

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 939 720**

51 Int. Cl.:

A61P 3/10 (2006.01)

C07C 57/42 (2006.01)

C07C 57/60 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.01.2019 PCT/EP2019/050194**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.07.2019 WO19134984**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.01.2019 E 19701029 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2022 EP 3737470**

54 Título: **Derivados del ácido 3-fenil-4-hexinoico como agonistas de GPR40**

30 Prioridad:

08.01.2018 PL 42422718

18.02.2018 PL 42562518

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.04.2023

73 Titular/es:

CELON PHARMA S.A. (100.0%)

ul. Ogrodowa 2A

05-092 Kielpin/Lomianki, PL

72 Inventor/es:

MACH, MATEUSZ;

DZIDA, RADOSLAW;

SMUGA, DAMIAN;

STELMACH, FILIP;

MATLOKA, MIKOLAJ;

BAZYDLO, KATARZYNA;

DUBIEL, KRZYSZTOF;

WIECZOREK, MACIEJ y

PIECZYKOLAN, JERZY

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 939 720 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados del ácido 3-fenil-4-hexinoico como agonistas de GPR40

Campo de la invención

La invención se refiere a nuevos derivados del ácido 3-fenil-4-hexinoico que exhiben actividad como agonistas del receptor GPR40, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos derivados y su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por GPR40, en particular diabetes tipo 2.

Técnica anterior

Los receptores acoplados a proteína G (GPCR) son proteínas de membrana integrales responsables de la transducción de la señal a través de la doble capa lipídica a los sitios efectores dentro de una célula. Participan en cascadas de señalización a través de muchas moléculas señalizadoras: hormonas, transmisores neuronales, pequeñas proteínas, cadenas peptídicas cortas, aminos, lípidos, nucleótidos o derivados de aminoácidos y ácidos grasos. Para cada una de las moléculas señalizadoras existe un receptor o grupo de receptores que es capaz de unirse a una molécula específica iniciando así la transducción de la señal a través de la membrana celular. Los GPCR juegan un papel clave en muchos procesos fisiológicos involucrados en la regulación del trabajo celular, el metabolismo, el crecimiento y la defensa inmunológica.

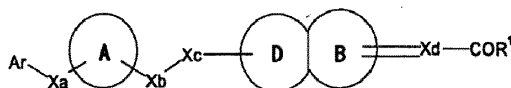
El receptor 40 acoplado a proteína G (GPR40), también conocido como receptor 1 de ácidos grasos libres (FFA1), es una proteína que se expresa en las células de los islotes beta pancreáticos y, en menor medida, en el cerebro. Este receptor es activado por ácidos grasos y media la actividad insulínica ejercida por los ácidos grasos directamente sobre las células beta pancreáticas. La acción insulínica de GPR40 depende de la insulina. Su activación da como resultado un aumento de la secreción de insulina por parte de las células beta solo en presencia de niveles elevados de glucosa, por lo que se disminuye el riesgo de hipoglucemia.

Se están realizando intensos trabajos de investigación para encontrar ligandos de GPR40 que sean moléculas pequeñas y usarlos en terapia farmacológica, principalmente en diabetes tipo 2 (Takafumi Hara, Ligands at Free Fatty Acid Receptor 1, Handbook of Experimental Pharmacology, Springer International Publishing AG 2016). Dichos ligandos podrían ser agentes potencialmente antidiabéticos que actúan como antihiperoglucémicos sin riesgo de hipoglucemia. Algunos compuestos fueron llevados a la fase de ensayos clínicos, sin embargo, independientemente de su actividad con respecto a GPR40, se encontró que eran potencialmente hepatotóxicos o ejercieron otros efectos secundarios o causaron elevación del nivel de insulina sin reducción del nivel de glucosa. Dado que GPR40 no se expresa en el hígado, el mecanismo molecular de la hepatotoxicidad probablemente no esté asociado directamente con la activación de GPR40, pero probablemente tenga lugar hacia abajo en la cascada de señalización activada después de la unión del ligando. Se asume que este mecanismo está asociado con la actividad inhibidora del transporte de ácidos biliares y la alteración de la homeostasis de los ácidos biliares.

Los compuestos que tienen actividad de modulación de GPR40 comprenden típicamente como resto estructural común un grupo de cabeza ácido, habitualmente un grupo carboxílico, en el esqueleto de ácido fenilpropanoico, que se cree que es responsable de la unión al receptor, y un grupo de cola hidrofóbico, habitualmente un fragmento aromático, conectado con el grupo de cabeza a través de un enlazador, que típicamente tiene una longitud de 2 - 4 átomos de carbono, y preferiblemente con enlace éter. De esta forma, la estructura de los ácidos grasos, ligandos naturales de GPR40, es imitada por moduladores sintéticos. En los compuestos conocidos anteriores, el grupo de cola puede ser un grupo monocíclico o bicíclico.

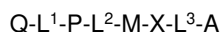
WO2004/041266 divulga como reguladores de la función de GPR40 compuestos definidos solamente por la presencia de un resto de anillo aromático y un grupo capaz de liberar un catión, en particular un grupo carboxi.

WO2004/106276 divulga como reguladores de la función de GPR40 ácidos carboxílicos en donde el grupo de cabeza es un grupo bicíclico de la fórmula:

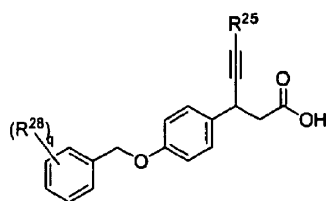


en donde A puede ser un anillo de benceno, Xc puede representar un átomo de oxígeno, D puede representar un anillo de fenilo, tienilo o tiazol, B es un anillo no aromático de 5-7 miembros y Xd puede representar un enlace, CH o CH₂.

WO2005/086661 divulga moduladores de GPR40 para controlar los niveles de insulina de la fórmula:

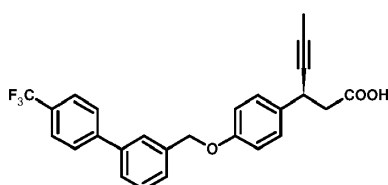


En particular, WO2005/086661 divulga como moduladores de GPR40, entre otros, ácidos carboxílicos basados en el esqueleto de ácido fenilpropanoico que comprenden un sustituyente etinilo en la posición beta en relación con el grupo carboxi de la fórmula:



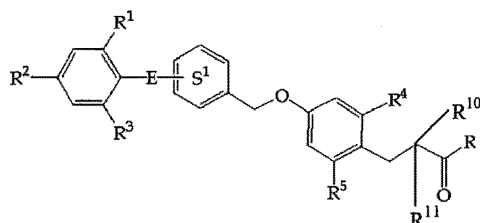
en donde R²⁵ es hidrógeno o un grupo alquilo, oxialquilo, arilo o heteroarilo, especialmente un grupo metilo, y R²⁸ es un grupo fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con varios sustituyentes, o un grupo piridilo o pirilo. WO2005/086661 divulga también el compuesto ácido (3*R/S*)-3-[4-(prop-2-in-1-ilo)fenil]hex-4-inoico (compuesto No. 17.38) que no está englobado por las fórmulas anteriores y para el cual no se presenta información sobre la actividad biológica.

Uno de los compuestos divulgados específicamente en WO2005/086661 es el ácido (3*S*)-1-propin-1-il-4-[[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-3-il]metoxi]bencenopropanoico (también conocido con el código AMG-837) de la siguiente fórmula estructural:

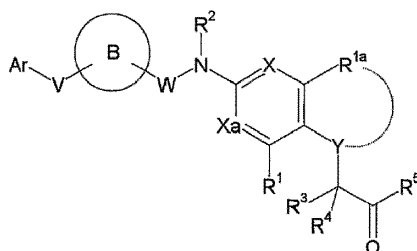


Según se informa, este compuesto en la fase I de los ensayos clínicos aumentó el nivel plasmático de insulina ("Free Fatty Acid Receptors", Handbook of Experimental Pharmacology, vol. 236, ISBN 978-3-319-50692-0, DOI 10.1007/978-3-319-50693-7, Springer International Publishing AG 2017, página 11). Sin embargo, se abandonó un desarrollo adicional.

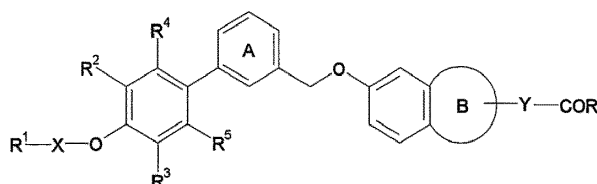
WO2005/063729 divulga como moduladores de GPR40 los compuestos con grupo de cabeza no bicíclico de la fórmula:



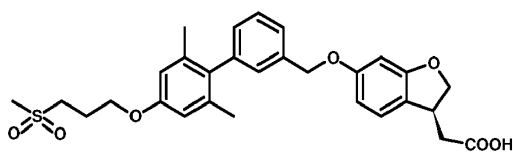
WO2005/087710 divulga compuestos con grupo de cabeza bicíclico y enlazador de nitrógeno de la fórmula:



WO2008/001931 divulga como moduladores de la función de GPR40 compuestos de la fórmula:

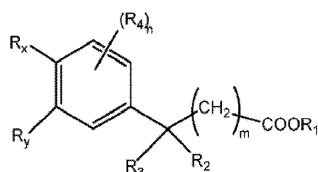


con grupo de cabeza bicíclico, en donde R¹ es un grupo alquilsulfonilo, R es un grupo hidroxilo y B es preferiblemente un anillo de tetrahidropirano. Uno de los compuestos descritos es el ácido 2-[(3*S*)-6-[[3-[2,6-dimetil-4-(3-metilsulfonilpropoxi)fenil]fenil]metoxi]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético (también conocido como fasiglifam o TAK-875) de la siguiente fórmula estructural:

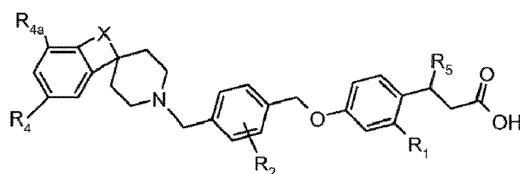


En los ensayos clínicos de fase 3, este compuesto mostró la capacidad de reducir los niveles de glucosa en pacientes con diabetes tipo 2. Sin embargo, se ha abandonado un desarrollo adicional debido a los efectos secundarios en el hígado, asociados con la inhibición de la actividad sobre el transporte de ácidos biliares y la alteración de la homeostasis de los ácidos biliares. (A. Mancini et al., "GPR40 agonists for the treatment of type 2 diabetes: life after "TAKing" a hit", Diabetes Obesity and Metabolism 2015 vol. 17 p. 622-629).

