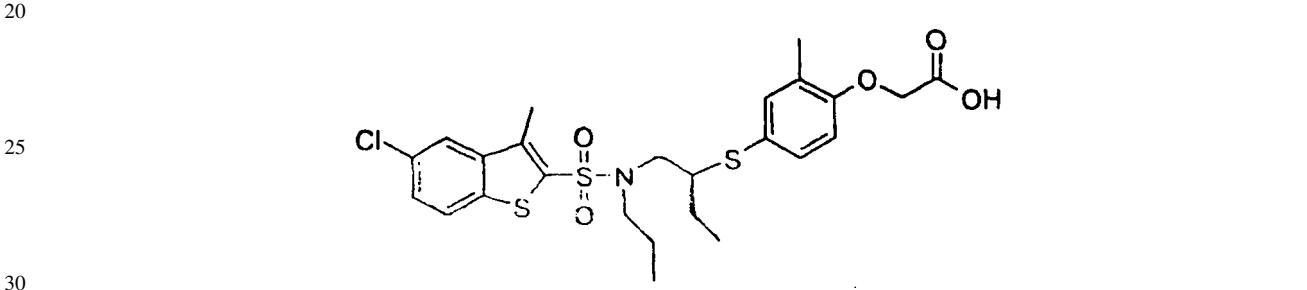
Etapa F

Ácido [4-(1-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-metil]-propilsulfanil)-2-metil-fenoxy]-acético

5 Se agitó una disolución de éster etílico del ácido [4-(1-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-metil]-propilsulfanil)-2-metil-fenoxy]-acético (0,68 g, 1,16 mmoles) y NaOH 5 N (0,7 ml) en una disolución de dioxano (1 ml) y etanol (8 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 2 h y después se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con HCl 1 N, se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío proporcionando 0,60 g (93%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 8,8 Hz, 1,5 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,22 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,29 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 4,68 (s, 2H), 3,39 (dd, 1H, J = 13,9 Hz, 8,8 Hz), 3,25 (dd, 1H, J = 15,4 Hz, 4,4 Hz), 3,20-3,07 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,53-1,35 (m, 3H), 1,09 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 0,81 (t, 3H, J = 7,3 Hz). EM (ES^-) m/z masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{NS}_3\text{Cl}$ 555, hallada 554 ($M - 1$) y 556 ($M + 1$).

10 15 Se agitó una disolución de éster etílico del ácido [4-(1-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-metil]-propilsulfanil)-2-metil-fenoxy]-acético (0,68 g, 1,16 mmoles) y NaOH 5 N (0,7 ml) en una disolución de dioxano (1 ml) y etanol (8 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 2 h y después se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con HCl 1 N, se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío proporcionando 0,60 g (93%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 8,8 Hz, 1,5 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,22 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,29 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 4,68 (s, 2H), 3,39 (dd, 1H, J = 13,9 Hz, 8,8 Hz), 3,25 (dd, 1H, J = 15,4 Hz, 4,4 Hz), 3,20-3,07 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,53-1,35 (m, 3H), 1,09 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 0,81 (t, 3H, J = 7,3 Hz). EM (ES^-) m/z masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{NS}_3\text{Cl}$ 555, hallada 554 ($M - 1$) y 556 ($M + 1$).

Ejemplo 251

Ácido [4-(1-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-metil]-propilsulfanil)-2-metil-fenoxy]-acético

35 Se resolvió el compuesto de ácido [4-(1-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-metil]-propilsulfanil)-2-metil-fenoxy]-acético usando HPLC quiral (ChiralPak AD 4,6 x 250 mm, heptano/3A EtOH 90/10, 1 ml/min, ajuste de UV a 240 nm) dando enantiómeros de isómero 1 (0,301 g, isómero 1, 100% de ee) e isómero 2 (0,297 g, isómero 2, 97,5% de ee). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 8,8 Hz, 1,5 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,22 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,29 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 4,68 (s, 2H), 3,39 (dd, 1H, J = 13,9 Hz, 8,8 Hz), 3,25 (dd, 1H, J = 15,4 Hz, 4,4 Hz), 3,20-3,07 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,53-1,35 (m, 3H), 1,09 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 0,81 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 252

No hay ningún ejemplo con el número de ejemplo 252.

45 Se usaron procedimientos de síntesis convencionales para preparar muchos de los compuestos o productos intermedios ejemplificados de la presente invención. A continuación se describen estos procedimientos convencionales:

Ejemplo 253

50 *Procedimiento convencional (A):* Se colocó una mezcla de 0,35 mmoles de cloruro de sulfonilo, 0,3 mmoles de éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-(3-propilaminopropil)-fenoxi]-propiónico en 1 ml de CH_2Cl_2 y 200 μl de trietilamina en un vial con tapón de rosca de 3,70 ml (1 dracma). Se agitó la mezcla durante 18 h a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente del vial mediante evaporación y se disolvió el residuo en 1 ml de etanol y después se añadieron 250 μl de NaOH 5 N. Se calentó la mezcla a 50°C durante 1 h, que después se enfrió y se acidificó con 350 μl de HCl 5 N. Se vertió la reacción en bruto sobre un cartucho ChemElut 1003 de Varian y se eluyó con 10 ml de CH_2Cl_2 . Tras la evaporación, se purificó el compuesto bruto usando HPLC en fase inversa acoplada a masas.

Ejemplo 254

60 *Procedimiento convencional (B):* Se colocó una disolución de 0,265 mmoles de sulfonamida (véase el procedimiento convencional (F)) en etanol (1 ml) y 0,22 mmoles de derivado de tosilato (por ejemplo éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-(3-toluen-4-sulfoniloxi)-propil]-fenoxi]-propiónico o éster etílico del ácido 2-metil-2-[3-(3-toluen-4-sulfoniloxi)-propil]-fenoxi]-propiónico) en etanol (1 ml) con aproximadamente 50 mg de carbonato de potasio, en un vial de 3,70 ml (1 dracma) y se selló. Se calentó la mezcla a 75°C durante 48 h, que después se enfrió y se filtró a través de un tapón de algodón. Se cargó el filtrado con 0,5 ml de NaOH 5 N y se calentó a 60°C durante 2 h. Tras la acidificación con 0,7 ml de HCl 5 N, se vertió la reacción en bruto sobre un cartucho ChemElut 1003 de Varian y se eluyó con 10 ml de CH_2Cl_2 . Tras la evaporación, se purificó el compuesto bruto usando HPLC en fase inversa acoplada a masas.

Ejemplo 255

5 *Procedimiento convencional (C):* En un vial de 3,70 ml (1 dracma) se colocó una disolución de 0,265 mmoles de sulfonamida (véase el procedimiento convencional (F)), 0,22 mmoles del derivado de bromoetilo apropiado (por ejemplo éster etílico del ácido 2-[4-(2-bromo-etoxi)-fenoxi]-2-metilpropiónico), etanol (1 ml) y 1,5,7-triazabiciclo [4,4,0]dec-5-eno unido a poliestireno (200 mg, 2,6 mmoles/g). Se cerró con fuerza el vial y se calentó en un calentador en bloque durante 24-48 horas a 55°C. Se filtró la reacción a través de un tapón de algodón. Se cargó el filtrado con 0,5 ml de NaOH 5 N y se calentó a 60°C durante 2 h. Tras la acidificación con 0,7 ml de HCl 5 N, se vertió la reacción en bruto sobre un cartucho ChemElut 1003 de Varian y se eluyó con 10 ml de CH₂Cl₂. Tras la evaporación, se purificó el compuesto bruto usando HPLC en fase inversa acoplada a masas.

Ejemplo 256

15 20 *Procedimiento convencional (D):* En un vial de 3,70 ml (1 dracma) se colocaron 0,1 mmoles del derivado de bromuro de arilo apropiado (por ejemplo éster etílico del ácido 2-(4-{3-[(3-bromo-bencensulfonil)-propil-amino]-propil}-fenoxi)-2-metil-propiónico o éster etílico del ácido 2-(4-{3-[(2-bromobencensulfonil)-propil-amino]-propil}-fenoxi)-2-metil-propiónico), 0,13 mmoles de un ácido borónico, 15 mg de fluoruro de cesio y dioxano (1 ml). Se añadieron aproximadamente 10 mg de PdCl₂(dppf), y se sellaron los viales. Se calentaron las reacciones a 85°C durante 18 h, que después se filtraron y se concentraron. Se disolvió el residuo en 0,8 ml de etanol, y se añadieron 0,5 ml de NaOH 5 N, que después se calentaron a 60°C durante 2 h. Tras la acidificación con 0,7 ml de HCl 5 N, se vertió la reacción en bruto sobre un cartucho ChemElut 1003 de Varian y se eluyó con 10 ml de CH₂Cl₂. Tras la evaporación, se purificó el compuesto bruto usando HPLC en fase inversa acoplada a masas.

25 Ejemplo 257

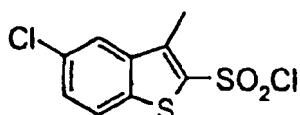
Procedimiento convencional (E): preparación general de cloruro de sulfonilo

30 35 Se usó el siguiente procedimiento, adoptado de S.L. Graham *et al.*, J. Med. Chem., 2548-2554 (1989), para preparar cloruros de sulfonilo que no estaban comercialmente disponibles. Se enfrió una disolución de 3-metilbenzotiofeno (Lancaster) (4,35 g, 29,3 mmoles) en THF (80 ml) hasta 0°C y se añadió lentamente n-BuLi (1,6 M en hexanos, 21 ml, 33 mmoles). Se agitó la mezcla durante 15 min y se añadió lentamente cloruro de sulfurilo (4,8 g, 36 mmoles) mientras se mantenía la temperatura a 0°C. Se calentó la mezcla hasta la temperatura ambiente y después se agitó con acetato de etilo/agua. Se purificó el cloruro de 3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo usando una cromatografía de resolución rápida (hexano, después EtOAc al 5%/hexano) dando 1,63 g (23%) de producto como un sólido de color amarillo claro.

40 Se usó un procedimiento alternativo para preparar algunos de los cloruros de sulfonilo que no estaban comercialmente disponibles.

Cloruro de 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo

45



50

55 Se trató gota a gota una disolución de ácido clorosulfónico (5,5 ml, 82,7 mmoles, 3 eq.) en 1,2-dicloroetano (30 ml) a 0°C durante 10 min con una disolución de 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno (5 g, 27,37 mmoles, 1 eq.) en 1,2-dicloroetano (10 ml) mientras se mantenía la temperatura de 0°C a 5°C. Se formaron algunos sólidos durante la adición. Tras la adición, se agitó la mezcla púrpura durante 1 h sin el baño de enfriamiento y se controló mediante CCF. Se transfirió la mezcla con CH₂Cl₂ y se añadió cuidadosamente a 100 g de agua con hielo con agitación. Se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). Se diluyó el extracto turbio con 100 ml de MTBE hasta que fue transparente. Se concentró la disolución secada (Na₂SO₄) proporcionando aproximadamente 6 g (78%) del cloruro de sulfonilo como un sólido blanquecino. R_f = 0,45 (hexano/EtOAc 9,5:0,5). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,80 (s, 3H), 7,56 (dd, 1H, J = 2,1 Hz, 8,7 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 2,1 Hz).

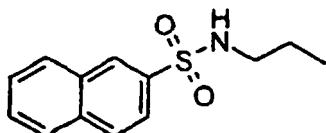
65

Ejemplo 258

Procedimiento convencional (F): Preparación general de sulfonamida

5 Propilamida del ácido naftalen-2-sulfónico

10



15 Se agitó una mezcla de propilamina (19 ml, 233 mmoles), piridina (19 ml, 233 mmoles) y cloruro de 2-naftalensulfonilo (10,6 g, 46,8 mmoles) en THF (140 ml) durante la noche. Se extinguío la mezcla con agua y se eliminó el THF a presión reducida. Se agitó el residuo con acetato de etilo/agua. Tras secar ($MgSO_4$) la fase orgánica y concentrar, se obtuvo un sólido blanco. La trituración con hexano dio aproximadamente 6,31 g (72%) de cristales blancos (pf 76°C).

20 Se prepararon los siguientes compuestos usando el procedimiento convencional tal como se describió anteriormente:

isopropilamida del ácido naftalen-2-sulfónico; pf 115,8°C

ciclopropilamida del ácido naftalen-2-sulfónico; pf 99,9°C

25 metilamida del ácido naftalen-2-sulfónico; pf 109°C

etilamida del ácido naftalen-2-sulfónico; pf 84,4°C

30 butilamida del ácido naftalen-2-sulfónico; pf 63,6°C

pentilamida del ácido naftalen-2-sulfónico; pf 72,6°C

bencilamida del ácido naftalen-2-sulfónico; pf 122,7°C

35 (2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico; pf 187,9°C

isobutilamida del ácido naftalen-2-sulfónico; pf 118,3°C

40 sec-butilamida del ácido naftalen-2-sulfónico; pf 122,8°C

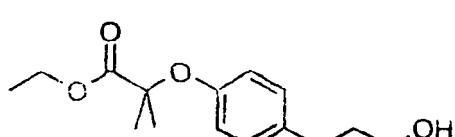
(2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico; pf 180,1°C

Ejemplo 259

45 Síntesis convencional de la parte de fibrato (G)

Éster etílico del ácido 2-[4-(3-hidroxipropil)fenoxi]-2-metilpropanoico

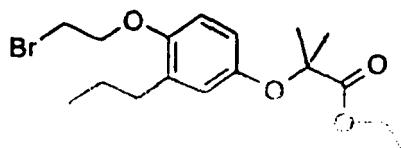
50



55

Se calentó una mezcla de 3-(4-hidroxifenil)-1-propanol (20 g, 131,4 mmoles, 1 eq.), carbonato de potasio (33 g, 238,8 mmoles, 1,8 eq.) y sulfato de magnesio (13 g) en etanol (260 ml) hasta 40°C mientras se agitaba bajo nitrógeno. Se añadió bromoisobutirato de etilo (46 ml, 313,4 mmoles, 2,4 eq.). Se calentó la mezcla hasta 80-81°C durante 14 h. Se filtró periódicamente una alícuota de la mezcla y se concentró para HPLC (TFA al 0,05%, MeCN, 230 nm, 1 ml/min, Hitachi L7100). Tras 14 h, quedaba el 0,61% del fenol de partida. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se separaron las sales inorgánicas mediante filtración y se aclararon tres veces con un total de 100 ml de etanol. Se diluyó el filtrado con MTBE/heptano 1:1 (300 ml) y se lavó con agua (400 ml). Se extrajo la fase acuosa con MTBE/heptano 1:1 (150 ml). Se lavó tres veces la disolución orgánica combinada con $NaHCO_3$ acuoso saturado (300 ml) y una vez con salmuera (300 ml). Se secó (Na_2SO_4) la disolución y se concentró a presión reducida proporcionando aproximadamente 32,5 g (95%) de aceite amarillo. R_f 0,45 (hexano/EtOAc 3:2). RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,44 (s a, 1H), 1,58 (s, 6H), 1,84 (m, 2H), 2,63 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,65 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 4,23 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 6,76 (m, 2H), 7,04 (m, 2H).

Ejemplo 260

*Procedimiento convencional (H): preparación de bromoetoxifibrato*5 *Éster etílico del ácido 2-[4-(2-bromo-etoxi)-3-propenil-fenoxy]-2-metil-propiónico*

15

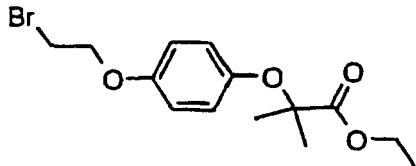
Se sometió a refluo una mezcla de éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-3-propil-fenoxy)-2-metil-propiónico (13,4 g, 50,3 mmoles), Na_2SO_4 (7 g), K_2CO_3 (9,3 g, 67 mmoles), 1,2-dibromoetano (65 ml, 750 mmoles) y etanol (200 ml) durante 48 h. Se filtró la reacción enfriada y se eliminó el disolvente. Se purificó el residuo mediante filtración de corto recorrido a través de 200 g de gel de sílice usando acetato de etilo al 10%/hexano dando 10,2 g (54%) de compuesto del título como un aceite tostado pálido. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 0,93 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,61 (m, 2H), 2,57 (t, 2H), 3,65 (t, 3H), 4,23 (t, 2H), 4,27 (q, 2H), 6,67 (m, 2H), 6,74 (m, 1H), EM [E1+] 375 ($\text{M}+\text{H}$).

Usando el procedimiento convencional tal como se describió anteriormente, se prepararon los siguientes compuestos:

25

Éster etílico del ácido 2-[4-(2-bromo-etoxi)-fenoxy]-2-metil-propiónico

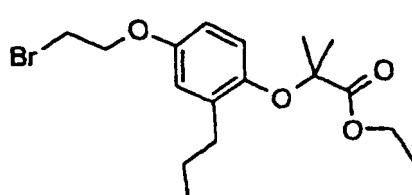
30



35

Éster etílico del ácido 2-[4-(2-bromo-etoxi)-2-propil-fenoxy]-2-metil-propiónico

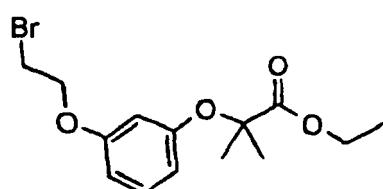
40



50

Éster etílico del ácido 2-[3-(2-bromo-etoxi)-fenoxy]-2-metil-propiónico

55

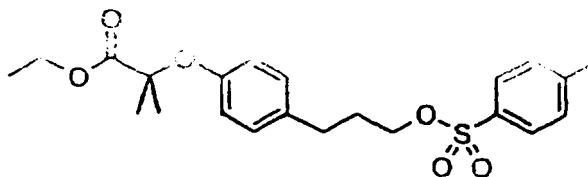


65

Ejemplo 261

*Procedimiento convencional (1): preparación de tosilato*5 *Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-[3-[(metilfenil)sulfonil]oxi]propil]fenoxi]propanoico*

10



15 A éster etílico del ácido 2-[4-(3-hidroxipropil)fenoxi]-2-metilpropanoico (67,73 g, 0,25 moles) en diclorometano (300 ml) a 5°C se le añadió cloruro de *p*-toluensulfonilo (53,63 g, 0,28 moles), trietilamina (39 ml, 28,13 g, 0,28 moles) y 4-dimetilaminopiridina (2,15 g, 0,026 moles). Se mantuvo la disolución resultante a 10°C durante 6 h, y después se filtró y se concentró hasta obtener un aceite. Se reconstituyó el aceite en THF (300 ml) y después se añadieron agua (10 ml) y trietilamina (10 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y HCl 1 N. Se lavó la fase orgánica con NaHCO₃ acuoso saturado y NaCl, y después se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta obtener un aceite. La purificación de una parte de 29,96 g del aceite se realizó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos:acetato de etilo 4:1) obteniendo aproximadamente 17,3 g del compuesto del título. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,25 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,56 (s, 6H), 1,91 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,57 (t, 2H, J = 7 Hz) 4,00 (t, 2H, J = 6 Hz, 4,23 (q, 2H, J = 7 Hz), 6,71 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,91 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,34 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,77 (d, 2H, J = 8,4 Hz). EM [E1+] 438 (M+N+NH₃).

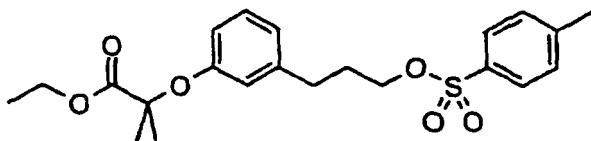
20

25

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[3-[3-[(metilfenil)sulfonil]oxi]propil]fenoxi]propanoico

30

35



40 Usando el compuesto de éster etílico del ácido 2-[3-(3-hidroxipropil)fenoxi]-2-metil-propiónico como material de partida se obtuvo el compuesto de éster etílico del ácido 2-metil-2-[3-[3-[(metilfenil)sulfonil]oxi]propil]fenoxi]propanoico. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,24 (t, 3H), 1,57 (s, 6H), 1,92 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,58 (t, 2H), 4,01 (t, 2H), 4,21 (q, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,78 (d, 2H).

45

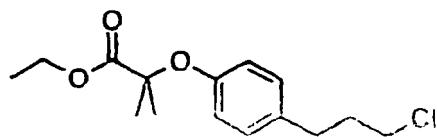
45 El compuesto de éster etílico del ácido 2-[4-(3-cloro-propil)fenoxi]-2-metil-propiónico puede usarse como alternativa al tosilato.

50

Éster etílico del ácido 2-[4-(3-cloro-propil)fenoxi]-2-metil-propiónico

55

60



55 Se trató gota a gota pero rápidamente una disolución de éster etílico del ácido 2-[4-(3-hidroxipropil)fenoxi]-2-metilpropanoico (34,5 g, al 81% mediante HPLC, 0,105 moles) en 1,2-dicloroetano (142 ml) con cloruro de tionilo (11,4 ml, 0,156 moles) y después se añadió DMF (0,1 ml). Se agitó la disolución durante 0,5 h a temperatura ambiente, se calentó a reflujo durante 1 h y después se agitó durante 14 h a temperatura ambiente hasta que se consumió el material de partida (según se determina mediante CCF de alícuota concentrada). Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se llevó el residuo a MTBE (200 ml) y se lavó sucesivamente con 100 ml de agua, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Se concentró la disolución secada (Na₂SO₄) proporcionando aproximadamente 36 g de compuesto del título. R_f = 0,66 (hexanos/EtOAc 9:1). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,25 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,57 (s, 6H), 2,03 (m, 2H), 2,70 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 3,50 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 4,23 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 6,77 (m, 2H), 7,05 (m, 2H).