WO2013/128378 divulga como moduladores de la función de GPR40 los compuestos basados en el esqueleto del ácido fenilpropanoico, que tienen un sustituyente heterocíclico en la posición beta en relación con el grupo carboxi, de la fórmula:



WO2011/046851 divulga como activadores de GPR40 compuestos de ácido carboxílico basados en el esqueleto de ácido fenilpropanoico, que tienen un sustituyente etinilo en la posición beta en relación con el grupo carboxi y un sustituyente espiropiperidina del fragmento de cola aromático, de la fórmula:

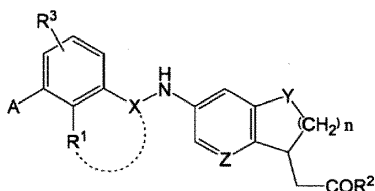


WO2013/025424 divulga activadores de GPR40 basados en el esqueleto de ácido fenilpropanoico, que tienen un sustituyente etinilo en la posición beta en relación con el grupo carboxi y 1-(tiofen-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina como fragmento aromático.

WO2015/105786 divulga activadores de GPR40 basados en el esqueleto de ácido fenilpropanoico, que tienen un sustituyente etinilo en la posición beta en relación con el grupo carboxi y el resto bicíclico triazolopiridina como el fragmento aromático.

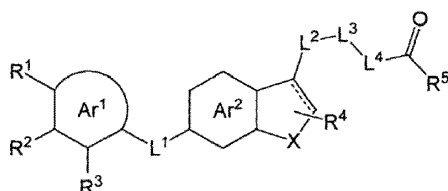
WO2012/011125 divulga activadores de GPR40 basados en el esqueleto de ácido fenilpropanoico, que tienen un sustituyente ciano en la posición beta en relación con el grupo carboxi y un fragmento aromático con funcionalidad oxima.

WO2010/143733 divulga activadores de GPR40 de la fórmula:

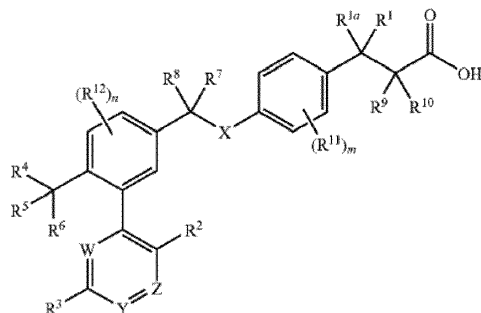


en donde el enlazador de tipo éter se reemplaza con un enlazador de tipo amina, Y es CH₂, NH u O, Z es CH o N, y X es CH₂ o junto con R1 pueden formar un anillo alicíclico.

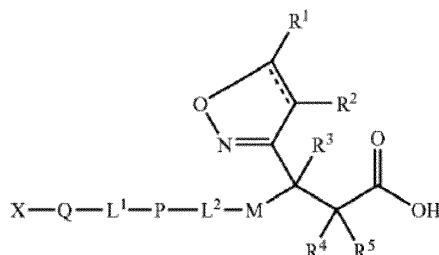
WO2013/0125732 divulga inhibidores de la grelina O-acetiltransferasa (GOAT) de la fórmula:



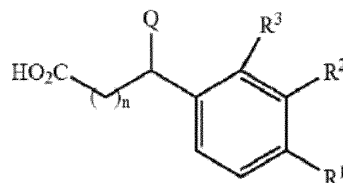
US2009/0111859 divulga como inhibidores de GPR40 los compuestos de la fórmula:



US2008/0090840 divulga como moduladores de GPR40 los compuestos de la fórmula:

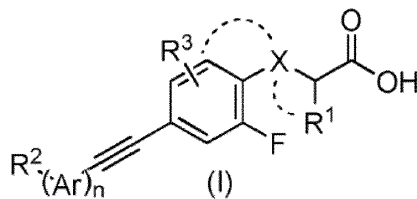


5 US2008/0176912 divulga como moduladores de GPR40 los compuestos de la fórmula:

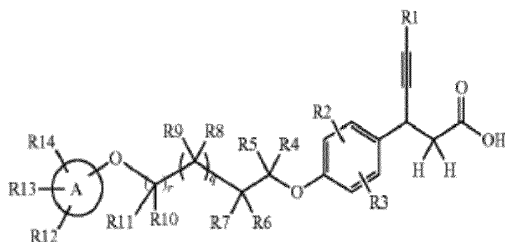


en donde Q representa fenilo o anillo heterocíclico de 5 miembros.

WO2012/136221 divulga como moduladores de GPR40 los compuestos de la fórmula:



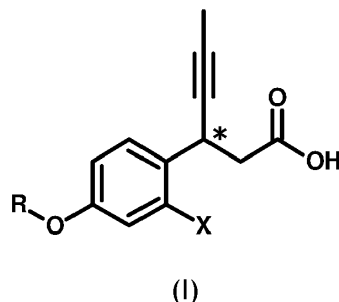
10 US2012/004166 divulga derivados del ácido hidroxifenilhexinoico sustituidos con ariloxialquileo de la siguiente fórmula, en donde A representa arilo-(C6-C10), cicloalquilo(C3-C10) o heterociclo de 4 a 12 miembros, y específicamente fenilo o piridilo, que tienen actividad de activación de GPR40 y reducción de glucosa en plasma, de potencial utilidad en el tratamiento de la diabetes.



15 Existe la necesidad de nuevos compuestos que exhiban actividad agonista del receptor GPR40 y potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades metabólicas, especialmente diabetes tipo 2, preferiblemente sin ejercer efectos hepáticos, especialmente sin inhibición de la secreción de ácidos biliares.

Resumen de la invención

El objeto de la invención es un compuesto de la fórmula (I):



en donde:

- 5 - R representa:
- un grupo hidrocarbilo C4-C15 acíclico primario o secundario, lineal o ramificado, que puede ser saturado o insaturado, o
- un grupo hidrocarbilo C4-C15 acíclico primario o secundario, lineal o ramificado, que puede ser saturado o insaturado y en donde uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan con un átomo de flúor;
- 10 - X representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
- * denota centro quiral,

y sales del mismo, especialmente sales farmacéuticamente aceptables,

con la condición de que la fórmula (I) excluye el ácido 3-(4-[(2*E*,3*Z*)-2-propilidenpent-3-en-1-il]oxi)fenil)hex-4-inoico.

- 15 El ácido 3-(4-[(2*E*,3*Z*)-2-propilidenpent-3-en-1-il]oxi)fenil)hex-4-inoico es el compuesto incluido en la base de datos del Centro Nacional de Información Biotecnológica. Base de datos de sustancias PubChem; SID=344303732, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/344303732> (acceso del 20 de octubre de 2017). No se ha proporcionado información sobre su actividad biológica o su uso.

El ácido (3*R*/*S*)-3-[4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]hex-4-inoico se divulga en WO2005/086661, aunque no se ha informado de su actividad.

- 20 Contrariamente a los moduladores de GPR40 conocidos de la técnica anterior, los compuestos de la invención no poseen un anillo aromático o (hetero)cíclico en el resto de cola, aunque exhiben actividad de modulación del receptor GPR40. Los compuestos de la invención no exhiben la actividad de inhibición de los transportadores de ácidos biliares, por lo que pueden estar libres de acción hepatotóxica.

- 25 Los compuestos de la invención, al ser los compuestos con grupo carboxi libre, pueden existir como líquidos en condiciones normales (jarabes, aceites), por lo que no existe el riesgo de su cristalización en los hepatocitos, lo que sucedía en el caso de los activadores anteriores de GPR40 de alto peso molecular, como en el caso de TAK-875 (Wolenski F.S., 2017, "Fasiglifam (TAK-875) Alters Bile Acid Homeostasis in Rats and Dogs: A Potential Cause of Drug Induced Liver Injury", TOXICOLOGICAL SCIENCES, 157(1), 2017, 50-61).

- 30 Simultáneamente, los mismos compuestos se pueden convertir en sales sólidas adecuadas farmacéuticamente aceptables, que debido a su estado físico son una forma más conveniente y práctica para la fabricación y purificación de los compuestos de la invención a la forma del ingrediente activo de la composición farmacéutica (API).

- 35 Los compuestos de la invención poseen un peso molecular (PM) reducido con respecto al compuesto de referencia (fasiglifam, TAK-875), mientras que tienen una actividad comparable o superior (valor CE50) que dicho compuesto de referencia. Esto significa un mejor "rendimiento molecular" (es decir, valor de eficiencia del ligando (LE)). En otras palabras, usando un número menor de átomos para la construcción de un ligando agonista de GPR40 que en el compuesto de referencia, los compuestos de la invención permiten obtener un efecto biológico comparable o mejor. Esto también significa que, por un lado, la economía de fabricación es mejor y, por otro lado, el número de efectos secundarios puede ser potencialmente menor debido a la disminución simultánea de la lipofiliidad asociada con la reducción del peso molecular.

- 40 Los compuestos de fórmula (I), como ligandos de los receptores GPR40, poseen la actividad de capacidad moduladora del receptor GPR40 (son agonistas) y pueden encontrar uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por GPR40.

En otro aspecto, el objeto de la invención también es el compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente para su uso como medicamento.

En un aspecto adicional, el objeto de la invención también es una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente junto con excipientes farmacéuticos.

- 5 En un aspecto adicional, el objeto de la invención también es el uso del compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades mediadas por GPR40.

En un aspecto adicional, el objeto de la invención también es el compuesto de la fórmula (I) como se ha definido anteriormente para su uso en un tratamiento de enfermedades mediadas por GPR40 en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho uso administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I) como se ha
10 definido anteriormente.

En un aspecto adicional, el objeto de la invención es el compuesto de la fórmula (I) como se ha definido anteriormente para su uso en un método de tratamiento de enfermedades mediadas por GPR40 en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho uso administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de dicho compuesto.

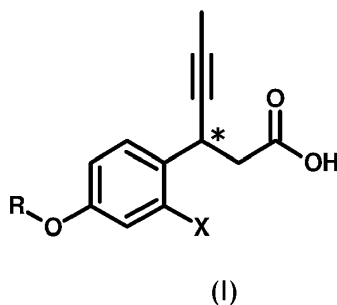
- 15 Las enfermedades mediadas por GPR40 incluyen cánceres y enfermedades metabólicas, incluidas enfermedades tales como diabetes, diabetes tipo 2, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, neuropatías y síndrome metabólico.

Descripción detallada de la invención

Las realizaciones preferidas de la invención se describen en la siguiente descripción detallada y en las reivindicaciones adjuntas. Varios aspectos de la invención se definen con mayor precisión en la presente memoria. Cada uno de los
20 aspectos así definidos puede combinarse con cualquier otro aspecto o aspectos, a no ser que se indique expresamente otra cosa. En particular, cualquiera de las características indicadas como preferidas o ventajosas puede combinarse con cualquier otra característica o características indicadas como preferidas o ventajosas.

La referencia a lo largo de la descripción a "una de las realizaciones" o "una realización" significa que la cualidad, estructura o características específicas descritas en relación con esta realización están comprendidas en al menos una realización de la presente invención. Por lo tanto, la aparición de las expresiones "en una de las realizaciones" o "en una realización" en varios lugares de esta descripción no se refiere necesariamente a la misma realización, pero puede hacerlo. Además, las cualidades, estructuras o características específicas se pueden combinar de cualquier manera adecuada, como apreciará un experto en la técnica, en una o más realizaciones. Además, aunque algunas de las realizaciones descritas en la presente memoria comprenden algunas, pero no otras características comprendidas
30 en otras realizaciones, las combinaciones de características de varias realizaciones pueden estar englobadas por el alcance de la invención y formar varios ejemplos de realización de la invención, como apreciará una persona experta. Por ejemplo, en las reivindicaciones adjuntas, cualquiera de las realizaciones reivindicadas puede usarse en cualquier combinación.

En la presente solicitud se divulga un compuesto de la fórmula (I)



en donde:

- R representa:

un grupo hidrocarbilo C3-C15 acíclico primario o secundario, lineal o ramificado, que puede ser saturado o insaturado, o

- 40 un grupo hidrocarbilo C3-C15 acíclico primario o secundario, lineal o ramificado, que puede ser saturado o insaturado y en donde uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan con un átomo de flúor;

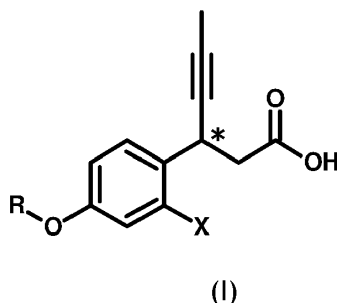
- X representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

- * denota centro quiral,

y sales del mismo, especialmente sales farmacéuticamente aceptables,

con la condición de que la fórmula (I) excluye el ácido 3-(4-[[*(2E,3Z)*-2-propilidenpent-3-en-1-il]oxi]fenil)hex-4-inoico y el ácido (*(3R/S)*)-3-[4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]hex-4-inoico.

El objeto de la invención es un compuesto de la fórmula (I)



en donde:

- R representa:

un grupo hidrocarbilo C4-C15 acíclico primario o secundario, lineal o ramificado, que puede ser saturado o insaturado, o

un grupo hidrocarbilo C4-C15 acíclico primario o secundario, lineal o ramificado, que puede ser saturado o insaturado y en donde uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan con un átomo de flúor;

- X representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

- * denota centro quiral,

y sales del mismo, especialmente sales farmacéuticamente aceptables,

con la condición de que la fórmula (I) excluye el ácido 3-(4-[[*(2E,3Z)*-2-propilidenpent-3-en-1-il]oxi]fenil)hex-4-inoico.

En una de las realizaciones de ambos aspectos de los compuestos de fórmula (I), R representa un grupo hidrocarbilo C4-C15 acíclico lineal o ramificado, especialmente un grupo C4-C12, que puede ser saturado o insaturado.

En una de las realizaciones de ambos aspectos de los compuestos de fórmula (I), R representa un grupo hidrocarbilo C4-C15 acíclico saturado lineal o ramificado, especialmente un grupo C4-C12.

Un grupo hidrocarbilo saturado lineal preferido es *n*-butilo.

Otro grupo hidrocarbilo saturado lineal preferido es *n*-pentilo.

Otro grupo hidrocarbilo saturado lineal preferido es *n*-hexilo.

Otro grupo hidrocarbilo saturado lineal preferido es *n*-heptilo.

Un grupo hidrocarbilo saturado ramificado preferido es el 3-metilbutilo.

Otro grupo hidrocarbilo saturado ramificado preferido es *iso*-butilo.

Otro grupo hidrocarbilo saturado ramificado preferido es *sec*-butilo.

Otro grupo hidrocarbilo saturado ramificado preferido es 2-metil-1-butilo.

Otro grupo hidrocarbilo saturado ramificado preferido es 2-etil-1-butilo.

Otro grupo hidrocarbilo saturado ramificado preferido es 2-pentilo.

Otro grupo hidrocarbilo saturado ramificado preferido es 3-metil-2-butilo.

En una de las realizaciones de ambos aspectos de los compuestos de fórmula (I) de la invención, R representa un grupo hidrocarbilo C4-C15 acíclico insaturado lineal o ramificado, especialmente un grupo C4-C12.

Dicho grupo hidrocarbilo C3-C15 o C4-C15 acíclico insaturado lineal o ramificado, especialmente el grupo C4-C12, puede comprender un enlace doble o más de un enlace doble en un sistema conjugado o no conjugado en la configuración estereoquímica *E* o *Z*. Preferiblemente, dicho grupo hidrocarbilo C3-C15 o C4-C15, especialmente el

grupo C4-C12, comprende dos enlaces dobles en un sistema no conjugado o conjugado. Dicho grupo hidrocarbilo C3-C15 o C4-C15 acíclico insaturado lineal o ramificado, especialmente el grupo C4-C12, también puede comprender uno o más enlaces triples, preferiblemente un enlace triple.

5 Preferiblemente, en todos los grupos, subgrupos y realizaciones descritos anteriormente, dicho grupo hidrocarbilo acíclico insaturado como enlaces insaturados comprende solamente enlaces dobles.

Los grupos hidrocarbilo C3-C15 y C4-C15 acíclicos insaturados preferidos son (2*E*)-2-hexen-1-ilo, (2*E*,4*E*)-2,4-hexadien-1-ilo, 3-metil-2-buten-1-ilo, 3-metil-3-buten-1-ilo, 2,3-dimetil-2-buten-1-ilo y (2*E*)-3,7-dimetil-2,6-octadien-1-ilo.

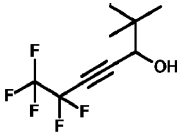
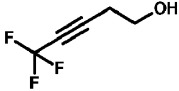
10 En una de las realizaciones, uno o más de los átomos de hidrógeno en los átomos de carbono saturados o insaturados del grupo hidrocarbilo C3-C15 o C4-C15 acíclico, especialmente el grupo C4-C12, pueden reemplazarse con uno o más de un átomo de flúor, para ejemplo, uno, dos o tres átomos de hidrógeno en el mismo átomo de carbono pueden reemplazarse con uno, dos o tres átomos de flúor para formar un grupo CH₂F, CHF₂ o CF₃, respectivamente.

15 En la Tabla 1 se presentan ejemplos de compuestos disponibles comercialmente parcialmente fluorados y perfluorados (alcoholes y haluros de alquilo) que pueden usarse como fuente para la preparación del grupo R acíclico, parcialmente fluorado o perfluorado del compuesto de fórmula (I). Un experto en la técnica apreciará que los restos estructurales de sustitución parcial con átomo o átomos de flúor para fragmentos más pequeños presentados en la Tabla 1 pueden repetirse de forma análoga para cualquier parte estructural del grupo hidrocarbilo C3-C15 o C4-C15 acíclico.