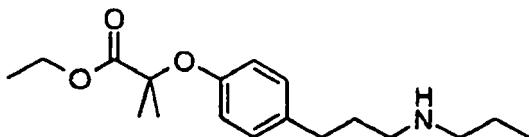
65

Ejemplo 262

Procedimiento convencional (J): preparación de alquilamino de fibrato

5 Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-(3-(n-propilamino)propil]fenoxi]propanoico

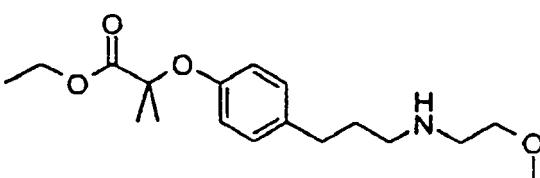
10



15 A éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-[3-[(metilfenil)sulfonil]oxi]propil]fenoxi]propanoico (9,81 g, 23,3 mmoles) se le añadieron etanol (75 ml) y *n*-propilamina (75 ml). Se calentó la disolución resultante a reflujo durante 1 h, después se enfrió y se concentró hasta obtener un sólido. Se repartió el sólido entre acetato de etilo (150 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml). Se lavó la fase orgánica con NaCl acuoso saturado (75 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta obtener un aceite. Se purificó adicionalmente el aceite redisolviendo en acetato de etilo (150 ml) y lavando secuencialmente con NaHCO₃ acuoso saturado (2x), agua (2x) y NaCl acuoso saturado. Se secó (MgSO₄) la fase orgánica, se filtró y se concentró proporcionando compuesto del título (6,22 g, 20,25 mmoles, 87%) como un aceite. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 0,89 (t, 3H), 1,23 (t, 3H), 1,59 (s, 6H), 1,62 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 2,59 (1, 2H), 2,69 (m, 4H), 4,22 (q, 2H), 6,76 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), EM [E1+] 308 (M+H).

25 Éster etílico del ácido 2-[4-[3-(2-metoxi-ethylamino)-propil]-fenoxi]-2-metil-propiónico

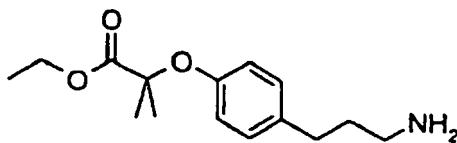
30



35 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento detallado anteriormente y usando metoxietilamina. La reacción proporcionó el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,27 (1, 3H), 1,54 (s, 6H), 2,86 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,03 (t, 2H), 4,02 (t, 2H), 4,25 (q, 2H), 6,75 (m, 4H), EM [E1+] 326 (M+H).

40 Éster etílico del ácido 2-[4-(3-amino-propil)-fenoxi]-2-metil-propiónico

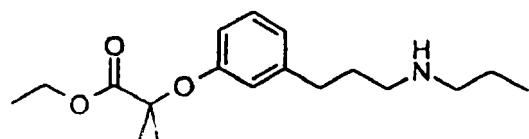
45



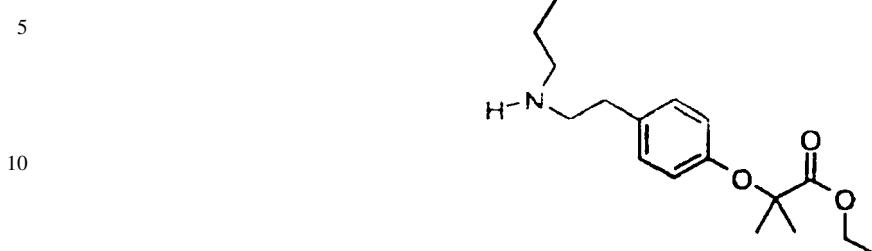
50 En un tubo de Carius se colocó éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-[3-[(metilfenil)sulfonil]oxi]propil]fenoxi]propanoico (3,0 g, 7,1 mmoles) y NH₃ 2 N/MeOH (15 ml). Se selló el tubo y se calentó la disolución a 60°C durante 20 h. Se concentró la disolución enfriada y se repartió el residuo entre agua y acetato de etilo. Tras secar (MgSO₄), se concentró la disolución proporcionando aproximadamente 1,78 g (94%) de semisólido ceroso blanco. Puede purificarse adicionalmente el producto mediante una cromatografía de resolución rápida (MeOH al 15%/acetato de etilo con NH₄OH al 1%), RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 1,07 (t, 3H), 1,42 (s, 6H), 1,63 (qn, 2H), 2,46 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 4,07 (q, 2H), 7,00 (m, 4H). EM [E1+] 266 (M+H).

55 Éster etílico del ácido 2-[4-(3-amino-propil)-fenoxi]-2-metil-propiónico

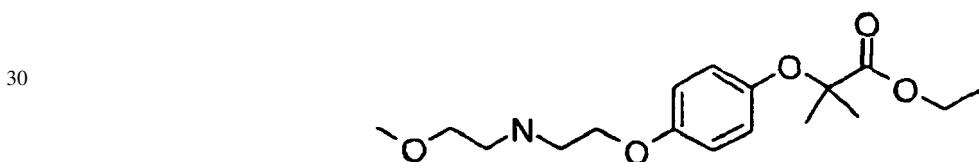
60



65 Se preparó el compuesto del título mediante reacción con éster etílico del ácido 2-metil-2-[3-[3-[(metilfenil)sulfonil]oxi]propil]fenoxi]propanoico siguiendo el procedimiento detallado anteriormente. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 0,91 (t, 3H), 1,22 (t, 3H), 1,58 (s, 6H), 1,59 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 2,65 (m, 6H), 4,23 (q, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,12 (m, 1H).

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-(2-propilamino-etyl)-fenoxi]-propiónico

Se agitó una mezcla de éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-[2-(toluen-4-sulfoniloxi)-etyl]-fenoxi]-propiónico (2,26 g, 5,35 mmoles) (M. Kitazawa. *et al.* documento WO 9813333 A1 19980402) y n-propilamina (50 ml) en etanol (40 ml) durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la disolución y se repartió el residuo entre acetato de etilo/agua. Tras secar ($MgSO_4$), se eliminaron la fase orgánica y el disolvente a presión reducida proporcionando 1,36 g (87%) del compuesto del título como semisólido ceroso. RMN de 1H ($CDCl_3$) δ 0,81 (t, 3H), 1,17 (1, 3H), 1,48 (s, 6H), 2,57 (t, 2H), 2,76 (m, 4H), 3,74 (1, 2H), 4,16 (q, 2H), 6,67 (d, 2H), 6,96 (d, 2H). EM [E1+] 294 (M+H).

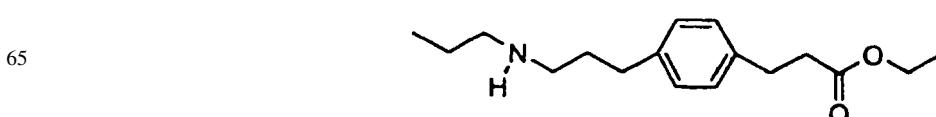
Éster etílico del ácido 2-[4-[2-(2-metoxi-etylamino)-etoxi]-fenoxi]-2-metil-propiónico

Se agitó una mezcla de éster etílico del ácido 2-[4-(2-bromo-etoxi)-fenoxi]-2-metil-propiónico (2,77 g, 8,36 mmoles) y 2-metoxietilamina (10 ml) en etanol (40 ml) a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentró la mezcla a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se agitó con agua. Se secó ($MgSO_4$) la fase orgánica y se concentró proporcionando aproximadamente 2,18 g (80%) del compuesto del título como un aceite tostado. RMN de 1H ($CDCl_3$) δ 1,27 (t, 3H), 1,56 (s, 6H), 2,08 (s a, 1H), 2,89 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,04 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 4,24 (q, 2H), 6,82 (m, 4H), EM [E1+] 326 (M+H).

45 Ejemplo 263

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-[3-(n-propilamino)propil]fenoxi]propanoico

Como alternativa, las aminas pueden prepararse a partir de éster etílico del ácido 2-[4-(3-cloro-propil)-fenoxi]-2-metil-propiónico tal como se describe a continuación. Se calentó una disolución de éster etílico del ácido 2-[4-(3-cloro-propil)-fenoxi]-2-metil-propiónico (36 g, 0,126 moles) en EtOH/propilamina 1:1 (144 ml) a reflujo durante 50 24 h bajo nitrógeno hasta que se consumió el material de partida. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se eliminó el disolvente a presión reducida. Se llevó el aceite residual a EtOAc/heptano 1:1 (300 ml) y se lavó tres veces con 200 ml de K_2CO_3 acuoso al 10%, y después con 200 ml de salmuera. Se concentró la disolución secada (Na₂SO₄) proporcionando aproximadamente 38,2 g (98%) de éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-[3-(n-propilamino)propil]fenoxi]propanoico como un aceite amarillo. R_f 0,52 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 8,9:1,1). RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,89 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,24 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,47 (m, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,77 (m, 2H), 2,57 (m, 6H), 4,22 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 6,75 (m, 2H), 7,03 (m, 2H).

60 *Éster metílico del ácido 3-[4-(3-propilamino-propil)-fenil]-propiónico*

Etapa A

Éster metílico del ácido 3-[4-(3-hidroxi-prop-1-inil)-fenil]-propiónico

5 Bajo argón, en un matraz secado con llama, se colocó éster metílico del ácido 3-(4-trifluorometansulfoniloxi-fenil)-propiónico (1,0 g, 7,2 mmoles) (G.R. Brown *et al*, documento WO 94-GB910 19940428, CAS [166959-38-2]), alcohol propargílico (1,12 ml, 19,2 mmoles) y DMF (6 ml). Por último, se añadieron trietilamina (1,78 ml, 12,8 mmoles) y Pd(Ph₃P)Cl₂ (112 mg, 0,16 mmoles). Se calentó la reacción a 90°C durante 2 h y después se enfrió y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con acetato de etilo (200 ml) y salmuera (100 ml). Se extrajo la fase acuosa una segunda vez con acetato de etilo. Se secaron (Na₂SO₄) las fases orgánicas combinadas y se concentraron dando 1,1 g de producto bruto como un aceite oscuro. Se purificó el producto mediante una cromatografía radial usando un gradiente de EtOAc al 25-35%/hexanos. Se concentraron las fracciones pures proporcionando aproximadamente 0,29 g (42%) de éster metílico del ácido 3-[4-(3-hidroxi-prop-1-inil)-fenil]-propiónico como un aceite amarillo. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,62 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,30 (d, 2H). EM [E1] 218 (M).

10

15

Etapa B

Éster metílico del ácido 3-[4-(3-hidroxi-propil)-fenil]-propiónico

20 Se disolvió el compuesto de éster metílico del ácido 3-[4-(3-hidroxi-prop-1-inil)-fenil]-propiónico (1,0 g, 4,58 mmoles) en THF (20 ml), y se añadió Pd al 10%/C (100 mg). Se agitó la suspensión espesada bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 h, y después se filtró a través de Celite y se concentró dando aproximadamente 0,97 g (95%) de éster metílico del ácido 3-[4-(3-hidroxipropil)-fenil]-propiónico como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,25 (s a, 1H), 1,88 (m, 2H), 2,64 (m, 4H), 2,92 (t, 2H), 3,67 (s y m, 5H), 7,12 (s, 4H). EM [E1+] 223 (M + 1).

25

Etapa C

Éster metílico del ácido 3-[4-(3-bencensulfoniloxi-propil)-fenil]-propiónico

30 Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido 3-[4-(3-hidroxi-propil)-fenil]-propiónico (0,95 g, 4,27 mmoles), DMAP (0,156 g, 1,28 mmoles), anhídrido tósico (1,67 g, 5,12 mmoles), piridina (1,17 ml) y diclorometano (17 ml) a temperatura ambiente durante 18 h. Se cargó la reacción con HCl 1 N (16 ml), se agitó vigorosamente durante 1 h y después se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró dando aproximadamente 1,6 g (100%) de éster metílico del ácido 3-[4-(3-bencensulfoniloxi-propil)-fenil]-propiónico como un aceite incoloro. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,93 (qn, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,60 (m, 4H), 2,90 (t, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,02 (t, 2H), 7,00 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,79 (d, 2H). EM [E1+] 377 (M + 1).

35

Etapa D

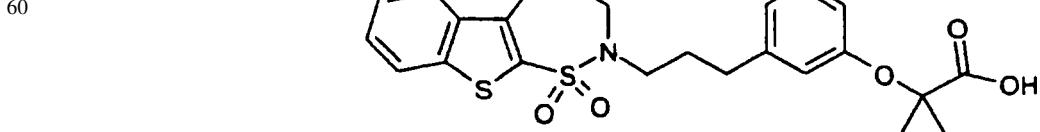
Éster metílico del ácido 3-[4-(3-propilamino-propil)-fenil]-propiónico

40 Se agitó una disolución de éster metílico del ácido 3-[4-(3-bencensulfoniloxi-propil)-fenil]-propiónico (1,82 ml, 4,83 mmoles) en DMF (54 ml) y n-propilamina (1,99 ml, 24,2 mmoles) a temperatura ambiente durante 18 h. Se repartió la reacción entre agua (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron dando aproximadamente 1,3 g (100%) de éster metílico del ácido 3-[4-(3-propilamino-propil)-fenil]-propiónico como un aceite fino. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 0,91 (t, 3H), 1,84 (m, 2H), 2,20 (qn, 2H), 2,61 (m, 4H), 2,90 (m, 6H), 3,66 (s, 6H), 7,26 (s, 4H), 9,40 (s a, 1H). EM [E1+] 264 (M + 1).

45

50

Ejemplo 264

Ácido 2-(3-{3-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-propil}-fenoxi)-2-metil-propiónico

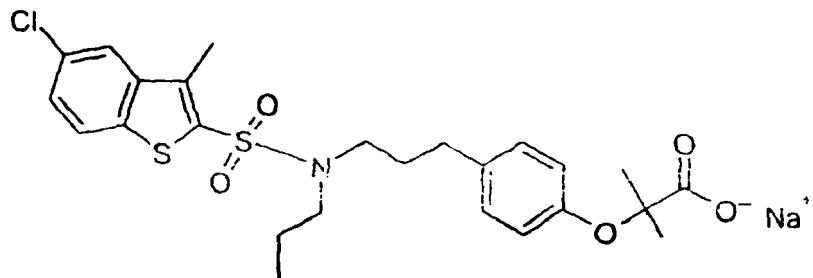
Se disolvió una mezcla de éster etílico del ácido 2-metil-2-[3-(3-propilamino-propil)-fenoxi]-propiónico (550 mg, 1,79 mmoles), cloruro de 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo (503 mg, 1,79 mmoles) y 3 ml de trietilamina en 40 ml de diclorometano y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Se agitó la reacción con HCl diluido, se secó ($MgSO_4$) y se concentró dando 750 mg de producto bruto. Se purificó el éster mediante una cromatografía de resolución rápida usando EtOAc al 12%/hexano. Tras la concentración de las fracciones que contienen producto puro, se obtuvieron aproximadamente 390 mg (39%) de éster como un aceite incoloro. RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0,80 (t, 3H), 1,17 (t, 3H), 1,45 (m, 2H), 1,51 (s, 6H), 1,79 (m, 2H), 2,47 (1, 2H), 2,55 (s, 3H), 3,13 (m, 4H), 4,14 (q, 2H), 6,55 (m, 2H), 6,67 (d a, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,66 (m, 2H). EM [E1+] 552 (M+H), 569 (M+NH₃).

Se disolvió el éster obtenido anteriormente (390 mg, 0,71 mmoles) en EtOH (10 ml) y después se añadió NaOH 5 N (5 ml). Se calentó la disolución a 50°C durante 1,5 h. Se concentró la reacción de hidrólisis para eliminar la mayor parte del etanol, se acidificó con HCl y se extrajo con acetato de etilo. Se secó ($MgSO_4$) la fase orgánica y se concentró dando 275 mg (74%) del compuesto del título como un aceite de color rosa claro, que cristalizó lentamente. RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,94 (t, 3H), 1,60 (m 2H), 1,55 (s, 6H), 1,94 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,67 (s, 3H), 3,27 (m 4H), 6,85 (m, 3H), 7,22 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,79 (m, 2H). EM [ES+] 524 (M+H), [E1-] 522 (M-H).

Ejemplo 265

Sal 2-(4-{3-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-propil}-fenoxi)-2-metil-propionato de sodio

20

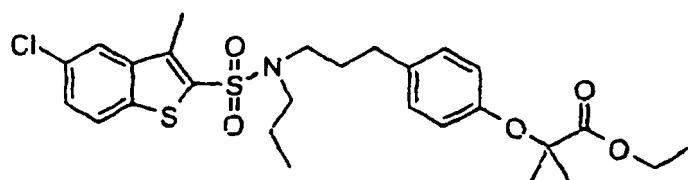


Etapa A

35

Éster etílico del ácido 2-(4-{3-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-propil}-fenoxi)-2-metil-propiónico

40



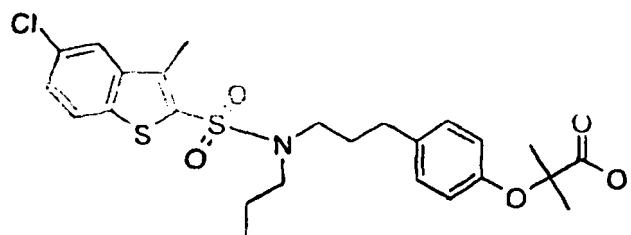
Se agitó una mezcla de éster etílico del ácido 2-metil-2-[3-(3-propilamino-propil)-fenoxi]-propiónico (2,25 g, 7,3 mmoles), cloruro de 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo (2,06 g, 7,3 mmoles), trietilamina (5 ml y diclorometano (50 ml) durante 18 h a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla con HCl 1 N, se secó ($MgSO_4$) y se concentró dando 3,3 g de producto bruto. Se purificó el éster mediante una cromatografía de resolución rápida (acetato de etilo al 15%/hexanol proporcionando 990 mg de éster puro. RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0,79 (t, 3H), 1,17 (t, 3H), 1,47 (m, 2H), 1,49 (s, 6H), 1,78 (m, 2H), 2,46 (t, 2H), 3,12 (q, 2H), 4,15 (q, 2H), 6,66 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,65 (m, 3H). EM[E1+] 552 (M+H), 569 (M+NH₃).

55

Etapa B

Ácido 2-(4-{3-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-propil}-fenoxi)-2-metil-propiónico

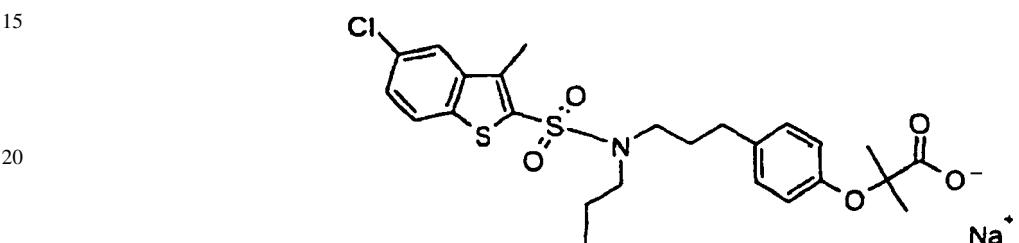
60



Se trató una disolución de éster etílico del ácido 2-(4-{3-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-propil}-fenoxi)-2-metil-propiónico (990 mg, 1,79 mmoles) en etanol (30 ml) con NaOH 5 N (3 ml) y se calentó a 50°C durante 2 h. Se diluyó la mezcla enfriada con agua y se eliminó la mayor parte del etanol a presión reducida. Tras la acidificación con HCl acuoso, se extrajo el producto en acetato de etilo. Se secó (MgSO_4) la fase orgánica y se concentró dando 810 mg (86%) del compuesto del título como un aceite viscoso. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,82 (t, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,49 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 3,18 (m, 4H), 6,78 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,66 (m, 3H). EM [E1+] 524 (M+H), [E1-] 522 (M-H).

Etapa C

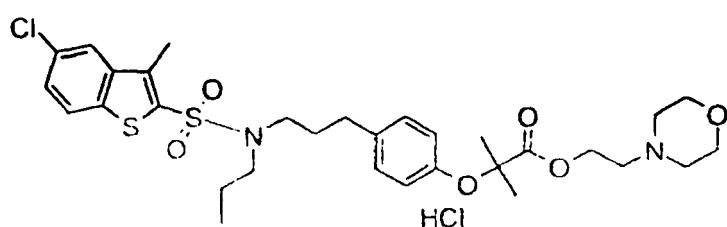
10 *Sal 2-(4-{3-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-propil}-fenoxi)-2-metil-propionato de sodio*



Se trató una disolución de 2-(4-{3-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-propil}-fenoxi)-2-metil-propiónico (80 mg, 0,15 mmoles) en acetato de etilo (1 ml) bajo nitrógeno con 2-ethylhexanoato de sodio (28 mg, 0,17 mmoles), y se agitó la reacción a temperatura ambiente. Tras 8 h, se recogió el precipitado y se secó dando 71 mg (87%) del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0,81 (1, 3H), 1,35 (s, 6H), 1,49 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 2,42 (t, 2H), 2,58 (s, 3H), 3,17 (m, 4H), 6,70 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 7,59 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,15 (d, 1H). EM [E1+] 524 (M+H), [E1-] 522 (M-H).

Ejemplo 266

Sal de HCl del éster 2-morfolin-4-il-etílico del ácido 2-(4-{3-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-propil}-fenoxi)-2-metil-propiónico



Se disolvió ácido 2-(4-{3-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-propil}-fenoxi)-2-metil-propiónico (330 mg, 0,63 mmoles) en diclorometano (3 ml) y se añadió cloruro de oxalilo 2 M en CH_2Cl_2 (400 μl , 0,8 mmoles). Se añadió una gota de DMF y se agitó la reacción durante 1 h. Se concentró la mezcla y se redisolvió el residuo en CH_2Cl_2 . Se añadieron el compuesto de 2-(2-hidroxietil)morfolina (121 μl , 1 mmol), trietilamina (131 μl , 1 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. Se agitó la mezcla durante 18 h, se concentró y se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida (acetato de etilo al 60%/hexano). Se disolvió el aceite incoloro (180 mg) en dietil éter, y se añadió HCl 1 M/éter (500 μl). Se disolvió el aceite resultante en EtOAc, y se concentró la disolución. Se disolvió el residuo en diclorometano, y se concentró la mezcla proporcionando 124 mg (31%) del compuesto del título como una espuma higroscópica blanca. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,8 (t, 3H), 1,50 (m, 6H), 1,54 (s, 6H), 1,81 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 3,14 (m, 4H), 3,65 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 4,67 (m, 2H), 6,62 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,66 (m, 3H), 13,35 (s a, 1H). EM [E1+] 637 (M+H).

Ejemplos 267-385

Se prepararon los ejemplos 267 a 385 según los procedimientos convencionales indicados según lo descrito en los ejemplos 253 a 262.