Tabla 1:

Estructura	No. CAS o proveedor	Nombre
	Sigma - Aldrich	3-Fluoro-1-propanol
	76-37-9	2,2,3,3-Tetrafluoro-1-propanol
	Sigma - Aldrich	3,3,3-Trifluoro-1-propanol
	422-05-9	2,2,3,3,3-Pentafluoro-1-propanol
	754-34-7	Yoduro de perfluoropropilo
	Sigma - Aldrich	4,4,4-Trifluoro-2-butanol
	461-18-7	4,4,4-Trifluoro-1-butanol
	Sigma - Aldrich	4,4,4-Trifluoro-2-metilo-1-butanol
	Sigma - Aldrich	3,3,4,4,4-Pentafluoro-1-butanol
	423-39-2	Nonafluoro-1-yodobutano
	Sigma - Aldrich	3,4,4,4-Tetrafluoro-3-(trifluorometil)butan-1-ol

Estructura	No. CAS o proveedor	Nombre
	375-01-9	2,2,3,3,4,4,4-Heptafluoro-1-butanol
	382-31-0	2,2,3,4,4,4-Hexafluoro-1-butanol
	102710-48-5	4,4,4-Trifluoro-3-(trifluorometil)-2-buten-1-ol
	656-80-4	5,5,5-Trifluoro-4-trifluorometil-3-penten-2-ol
	123028-48-8	Alcohol (Z)-3-metil-2,3-difluoroalílico
	123028-47-7	Alcohol (E)-3-metil-2,3-difluoroalílico
	123028-51-3	Alcohol (E)-3-butil-2,3-difluoroalílico
	123028-52-4	Alcohol (Z)-3-butil-2,3-difluoroalílico
	91600-37-2	2,4,4,4-Tetrafluoro-2-buten-1-ol
	59867-95-7	4,4,4-Trifluoro-3-metil-2-buten-1-ol
	104715-02-8	(Z)-1-Bromo-3-(difluorometil)-2-buteno
	104715-03-9	(E)-1-Bromo-3-(difluorometil)-2-buteno
	72990-82-0	<i>trans</i> -1-Bromoheptafluoro-2-buteno
	31450-13-2	1,1,1-Trifluoro-4-bromo-2-buteno
	113439-92-2	4,4,4-Trifluoro-2-buten-1-ol

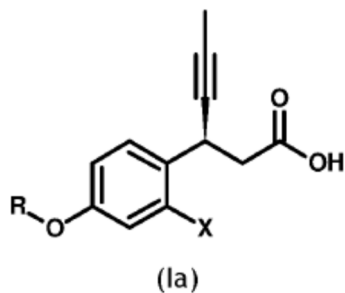
Estructura	No. CAS o proveedor	Nombre
	103245-51-8	6,6,7,7,7-Pentafluoro-2,2-dimetil-4-heptin-3-ol
	27611-20-7	5,5,5-Trifluoro-3-pentin-1-ol

En una de las realizaciones, X representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización, X representa un átomo de halógeno, siendo especialmente preferido el átomo de flúor.

5 La invención engloba el compuesto de la fórmula (I) en la forma de un único enantiómero, un único diastereoisómero, racemato o una mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros.

En una realización particular y preferida, el compuesto como se ha definido anteriormente es un único enantiómero o diastereoisómero que tiene la estructura (Ia)



Definiciones

El término "grupo hidrocarbilo acíclico lineal o ramificado" tal y como se usa en la presente memoria se refiere a un grupo hidrocarbilo que tiene la cadena lineal o ramificada conectada con enlaces carbono-carbono simples, con el número de átomos de carbono indicado en la definición respectiva. El número o rango de números dados después del símbolo del átomo de carbono (C) se refiere al número de átomos de carbono que puede contener el grupo. Por ejemplo, alquilo C3-C15 significa un grupo hidrocarbilo acíclico con 3 a 15 átomos de carbono, alquilo C4-C15 significa un grupo hidrocarbilo acíclico con 4 a 15 átomos de carbono, alquilo C4-C12 significa un grupo hidrocarbilo acíclico con 4 a 12 átomos de carbono y alquilo C4-C10 significa un grupo hidrocarbilo acíclico con 4 a 10 átomos de carbono, etc. Dicho término excluye los grupos hidrocarbilo que tienen la estructura de anillo. Será obvio para un experto en la técnica que el grupo hidrocarbilo acíclico primario es un grupo en donde el átomo de carbono de su enlace está conectado solo con otro átomo de carbono, y el grupo hidrocarbilo acíclico secundario es un grupo en donde el átomo de carbono de su enlace está conectado solo con otros dos átomos de carbono. Los átomos de carbono en una cadena de un grupo hidrocarbilo acíclico están conectados solo con enlaces carbono-carbono simples en el caso de un grupo hidrocarbilo acíclico saturado, y pueden contener uno o más enlaces carbono-carbono dobles o triples en el caso de un grupo hidrocarbilo acíclico insaturado. Se excluyen los grupos hidrocarbilo acíclicos terciarios en donde el átomo de carbono de su punto de unión está conectado con otros tres átomos de carbono.

Los grupos hidrocarbilo C3-C15 acíclicos saturados ejemplares son propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, 3-metilbut-1-ilo, 2-metilbut-1-ilo, pent-2-ilo, pent-3-ilo, 3-metilbut-2-ilo, 2,2-dimetilprop-1-ilo (*neo*-pentilo), *n*-hexilo, hex-2-ilo, hex-3-ilo, 2-metilpent-1-ilo, 3-metilpent-1-ilo, 4-metilpent-1-ilo, 3-metilpent-2-ilo, 4-metilpent-2-ilo, 2-metilpent-3-ilo, 2,2-dimetilbut-1-ilo, 2,3-dimetilbut-1-ilo, 3,3-dimetilbut-1-ilo, 3,3-dimetilbut-2-ilo, 2-etilbut-1-ilo e isómeros C7-C15 viables análogos, con exclusión de los grupos terciarios.

Los grupos hidrocarbilo C3-C15 acíclicos insaturados ejemplares son alilo, 2-propin-1-ilo, 3-buten-1-ilo, (2*E*)-2-buten-1-ilo, (2*Z*)-2-buten-1-ilo, 3-buten-2-ilo, 3-butin-1-ilo, 2-butin-1-ilo, 3-butin-2-ilo, 4-penten-1-ilo, (3*E*)-3-penten-1-ilo, (3*Z*)-3-penten-1-ilo, (2*E*)-2-penten-1-ilo, (2*Z*)-2-penten-1-ilo, (2*E*)-2,4-pentadien-1-ilo, (2*Z*)-2,4-pentadien-1-ilo, 3-metil-3-buten-1-ilo, 3-metil-2-buten-1-ilo, 2-metil-3-buten-1-ilo, (2*E*)-2-metil-2-buten-1-ilo, (2*Z*)-2-metil-2-buten-1-ilo, 2-metilidenbutan-1-ilo, 4-penten-2-ilo, (3*E*)-3-penten-2-ilo, (3*Z*)-3-penten-2-ilo, 3-metil-3-buten-2-ilo, 1-penten-3-ilo, 1,4-pentadien-3-ilo, 4-pentin-1-ilo, 3-pentin-1-ilo, 2-pentin-1-ilo, (2*E*)-pent-2-en-4-in-1-ilo, (2*Z*)-pent-2-en-4-in-1-ilo, pent-4-en-2-in-1-ilo, 2-metil-3-butin-1-ilo, 2-metiliden-3-butin-1-ilo, 4-pentin-2-ilo, 3-pentin-2-ilo, 1-pentin-3-ilo, 1,4-pentadiin-3-ilo, 5-hexen-1-ilo, (4*E*)-4-hexen-1-ilo, (4*Z*)-4-hexen-1-ilo, (3*E*)-3-hexen-1-ilo, (3*Z*)-3-hexen-1-ilo, (2*E*)-2-hexen-1-ilo, (2*Z*)-2-hexen-1-ilo, (3*E*)-3,5-hexadien-1-ilo, (3*Z*)-3,5-hexadien-1-ilo, (2*E*,4*E*)-2,4-hexadien-1-ilo, (2*Z*,4*Z*)-2,4-hexadien-1-ilo, (2*E*,4*Z*)-2,4-hexadien-1-ilo, (2*Z*,4*E*)-2,4-hexadien-1-ilo, (2*E*)-2,5-hexadien-1-ilo, (2*Z*)-2,5-hexadien-1-ilo, 5-hexen-2-ilo, (4*E*)-4-hexen-2-ilo, (4*Z*)-4-hexen-2-ilo, (3*E*)-3-hexen-2-ilo, (3*Z*)-3-hexen-2-ilo, (3*E*)-3,5-hexadien-2-ilo, (3*Z*)-3,5-hexadien-2-ilo, 5-hexen-3-ilo, (4*E*)-4-hexen-3-ilo, (4*Z*)-4-hexen-3-ilo, 1-hexen-3-ilo, 1,5-hexadien-3-ilo, (4*E*)-1,4-hexadien-3-ilo, 2-metil-4-penten-1-ilo, (3*E*)-2-metil-3-penten-1-ilo, (3*Z*)-2-metil-3-penten-1-ilo, (2*E*)-2-metil-2-penten-1-ilo, (2*Z*)-2-metil-2-penten-1-ilo, 2-metilidenpentan-1-ilo, (2*E*)-2-metil-2,4-pentadien-1-ilo, (2*Z*)-2-metil-2,4-pentadien-1-ilo, 2-metiliden-4-penten-1-ilo, (3*E*)-2-metiliden-3-penten-1-ilo, (3*Z*)-2-metiliden-3-penten-1-ilo, 3-metil-4-penten-1-ilo, (3*E*)-3-metil-3-penten-1-ilo, (3*Z*)-3-metil-3-penten-1-ilo, (2*E*)-3-metil-2-penten-1-ilo, (2*Z*)-3-metil-2-penten-1-ilo, 3-metilidenpentan-1-ilo, 3-metiliden-4-penten-1-ilo, (2*E*)-3-metil-2,4-pentadien-1-ilo, (2*Z*)-3-metil-2,4-pentadien-1-ilo, 4-metil-4-penten-1-ilo, 4-metil-3-penten-1-ilo, (2*E*)-4-metil-2-penten-1-ilo, (2*Z*)-4-metil-2-penten-1-ilo, (2*E*)-4-metil-2,4-pentadien-1-ilo, (2*Z*)-4-metil-2,4-pentadien-1-ilo, 3-metil-4-penten-2-ilo, (3*E*)-3-metil-3-penten-2-ilo, (3*Z*)-3-metil-3-penten-2-ilo, 3-metilidenpentan-2-ilo, 3-metiliden-4-penten-2-ilo, 4-metil-4-penten-2-ilo, 4-metil-3-penten-2-ilo, 4-metil-1-penten-3-ilo, 2-metil-1-penten-3-ilo, 2-metil-1,4-pentadien-3-ilo, 2,2-dimetil-3-buten-1-ilo, 2,3-dimetil-3-buten-1-ilo, 2,3-dimetil-2-buten-1-ilo, 3-metil-2-metilidenbutan-1-ilo, 3-metil-2-metiliden-3-buten-1-ilo, 2-etil-3-buten-1-ilo, (2*E*)-2-etil-2-buten-1-ilo, (2*Z*)-2-etil-2-buten-1-ilo, (2*E*)-2-etiliden-3-buten-1-ilo, (2*Z*)-2-etiliden-3-buten-1-ilo, 2-etenil-3-buten-1-ilo, 5-hexin-1-ilo, 4-hexin-1-ilo, 3-hexin-1-ilo, 2-hexin-1-ilo, 3,5-hexadiin-1-ilo, 2,5-hexadiin-1-ilo, 2,4-hexadiin-1-ilo, (3*E*)-hex-3-en-5-in-1-ilo, (3*Z*)-hex-3-en-5-in-1-ilo, (2*E*)-hex-2-en-5-in-1-ilo, (2*Z*)-hex-2-en-5-in-1-ilo, (2*E*)-hex-2-en-4-in-1-ilo, hex-5-en-3-in-1-ilo, hex-5-en-2-in-1-ilo, (4*E*)-hex-4-en-2-in-1-ilo, (4*Z*)-hex-4-en-2-in-1-ilo, 5-hexin-2-ilo, 4-hexin-2-ilo, 3-hexin-2-ilo, 3,5-hexadiin-2-ilo, (3*E*)-hex-3-en-5-in-2-ilo, (3*Z*)-hex-3-en-5-in-2-ilo, hex-5-en-3-in-2-ilo, 5-hexin-3-ilo, 4-hexin-3-ilo, 1-hexin-3-ilo, 1,5-hexadiin-3-ilo, 1,4-hexadiin-3-ilo, hex-1-en-5-in-3-ilo, hex-5-en-1-in-3-ilo, (4*E*)-hex-4-en-1-in-3-ilo, (4*Z*)-hex-4-en-1-in-3-ilo, hex-1-en-4-in-3-ilo, 2-metil-4-pentin-1-ilo, 2-metil-3-pentin-1-ilo, (2*E*)-2-metilpent-2-en-4-in-1-ilo, (2*Z*)-2-metilpent-2-en-4-in-1-ilo, 2-metiliden-4-pentin-1-ilo, 2-metiliden-3-pentin-1-ilo, 3-metil-4-pentin-1-ilo, 3-metiliden-4-pentin-1-ilo, (2*E*)-3-metilpent-2-en-4-in-1-ilo, (2*Z*)-3-metilpent-2-en-4-in-1-ilo, 4-metil-2-pentin-1-ilo, 4-metilpent-4-en-2-in-1-ilo, 3-metil-4-pentin-2-ilo, 3-metilidenpent-4-in-2-ilo, 4-metil-1-pentin-3-ilo, 2-metilpent-1-en-4-in-3-ilo, 2,2-dimetil-3-butin-1-ilo, 2-etil-3-butin-1-ilo, 2-etinil-3-butin-1-ilo, (2*E*)-2-etinil-2-buten-1-ilo, (2*Z*)-2-etinil-2-buten-1-ilo, 2-etinil-3-buten-1-ilo e isómeros C7-C15 viables análogos, con exclusión de los grupos terciarios.

Halógeno significa átomo de flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo, especialmente átomo de flúor.

Los compuestos de la fórmula (I) comprenden un grupo carboxi y pueden formar sales con metales, amoníaco y con bases orgánicas, incluidas, pero sin dicha limitación, sales farmacéuticamente aceptables y sales con resinas de intercambio iónico básicas (por ejemplo, colestiramina). Las sales metálicas comprenden en particular sales de metales alcalinos, incluidas las sales de sodio, potasio y litio, sales de metales alcalinotérreos, incluidas en particular las sales de calcio, magnesio y bario. Las sales con bases orgánicas incluyen sales con aminas, especialmente con

aminas alifáticas, tales como trimetilamina, trietilamina, ciclohexilamina, *terc*-butilamina, *N*-(fenilmetil)bencenoetilamina, *N,N*-dibenciletilendiamina, colina, 2-(dimetilamino)etanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)etanol, etanolamina, etilendiamina, *N*-metilglucamina, hidrabamina, morfolina, 4-(2-hidroxietil)morfolina, piperazina, 1-(2-hidroxietil)pirrolidina, trietanolamina, 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol, aminoácidos tales como arginina, lisina, histidina u ornitina, aminas aromáticas, tales como anilina, metilanilina, naftilamina o aminas heterocíclicas, tales como por ejemplo 1*H*-imidazol o piridina.

Debe entenderse que el alcance de la invención engloba también sales distintas de las farmacéuticamente aceptables, que pueden ser útiles especialmente como productos intermedios en los procesos de fabricación, aislamiento y purificación de los compuestos de la invención. Las sales de los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener por combinación directa del compuesto de fórmula (I) con una amina (alifática, aromática, heterocíclica) en un disolvente prótico o aprótico o mezcla de disolventes, por ejemplo, en acetona, acetonitrilo o tolueno. En el caso de cristalización espontánea en dichas condiciones, el precipitado sólido se retira por filtración y se seca. En caso de falta de cristalización espontánea en dichas condiciones, la solución de una sal se puede concentrar o evaporar a sequedad. Dicho proceso también se puede realizar sin un disolvente, por trituración directa de los componentes respectivos. Las sales inorgánicas de los compuestos de fórmula (I) también se pueden obtener disolviendo el ácido de partida de fórmula (I) en solución acuosa o que contiene agua del hidróxido respectivo, por ejemplo, hidróxido de sodio o potasio, o hidróxido de amonio, o también los respectivos carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos inestables. La sal deseada se puede obtener de dicha solución de manera similar como en el caso de las aminas orgánicas, o dicha solución se puede combinar con otra sal (inorgánica u orgánica) para obtener la sal deseada en la reacción de intercambio. En el caso de metales reactivos, tales como el sodio o el potasio, es posible obtener la sal respectiva por reacción directa del compuesto de fórmula (I) con el metal, en presencia de un disolvente inerte o sin disolvente. Las sales de los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en compuestos de fórmula (I) con un grupo carboxilo libre mediante la acidificación de la solución salina con un ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico o cítrico, y la posterior extracción con un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, éter dietílico, acetato de etilo, cloroformo o diclorometano. En el proceso de extracción, la sal del compuesto de fórmula (I) neutralizada a la forma de ácido libre pasa a la fase orgánica que luego se separa, se seca y se concentra.

Los compuestos de la invención incluyen un centro quiral en el átomo de carbono al que está unido el sustituyente propin-1-ilo (metilacetileno). Por lo tanto, los compuestos pueden existir en forma de enantiómeros o mezclas de enantiómeros en varias proporciones, en particular, mezclas racémicas (racematos). Debe entenderse que el enantiómero del compuesto de fórmula (I) será sustancialmente puro ópticamente, pero normalmente puede contener algún porcentaje del enantiómero opuesto, tal como por ejemplo hasta el 10%, 5%, 3%, 2%, 1 % o 0,5 % del enantiómero opuesto. Los compuestos de la invención incluyen otro(s) centro(s) proquiral(es) presente(s) en el grupo hidrocarbilo C3-C15 y, por lo tanto, pueden existir en forma de enantiómeros, mezclas de enantiómeros en diversas proporciones, en particular, mezclas racémicas (racematos), así como en forma de diastereoisómeros y sus mezclas. Los enantiómeros de los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse mediante síntesis asimétrica, partiendo de un material de partida quiral adecuado. Alternativamente, los enantiómeros de los compuestos de la fórmula (I) se pueden obtener mediante la resolución de una mezcla racémica usando métodos bien conocidos por un experto en la técnica, incluida la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) preparativa, la resolución cromatográfica de HPLC en fase estacionaria quiral o mediante la formación de derivados diastereoisoméricos ópticamente activos con auxiliares quirales y cristalización fraccionada de pares diastereoisoméricos y eliminación de auxiliares quirales. Por ejemplo, la mezcla racémica puede resolverse mediante HPLC quiral en dos enantiómeros, el enantiómero A con un tiempo de retención más corto y el enantiómero B con un tiempo de retención más largo. El tiempo de retención en un proceso de cromatografía quiral en un sistema dado de fase estacionaria y un eluyente es un parámetro físico que identifica al enantiómero. La estereoquímica absoluta de un enantiómero se puede determinar posteriormente usando métodos conocidos.

Los compuestos específicos de la invención se seleccionan del grupo que consiste en los siguientes compuestos y sus sales, especialmente sales farmacéuticamente aceptables:

- 1) ácido (3*S*)-3-(4-propoxifenil)hex-4-inoico [referencia no forma parte de la invención]
- 2) ácido (3*R*)-3-(4-propoxifenil)hex-4-inoico [referencia no forma parte de la invención]
- 3) ácido (3*S*)-3-(4-butoxifenil)hex-4-inoico
- 4) ácido (3*R*)-3-(4-butoxifenil)hex-4-inoico
- 5) ácido (3*S*)-3-[4-(pentiloxi)fenil]hex-4-inoico
- 6) ácido (3*R*)-3-[4-(pentiloxi)fenil]hex-4-inoico
- 7) ácido (3*S*)-3-[4-(hexiloxi)fenil]hex-4-inoico
- 8) ácido (3*R*)-3-[4-(hexiloxi)fenil]hex-4-inoico
- 9) ácido (3*S*)-3-[4-(heptiloxi)fenil]hex-4-inoico