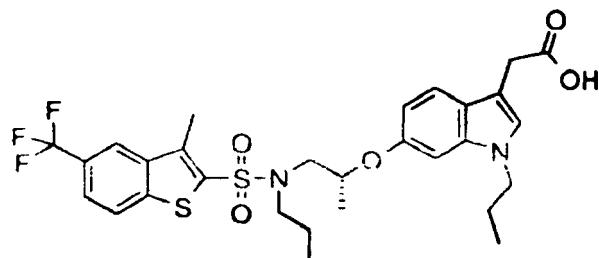
5

Nº de ejemplo	Estructura	EM (ES)	Procedimiento convencional
271		$M+H = 514$ $M-H = 512$	C
272		$M+H = 514$ $M-H = 512$	C
381		$M+NH_3 = 521$ $M-H = 502$	A

30 Ejemplo 386

Ácido (R)-(6-{1-metil-2-[(3-metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etoxi}-1-propil-1H-indol-3-il)-acético

35

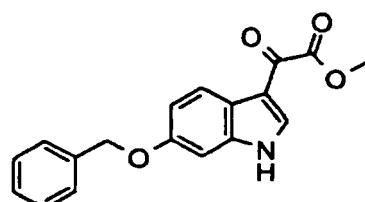


Etapa A

50

Éster metílico del ácido (6-benciloxi-1H-indol-3-il)-oxo-acético

55



60

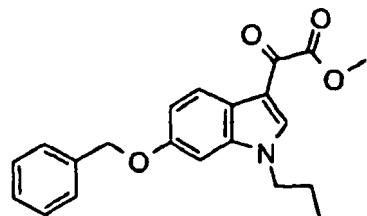
A una disolución de 6-benzoxi-indol (25 g, 112 mmoles) en dietil éter (300 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (10,7 ml, 123 mmoles) a 0~5°C y se agitó la mezcla durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta -78°C y se añadió metóxido de sodio (al 25% p/p en metanol, 31 ml) durante una hora. Se calentó la mezcla hasta la temperatura ambiente y después se extinguío con agua. Se recogió el producto sólido mediante filtración, se lavó con agua y se secó a vacío.

65

Etapa B

Éster metílico del ácido (6-benciloxi-1-propil-1H-indol-3-il)-oxo-acético

5



10

15 A una disolución de éster metílico del ácido (6-benciloxi-1H-indol-3-il)-oxo-acético (3,0 g, 9,7 mmoles) en dimetilformamida anhídria (50 ml) a 0°C bajo nitrógeno se le añadió hidruro de sodio (0,600 g, 14,5 mmoles) en pequeñas porciones. Se dejó calentar la reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadió lentamente yoduro de n-propilo (1,9 ml, 20 mmoles) a la suspensión espesada. Se dejó calentar lentamente la reacción hasta la temperatura ambiente y se controló mediante CCF. Tras el consumo completo del material de partida, se extinguío la reacción con agua, después se diluyó con acetato de etilo y se separaron las dos fases. Se lavó la fase orgánica, se secó, se filtró y se concentró. Se purificó adicionalmente el éster etílico del ácido (6-benciloxi-1-propil-1H-indol-3-il)-oxo-acético bruto (0,840 g, 2,20 mmoles), rendimiento del 25%, usando cromatografía en columna de resolución rápida.

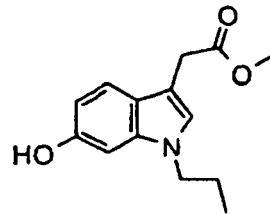
20

Etapa C

Éster metílico del ácido (6-hidroxi-1-propil-1H-indol-3-il)-acético

25

30



35

40 Se disolvió el compuesto de éster metílico del ácido (6-benciloxi-1-propil-1H-indol-3-il)-oxo-acético (0,810 g, 2,20 mmoles) en dioxano anhídrio (10 ml) y se añadió paladio al 10% sobre carbono (200 mg). Se purgó la mezcla y volvió a llenarse con nitrógeno varias veces y después se sustituyó por una atmósfera de hidrógeno. Se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo y se añadió una disolución saturada de hipofosfito de sodio (1 ml) durante una hora y después se calentó la mezcla a la temperatura de reflujo durante la noche. Tras consumirse completamente el material de partida, se dejó enfriar la reacción hasta la temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se usó Celite. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite y se separaron las dos fases. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró. Se purificó el residuo usando cromatografía en columna de resolución rápida proporcionando el compuesto del título.

45

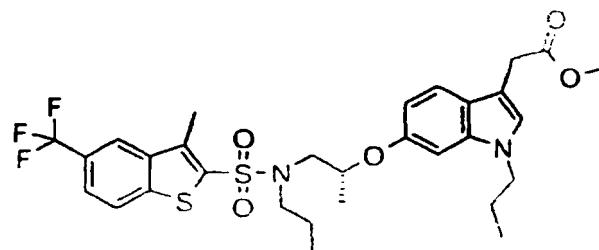
Etapa D

50

Éster metílico del ácido (R)-(6-{1-metil-2-[(3-metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etoxi}-1-propil-1H-indol-3-il)-acético

55

60



65

65 A una disolución enfriada de éster metílico del ácido (6-hidroxi-1-propil-1H-indol-3-il)-acético (112 mg, 0,45 mmoles) y (2-hidroxi-propil)-propil-amida del ácido (S)-3-metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico (150 mg, 0,37 mmoles) en tolueno (2 ml) a 0°C se le añadió tri-n-butilfosfina (0,11 ml, 0,45 mmoles) durante 1 minuto seguido

5 por la adición gota a gota de una disolución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (113 mg, 0,45 mmoles) en tolueno (1,5 ml) durante 5 minutos. Se agitó la suspensión a 0°C durante 15 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyó la mezcla con hexanos (4 ml), se filtró y se concentró el filtrado dando un aceite. La purificación mediante cromatografía en sílice usando hexanos:acetato de etilo S:1 proporcionó el compuesto del título como un aceite, 33 mg.

Etapa E

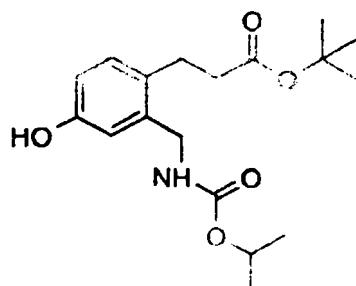
10 *Ácido (R)-(6-{1-metil-2-[(3-metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etoxi}-1-propil-1H-indol-3-il)-acético*

15 A una disolución de éster metílico del ácido (R)-(6-{1-metil-2-[(3-metil-5-trifluorometil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etoxi}-1-propil-1H-indol-3-il)-acético (33 mg, 0,052 mmoles) en metanol (2 ml) a temperatura ambiente se le añadió NaOH 5 N acuoso (0,5 ml, 2,5 mmoles) y se agitó la mezcla durante 18 horas. Se concentró la mezcla dando un residuo, que se disolvió en agua (10 ml) y acetato de etilo (15 ml) y después se ajustó la mezcla hasta pH 3 con HCl 5 N. Tras extraer la fase acuosa con acetato de etilo (10 ml), se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (15 ml) y salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron proporcionando aproximadamente 25 mg del compuesto del título como un aceite.

20 Ejemplo 396

Éster terc-butílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico

25



30

35

40 Se trató una suspensión espesada de éster terc-butílico del ácido 3-(2-aminometil-4-hidroxi-fenil)-propiónico (75,4 g, 0,3 moles) en CH_2Cl_2 (900 ml) a 1°C con trietilamina (60,7 g, 0,6 moles). Se añadió cloroformiato de isopropilo (300 ml, 0,3 moles, 1 M en tolueno) mientras se mantenía la temperatura inferior a 12°C. Se agitó la disolución resultante 16 h a temperatura ambiente. Tras 16 h, se añadió más cloroformiato de isopropilo (15 ml, 0,015 moles, 1,0 M en tolueno) y se agitó la reacción durante 1 h. Se lavó la mezcla de reacción con HCl 1 N (2 x 200 ml) y disolución saturada de NaHCO_3 (2 x 200 ml). Se secó (Na_2SO_4) la fase orgánica y se concentró. Se purificó el residuo mediante filtración a través de gel de sílice 62 de Merck (750 gramos, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ de 100/0 a 96/4) dando el compuesto del título (95,48 g, 94,3%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,20-1,24 (d, 6H), 1,40 (s, 9H), 2,46-2,52 (t, 2H), 2,81-2,86 (t, 2H), 4,29-4,32 (d, 2H), 4,86-4,97 (m, 1H), 5,19-5,28 (m, 1H), 6,67-6,72 (dd, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,97-7,00 (d, 1H). EM (ES $^-$) m/z 336,1 [M-H] $^-$.

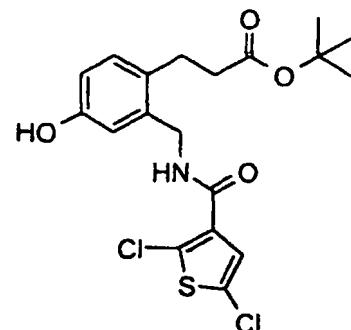
45 Ejemplo 397

50 *Éster terc-butílico del ácido 3-[(2,5-dicloro-tiofen-3-carbonil)-amino]-metil-4-hidroxi-fenil)-propiónico*

55

60

65

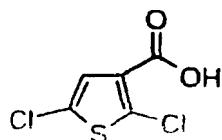


Etapa A

Ácido 2,5-dicloro-tiofen-3-carboxílico

5

10



Se trató una mezcla de 1-(2,5-dicloro-tiofen-3-il)-etanona (10 g, 51,26 mmoles) y NaOCl al 9,5% (150 ml, 230 mmoles, 4,5 eq., lejía comercial) con NaOH 5 N (1 ml, 5 mmoles, 0,1 eq.). Se agitó vigorosamente la mezcla y se calentó hasta 55°C. Se controló estrechamente la temperatura interna y se eliminó calor para controlar la reacción exotérmica. Tras 6 h a 61°C, el material de partida se había consumido completamente. Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se extinguió cuidadosamente con disolución ac. de NaHSO₃ al 20% (20 ml). A 0°C, se añadió HCl 6 M (12 ml) para ajustar el pH hasta 1,5. Se extrajo la mezcla con EtOAc (300 ml y 3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (200 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron hasta obtener un sólido blanco (8,8 g).

20

Etapa B

Éster terc-butílico del ácido 3-[(2,5-dicloro-tiofen-3-carbonil)-amino]-metil-4-hidroxi-fenil)-propiónico

25 Se enfrió una disolución del ácido 2,5-dicloro-tiofen-3-carboxílico (12,9 g, 65,5 mmoles) y 4-metilmorfolina (7,17 ml, 65,2 mmoles) en THF seco (400 ml) hasta -15°C. Se añadió cloroformiato de isobutilo (8,46 ml, 65,2 mmoles). Se agitó la mezcla durante 3 min y se añadió trietilamina (9,1 ml, 65 mmoles). Se añadió una disolución de éster terc-butílico del ácido 3-(2-aminometil-4-hidroxifenil)-propiónico (16,4 g, 65,3 mmoles) en DMF (130 ml) previamente enfriada hasta -15°C mediante una cánula durante 15 min. Tras agitar durante 1 h, la CCF indicó una reacción completa. 30 Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. Se retiraron los sólidos mediante filtración y se lavaron con THF (100 ml). Se diluyó el filtrado con Et₂O (500 ml) y se lavó con agua (250 ml) y después salmuera (150 ml). Se secó (Na₂SO₄) la fase orgánica y se concentró. Se purificó el aceite marrón bruto mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 2/1) y recristalización (tolueno) proporcionando el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (22,3 g, 79,6%). EM (ES⁺) m/z 430,1 [M+H]⁺.

35

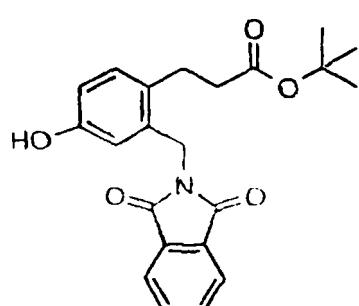
Ejemplo 398

Éster terc-butílico del ácido 3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoinol-2-ilmetil)-4-hidroxi-fenil]-propiónico

40

45

50

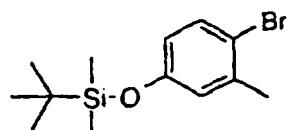


Etapa A

(4-Bromo-3-metil-fenoxy)-terc-butil-dimetil-silano

55

60

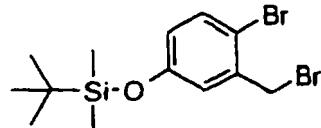


65 Se cargó un matraz de 12 l con 4-bromo-3-metilfenol (428 g, 2,29 moles), CH₂Cl₂ (7,5 l), trietilamina (480 ml, 3,45 moles) y cloruro de terc-butildimetilsililo (324 g, 2,15 moles). A la disolución se le añadió 4-dimetilaminopiridina (15,0 g, 0,123 moles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se lavó la reacción con cloruro de amonio saturado (2,2 l) y después agua DI (0,9 l). Se secó (Na₂SO₄) la fase orgánica, se filtró y se concentró hasta obtener un producto bruto (699 g). Se purificó este material mediante cromatografía en gel de sílice (heptano) dando el compuesto del título (637 g, 98,5%).

Etapa B

(4-Bromo-3-bromometil-fenoxi)-terc-butil-dimetil-silano

5



10

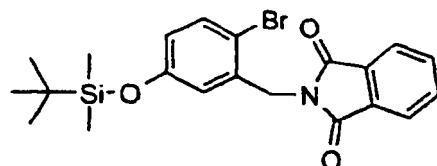
Se combinaron los compuestos de (4-bromo-3-metil-fenoxi)-terc-butil-dimetilsilano (255 g, 0,846 moles), dicloroetano (2,5 l), N-bromosuccinimida (165 g, 0,927 moles) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (19,0 g, 0,116 moles) en un matraz de 5 l. Se desgasificó la mezcla evacuando y purgando con N₂ (5x). Se calentó la mezcla de reacción hasta 47°C y se apagó el calentamiento. Se produjo una reacción exotérmica hasta 76°C. El análisis de CG mostró un 6,5% de material de partida sin reaccionar. Volvió a aplicarse calor y se mantuvo la reacción a refluo (83°C) durante 15 min. Tras enfriar hasta 8°C, se añadió heptano (1,0 l). Se agitó la suspensión espesada resultante a 4°C durante 30 min y se filtró. Se evaporó el filtrado hasta sequedad. Se trató el residuo con heptano (1 l), se puso en el congelador durante la noche y se filtró. Se concentró el filtrado hasta obtener el compuesto del título (326 g, 101%).

20

Etapa C

2-[2-Bromo-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-bencil]-isoindol-1,3-diona

25



30

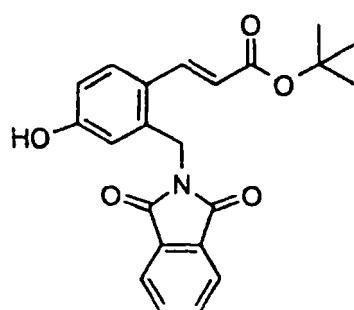
Se cargó un matraz de 12 l con (4-bromo-3-bromometil-fenoxi)-terc-butil-dimetil-silano (568 g 1,49 moles), DMF (3,1 L) y ftalimida de potasio (316 g 1,71 moles). Se produjo una reacción exotérmica hasta 34°C. Tras 40 min, se enfrió la mezcla de reacción hasta 18°C. Se añadieron éter (6,2 l) y agua DI (4,9 l) y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con disolución saturada de NaCl (2 l), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se recristalizó el residuo en heptano (1,5 l) dando el compuesto del título (454 g, 68%).

40

Etapa D

Éster terc-butílico del ácido 3-[2-(1,3-dioxo-13-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-4-hidroxi-fenil]-acrílico

45



50

55

Se cargó un matraz de 12 l con 2-[2-bromo-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-bencil]-isoindol-1,3-diona (461 g, 1,03 moles), propionitrilo (7 l), tri-ortho-tolil-fosfina (76,0 g, 0,250 moles) y diisopropil-etyl-amina (365 ml, 2,10 moles). Se desgasificó/purgó con N₂ la mezcla de reacción (3x) y se añadió acrilato de terc-butilo (465 ml, 3,17 moles). Tras desgasificar/purgar una vez, se añadió acetato de paladio (11) (28,0 g, 0,125 moles). Se desgasificó/purgó con N₂ la mezcla con agitación tres veces y se calentó hasta 95°C durante 20 h. Se filtró la mezcla a través de una pasta de Hyflo, se lavó con acetonitrilo y se concentró hasta obtener un aceite marrón (841 g). Se disolvió el residuo en THF (3,5 l) y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF, 650 ml, 0,65 moles, 1 M en THF). Tras 1 h, se añadió más TBAF (95 ml). Se hizo rotar la mezcla en el evaporador rotativo durante 10 min y se concentró hasta obtener un producto bruto (987 g). Se purificó este material mediante cromatografía en gel de sílice (tolueno/acetato de etilo, de 100/0 a 75/25) dando el compuesto del título (340 g, 86,8%).

Etapa E

Éster terc-butílico del ácido 3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-4-hidroxi-fenil]-propiónico

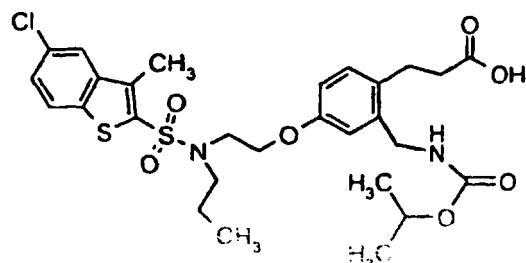
5 Se cargó un autoclave de 3,78 l (1 galón) con éster terc-butílico del ácido 3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-4-hidroxi-fenil]-acrílico (196 g, 0,517 moles), acetato de etilo (2,6 l) y paladio al 5% sobre carbono (75 g). Se mantuvo el autoclave a 25°C bajo 413685 Pa (60 psi) de hidrógeno durante 21 h. Se aumentó la temperatura de la reacción hasta 40°C y se aumentó la presión hasta 517106 Pa (75 psi) durante 5 h. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Hyflo y se concentró hasta obtener el compuesto del título (186 g, 94,4%). EM (ESI) m/z 380,2 (M-H)⁻.

10

Ejemplo 399

Ácido 3-[4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico

20



25

30

Se calentó una mezcla de éster terc-butílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico (34 mg, 0,10 mmoles) (véase el ejemplo 396), éster 2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etílico del ácido toluen-4-sulfónico (55 mg, 0,110 mmoles) y carbonato de potasio (100 mg, 0,725 mmoles, 100 de malla) en DMF (1 ml) hasta 65°C durante 18 h. Se extingució la mezcla con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Se secó (Na₂SO₄) la fase orgánica y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 20-40%/Hex). Se disolvió el éster en CH₂Cl₂ (1 ml), se trató con TFA (0,3 ml) y agua (0,05 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la disolución dando el compuesto del título. EM (ESI) m/z 611,2 (M+H)⁺.

40

Se prepararon los siguientes ejemplos 400 a 404 según el procedimiento descrito anteriormente en el ejemplo 399 usando una parte principal apropiada según lo descrito en los ejemplos 396 a 398.

Ejemplo 400

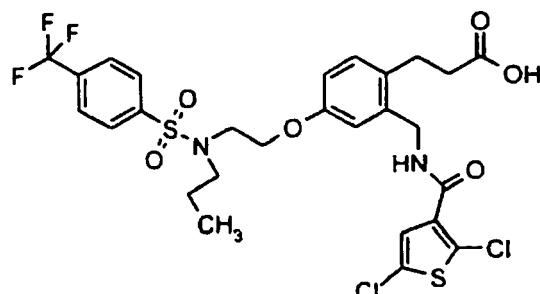
45

Ácido 3-(2-[(2,5-dicloro-tiofen-3-carbonil)-amino]-metil)-4-{2-[propil-(4-trifluorometil-bencensulfonil)-amino]-etoxi}-fenil)-propiónico

50

55

60



65 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,78 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,51-1,56 (m, 2H), 2,60 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,13 (t aparente, J = 7,6 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,52 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 6,60 (dd, J = 2,6, 8,1 Hz, 1H), 6,70-6,74 (m, 1H), 6,73 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 2H).

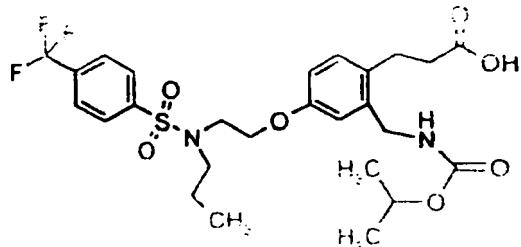
ES 2 297 382 T3

Ejemplo 401

Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-{2-[propil-(4-trifluorometil-bencensulfonil)-amino]-etoxil-fenil)-propiónico

5

10



15

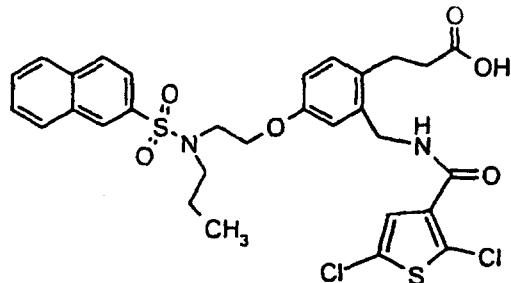
EM (ESI) m/z 575,3 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 402

Ácido 3-(2-{[(2,5-dicloro-tiofen-3-carbonil)-amino]-metil}-4-{[naftalen-2-sulfonil]-propil-amino]-etoxi}-fenil)-propiónico

25

30



35

EM (ESI) m/z 649,1 (M+H)⁺.

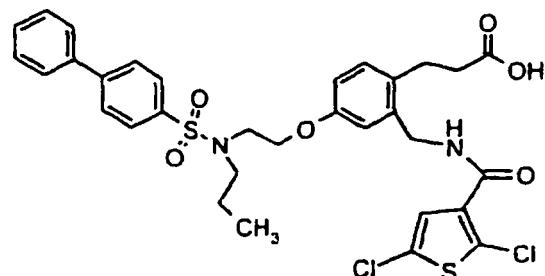
40

Ejemplo 403

Ácido 3-(4-{2-[bifenil-4-sulfonil]-propil-amino]-etoxi}-2-{[(2,5-dicloro-tiofen-3-carbonil)-amino]-metil}-fenil)-propiónico

50

55



EM (ESI) m/z 675,2 (M+H)⁺.