- 10) ácido (3*R*)-3-[4-(heptiloxi)fenil]hex-4-inoico
- 11) ácido (3*S*)-3-(4-[[*(2E)*-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il]oxi]fenil)hex-4-inoico
- 12) ácido (3*R*)-3-(4-[[*(2E)*-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il]oxi]fenil)hex-4-inoico
- 13) ácido (3*S*)-3-(4-[[*(3R)*-3,7-dimetiloct-6-en-1-il]oxi]fenil)hex-4-inoico
- 5 14) ácido (3*R*)-3-(4-[[*(3R)*-3,7-dimetilocta-6-en-1-il]oxi]fenil)hex-4-inoico
- 15) ácido (3*S*)-3-(4-[[*(3S)*-3,7-dimetiloct-6-en-1-il]oxi]fenil)hex-4-inoico
- 16) ácido (3*R*)-3-(4-[[*(3S)*-3,7-dimetiloct-6-en-1-il]oxi]fenil)hex-4-inoico
- 17) ácido (3*S*)-3-(4-[[*(2Z)*-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il]oxi]fenil)hex-4-inoico
- 18) ácido (3*R*)-3-(4-[[*(2Z)*-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il]oxi]fenil)hex-4-inoico
- 10 19) ácido (3*R*)-3-(4-[[*(2E,6E)*-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il]oxi]fenil)-hex-4-inoico
- 20) ácido (3*S*)-3-(4-[[*(2E,6E)*-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il]oxi]fenil)hex-4-inoico
- 21) ácido (3*S*)-3-[4-(2-metilpropoxi)fenil]hex-4-inoico
- 22) ácido (3*R*)-3-[4-(2-metilpropoxi)fenil]hex-4-inoico
- 23) ácido (3*S*)-3-(4-[[*(2R)*-3-metilbutan-2-il]oxi]fenil)hex-4-inoico
- 15 24) ácido (3*R*)-3-(4-[[*(2R)*-3-metilbutan-2-il]oxi]fenil)hex-4-inoico
- 25) ácido (3*S*)-3-(4-[[*(2S)*-3-metilbutan-2-il]oxi]fenil)hex-4-inoico
- 26) ácido (3*R*)-3-(4-[[*(2S)*-3-metilbutan-2-il]oxi]fenil)hex-4-inoico
- 27) ácido (3*S*)-3-[4-[(*2R*)-butan-2-iloxi]fenil]hex-4-inoico
- 28) ácido (3*R*)-3-[4-[(*2R*)-butan-2-iloxi]fenil]hex-4-inoico
- 20 29) ácido (3*S*)-3-[4-[(*2S*)-butan-2-iloxi]fenil]hex-4-inoico
- 30) ácido (3*R*)-3-[4-[(*2S*)-butan-2-iloxi]fenil]hex-4-inoico
- 31) ácido (3*S*)-3-[4-[(*2S*)-pentan-2-iloxi]fenil]hex-4-inoico
- 32) ácido (3*R*)-3-[4-[(*2S*)-pentan-2-iloxi]fenil]hex-4-inoico
- 33) ácido (3*S*)-3-[4-[(*2R*)-pentan-2-iloxi]fenil]hex-4-inoico
- 25 34) ácido (3*R*)-3-[4-[(*2R*)-pentan-2-iloxi]fenil]hex-4-inoico
- 35) ácido (3*S*)-3-[4-(pentan-3-iloxi)fenil]hex-4-inoico
- 36) ácido (3*R*)-3-[4-(pentan-3-iloxi)fenil]hex-4-inoico
- 37) ácido (3*S*)-3-[4-[(*2E*)-hex-2-en-1-iloxi]fenil]hex-4-inoico
- 38) ácido (3*R*)-3-[4-[(*2E*)-hex-2-en-1-iloxi]fenil]hex-4-inoico
- 30 39) ácido (3*S*)-3-[4-[(*2E,4E*)-hexa-2,4-dien-1-iloxi]fenil]hex-4-inoico
- 40) ácido (3*R*)-3-[4-[(*2E,4E*)-hexa-2,4-dien-1-iloxi]fenil]hex-4-inoico
- 41) ácido (3*S*)-3-[4-(pent-4-en-1-iloxi)fenil]hex-4-inoico
- 42) ácido (3*R*)-3-[4-(pent-4-en-1-iloxi)fenil]hex-4-inoico
- 43) ácido (3*S*)-3-[4-(pent-3-in-1-iloxi)fenil]hex-4-inoico
- 35 44) ácido (3*R*)-3-[4-(pent-3-in-1-iloxi)fenil]hex-4-inoico
- 45) ácido (3*S*)-3-[4-(pent-2-in-1-iloxi)fenil]hex-4-inoico
- 46) ácido (3*R*)-3-[4-(pent-2-in-1-iloxi)fenil]hex-4-inoico

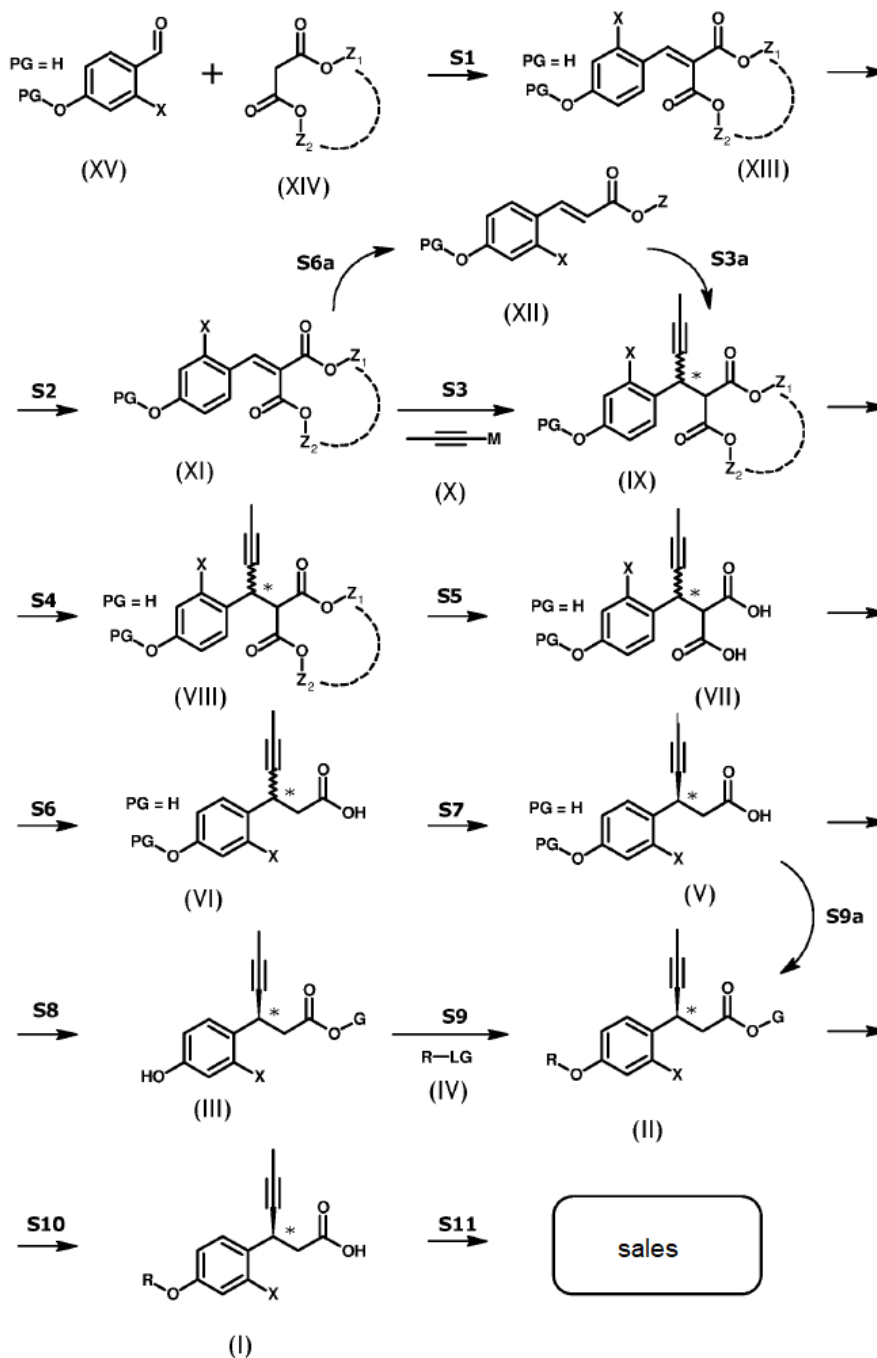
- 47) ácido (3*R*)-3-[4-(3-metilbutoxi)fenil]hex-4-inoico
 - 48) ácido (3*S*)-3-[4-(3-metilbutoxi)fenil]hex-4-inoico
 - 49) ácido (3*S*)-3-[4-(2-etilbutoxi)fenil]hex-4-inoico
 - 50) ácido (3*R*)-3-[4-(2-etilbutoxi)fenil]hex-4-inoico
 - 5 51) ácido (3*R*)-3-[4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]hex-4-inoico
 - 52) ácido (3*S*)-3-[4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]hex-4-inoico
 - 53) ácido (3*S*)-3-[4-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]hex-4-inoico
 - 54) ácido (3*R*)-3-[4-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]hex-4-inoico
 - 55) ácido (3*S*)-3-[4-[(3-metilbut-2-en-1-il)oxi]fenil]hex-4-inoico
 - 10 56) ácido (3*R*)-3-[4-[(3-metilbut-2-en-1-il)oxi]fenil]hex-4-inoico
 - 57) ácido (3*S*)-3-[4-[(3-metilbut-3-en-1-il)oxi]fenil]hex-4-inoico
 - 58) ácido (3*R*)-3-[4-[(3-metilbut-3-en-1-il)oxi]fenil]hex-4-inoico
 - 59) ácido (3*R*)-3-[2-fluoro-4-[(3-metilbut-2-en-1-il)oxi]fenil]hex-4-inoico
 - 60) ácido (3*S*)-3-[2-fluoro-4-[(3-metilbut-2-en-1-il)oxi]fenil]hex-4-inoico
 - 15 61) ácido (3*S*)-3-[4-[(2,3-dimetilbut-2-en-1-il)oxi]fenil]hex-4-inoico
 - 62) ácido (3*R*)-3-[4-[(2,3-dimetilbut-2-en-1-il)oxi]fenil]hex-4-inoico
 - 63) ácido (3*S*)-3-[4-[(2*E*)-4-metilpenta-2,4-dien-1-il]oxil]fenil]hex-4-inoico
 - 64) ácido (3*R*)-3-[4-[(2*E*)-4-metilpenta-2,4-dien-1-il]oxil]fenil]hex-4-inoico
 - 65) ácido (3*S*)-3-[4-[(2*R*)-2-metilbutoxi]fenil]hex-4-inoico
 - 20 66) ácido (3*R*)-3-[4-[(2*R*)-2-metilbutoxi]fenil]hex-4-inoico
 - 67) ácido (3*S*)-3-[4-[(2*S*)-2-metilbutoxi]fenil]hex-4-inoico
 - 68) ácido (3*R*)-3-[4-[(2*S*)-2-metilbutoxi]fenil]hex-4-inoico
 - 69) ácido (3*S*)-3-[4-[(2*R*)-2,3-dimetilbutoxi]fenil]hex-4-inoico
 - 70) ácido (3*R*)-3-[4-[(2*R*)-2,3-dimetilbutoxi]fenil]hex-4-inoico
 - 25 71) ácido (3*S*)-3-[4-[(2*S*)-2,3-dimetilbutoxi]fenil]hex-4-inoico
 - 72) ácido (3*R*)-3-[4-[(2*S*)-2,3-dimetilbutoxi]fenil]hex-4-inoico
 - 73) ácido (3*S*)-3-[4-[(3*R*)-3-metilpentil]oxi]fenil]hex-4-inoico
 - 74) ácido (3*R*)-3-[4-[(3*R*)-3-metilpentil]oxi]fenil]hex-4-inoico
 - 75) ácido (3*S*)-3-[4-[(3*S*)-3-metilpentil]oxi]fenil]hex-4-inoico
 - 30 76) ácido (3*R*)-3-[4-[(3*S*)-3-metilpentil]oxi]fenil]hex-4-inoico
 - 77) ácido (3*S*)-3-[4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]hex-4-inoico
 - 78) ácido (3*R*)-3-[4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]hex-4-inoico
 - 79) ácido (3*S*)-3-[4-[(5,5,5-trifluoropentil)oxi]fenil]hex-4-inoico, y
 - 80) ácido (3*R*)-3-[4-[(5,5,5-trifluoropentil)oxi]fenil]hex-4-inoico.
- 35 En un aspecto adicional, el objeto de la invención también es, por lo tanto, el compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente según cualquiera de las realizaciones descritas para su uso como medicamento.

En un aspecto adicional, el objeto de la invención también es, por lo tanto, una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente según cualquiera de las realizaciones descritas como ingrediente activo, en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula (I) como se han definido anteriormente pueden encontrar uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por GPR40.

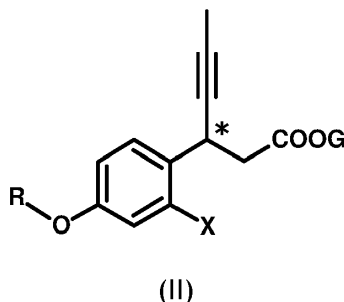
Por lo tanto, el objeto de la invención es también el compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente según cualquiera de las realizaciones descritas para su uso en un tratamiento de enfermedades mediadas por GPR40 en mamíferos, incluidos los seres humanos.

Los compuestos de la invención se pueden preparar usando el método descrito en el Esquema 1.



Esquema 1

El compuesto de fórmula (I) en donde R es como se ha definido anteriormente, puede obtenerse por hidrólisis del grupo éster en el compuesto de fórmula (II), presentado como etapa (S10) en el Esquema 1.



En el compuesto de fórmula (I), G, junto con el átomo de oxígeno al que está unido, representa un resto alcohólico sintéticamente útil del grupo éster. Se prefieren los ésteres de bajo peso molecular, por ejemplo, los grupos alquilo C1 - C4, ya que poseen un bajo peso molecular y son económicamente rentables, así como aquellos que, debido a sus ventajosas propiedades fisicoquímicas, por ejemplo, capacidad de cristalización, se pueden aplicar en el proceso de fabricación y al mismo tiempo facilitan el proceso de aislamiento o purificación.

Dependiendo de las condiciones de hidrólisis aplicadas, el producto del mismo puede ser el compuesto de la fórmula (I) con grupo carboxi libre o el compuesto en forma de sal, por ejemplo, sal metálica. Típicamente, la reacción de hidrólisis se lleva a cabo en un disolvente prótico, por ejemplo, un alcohol, tal como metanol, etanol o *iso*-propanol, a menudo con la adición de agua y otros disolventes que mejoran la solubilidad, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, dioxano, en un entorno básico, en un amplio rango de temperatura, dependiendo de los disolventes aplicados, típicamente de 0 a 100 °C. En dicho entorno, se forma la sal respectiva del compuesto de fórmula (I) que puede ser una forma final del compuesto o puede convertirse en ácido libre o puede convertirse por reacción de intercambio (presentada como etapa (S11) en el Esquema 1 en otra sal, por ejemplo, sal de magnesio o calcio. Si se obtiene ácido libre, la reacción de la etapa (S11) es un proceso de preparación de la sal respectiva directamente a partir del ácido libre usando cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la sal del compuesto de fórmula (I) se puede obtener directamente a partir del ácido libre después de la combinación con la respectiva amina, hidróxido, hidruro, sal metálica o metal como tal, por ejemplo, sodio.

El compuesto de fórmula (II), en donde G junto con el átomo de oxígeno a través del cual está unido representa un resto alcohólico útil sintéticamente del grupo éster, se puede obtener en la reacción de eterificación, presentada como etapa (S9) en el Esquema 1, entre el compuesto (III) y el compuesto R-LG (IV), en donde R es como se ha definido anteriormente para el compuesto de la fórmula (I), y LG es un grupo saliente. El grupo saliente puede ser un átomo de halógeno, por ejemplo, un átomo de cloro, bromo o yodo, o también un grupo éster, tal como por ejemplo un grupo metanosulfónico, *p*-toluenosulfónico o trifluorometanosulfónico. En dichos casos, la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico aprótico, tal como por ejemplo acetona, acetonitrilo o dimetilformamida, en presencia de un compuesto capaz de neutralizar el ácido lateral LG-H que se forma formalmente en la reacción. Dicho compuesto puede ser, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de cesio, amina orgánica o compuesto organometálico, tal como por ejemplo *n*-butil litio, o también hidruro de sodio. El grupo saliente (LG) también puede ser un grupo hidroxilo. En dichos casos, el compuesto de fórmula (II) puede obtenerse eficientemente, por ejemplo, en las condiciones de reacción de Mitsunobu. Las reacciones de preparación del compuesto (II) se pueden realizar en un amplio rango de temperatura, dependiendo del disolvente aplicado; típicamente de 0 a 100 °C. Por lo tanto, el compuesto preferido R-LG es el respectivo alcohol o haluro, para el cual R es como se ha definido anteriormente para el compuesto de fórmula (I) y LG es un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno, respectivamente. Además, el compuesto de fórmula (II) se puede obtener usando cualquier otro método de síntesis de éteres conocido en la técnica. Debido al hecho de que para la preparación de ésteres también se pueden usar las mismas condiciones de reacción que las usadas para la preparación de éteres, es posible obtener el compuesto (II) directamente a partir del compuesto (V), en donde PG representa un átomo de hidrógeno, mediante la reacción presentada como etapa (S9a) en el Esquema 1. Dicho proceso puede ser económicamente ventajoso y entonces el sustituyente G es idéntico al sustituyente R.

La reacción presentada como etapa (S8) en el Esquema 1 presenta un proceso de preparación del compuesto (III) a partir del compuesto (V). Se refiere principalmente a la preparación de un éster en donde G, junto con el átomo de oxígeno, al que está unido, es un resto alcohólico sintéticamente útil del grupo éster. Son especialmente ventajosos los ésteres de bajo peso molecular, por ejemplo, que tienen una longitud de cadena C1-C4, porque como tales son rentables, así como aquellos que, debido a sus ventajosas propiedades fisicoquímicas, por ejemplo, capacidad de cristalización, pueden usarse en el proceso de fabricación y, al mismo tiempo, facilitan el aislamiento o la purificación. El compuesto (III) se puede obtener por métodos típicos de preparación de éster a partir de ácido libre, por ejemplo, directamente por reacción en equilibrio en presencia de un exceso de alcohol, preferiblemente con eliminación simultánea de agua, o usando cualquier otro método de preparación de éster conocido en la técnica general y seleccionando las condiciones adecuadas y los equivalentes sintéticos de los alcoholes anteriores que conducirían a la obtención del éster deseado. El segundo aspecto de la reacción de la etapa (S8) es obtener un grupo fenol libre en el compuesto (III). A menos que este proceso, dependiendo del tipo de grupo protector PG usado, haya tenido lugar

antes, debe realizarse en esta etapa como muy tarde, ya que es necesario para realizar el proceso de la etapa (S9). Preferiblemente, la eliminación del grupo protector PG y el proceso de formación del éster se pueden realizar simultáneamente. Por ejemplo, se sabe que los éteres de tetrahidropiraniolo y sililo que se pueden usar en el proceso como grupo protector PG se hidrolizan, por ejemplo, en metanol en condiciones ácidas. Por otro lado, dichas condiciones pueden ser suficientes para la formación del éster metílico.