60

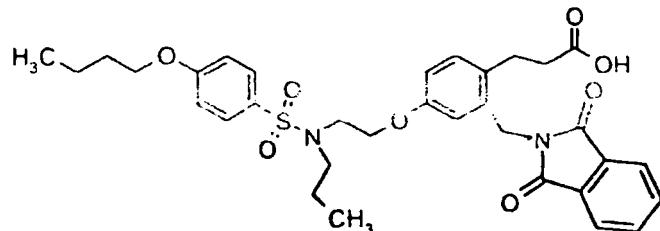
65

Ejemplo 404

Ácido 3-[4-{2-[(4-butoxi-bencensulfonil)-propil-amino]-etoxi}-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-fenil]-propiónico

5

10



15

EM (ESI) m/z 623,2 ($M+H$)⁺.

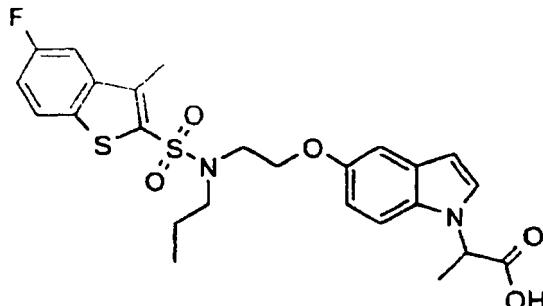
20 Ejemplo 405

Ácido 2-(5-{2-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etoxi}-indol-1-il)-propiónico

25

30

35

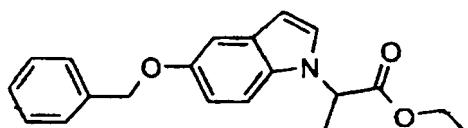


40 Etapa A

Éster etílico del ácido 2-(5-benciloxi-indol-1-il)-propiónico

45

50



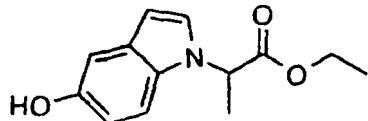
Se añadió en porciones NaH (suspensión al 60% p/p en aceite mineral, 5,37 g, 134 mmoles) a una disolución enfriada (0°C) de 5-benciloxi-indol (25,0 g, 112 mmoles) en DMF (125 ml). Se agitó la mezcla a 0°C bajo N₂ durante 30 min. y después se calentó hasta la temperatura ambiente. Se añadió 2-bromo-propionato de etilo (16,5 ml, 20,0 g, 123 mmoles, reacción exotérmica hasta 50°C) y se calentó la mezcla hasta 70°C durante la noche. Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadieron NaH (2,5 g, 62,5 mmoles) y DMF (90 ml). Se calentó la mezcla hasta la temperatura ambiente durante 30 min. y se añadió 2-bromo-propionato de etilo (8 ml, 11,2 g, 60 mmoles). Se calentó la mezcla hasta 70°C durante la noche, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (300 ml). Se lavaron las fases orgánicas dos veces con HCl 1,00 N (200 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice (800 g) eluyendo con hexanos:EtOAc 92:8 proporcionando 10,2 g (28%) del compuesto del título como un aceite rosa. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,25 (t, 3H), 1,83 (d, 3H), 4,20 (q, 2H), 5,09 (q, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,52 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,33-7,46 (m, 3H), 7,51 (dd, 2H); EM [ESI] 324 ($M+H$).

65

Etapa B

Éster etílico del ácido 2-(5-hidroxi-indol-1-il)-propiónico

5



10

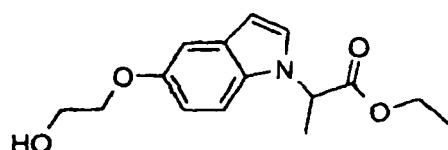
A una disolución de éster etílico del ácido 2-(5-benciloxi-indol-1-il)-propiónico (7,0 g, 21 mmoles) en EtOH (90 ml) se le añadió Pd al 5%/C (875 mg). Se agitó la mezcla resultante durante 6 h a temperatura ambiente bajo H₂ (413685 Pa - 60 psi), que después se filtró y se concentró proporcionando 4,0 g (87%) del compuesto del título como un aceite tostado. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,12 (t, 3H), 1,71 (d, 3H), 4,08 (q, 2H), 4,97 (q, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,16 (d, 1H); EM [ES] 234 (M+H).

15

Etapa C

Éster etílico del ácido 2-[5-(2-hidroxi-etoxy)-indol-1-il]-propiónico

20



25

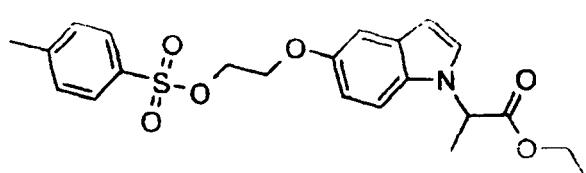
Se calentó una mezcla de éster etílico del ácido 2-(5-hidroxi-indol-1-il)-propiónico (3,75 g, 16,1 mmoles), carbonato de etileno (7,08 g, 80,4 mmoles), DABCO (270 mg, 2,41 mmoles), Na₂SO₄ (2 g, 14 mmoles) y terc-butanol (30 ml) hasta reflujo durante 45 min y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla a vacío y se diluyó con HCl 1,00 N y agua, que después se extrajo en acetato de etilo, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el material resultante sobre gel de sílice (600 g) eluyendo con hexanos:EtOAc 80:20 proporcionando 3,16 g (71%) del compuesto del título como un aceite amarillo. EM [ES] 278 (M+H).

30

Etapa D

Éster etílico del ácido 2-[5-[2-(toluen-4-sulfoniloxi)-etoxy]-indol-1-il]-propiónico

35



40

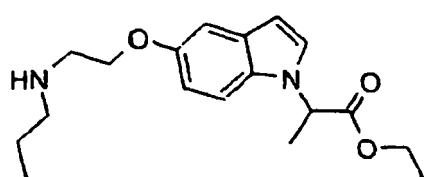
Se utilizó el procedimiento convencional (1), que se describió en el ejemplo 261 con éster etílico del ácido 2-[5-(2-hidroxi-etoxy)-indol-1-il]-propiónico proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,23 (t, 3H), 1,83 (d, 3H), 2,48 (s, 3H), 4,19 (m, 4H), 4,42 (t, 2H), 5,08 (q, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,86 (d, 2H); EM [ES] 432 (M+H).

45

Etapa E

Éster etílico del ácido 2-[5-(2-propilamino-etoxy)-indol-1-il]-propiónico

50



55

Se utilizó el procedimiento convencional (J) que se describió en el ejemplo 262 con éster etílico del ácido 2-[5-[2-(toluen-4-sulfoniloxi)-etoxy]-indol-1-il]-propiónico proporcionando el compuesto del título como un aceite tostado. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 0,88 (t, 3H), 1,14 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,73 (d, 3H), 2,20 (s a, 1H), 2,61 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 4,07 (m, 4H), 5,00 (q, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,16 (m, 2H); EM [ES] 319 (M+H).

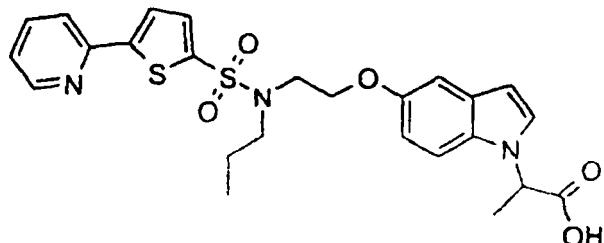
Etapa F

Ácido 2-(5-{2-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etoxi}-indol-1-il)-propiónico

5 Se utilizó el procedimiento convencional (A) que se describió en el ejemplo 253 con éster etílico del ácido 2-[5-(2-propilamino-etoxi)-indol-1-il]-propiónico y cloruro de 5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo para preparar el compuesto del título. RMN de ^1H ; EM [ES] 519 (M+H), 517 (M-H).

10 Se prepararon los siguientes ejemplos 406 y 407 según el procedimiento descrito anteriormente en el ejemplo 405 usando los cloruros de sulfonilo apropiados.

Ejemplo 406

15 *Ácido 2-(5-{2-(propil-(5-piridin-2-il-tiofen-2-sulfonil)-amino)-etoxi}-indol-1-il)-propiónico*

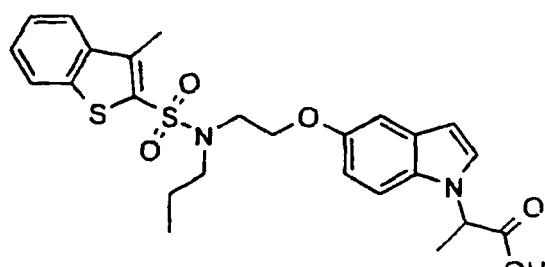
RMN de ^1H : EM [ES] 514 (M+H), 512 (M-H).

30

Ejemplo 407

Ácido 2-(5-{2-[(3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etoxi}-indol-1-il)-propiónico

35



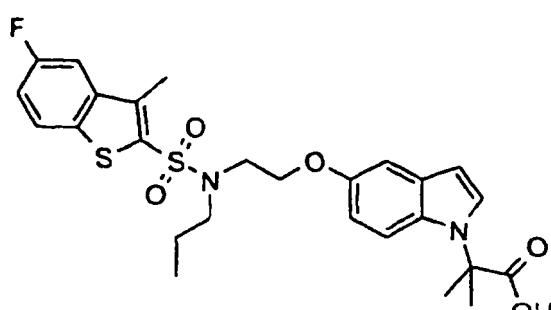
RMN de ^1H : EM [ES] 501 (M+H), 499 (M-H).

50

Ejemplo 408

Ácido 2-(5-{2-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etoxi}-indol-1-il)-2-metil-propiónico

55

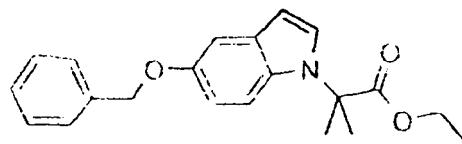


Etapa A

Éster etílico del ácido 2-(5-benciloxi-indol-1-il)-2-metil-propiónico

5

10



Se añadió lentamente LDA (2 M en THF, 18,9 ml, 37,9 mmoles) (reacción exotérmica) a una disolución enfriada (-78°C) de éster etílico del ácido 2-(5-benciloxi-indol-1-il)-propiónico (10,2 g, 31,5 mmoles) en THF (90 ml) bajo N₂. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min bajo N₂ a -78°C y se añadió CH₃I (3,93 ml, 8,95 g, 63,1 mmoles). Se calentó la mezcla hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con H₂O y se extrajo en EtOAc, que después se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el material mediante cromatografía en gel de sílice (300 g) eluyendo con hexanos/EtOAc 90:10 proporcionando 7,28 g (68%) del compuesto del título como un aceite amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,03 (t, 3H), 1,79 (s, 6H), 4,07 (q, 2H), 5,02 (s, 2H), 6,38 (d, 1H), 6,81 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,22-7,35 (m, 3H), 7,40 (d, 2H); EM [ES] 338 (M+H).

15

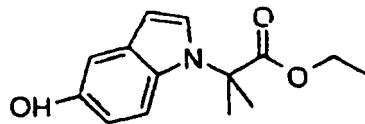
20

Etapa B

Éster etílico del ácido 2-(5-hidroxi-indol-1-il)-2-metil-propiónico

25

30



Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 405, etapa B con éster etílico del ácido 2-(5-benciloxi-indol-1-il)-2-metil-propiónico proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,04 (t, 3H), 1,78 (s, 6H), 4,07 (q, 2H), 4,69 (s a, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,19 (s, 1H); EM [ES] 248 (M+H).

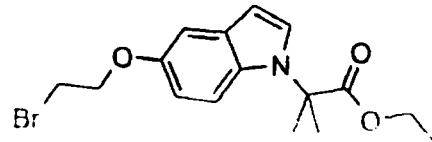
35

Etapa C

Éster etílico del ácido 2-[5-(2-bromo-etoxy)-indol-1-il]-2-metil-propiónico

40

45



Se utilizó el procedimiento convencional (H) que se describió en el ejemplo 260 con éster etílico del ácido 2-(5-hidroxi-indol-1-il)-2-metilpropiónico para preparar el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,14 (t, 3H), 1,89 (s, 1H), 3,78 (t, 2H), 4,18 (q, 2H), 4,46 (t, 2H); 6,46 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,30 (s, 1H); EM [ES] 354, 356 (M+H).

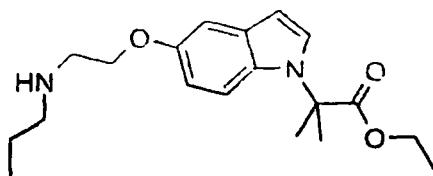
50

Etapa D

55

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[5-(2-propilamino-etoxy)-indol-1-il]-propiónico

60



Se utilizó el procedimiento convencional (J) que se describió en el ejemplo 262 con éster etílico del ácido 2-[5-(2-bromo-etoxy)-indol-1-il]-2-metil-propiónico para preparar el compuesto del título como un aceite amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 0,87 (1, 3H), 1,03 (t, 3H), 1,52 (m, 2H), 1,80 (s, 6H), 2,16 (s a, 1H), 2,64 (t, 2H), 2,98 (t, 2H), 4,06 (m, 4H), 6,36 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,18 (d, 1H); EM [ES] 333 (M+H).

Etapa E

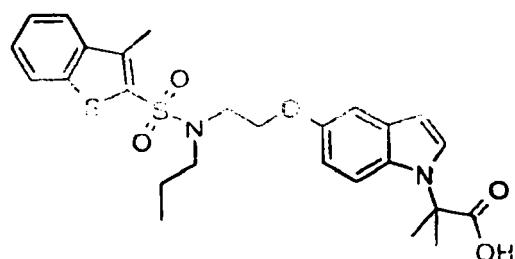
Ácido 2-(5-{2-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etoxi}-indol-1-il)-2-metil-propiónico

5 Se utilizó el procedimiento convencional (A) que se describió en el ejemplo 253 con éster etílico del ácido 2-metil-2-[5-(2-propilaminoetoxi)-indol-1-il]-propiónico y cloruro de 5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo para preparar el compuesto del título. RMN de ^1H : EM [ES] 533 (M+H), 531 (M-H).

10 Se prepararon los siguientes ejemplos 409 a 411 según el procedimiento descrito anteriormente en el ejemplo 408.

Ejemplo 409

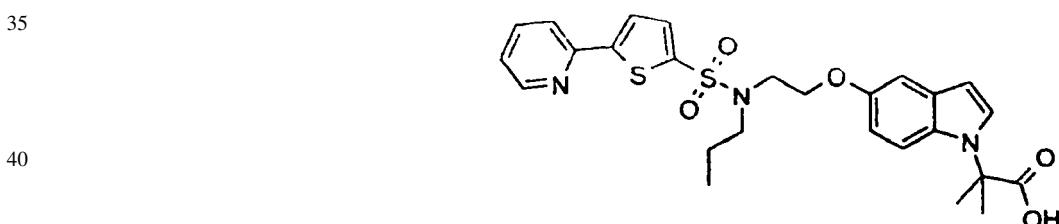
Ácido 2-metil-2-(5-{2-[(3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etoxi}-indol-1-il)-propiónico



RMN de ^1H ; EM [ES] 515 (M+H), 513 (M-H).

Ejemplo 410

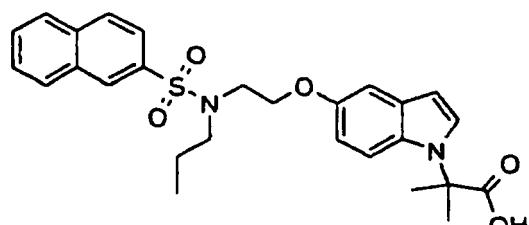
Ácido 2-metil-2-(5-{2-[propil-(5-piridin-2-il-tiofen-2-sulfonil)-amino]-etoxi}-indol-1-il)-propiónico



45 RMN de ^1H ; EM [ES] 528 (M+H), 526 (M-H).

Ejemplo 411

50 *Ácido 2-metil-2-(5-{2-[(naftalen-2-sulfonil)-propil-amino]-etoxi}-indol-1-il)-propiónico*



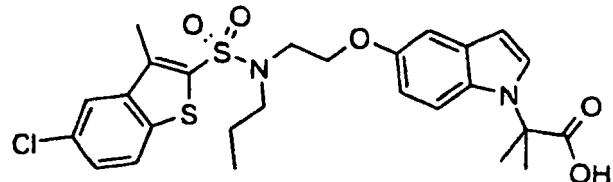
65 RMN de ^1H ; EM [ES] 495 (M+H), 493 (M-H).

Ejemplo 412

Ácido 2-(5-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-etoxi}-indol-1-il)-2-metil-propiónico

5

10



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 74, etapa C usando éster etílico del ácido 2-(5-hidroxi-indol-1-il)-2-metil-propiónico proporcionando el compuesto como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 0,85 (t, 3H), 1,63 (m, 2H), 1,84 (s, 6H), 2,60 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,61 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 6,33 (d, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,66 (m, 2H); EM [ES] 549 (M+H), 547 (M-H).

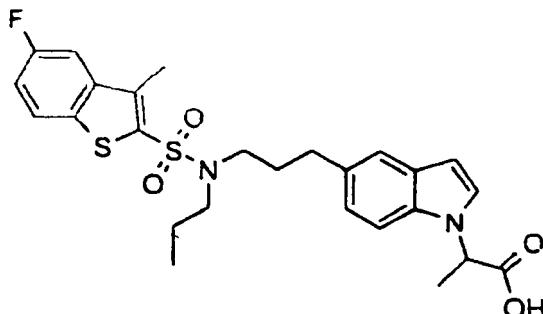
20 Ejemplo 413

Ácido 2-(5-{3-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-propil}-indol-1-il)-propiónico

25

30

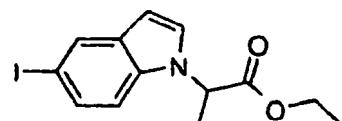
35



Etapa A

40 Éster etílico del ácido 2-(5-yodo-indol-1-il)-propiónico

45

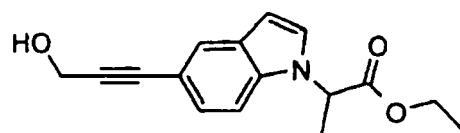


Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 387, etapa A usando 5-yodoindol para preparar el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,23 (1, 3H), 1,84 (d, 3H), 4,19 (q, 2H), 5,10 (q, 1H), 6,52 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H); EM [ES] 344 (M+H).

Etapa B

55 Éster etílico del ácido 2-[5-(3-hidroxi-prop-1-il)-indol-1-il]-propiónico

60



65 Se añadió lentamente alcohol propargílico (6,11 ml, 5,88 g, 105 mmoles) en DMF (10 ml) a una mezcla de éster etílico del ácido 2-(5-yodo-indol-1-il)-propiónico (6,00 g, 17,5 mmoles), Et_3N (9,75 ml, 7,08 g, 70,0 mmoles) y Pd (PPh_3)₂ Cl_2 (614 mg, 0,87 mmoles) en DMF (35 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente bajo N_2 durante 40 h y se concentró a vacío, que después se diluyó con HCl 1,0 N y se extrajo en acetato de etilo. Se secó (MgSO_4) el material, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto sobre gel de sílice (500 g) eluyendo con hexanos:EtOAc

ES 2 297 382 T3

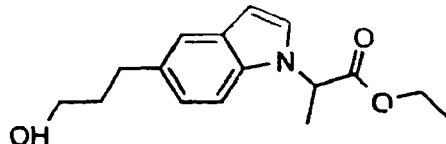
75:25 proporcionando 620 mg (13%) del compuesto del título como un aceite marrón. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,23 (t, 3H), 1,84 (d, 3H), 4,20 (q, 2H), 4,55 (d, 2H), 5,14 (q, 1H), 6,57 (d, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,77 (s, 1H); EM [ES] 272 ($\text{M}+\text{H}$).

5

Etapa C

Éster etílico del ácido 2-[5-(3-hidroxi-propil)-indol-1-il]-propiónico

10



15

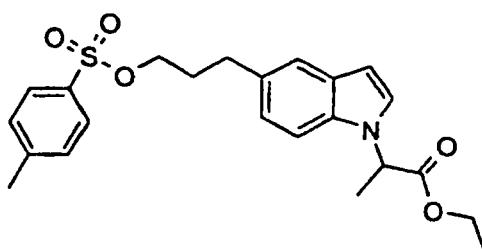
Se añadió paladio sobre carbono (Pd al 10%/C) (50 mg) a una disolución de éster etílico del ácido 2-[5-(3-hidroxi-propil)-indol-1-il]-propiónico (1,16 g, 4,26 mmoles) en EtOH (30 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche bajo un globo de H_2 . Se filtró la mezcla y se concentró proporcionando 940 mg (80%) del compuesto del título como un aceite marrón. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,14 (t, 3H), 1,73 (d, 3H), 1,86 (m, 2H), 2,73 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 4,10 (q, 2H), 5,02 (q, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,37 (d, 1H); EM [ES] 276 ($\text{M}+\text{H}$).

25

Etapa D

Éster etílico del ácido 2-[5-(3-(toluen-4-sulfoniloxi)-propil)-indol-1-il]-propiónico

30



35

40

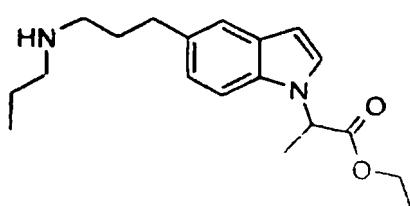
Se utilizó el procedimiento convencional (I) que se describió en el ejemplo 261 con éster etílico del ácido 2-[5-(3-hidroxi-propil)-indol-1-il]-propiónico proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,23 (t, 3H), 1,81 (d, 3H), 2,01 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,75 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 4,18 (q, 2H), 5,10 (q, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,82 (d, 2H); EM [ES] 430 ($\text{M}+\text{H}$).

45

Etapa E

Éster etílico del ácido 2-[5-(3-propilamino-propil)-indol-1-il]-propiónico

50



55

60

Se utilizó el procedimiento convencional (J) descrito en el ejemplo 262 con éster etílico del ácido 2-[5-(3-(toluen-4-sulfoniloxi)-propil)-indol-1-il]-propiónico proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 0,80 (t, 3H), 1,14 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,72 (d, 3H), 1,87 (m, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,65 (m, 4H), 3,10 (s a, 1H), 4,08 (q, 2H), 5,02 (q, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,67 (d, 1H); EM [ES] 317 ($\text{M}+\text{H}$).

65

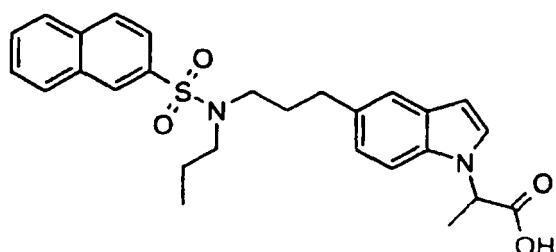
Etapa F

Ácido 2-(5-{3-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-propil}-indol-1-il)-propiónico

5 Se utilizó el procedimiento convencional (A) que se describió en el ejemplo 253 con éster etílico del ácido 2-[5-(3-propilamino-propil)-indol-1-il]-propiónico y cloruro de 5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo para preparar el compuesto del título. RMN de ^1H ; EM [ES] 517 (M+H), 515 (M-H).

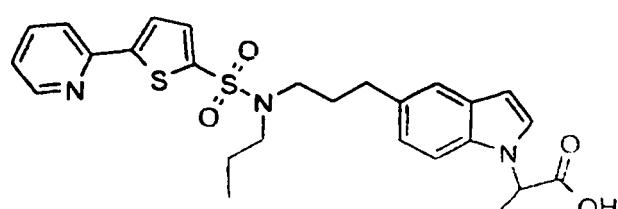
10 Se prepararon los siguientes ejemplos 414 a 417 según el procedimiento descrito anteriormente en el ejemplo 413.

Ejemplo 414

Ácido 2-(5-{3-[(naftalen-2-sulfonil)-propil-amino]-propil}-indol-1-il)-propiónico

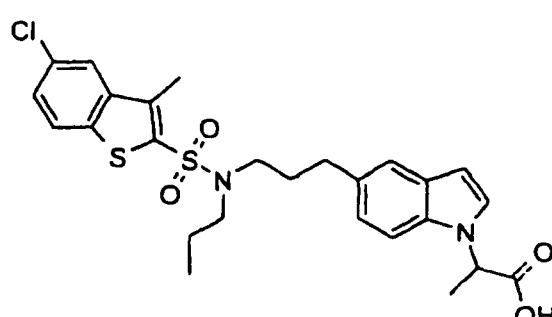
RMN de ^1H ; EM [ES] 479 (M+H), 477 (M-H).

Ejemplo 415

Ácido 2-(5-{3-[propil-(5-piridin-2-il-tiofen-2-sulfonil)-amino]-propil}-indol-1-il)-propiónico

45 RMN de ^1H ; EM [ES] 512 (M+H), 510 (M-H).

Ejemplo 416

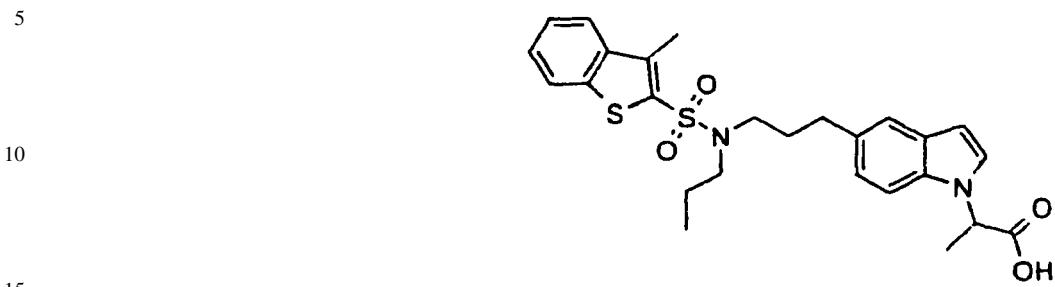
50 *Ácido 2-(5-{3-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-propil}-indol-1-il)-propiónico*

65 RMN de ^1H ; EM [ES] 533 (M+H), 531 (M-H).

ES 2 297 382 T3

Ejemplo 417

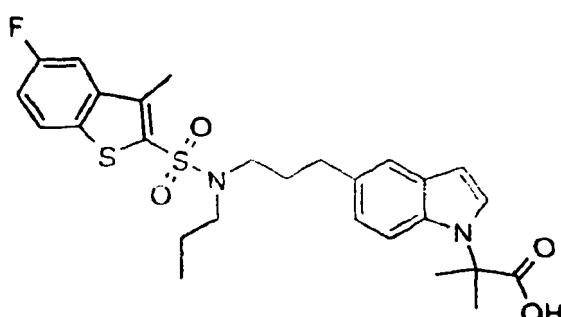
Ácido 2-(5-{3-[{(3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-propil}-indol-1-il)-propiónico



RMN de ^1H . EM [ES] 499 ($\text{M}+\text{H}$), 497 ($\text{M}-\text{H}$).

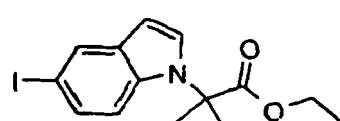
Ejemplo 418

Ácido 2-(5-{3-[{(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-propil}-indol-1-il)-2-metil-propiónico



Etapa A

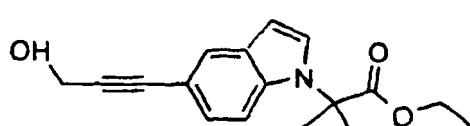
Éster etílico del ácido 2-(5-yodo-indol-1-il)-2-metil-propiónico



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 390, etapa A utilizando éster etílico del ácido 2-(5-yodo-indol-1-il)-propiónico proporcionando el compuesto como un aceite amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,14 (t, 3H), 1,90 (s, 6H), 4,18 (q, 2H), 6,47 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H); EM [ES] 358 ($\text{M}+\text{H}$).

Etapa B

Éster etílico del ácido 2-[5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-indol-1-il]-2-metil-propiónico



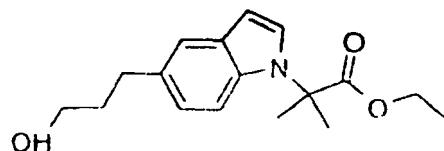
Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 395, etapa B usando éster etílico del ácido 2-(5-yodo-indol-1-il)-2-metil-propiónico proporcionando el compuesto del título como un sólido marrón. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,01 (t, 3H), 1,82 (s, 6H), 4,08 (q, 2H), 4,46 (d, 2H), 6,44 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,67 (s, 1H); EM [ES] 286 ($\text{M}+\text{H}$).

Etapa C

Éster etílico del ácido 2-[5-(3-hidroxi-propil)-indol-1-il]-2-metil-propiónico

5

10



15

Se preparó el compuesto del título mediante usando éster etílico del ácido 2-[5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-indol-1-il]-2-metil-propiónico proporcionando el compuesto del título como un aceite marrón. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,14 (t, 3H), 1,90 (s, 6H), 1,96 (m, 2H), 2,82 (t, 2H), 3,72 (t, 2H), 4,18 (q, 2H), 6,48 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,46 d, 1H); EM [ES] 290 ($\text{M}+\text{H}$).

15

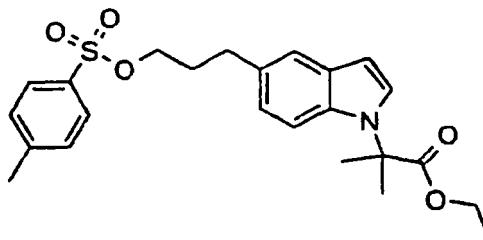
Etapa D

20

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[5-(3-(toluen-4-sulfoniloxi)-propil]-indol-1-il]-propiónico

25

30



35

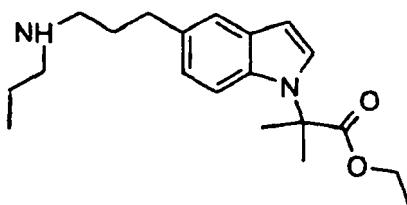
Se utilizó el procedimiento convencional (1) que se describió en el ejemplo 261 con éster etílico del ácido 2-[5-(3-hidroxi-propil)-indol-1-il]-2-metil-propiónico proporcionando el compuesto del título como un aceite marrón. EM [ES] 444 ($\text{M}+\text{H}$).

Etapa E

40

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[5-(3-propilamino-propil)-indol-1-il]-propiónico

45



50

Se utilizó el procedimiento convencional (J) descrito en el ejemplo 262 con éster etílico del ácido 2-metil-2-[5-(3-(toluen-4-sulfoniloxi)-propil)-indol-1-il]-propiónico proporcionando el compuesto del título como un aceite marrón. EM [ES] 331 ($\text{M}+\text{H}$).

55

Etapa F

Ácido 2-(5-{3-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-propil}-indol-1-il)-2-metil-propiónico

60

Se utilizó el procedimiento convencional (A) que se describió en el ejemplo 253 con éster etílico del ácido 2-metil-2-[5-(3-propilamino-propil)-indol-1-il]-propiónico y cloruro de 5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilo para preparar el compuesto del título. RMN de ^1H , EM [ES] 531 ($\text{M}+\text{H}$). 529 ($\text{M}-\text{H}$).

Se prepararon los siguientes ejemplos 419 y 420 según el procedimiento descrito anteriormente en el ejemplo 418.

65

ES 2 297 382 T3

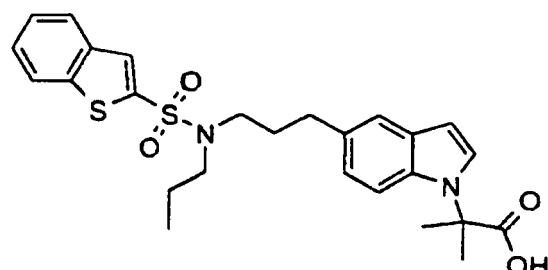
Ejemplo 419

Ácido 2-(5-{3-[(benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-propil}-indol-1-il)-2-metil-propiónico

5

10

15



RMN de ^1H ; EM [ES] 499 (M+H), 497 (M-H).

20

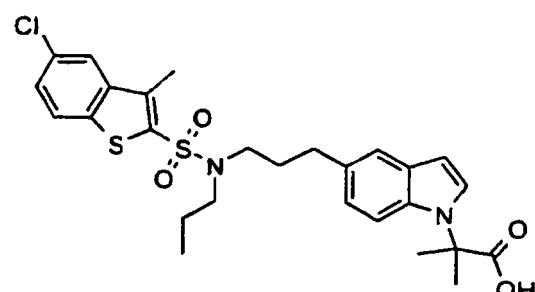
Ejemplo 420

Ácido 2-(5-{3-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-propil-amino]-propil}-indol-1-il)-2-metil-propiónico

25

30

35



RMN de ^1H ; EM [ES] 547 (M+H), 545 (M-H).

40

45

50

55

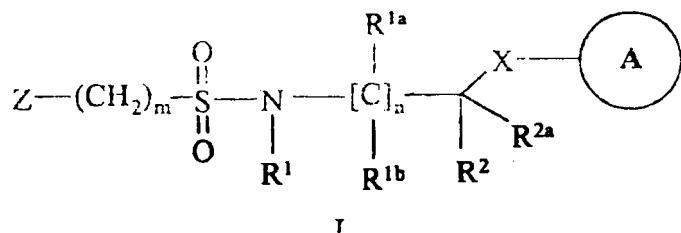
60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una fórmula estructural I,

5



15

y sales, solvatos, hidratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

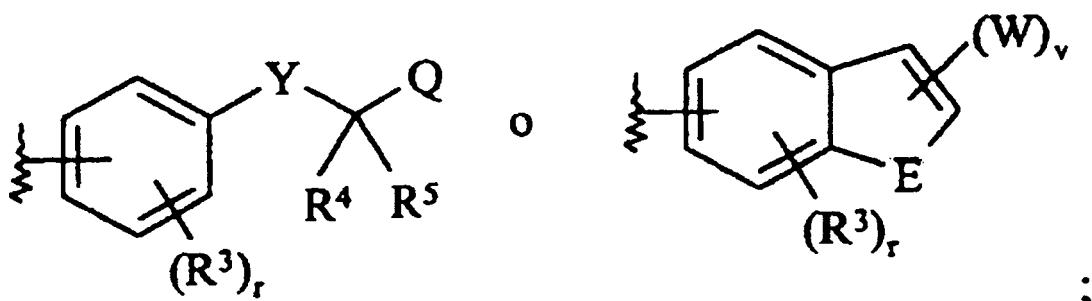
20



25

es:

35

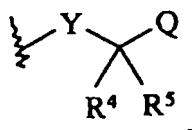


40

E es: O, S o NR¹⁴;

45

W es:



50

hidrógeno, alquilo C₁-C₆, (CH₂)_{n'}-cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo o acilo;Q es: -C(O)OR⁶ o R^{6A};

55

X es: un enlace, C, O, S o S[O]_p;

Y es: un enlace, S, C u O;

Z es:

60

a) grupo alifático,

b) arilo,

65

c) un heteroarilo de 5 a 10 miembros, conteniendo el heteroarilo al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S,

d) bi-arilo, estando definido el biarilo como arilo sustituido con otro arilo o arilo sustituido con heteroarilo,

ES 2 297 382 T3

e) bi-heteroarilo, estando definido el bi-heteroarilo como heteroarilo sustituido con otro heteroarilo o heteroarilo sustituido con arilo, y

f) heterociclico;

5 estando el grupo alifático, arilo, heteroarilo, bi-ariilo, bi-heteroarilo y heterociclico opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de R¹⁵;

10 m y n' son cada uno independientemente: 0, 1, 2, 3 ó 4;

15 n es: 0, 1, 2 ó 3;

p es: 1 ó 2;

15 r es: 1, 2, 3 ó 4;

v es: 1 ó 2;

20 R¹ es: hidrógeno, en el que cuando Z es fenilo o naftilo y R² es H, R¹ no es H,

haloalquilo,

alquilo C₁-C₆,

25 (alquil C₁-C₆)-alcoxilo C₁-C₆,

(alquil C₁-C₆)-arilo,

30 alquenilo C₂-C₆,

alquinilo C₂-C₆,

(CH₂)_{n'}-cicloalquilo C₃-C₆,

35 alcoxilo C₁-C₆,

arilo, o

40 siendo R¹ y R² juntos un anillo heterociclico de 5 a 8 miembros, y

45 estando el alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y alcoxilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de R¹⁵;

R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente:

45 hidrógeno,

alquilo C₁-C₆, o

50 siendo R¹ y R^{1a}, R¹ y R^{1b}, R² y R^{1a}, R² y R^{1b} o R^{1a} y R^{1b} juntos un anillo carbociclico o heterociclico de 3 a 6 miembros en el que al menos uno de R^{1a} y R^{1b} no es hidrógeno;

R² es: hidrógeno,

55 haloalquilo,

alquilo C₁-C₆,

(alquil C₁-C₆)-alcoxilo C₁-C₆,

60 (alquil C₁-C₆)-arilo,

alquenilo C₂-C₆,

65 alquinilo C₂-C₆,

(CH₂)_{n'}-cicloalquilo C₃-C₆,

- alcoxilo C₁-C₆,
arilo, o
5 siendo R¹ y R² juntos un anillo heterociclico de 5 a 8 miembros, y
estando el alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y alcoxilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de R¹⁵;
- 10 R^{2a}, es: hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆ y siendo R² y R^{2a} juntos un anillo de 3 a 8 miembros; y estando el alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de R¹⁵;
- R³ es: ciano,
15 haloalquilo,
alquilo C₁-C₆,
(CH₂)_{n'}-cicloalquilo C₃-C₆,
20 (alquil C₁-C₄)-heterociclico, estando el heterociclico opcionalmente sustituido con oxo,
(alquil C₁-C₄)-NR⁷C(O)_pR⁹, y
25 estando el alquilo, cicloalquilo y heterociclico opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de R¹⁵;
- R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente:
30 hidrógeno,
halógeno,
alquilo C₁-C₆,
35 alcoxilo C₁-C₆;
ariloxilo;
40 N(R⁸)₂, SR⁸ o
siendo R⁴ y R⁵ juntos un anillo de 3 a 8 miembros;
R⁶ es: hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o aminoalquilo;
45 R^{6A} es: carboxamida, alquilnitrilo C₁-C₃, sulfonamida, acilsulfonamida o tetrazol;
R⁷ es: hidrógeno o alquilo C₁-C₆;
50 R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente:
hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo o heterociclico, y
estando el arilo, heteroarilo y heterociclico opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados
55 del grupo constituido por hidrógeno, nitro, ciano, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, haloalquinoxilo, ariloxilo, oxo,
alquilo C₁-C₆ y alcoxilo C₁-C₆;
R¹⁴ es: hidrógeno, arilo, alquilo C₁-C₆ o (alquil C₁-C₆)-COOR⁶, y
estando el arilo y alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de
60 R¹⁵; y
R¹⁵ es: hidrógeno, nitro, ciano, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, haloalquinoxilo, ariloxilo, oxo, alquilo C₁-C₆,
alcoxilo C₁-C₆, (CH₂)_{n'}-cicloalquilo C₃-C₆, N(R⁸)₂, NR⁸S(O)₂R⁹, NR⁸C(O)_pR⁹, C(O)_nR⁸R⁹, C(O)_pR⁸, SR⁸, S(O)_pR⁸ o
S(O)₂NR⁸R⁹.
65 2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que X e Y son respectivamente S y O; S y C; o C y O.

ES 2 297 382 T3

3. El compuesto según la reivindicación 2, en el que Z es alquilo C₁-C₆, arilo o heteroarilo.

4. El compuesto según la reivindicación 3, en el que Z es fenilo, naftilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,4-benzodioxano, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo o 2,3-dihidrobenzofuranilo.

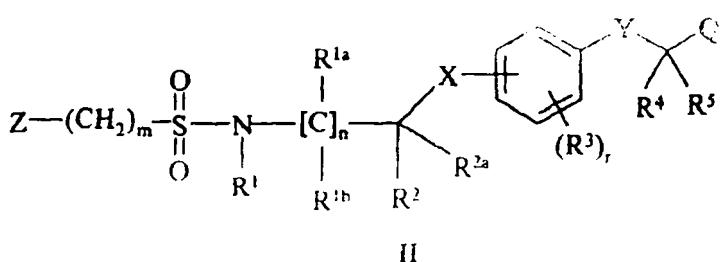
5. El compuesto según la reivindicación 4, en el que R¹ es alquilo C₃-C₆ o (CH₂)_{n'}-cicloalquilo C₃-C₆; R² y R³ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₃; y r es 1.

10 6. El compuesto según la reivindicación 5, en el que X está en posición para con respecto a Y; y R³ está en posición orto con respecto a Y.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene una fórmula estructural II,

15

20



25

y sales, solvatos, hidratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

Q es: -C(O)OR⁶ o R^{6A};

30

X es: un enlace, C, O, S o S[O]_p;

Y es: un enlace, S, C u O;

35

Z es:

40

a) grupo alifático,

b) arilo,

45

c) un heteroarilo de 5 a 10 miembros, conteniendo el heteroarilo al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S,

50

d) bi-arilo, estando definido el biarilo como arilo sustituido con otro arilo o arilo sustituido con heteroarilo,

55

e) bi-heteroarilo, estando definido el bi-heteroarilo como heteroarilo sustituido con otro heteroarilo o heteroarilo sustituido con arilo, y

60

f) heterociclico;

50

estando el grupo alifático, arilo, heteroarilo, bi-arilo, bi-heteroarilo y heterociclico opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de R¹⁵;

m y n' son cada uno independientemente: 0, 1, 2, 3 ó 4;

55

n es: 0, 1, 2 ó 3;

60

p es: 1 ó 2;

r es: 1, 2, 3 ó 4;

65

R¹ es: arilo,

haloalquilo,

alquilo C₁-C₆,

(alquil C₁-C₆)-alcoxilo C₁-C₆,

(alquil C₁-C₆)-arilo,
 alquenilo C₂-C₆,
 5 alquinilo C₂-C₆,
 (CH₂)_{n'}-cicloalquilo C₃-C₆,
 10 alcoxilo C₁-C₆ o
 10 siendo R¹ y R² juntos un anillo heterociclico de 5 a 8 miembros, y
 estando el alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y alcoxilo opcionalmente sustituidos con uno o más
 15 grupos independientemente seleccionados de R¹⁵;
 15 R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente:
 hidrógeno,
 20 alquilo C₁-C₆, o
 siendo R¹ y R^{1a}, R¹ y R^{1b}, R² y R^{1a}, R² y R^{1b} o R^{1a} y R^{1b} juntos un anillo carbociclico o heterociclico de 3 a 6
 miembros en el que al menos uno de R^{1a} y R^{1b} no es hidrógeno;
 25 R² es: hidrógeno,
 haloalquilo,
 alquilo C₁-C₆,
 30 (alquil C₁-C₆)-alcoxilo C₁-C₆,
 (alquil C₁-C₆)-arilo,
 35 alquenilo C₂-C₆,
 alquinilo C₂-C₆,
 (CH₂)_n-cicloalquilo C₃-C₆,
 40 alcoxilo C₁-C₆,
 arilo, o
 siendo R¹ y R² juntos un anillo heterociclico de 5 a 8 miembros, y
 estando el alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y alcoxilo opcionalmente sustituidos con uno o más
 grupos independientemente seleccionados de R¹⁵;
 45 R^{2a} es: hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆ y siendo R² y R^{2a} juntos un anillo de 3 a 8 miembros; y
 estando el alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de R¹⁵;
 50 R³ es: ciano,
 55 haloalquilo,
 alquilo C₁-C₆,
 60 (CH₂)_{n'}-cicloalquilo C₃-C₆,
 (alquil C₁-C₄)-heterociclico, estando el heterociclico opcionalmente sustituido con oxo,
 (alquil C₁-C₄)-NR⁷C(O)_pR⁹, y
 65 estando el alquilo, cicloalquilo y heterociclico opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente
 seleccionados de R¹⁵;

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente:

5 hidrógeno,

halógeno,

10 alquilo C₁-C₆,

alcoxilo C₁-C₆;

15 ariloxilo;

N(R⁸)₂,

SR⁸ o

15 siendo R⁴ y R⁵ juntos un anillo de 3 a 8 miembros;

R⁶ es: hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o aminoalquilo;

20 R^{6A} es: carboxamida, alquilnitrilo C₁-C₃, sulfonamida, acilsulfonamida o tetrazol;

R⁷ es: hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

25 R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente:

25 hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo o heterociclico, y

estando el arilo, heteroarilo y heterociclico opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, nitro, ciano, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, haloalquilogoxilo, ariloxilo, oxo, alquilo C₁-C₆ y alcoxilo C₁-C₆;

35 R¹⁵ es: hidrógeno, nitro, ciano, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, haloalquilogoxilo, ariloxilo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, (CH₂)_n-cicloalquilo C₃-C₆, N(R⁸)₂, NR⁸S(O)₂R⁹, NR⁸C(O)_pR⁹, C(O)_nR⁸R⁹, C(O)_pR⁸, SR⁸, S(O)_pR⁸ o S(O)₂NR⁸R⁹.

35 8. El compuesto según la reivindicación 7, en el que X e Y son respectivamente S y O; S y C; o C y O.

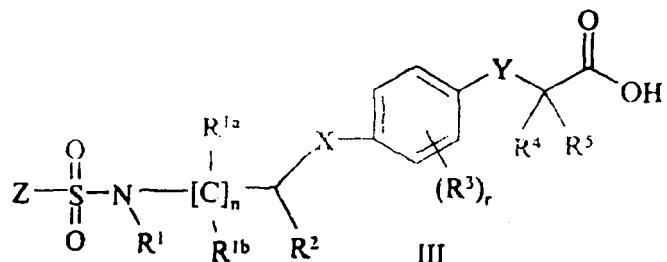
9. El compuesto según la reivindicación 8, en el que Z es alquilo C₁-C₆, arilo o heteroarilo.

40 10. El compuesto según la reivindicación 9, en el que Z es fenilo, naftilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,4-benzodioxano, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo o 2,3-dihidrobenzofuranilo.

45 11. El compuesto según la reivindicación 10, en el que R¹ es alquilo C₃-C₆ o (CH₂)_n-cicloalquilo C₃-C₆; R² y R³ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₃; y r es 1.

12. El compuesto según la reivindicación 11, en el que X está en posición para con respecto a Y; y R³ está en posición orto con respecto a Y.

50 13. El compuesto según la reivindicación 7, en el que el compuesto tiene una fórmula estructural III,



y sales, solvatos, hidratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

65 n es: 1 ó 2;

r es: 1, 2, 3 ó 4;

X es: S o C;

Y es: C u O;

5 Z es: arilo o un heteroarilo de 5 a 10 miembros,

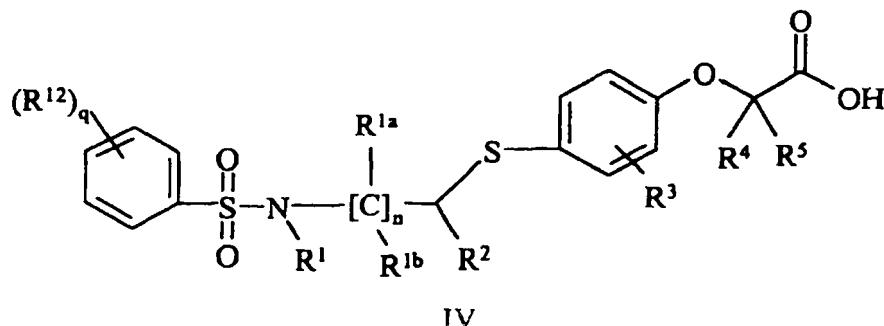
estando el arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de R¹⁵;

10 R¹ y R² son cada uno independientemente: alquilo C₁-C₆ o (CH₂)_{n'}-cicloalquilo C₃-C₆; y

R^{1a} y R^{1b}, R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente: hidrógeno o alquilo C₁-C₆ y R³ es alquilo C₁-C₆.

14. El compuesto según la reivindicación 13, en el que el compuesto tiene una fórmula estructural IV,

15



30 y sales, solvatos, hidratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

q es 1, 2, 3, 4 ó 5;

35 R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente:

35

hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo o heterociclico,

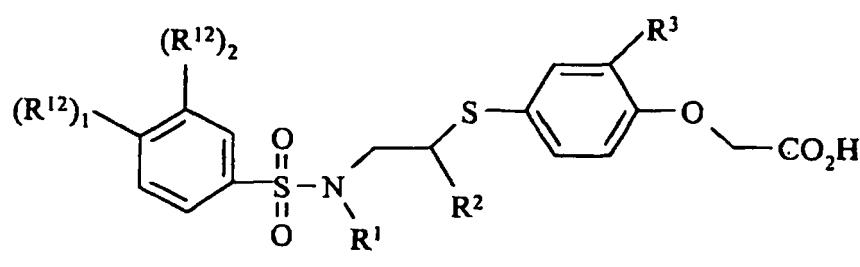
40 estando el alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclico opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, nitro, ciano, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, haloalquiloxilo, ariloxilo, oxo, alquilo C₁-C₆ y alcoxilo C₁-C₆; y

45 R¹² es: hidrógeno, nitro, ciano, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, haloalquiloxilo, arilo, heteroarilo, ariloxilo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, (CH₂)_{n'}-cicloalquilo C₃-C₆, N(R⁸)₂, NR⁸S(O)₂R⁹, NR⁸C(O)_pR⁹, C(O)_nR⁸R⁹, C(O)_pR⁸, SR⁸, S(O)_pR⁸ o S(O)₂NR⁸R⁹.

45

15. El compuesto según la reivindicación 14, en el que el compuesto tiene una fórmula estructural V,

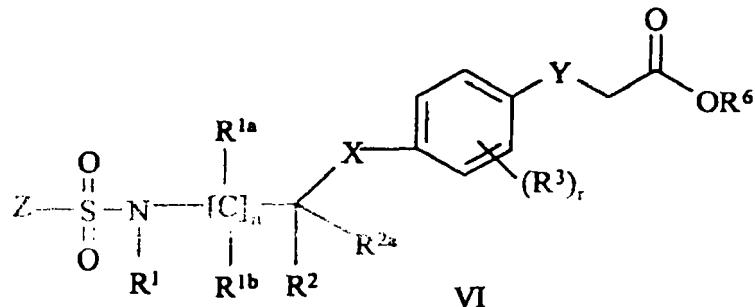
50



60 y sales, solvatos, hidratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que R¹ y R² son cada uno independientemente alquilo C₁-C₄ o (CH₂)_{n'}-cicloalquilo C₃-C₆; R³ es alquilo C₁-C₄; (R¹²)₁ es halógeno, haloalquilo o haloalquiloxilo; y (R¹²)₂ es F, Cl o Br.

65 16. El compuesto según la reivindicación 15, en el que R¹ es metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo; R³ es metilo y (R¹²)₁ es OCF₃.

17. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene una fórmula estructural VI,



y sales, solvatos, hidratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X es: un enlace, C, O, S o S[O]_p;

Y es: un enlace, S, C u O;

Z es: heteroarilo, conteniendo el heteroarilo al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, y estando el heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de R¹⁵;

25 n es: 0, 1, 2 ó 3;

n' es: 0, 1, 2, 3 ó 4;

30 p es: 1 ó 2;

r es: 1, 2, 3 ó 4;

R¹ es: hidrógeno,

35 haloalquilo,

alquilo C₁-C₆,

40 (alquil C₁-C₆)-alcoxilo C₁-C₆,

(alquil C₁-C₆)-arilo,

alquenilo C₂-C₆,

45 alquinilo C₂-C₆,

(CH₂)_{n'}-cicloalquilo C₃-C₆,

50 alcoxilo C₁-C₆,

arilo, o

siendo R¹ y R² juntos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros, y

55 estando el alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y alcoxilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de R¹⁵;

R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente:

60 hidrógeno,

alquilo C₁-C₆, o

65 siendo R¹ y R^{1a}, R¹ y R^{1b}, R² y R^{1a}, R² y R^{1b} o R^{1a} y R^{1b} juntos un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros en el que al menos uno de R^{1a} y R^{1b} no es hidrógeno;

R² es: hidrógeno,

haloalquilo,

5 alquilo C₁-C₆,

(alquil C₁-C₆)-alcoxilo C₁-C₆,

10 (alquil C₁-C₆)-arilo,

alquenilo C₂-C₆,

alquinilo C₂-C₆,

15 (CH₂)_{n'}-cicloalquilo C₃-C₆,

alcoxilo C₁-C₆,

arilo, o

20 siendo R¹ y R² juntos un anillo heterociclico de 5 a 8 miembros, y

estando el alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y alcoxilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de R¹⁵;

25 R^{2a} es: hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆ y siendo R² y R^{2a} juntos un anillo de 3 a 8 miembros; y estando el alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de R¹⁵;

R³ es: ciano,

30 haloalquilo,

alquilo C₁-C₆,

35 (CH₂)_{n'}-cicloalquilo C₃-C₆,

(alquil C₁-C₄)-heterociclico, estando el heterociclico opcionalmente sustituido con oxo,

40 (alquil C₁-C₄)-NR⁷C(O)_pR⁹, y

45 estando el alquilo, cicloalquilo y heterociclico opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de R¹⁵;

R⁶ es: hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o aminoalquilo;

45 R⁷ es: hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente:

50 hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo o heterociclico, y

estando el arilo, heteroarilo y heterociclico opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, nitro, ciano, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, haloalquilogoxilo, ariloxilo, oxo, alquilo C₁-C₆ y alcoxilo C₁-C₆; y

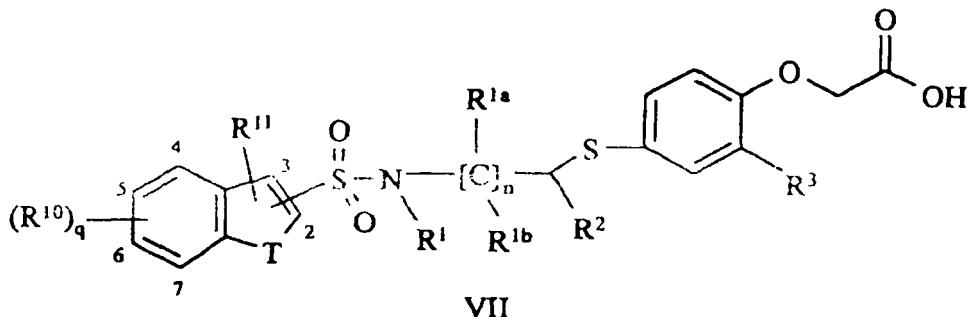
55 R¹⁵ es: hidrógeno, nitro, ciano, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, haloalquilogoxilo, ariloxilo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, N(R⁸)₂, NR⁸S(O)₂R⁹, NR⁸C(O)_pR⁹, C(O)_nR⁸R⁹, C(O)_pR⁸, SR⁸, S(O)_pR⁸ o S(O)₂NR⁸R⁹.

60

65

ES 2 297 382 T3

18. El compuesto según la reivindicación 17, en el que el compuesto tiene una fórmula estructural VII,



y sales, solvatos, hidratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

q es: 1, 2, 3 ó 4;

T es: O, NR^{1c} o S;

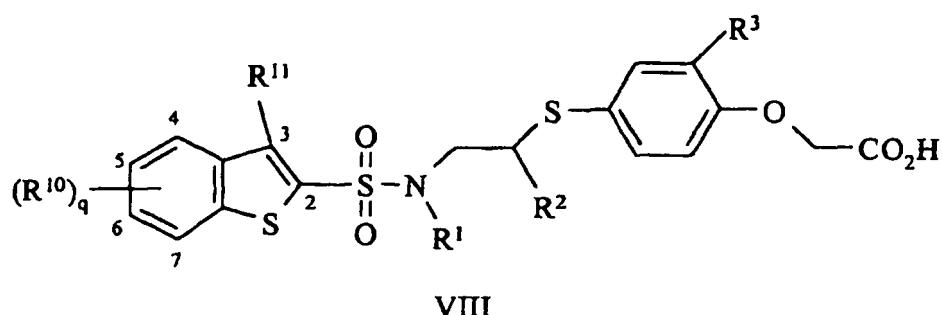
R^{1c} es: hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

25 R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente:

hidrógeno, nitro, ciano, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, haloalquiloxilo, ariloxilo, alquilo C₁-C₆ o alcoxilo C₁-C₆; y

30 estando el alquilo, ariloxilo y alcoxilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de R¹⁵.

19. El compuesto según la reivindicación 18, en el que el compuesto tiene una fórmula estructural VIII,



y sales, solvatos, hidratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

50 q es: 1 ó 2;

R¹ es: alquilo C₃-C₅ o (CH₂)_n-cicloalquilo C₃-C₆;

55 R² y R³ son cada uno independientemente: alquilo C₁-C₃;

R¹⁰ es: halógeno, haloalquilo o alquilo C₁-C₃, y

estando R¹⁰ como sustituyente en la posición 5 ó 6, o tanto en la 5 como en la 6 del anillo de benzotiofeno; y

60 R¹¹ es: hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

20. El compuesto según la reivindicación 19, en el que R¹⁰ es Cl, F, Br, CH₃ o CF₃ que está como sustituyente en la posición 5 del anillo de benzotiofeno.

65 21. Un compuesto seleccionado del grupo constituido por los números 1-120 y 121:

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nº	Estructura	Nombre
1		Ácido 3-(4-{2-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]furan-2-sulfonil)-propil-amino]-ethylsulfanil}-2-metil-fenil)-propiónico
2		Ácido 3-(4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]furan-2-sulfonil)-propil-amino]-ethylsulfanil}-2-metil-fenil)-propiónico
3		Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]furan-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-etoxi}-2-metil-fenoxi)-acético
4		Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]furan-2-sulfonil)-propil-amino]-1-metil-ethylsulfanil}-2-metil-fenoxi)-acético

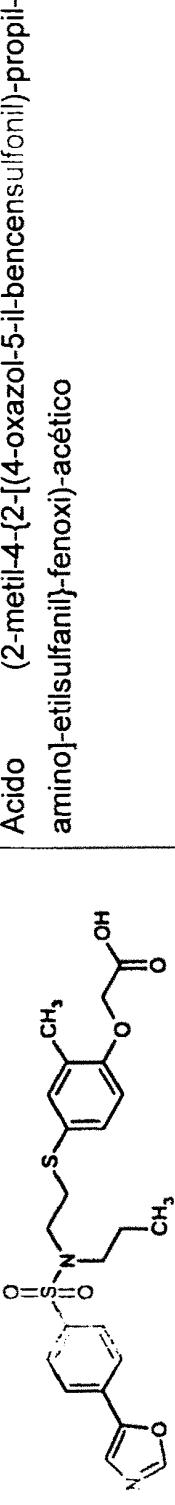
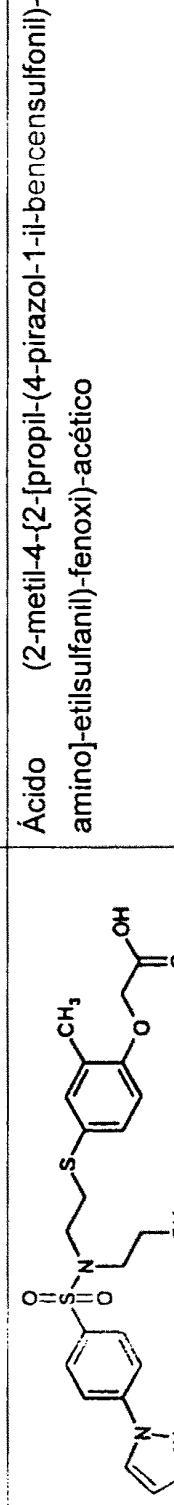
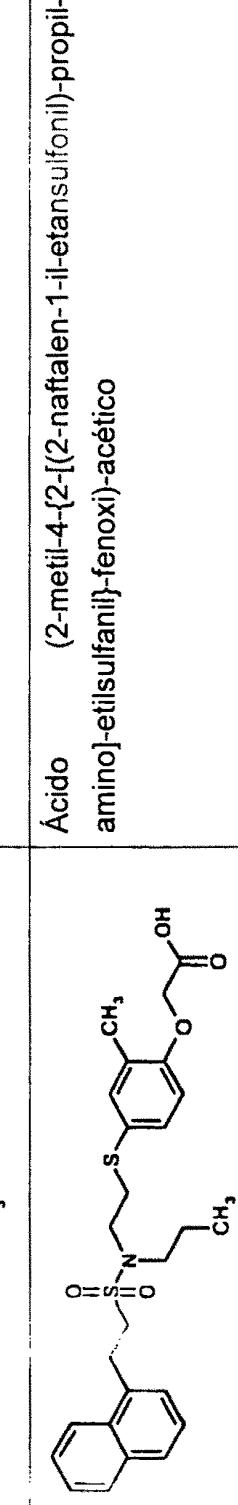
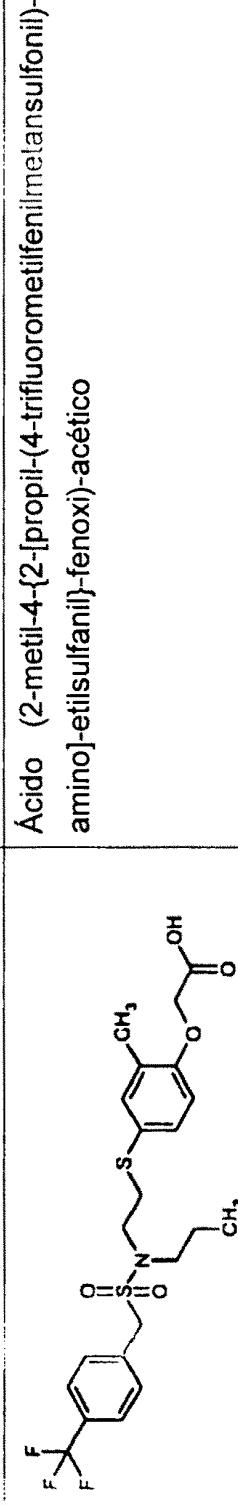
5		Ácido 3-{4-{2-[(5-chloro-3-metil-benzol[b]titofen-2-sulfoni)-propil-amino]-1-metil-ethylsulfaniil}-2-metil-fenil}-propionico
6		Ácido (4-{2-[(5-chloro-3-ethyl-benzol[b]titofen-2-sulfoni)-propil-amino]-1-metil-ethylsulfaniil}-2-metil-fenil)-acetico
7		Ácido 4-{2-[(6-chloro-3-metil-benzol[b]titofen-2-sulfoni)-propil-amino]-1-metil-ethylsulfaniil}-2-metil-fenil-acetico
8		Ácido 4-{2-[(7-chloro-3-metil-benzol[b]titofen-2-sulfoni)-propil-amino]-1-metil-ethylsulfaniil}-2-metil-fenil-acetico

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

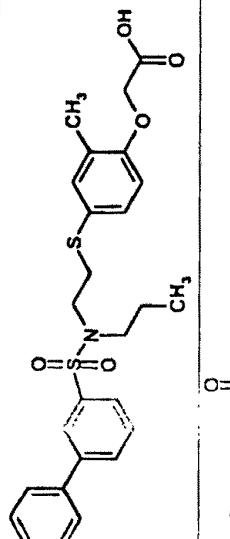
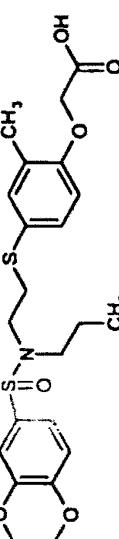
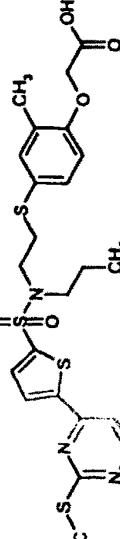
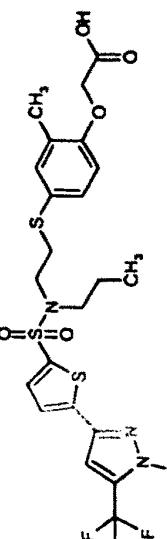
9		Ácido (4-{2-[4-chloro-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonyl]-propyl}-amino]-ethylsulfanil-2-methyl-fenoxy)-acético
10		Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-trifluorometil-benzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-propil-amino]-ethylsulfanil}-2-methyl-fenoxy)-acético
11		Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-trifluorometil-benzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-propil-amino]-1-methyl-ethoxy}-2-methyl-fenoxy)-acético
17		Ácido 2-(4-{2-[(3-ethyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-propyl]-amino}-ethoxy)-3-propil-fenoxy)-2-methyl-propionico

12	Ácido 2-[4-(1-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfoni)-propil-amino]-metil]-propoxi)-2-metil-fenoxy]-2-metil-propiónico	
19	Ácido 3-[4-(1-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfoni)-propil-amino]-metil]-propoxi)-2-metil-fenil]-propiónico	
20	Ácido 4-(1-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfoni)-propil-amino]-metil)-propilsulfanil-2-metil-fenoxy]-acético	

21		Ácido [4-(1-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]furan-2-sulfoniil)-propil-amino]-metil)-propilsulfaniil]-2-metil-fenoxy]-acético
22		Ácido [4-(1-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]furan-2-sulfoniil)-propil-amino]-metil)-propilsulfaniil]-2-metil-fenoxy]-acético
23		Ácido (2-metil-4-{2-[(6-fenoxy-piridin-3-sulfoniil)-propil-amino]-etilsulfaniil}fenoxy)-acético
24		Ácido (2-metil-4-{2-[(5-metil-1-fenil-1H-pirazzol-4-sulfoniil)-propil-amino]-etilsulfaniil}fenoxy)-acético

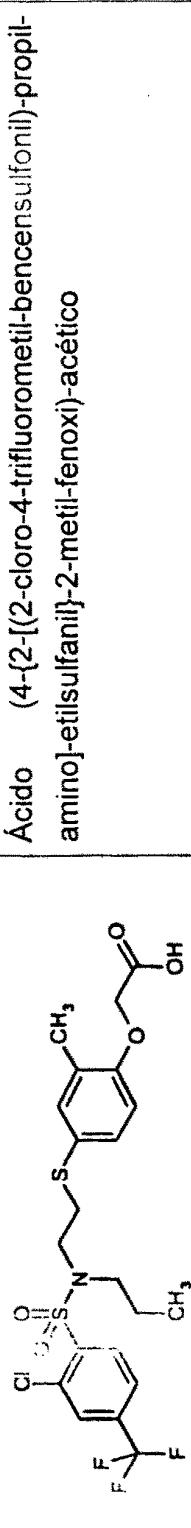
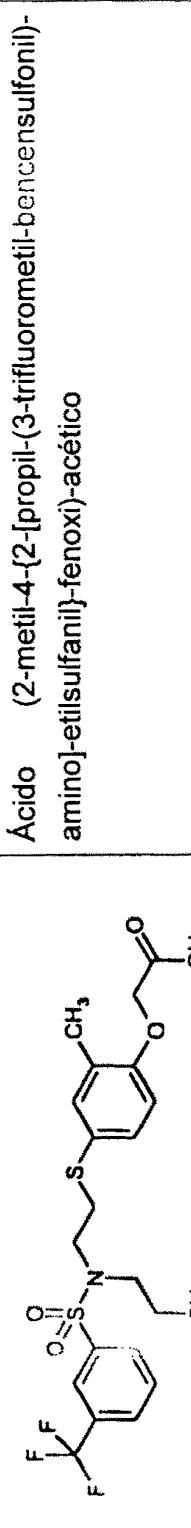
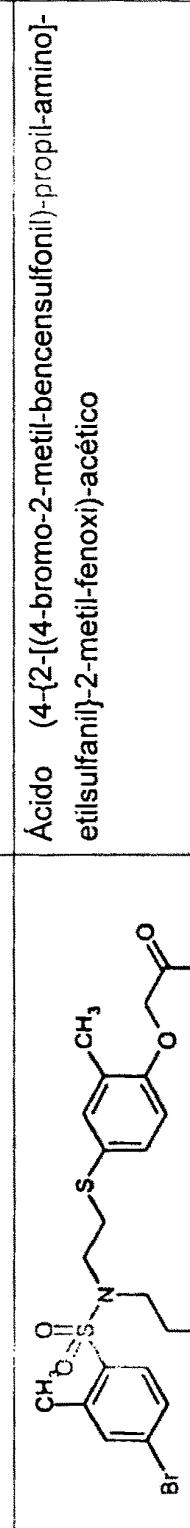
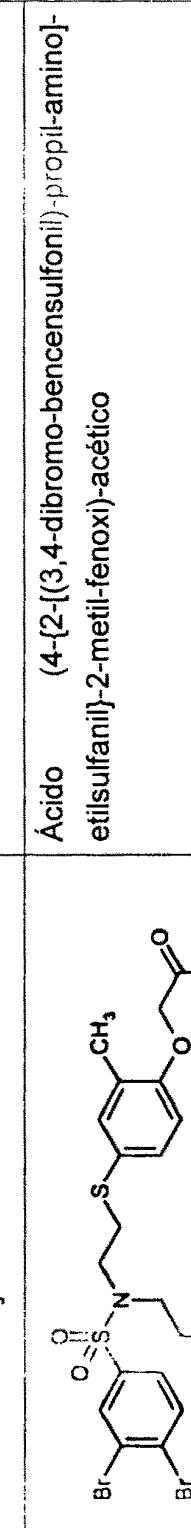
25		Ácido (2-metil-4-{2-[{4-oxazol-5-il-bencensulfoni]-propi-aminoo]etilsulfani}-fenoxi)-acético
26		Ácido (2-metil-4-{2-[{2-pirazol-1-il-bencensulfoni}-propi-aminoo]etilsulfani}-fenoxi)-acético
27		Ácido (2-metil-4-{2-[{2-naftalen-1-il-étansulfoni}-propi-aminoo]etilsulfani}-fenoxi)-acético
28		Ácido (2-metil-4-{2-[{4-trifluorometilfenil)metansulfoni}-propi-aminoo]etilsulfani}-fenoxi)-acético

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

28		Ácido (4-{2-((bifenil-3-sulfoni)-propil-amino)-etilsulfani}-2-metil-fenoxy)-acetico
30		Ácido (4-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-sulfoni)-2-metil-fenoxy]-2-metil-fenoxy}-acetico
31		Ácido [2-metil-4-(2-[(5-(2-metilsulfani)-pirimidin-4-il)-tiofen-2-sulfoni]-propil-amino)-etilsulfani)-fenoxi]-acetico
32		Ácido [2-metil-4-(2-[(5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-sulfoni)-propil-amino)-etilsulfani)-fenoxi]-acetico

33		Ácido [2-metil-4-(2-[5-(1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-yl)-tiofen-2-sulfoni]propilamino)etilsulfanil]-fenoxi]-acético
34		Ácido (R)-(2-metil-1-4-{(3-metil-5-trifluorometilbenzo[b]tiofen-2-sulfoni)propil-amino}etilsulfanil)-fenoxi)-acético
35		Ácido (R)-3-{(4-{2-[(6-cloro-5-fluoro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-sulfoni)propil-amino}-1-metiletilsulfanil]-2-metil-fenil)-2-metiletilsulfanil}-propiónico
36		Ácido (R)-4-{2-[(6-cloro-5-fluoro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-sulfoni)propil-amino}-1-metiletilsulfanil]-2-metil-fenoxi)-acético

37		Ácido etilsulfanil)-2-metil-fenoxy)-acético
38		Ácido (4-{2-[(3,4-dicloro-bencensulfonil)-2-metil-fenoxy]-2-metil-fenoxy}-acético
39		Ácido (4-{2-[(4-isopropil-bencensulfonil)-2-metil-fenoxy]-2-metil-fenoxy}-acético
40		Ácido (2-metil-4-{2-[(4-pentil-bencensulfonil)-2-metil-fenoxy]-2-metil-fenoxy}-acético

41		Ácido (4-{2-[2-chloro-4-trifluoromethyl-bencensulfonil]-propil-amino}-ethylsulfanil-2-methyl-fenoxy)-acético
42		Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(3-trifluoromethyl-bencensulfonil)-amino]-ethylsulfanil}-2-methyl-fenoxy)-acético
43		Ácido (4-{2-[4-bromo-2-methyl-bencensulfonil]-propil-amino}-ethylsulfanil)-2-methyl-fenoxy)-acético
44		Ácido (4-{2-[(3,4-dibromo-bencensulfonil)-propil-amino]-ethylsulfanil}-2-methyl-fenoxy)-acético

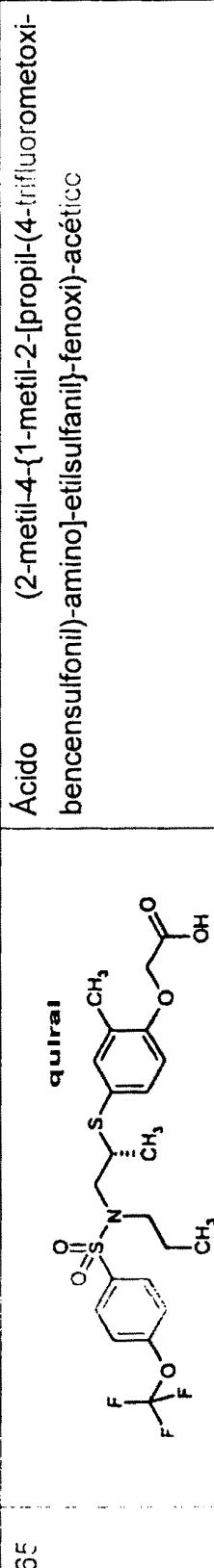
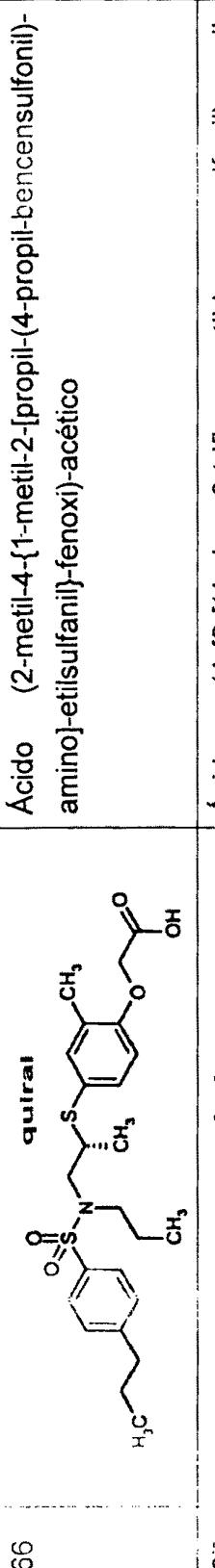
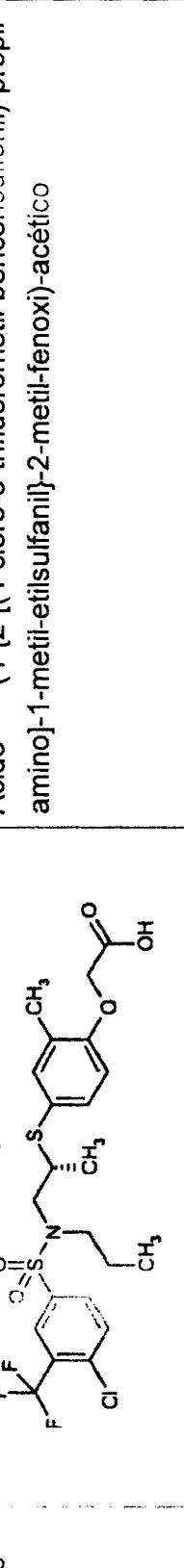
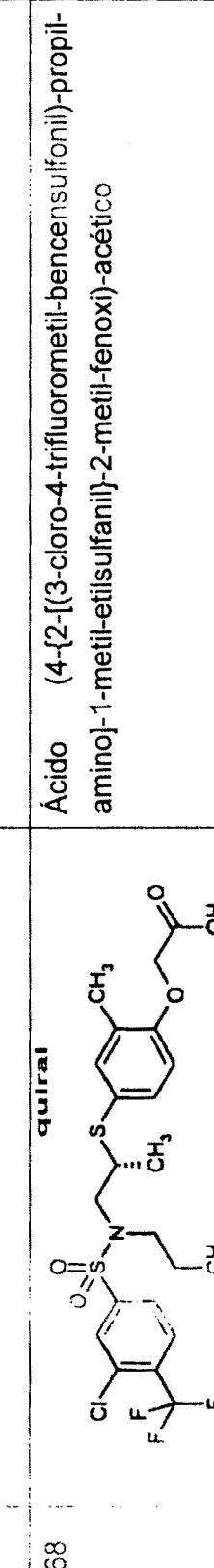
5				
10				
15				
20				
25				
30				
35				
40				
45				
50	45	Ácido (2-metil-4-[2-[propil-(4-propil-bencensulfonil)-amino]-etilsulfanil]-fenoxi)-acético		
55	46	Ácido (4-{2-[(2,4-dicloro-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético		
60	47	Ácido (4-{2-[(4-yodo-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético		
65	48	Ácido (4-{2-[(3-cloro-4-metil-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético		

49		Ácido (4-{2-[(4-bromo-2,5-difluoro-bencensulfonil)-propil-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético
50		Ácido bencensulfonil (2-metil-4-{1-metil-2-[propil-(4-trifluorometil-bencensulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxy)-acético
51		Ácido (4-{2-[(3,4-dicloro-bencensulfonil)-propil-amino]-1-metil-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético
52		Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(2'-trifluorometil-bifenil-4-sulfoni)-amino]-etilsulfanil}-fenoxy)-acético

53		Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(3'-trifluorometyl-bifenil-4-sulfoni)-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético
54		Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(4'-trifluorometyl-bifenil-4-sulfoni)-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético
55		Ácido (4-{2-[2'-fluoro-biphenil-4-sulfoni]-propil-amino}-etilsulfanil)-2-metil-fenoxi)-acético
56		Ácido (4-{2-[4'-fluoro-biphenil-4-sulfoni]-propil-amino}-etilsulfanil)-2-metil-fenoxi)-acético

57	Ácido (2-metil-4-[2-[propil-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-sulfoni)-amino]-etilsulfani]-fenoxi)-acético	
58	Ácido (4-[2-[2-(3',4'-dcloro-bifenil-4-sulfoni)-propil-amino]-etilsulfani]-2-metil-fenoxi)-acético	
59	Ácido (4-[2-[3'-fluoro-bifenil-4-sulfoni]-propil-amino]-etilsulfani]-2-metil-fenoxi)-acético	
60	Ácido (4-[2-[2'-cloro-bifenil-4-sulfoni]-propil-amino]-etilsulfani]-2-metil-fenoxi)-acético	

5				
10				
15				
20				
25				
30				
35				
40				
45				
50				
55				
60				
65				
	61	Acido (4-{2-[(4'-metoxi-bifenil-4-sulfoni)-2-metil-fenoxy]-propil-amino}-etilsulfani)-2-metil-fenoxy)-acético		
	62	Acido (4-{2-[(4'-metoxi-bifenil-4-sulfoni)-2-metil-fenoxy]-propil-amino}-etilsulfani)-2-metil-fenoxy)-acético		
	63	Acido (4-{2-[(3'-cloro-4'-fluoro-bifenil-4-sulfoni)-2-metil-fenoxy]-propil-amino}-etilsulfani)-2-metil-fenoxy)-acético		
	64	Acido (4-{2-[(4-cloro-3-trifluorometil-bencensulfoni)-2-metil-fenoxy]-propil-amino}-etilsulfani)-2-metil-fenoxy)-acético		

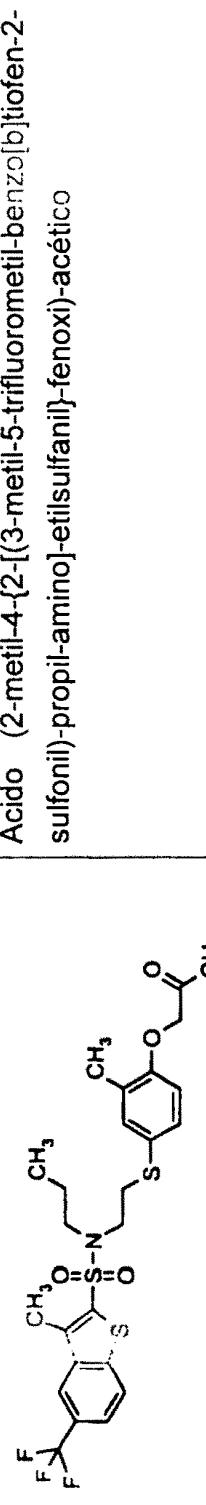
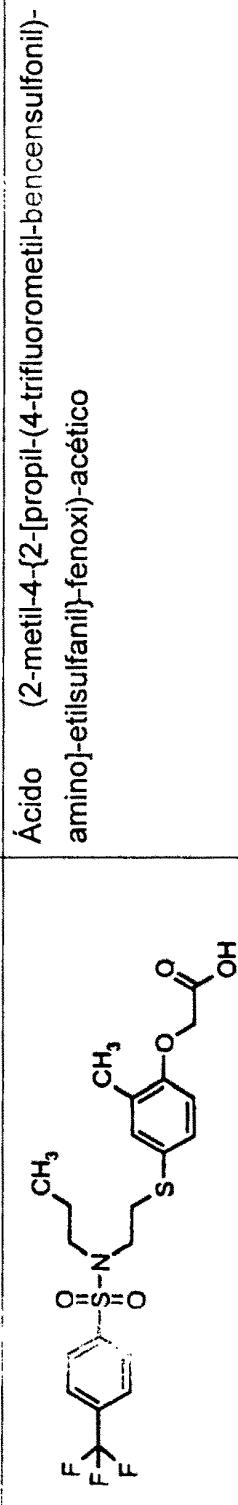
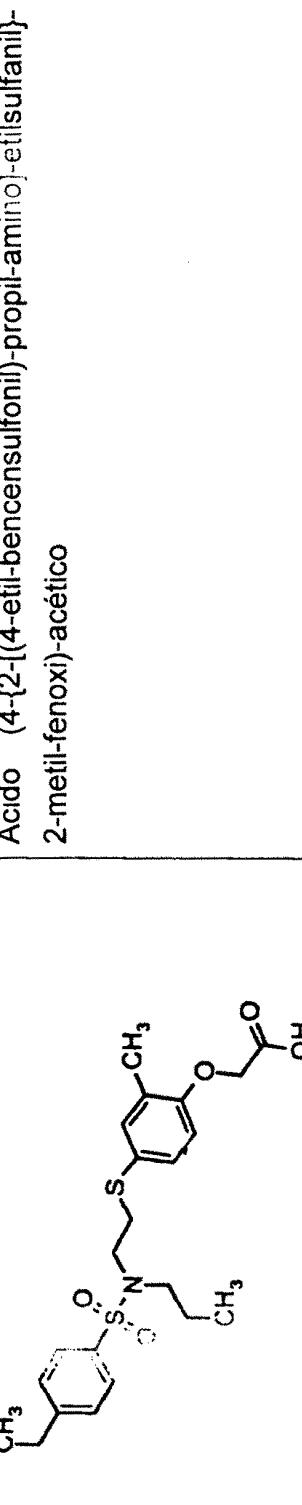
65	quiral 	Ácido bencensulfonil-(2-metil-4-{1-metil-2-[propil-(4-trifluorometoxi-
66	quiral 	Ácido (2-metil-4-{1-metil-2-[propil-(4-propil-bencensulfonil)-amino]-ethylsulfanil}-fenoxi)-acético
67	quiral 	Ácido (4-{2-[(4-chloro-3-trifluorometil-bencensulfonil)-propil-amino]-1-metil-ethylsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético
68	quiral 	Ácido (4-{2-[(3-cloro-4-trifluorometil-bencensulfonil)-propil-amino]-1-metil-ethylsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

69		Ácido (4-{2-[{4-butyl-bencensulfonil)-propil-amino]-2-metil-fenoxy}-acético
70		Ácido (4-{2-[{4-isobutyl-bencensulfonil)-propil-amino]-2-metil-fenoxy}-acético
71		Ácido (4-{2-[{2-chloro-4-trifluoromethyl-bencensulfonil)-propil-amino]-1-metil-ethylsulfanil}-2-metil-fenoxy}-acético
72		Ácido (4-{2-[{4-bromo-3-chloro-bencensulfonil)-propil-amino]-1-metil-ethylsulfanil}-2-metil-fenoxy}-acético

73	quiral 	Ácido (4-{2-[(4-butyl-3-chloro-bencensulfoni)-2-metil-fenoxy]-propil-amino}-1-metil-ethylsulfanil)-2-metil-fenoxy-acetico
74	quiral 	Ácido (4-{2-[(3-chloro-4-isobutil-bencensulfoni)-2-metil-fenoxy]-propil-amino}-1-metil-ethylsulfanil)-2-metil-fenoxy-acetico
75	quiral 	Ácido (4-{2-[(4-bromo-bencensulfoni)-2-metil-fenoxy]-propil-amino}-1-metil-ethylsulfanil)-2-metil-fenoxy-acetico
76	quiral 	Ácido (4-{2-[(4-butil-bencensulfoni)-2-metil-fenoxy]-propil-amino}-1-metil-ethylsulfanil)-2-metil-fenoxy-acetico

77	quiral	Ácido (4-{2-[2-cloro-4'-fluoro-bifenil-4-sulfoni]-1-metil-ethylsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético	
78	quiral	Ácido (4-{2-[3-cloro-4-propil-bencensulfoni]-1-metil-ethylsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético	
79		Ácido (4-{2-[5-cloro-3-metil-benzo[b]furan-2-sulfoni]-1-propil-amino}-ethylsulfanil)-2-propil-fenoxy)-acético	
81		Ácido (4-{2-[5-cloro-3-metil-benzo[b]furan-2-sulfoni]-1-propil-amino}-ethylsulfanil)-2-trifluoromethyl-fenoxy)-acético	

82		Ácido [2-metil-4-(1-[(propil-(4-trifluorometoxi-bencensulfoni)-amino]-metil)-propilsulfani]-fenoxi]-acético
83		Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]thiophen-2-sulfoni)-propil-amino]-1-metil-ethylsulfani}-2-metil-fenoxy)-acético
84		Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]thiophen-2-sulfoni)-propil-amino]-1-metil-ethylsulfani}-2-metil-fenoxy)-acético

5			
10			
15			
20			
25			
30			
35			
40			
45			
50			
55			
60			
65			
85		Ácido (2-metil-4-{2-[3-metil-5-trifluorometil-benzothiophen-2-sulfonil]-propil-amino}-etilsulfanil)-fenoxi)-acético	
86		Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(4-trifluorometil-bencensulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético	
87		Ácido (4-{2-[4-ethyl-bencensulfonil]-propil-amino}-etilsulfanil)-2-metil-fenoxy)-acético	

88	Ácido (2-metil-4-{2-[2-metil-4-trifluorometoxi-bencensulfonil]-propil-amino}-etilsulfanil)-fenoxi)-acético	
89	Ácido (2-metil-4-{2-[propil-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-amino]-etilsulfanil}-fenoxi)-acético	
90	Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]furan-2-sulfoni]}-2-metil-fenoxy)-acético	

5

10

15

20

25

30

35

40

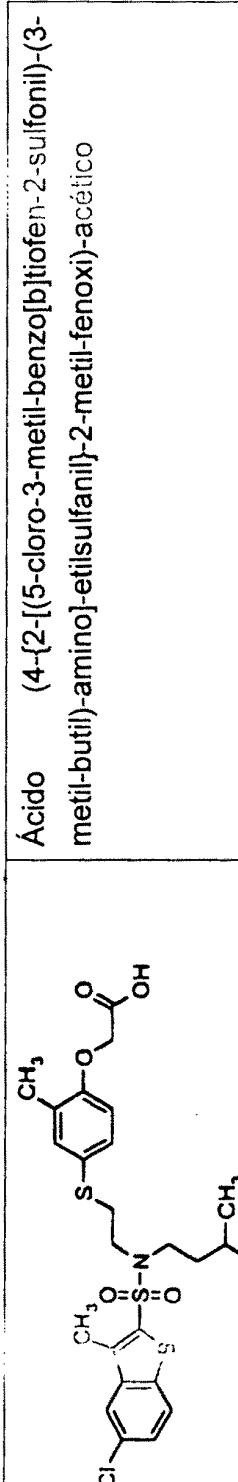
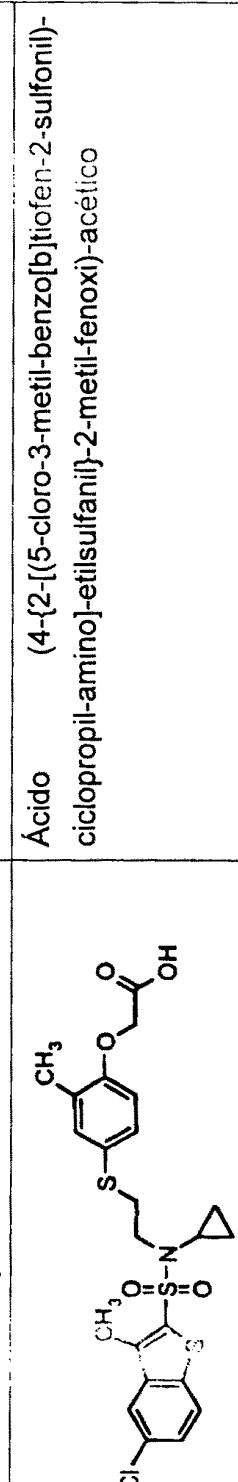
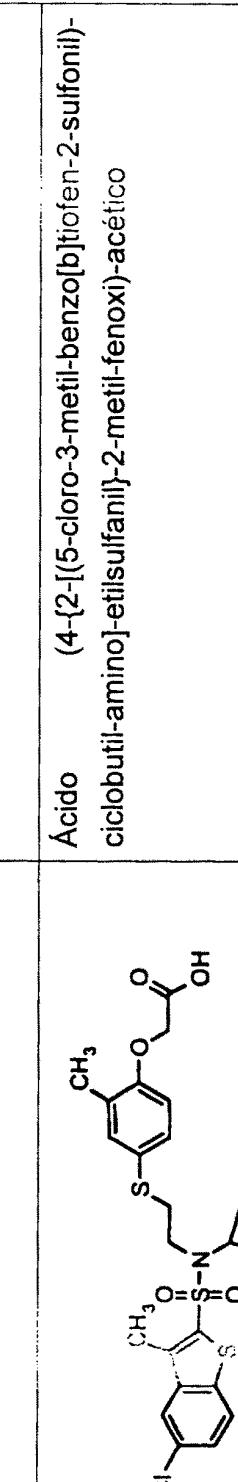
45

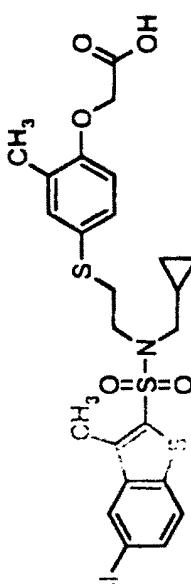
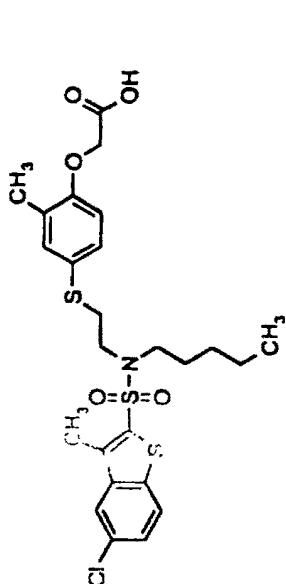
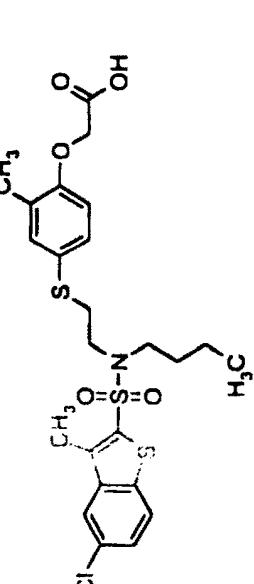
50

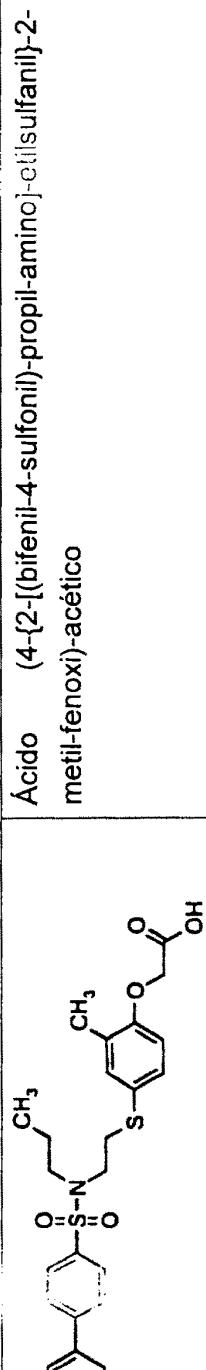
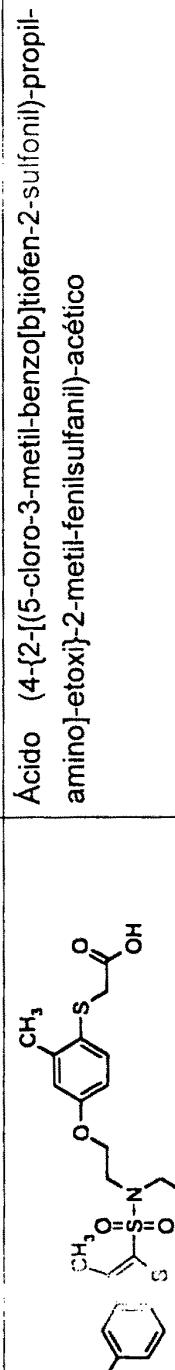
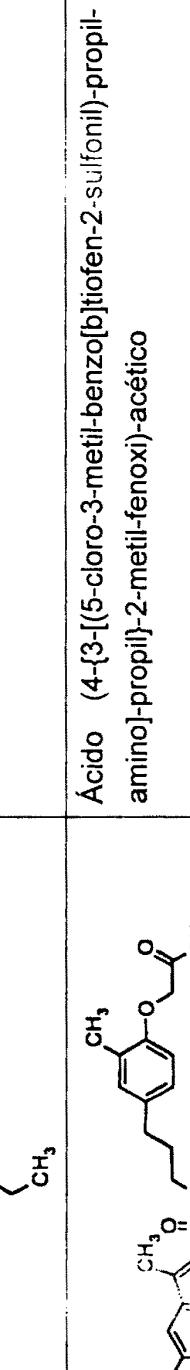
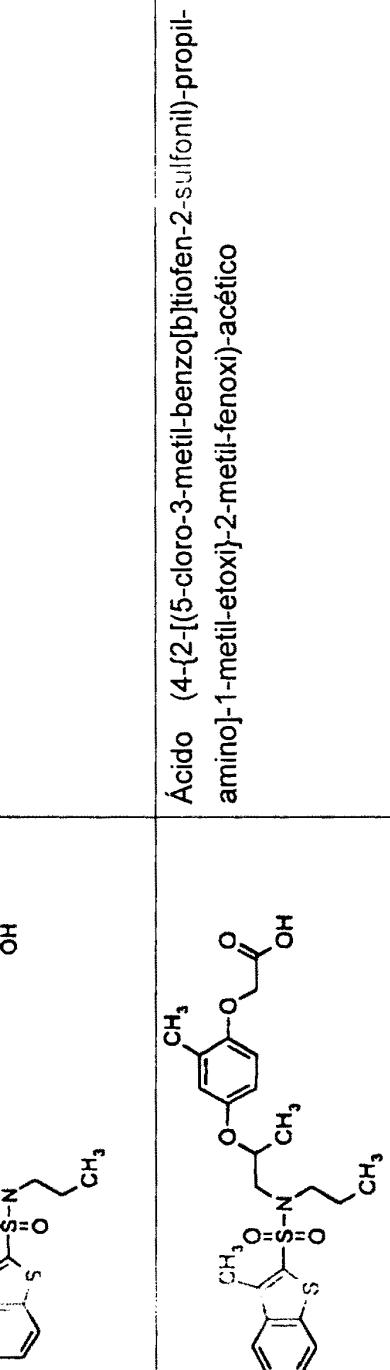
55

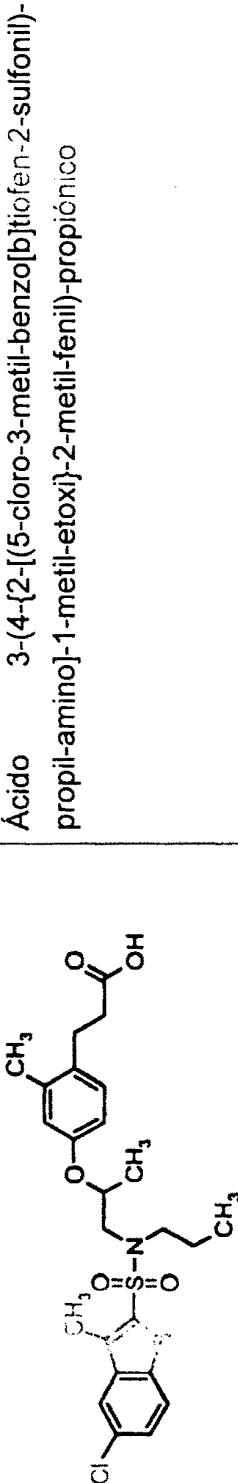
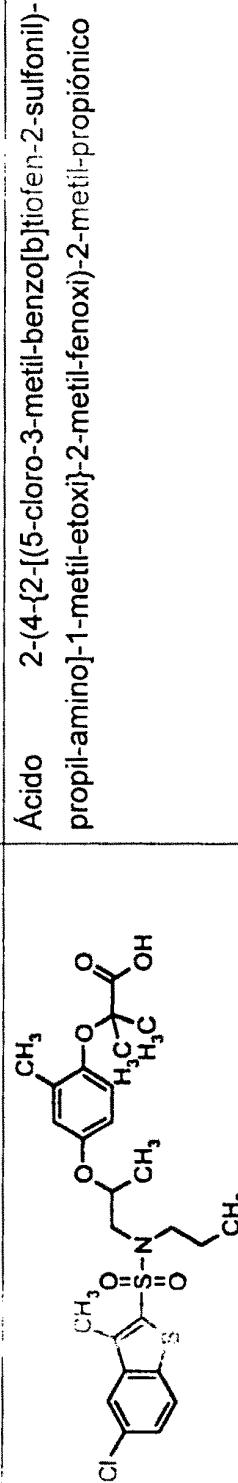
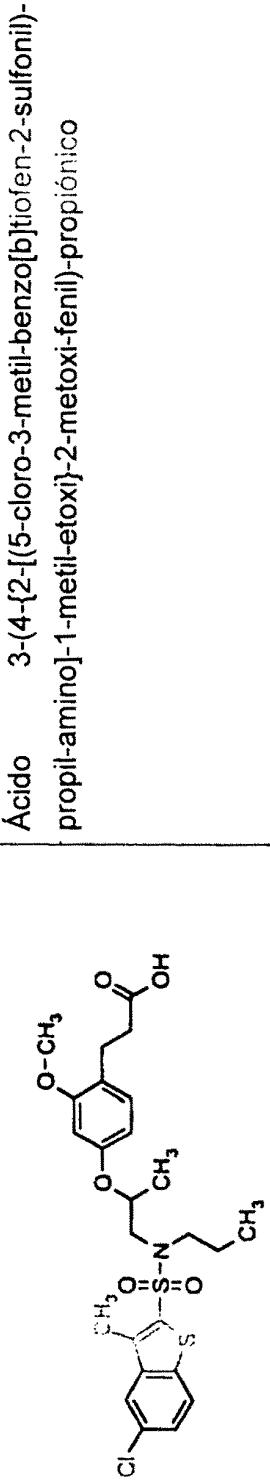
60

65

91		Ácido metil-butilo)-amino]-ethylsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético
92		Ácido ciclopropil-amino]-ethylsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético
93		Ácido ciclobutil-amino]-ethylsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

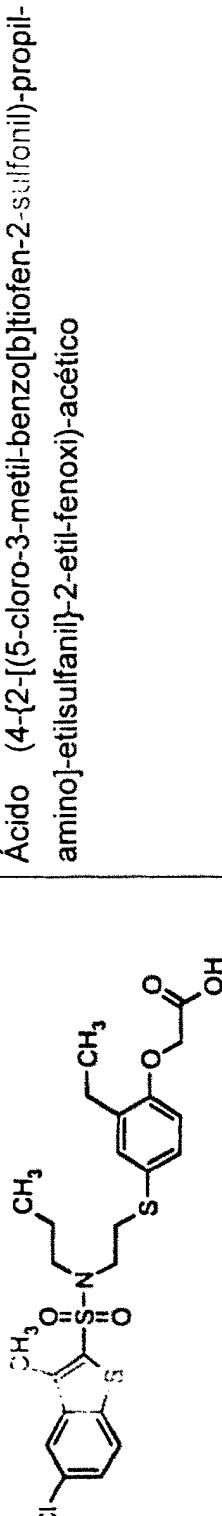
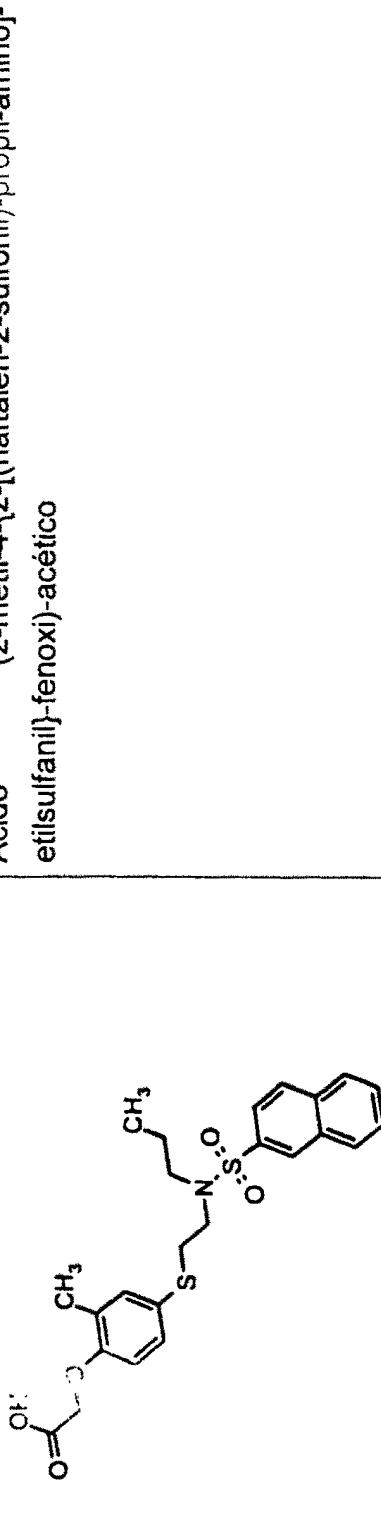
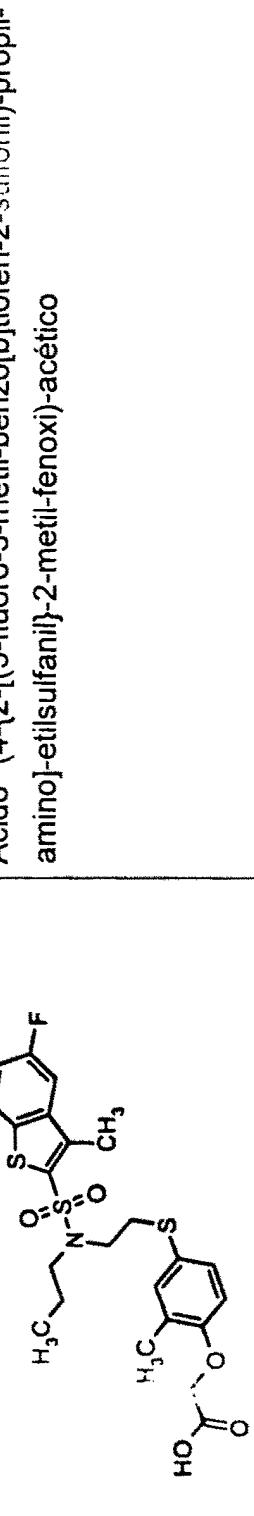
94	<p>Acido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfoni)-ciclopropilmetil-amino]-etilsulfani}-2-metil-fenoxy)-acético</p> 
95	<p>Acido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfoni)-amino]-etilsulfani}-2-metil-fenoxy)-acético</p> 
96	<p>Acido (4-{2-[butil-(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfoni)-amino]-etilsulfani}-2-metil-fenoxy)-acético</p> 

5				
10				
15				
20				
25				
30				
35				
40				
45				
50				
55				
60				
65				
97		Ácido (4-{2-[(bifenyl-4-sulfonyl)-propyl-amino]-2-methylfenoxi}-acético		
98		Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]trifluoren-2-sulfonyl)-propyl-amino]-etoxi}-2-metil-fenilsulfani)-acético		
99		Ácido (4-{3-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]trifluoren-2-sulfonyl)-propyl-amino]-2-metil-fenoxy}-acético		
100		Ácido (4-{2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]trifluoren-2-sulfonyl)-propyl-amino]-1-metil-etoxi}-2-metil-fenoxy)-acético		

101	 <p>Ácido propil-amino-3-(4-{2-[(5-chloro-3-metil-benzol[b])tiofen-2-sulfoni]-propil-amino}-1-metil-etoxi)-2-metil-fenil)-propiónico</p>
102	 <p>Ácido 2-(4-{2-[(5-chloro-3-metil-benzol[b])tiofen-2-sulfoni]-propil-amino}-1-metil-etoxi)-2-metil-fenoxy)-2-metil-propionico</p>
103	 <p>Ácido 3-(4-{2-[(5-chloro-3-metil-benzol[b])tiofen-2-sulfoni]-propil-amino}-1-metil-etoxi)-2-metoxi-fenil)-propiónico</p>

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

104		Ácido (4-{2-[(5-fluoro-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-propil-amino]-1-methyl-ethylsulfanil}-2-methyl-fenoxy)-acetico
105		Ácido 3-{4-[(2-[(5-fluoro-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-propil-amino]-1-methyl-ethoxy)-2-methyl-fenil]-propionico
106		Ácido (4-{2-[(5-fluoro-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-propil-amino]-1-methyl-ethoxy}-2-methyl-fenoxy)-acetico

103		Ácido (4-{2-[(5-chloro-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonil)-propylamino]-etilsulfanil}-2-ethyl-fenoxy)-acético
109		Ácido (2-metil-4-{2-[(naftalen-2-sulfonil)-propyl-amino]-etilsulfanil}-fenoxy)-acético
110		Ácido (4-{2-[(5-fluoro-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonil)-propylamino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético

5		
10		
15		
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		
60		
65		
114	Ácido [4-(1-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfoni]-propil-amino]-metil)-propoxi]-2-metil-fenoxi]-acético	
115	Ácido 3-[4-(1-[(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfoni]-propil-amino)-metil]-propoxi)-2-metil-fenil]-propiónico	
116	Ácido 3-(4-[2-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfoni]-propil-amino]-butoxi)-2-metil-fenil]-propiónico	

117		Ácido [4-((1-((5-chloro-3-methyl-benzof[b]thiophen-2-sulfonyl)-propilamino)-methyl)-propoxi)-2-methyl-fenoxy]-acético
118		Ácido [4-((1-((5-chloro-3-methyl-benzof[b]thiophen-2-sulfonyl)-propilamino)-methyl)-propoxi)-2-methoxy-fenoxy]-acético
119		Ácido (4-((2-((5-chloro-3-methyl-benzof[b]thiophen-2-sulfonyl)-2-methyl-fenoxy)-ethoxy)-ethoxy]-acético

5

10

15

20

25

30

35

40

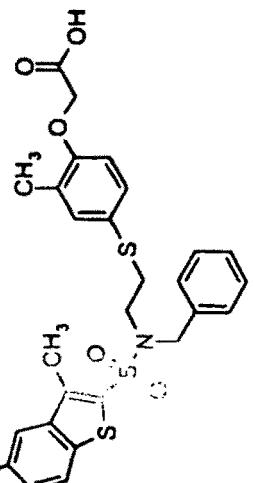
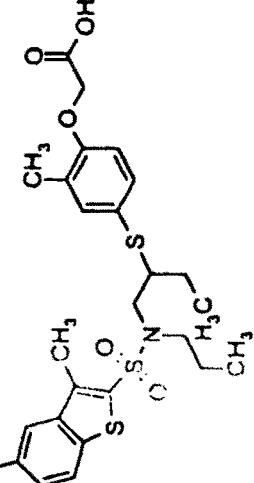
45

50

55

60

65

120	<p>Ácido (4-{2-[bencil-(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfoni)-amino]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético</p> 
121	<p>Ácido [4-{1-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfoni)-propi-amino]-metil}-propilsulfanil]-2-metil-fenoxy]-acético</p> 

ES 2 297 382 T3

22. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto según las reivindicaciones 1-21 o sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo.
23. Una composición farmacéutica según la reivindicación 22, que comprende además un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo constituido por sensibilizadores a la insulina, sulfonilureas, biguanidas, tiazolidindionas, inhibidores de la α -glucosidasa, secretagogos de insulina, insulina, agentes antihiperlipidémicos, agentes que aumentan las HDL en plasma, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, estatinas, inhibidores de la acril-CoA:colesterol aciltransferasa, compuestos contra la obesidad, agentes antihipercolesterolémicos, fibratos, vitaminas y aspirina.
24. Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1-21, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o afección en un mamífero seleccionada del grupo constituido por hiperglucemia, dislipidemia, diabetes tipo II, diabetes tipo I, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a la insulina, insuficiencia cardiaca, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertensión, obesidad, anorexia bulímica, anorexia nerviosa, enfermedad cardiovascular y otras enfermedades en las que la resistencia a la insulina es un componente.
25. Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1-21, o una sal, disolvente o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para disminuir la glucemia en un mamífero.
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65