El proceso en la etapa (S7) se refiere a la resolución quiral del racemato (VI) y la obtención de una de las antípodas ópticas activas, presentada por la fórmula (V). Este proceso puede llevarse a cabo preferiblemente en la etapa en donde el grupo carboxi libre del compuesto (VI) permite obtener sales diastereoisoméricas usando aminas ópticamente puras, luego la purificación de dichas sales por cristalización fraccionada, seguida de acidificación para obtener el compuesto (V) en la forma enriquecida en el isómero óptico deseado. Este es un método clásico conocido en la técnica. Otro método de preparación del compuesto (V) es la resolución cromatográfica con el uso de fases estacionarias quirales. Dichas resoluciones se pueden realizar tanto con fines analíticos como sintéticos. Cabe destacar que para la obtención del compuesto (I), la etapa de resolución en antípodas ópticas se puede realizar como elemento de síntesis en cualquiera de las etapas (S4) - (S11), desde el mismo momento de aparición del átomo de carbono quiral designado con asterisco (*) en el proceso de síntesis. También se puede asumir que, según los métodos conocidos en la técnica, existe la posibilidad de una racemización secundaria de la mezcla enriquecida en isómero óptico farmacológicamente inactivo mediante una reacción química o enzimática adecuada y, por lo tanto, aumenta el rendimiento de la preparación del isómero deseado. En el caso en el que ambas antípodas ópticas tuvieran la actividad farmacológica deseada, la resolución óptica podría posiblemente omitirse y el compuesto de fórmula (I) se usaría como una mezcla racémica, o después del enriquecimiento en uno de los isómeros ópticos se usaría como una mezcla de isómeros ópticos que tienen una proporción final adecuada de isómeros que podría controlarse mediante la adición de una cantidad adecuada de uno de los isómeros o una mezcla adecuada de dos isómeros en una proporción predefinida.

Los isómeros ópticos menos activos de los compuestos de fórmula (I) según la invención también son importantes debido al hecho de que, en el momento de seleccionar el método óptimo de producción y la composición final de los ingredientes farmacéuticos activos, se vuelven estándares analíticos simultáneamente de este proceso que permiten el control cualitativo y cuantitativo de la pureza óptica.

El compuesto (VI) se prepara por reacción de descarboxilación de uno de los grupos carboxi del compuesto (VII), presentado como etapa (S6) en el Esquema 1. Este proceso habitualmente requiere una temperatura elevada, en el rango de 50 a 200 °C y puede llevarse a cabo en varios disolventes orgánicos próticos y apróticos, con la adición de agua, así como en un proceso sin disolventes (puro). Puede estar catalizado por ácidos o bases y también por la presencia de sales metálicas y presión reducida.

La etapa (S5) del proceso de preparación se refiere a la hidrólisis de los fragmentos Z₁ y Z₂ en el compuesto (VIII) para obtener el compuesto dicarboxi (VII). Puede realizarse en condiciones tales como las descritas anteriormente para la etapa (S10).

En el proceso de la etapa (S4) se elimina el grupo protector PG del compuesto (IX) para obtener el compuesto (VIII). Dependiendo del tipo de grupo protector, se puede llevar a cabo en condiciones conocidas en la técnica que sean adecuadas para la reactividad del grupo PG introducido. Por ejemplo, se requieren condiciones básicas próticas para eliminar la protección del éster y condiciones ácidas próticas para eliminar la protección del tetrahidropiraniolo, mientras que el grupo protector de éter silílico se puede eliminar en condiciones ácidas próticas o en presencia de la fuente de aniones fluoruro F⁻. Debe enfatizarse que la eliminación del grupo protector, dependiendo de la economía del proceso de preparación, puede realizarse también en cualquiera de las siguientes etapas de (S4) a (S8), o puede omitirse en el caso en el que PG forma con el compuesto (IX) un enlace éter y PG es idéntico al sustituyente R. En dicha situación específica, el compuesto (V) puede ser idéntico al compuesto (I) o puede convertirse formalmente en tal como resultado de la conversión a través de las etapas (S9a)/(S10)/(S11).

La etapa (S3) de la preparación del compuesto (IX) comprende la adición del compuesto organometálico (X) al compuesto (XI). Este proceso es altamente exotérmico y requiere enfriamiento hasta una temperatura de -76 a +50 °C. Debido a la inestabilidad del compuesto (X), la etapa (S3) debe realizarse en condiciones anhidras, en disolvente aprótico, por ejemplo, en tetrahidrofurano, ventajosamente en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, argón o nitrógeno. El compuesto organometálico (X) está disponible comercialmente como bromuro de 1-propinilmagnesio. Sin embargo, también es posible usar para la preparación del compuesto (IX) otros tipos de compuestos organometálicos, por ejemplo, 1-propinillitio. El compuesto organometálico se puede preparar antes y almacenarse como una solución, o se puede preparar *in situ*, justo antes de la reacción. En la reacción de adición del compuesto organometálico (X) al compuesto (XI) se forma un átomo de carbono quiral designado con un asterisco (*) en el compuesto (IX). Desde este momento, por lo tanto, es posible realizar la resolución en antípodas ópticas, como se ha descrito anteriormente. También es posible preparar el compuesto (IX) mediante la adición enantioselectiva del compuesto organometálico (X), con lo que se obtiene una mezcla ya enriquecida en el isómero óptico deseado. Dicho proceso se puede realizar mediante el compuesto intermedio (XII) (en donde Z junto con el átomo de oxígeno representa el resto alcohólico del grupo éster) que se puede obtener por descarboxilación (etapa S6a), descrito, por ejemplo, en Mohite, A.R., Mete, T.B., Bhat, R.G., An Expedient Stereoselective Synthesis of (E)- α,β -Unsaturated Esters and Thioesters Using FeCl₃·6H₂O, Tetrahedron Letters (2017), seguido de una de las reacciones (etapa S3a) descritas, por ejemplo, en PATAI's Chemistry of Functional Groups en 2009 por John Wiley & Sons, Ltd. p. 772-800; DOI: 10. 1002 / 9780470682531. pat0416.

La preparación del compuesto (XI) a partir del compuesto (XIII) comprende la etapa (S2) de la protección del grupo fenol (PG = H). Existe un amplio espectro de grupos protectores PG que se pueden usar para este proceso, tales como, por ejemplo, grupos acilo (éster), tetrahidropirano (protección acetal), éteres de sililo o éteres (por ejemplo, grupo metoxi o etoxi), comúnmente usados para la protección de grupos fenólicos. Dado que en el compuesto (I) R junto con el átomo de oxígeno a través del cual está unido formalmente también forma un enlace éter, puede suceder que PG en el compuesto (XI) sea idéntico al grupo R en el compuesto (I) y, en tal caso, la etapa de desprotección del grupo fenol no es necesaria. En otras palabras, el fragmento R en el compuesto (I), junto con el átomo de oxígeno, puede formar el enlace protector ya en la etapa (S2), aunque no pertenecería a los típicos grupos protectores de éter, conocidos en la técnica. Debido a los diversos caracteres químicos de los posibles grupos protectores, los métodos para su formación y recuperación final de la funcionalidad fenólica libre difieren, aunque están bien descritos en la bibliografía, por ejemplo, P.J. Kocienski, *Protecting Groups*, 3ª Edición, Hydroxyl Protecting Groups, p. 187. El grupo protector PG se puede introducir en la ruta de preparación del compuesto (I) en la etapa actual o ya puede estar presente antes, por ejemplo, en el compuesto (XV) como material de partida en la reacción de la etapa (S1). El grupo protector PG se puede desproteger en varias etapas sintéticas del Esquema 1 de la preparación del compuesto (I). Es crucial que esté presente en el compuesto intermedio (XI), antes de realizar la reacción organometálica de la etapa (S3), y que se elimine del compuesto (V) antes de realizar la reacción de eterificación de la etapa (S9). Por lo tanto, el Esquema 1 incluye ambas variantes en donde el grupo protector PG debe estar presente en el compuesto intermedio en la etapa sintética dada y una variante en donde dependiendo de la conveniencia sintética puede eliminarse (PG = H).

La etapa (S1) se refiere a la preparación del compuesto (XIII) a partir de los compuestos disponibles comercialmente (XV) y (XIV) mediante la reacción de condensación de Knoevenagel conocida como tal en la técnica. El compuesto (XV) es un aldehído en donde X es un átomo de hidrógeno o flúor en la posición 2 (*orto*). Además, este compuesto tiene función fenólica en la posición 4 (*para* -OH) que desde el inicio de la síntesis puede estar protegida con un grupo protector adecuado (PG) o en esta etapa de la síntesis pueden permanecer desprotegido (PG = H). El compuesto (XIV) es un ácido C-H clásico en donde Z₁ y Z₂ junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos representan restos alcohólicos de los grupos éster formados. Z₁ y Z₂ pueden ser iguales o diferentes, preferiblemente iguales. En particular, Z₁ y Z₂ pueden unirse entre sí para formar un compuesto cíclico. Los ejemplos de compuesto (XIV) son malonato de dietilo o ácido de Meldrum. La etapa (S1) puede proceder espontáneamente o estar catalizada con bases en un disolvente prótico o aprótico adecuado. Dado que la reacción de Knoevenagel puede ser una de equilibrio, se prefiere la selección de dichos disolventes que provocarían la cristalización del producto y, por lo tanto, su purificación y eliminación simultánea del estado de equilibrio.

El proceso de preparación del compuesto (I) presentado en el Esquema 1 asume la obtención de un centro quiral, designado con asterisco (*). Por lo tanto, el compuesto (I) se puede obtener como racemato, enantiómero puro o mezcla de enantiómeros. Sin embargo, en el caso de la preparación de sales que requiere más de un anión derivado del compuesto (I), también estará presente más de un centro quiral en el compuesto final de la invención. En tal caso, dicho compuesto (sal) debe considerarse como un diastereoisómero puro o una mezcla diastereoisomérica. Puede surgir la misma situación si el resto R en el compuesto (I) comprende uno o más átomos de carbono quirales. La presencia de más de un centro quiral en el compuesto (I) no afecta, sin embargo, la forma de su preparación, ya que en el caso de mezclas diastereoisoméricas se pueden usar métodos de purificación análogos a los de las mezclas enantioméricas, como se ha descrito anteriormente.

Debe enfatizarse que un método para la preparación de compuestos de fórmula (I) es una manera ejemplar de llevar a cabo la invención. Si se justifica económicamente, las etapas presentadas pueden intercambiarse o combinarse adecuadamente con la omisión de etapas de aislamiento de productos intermedios.

El objeto de la invención es también una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente como ingrediente activo, en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables.

Si está justificado farmacológicamente y es ventajoso por razones terapéuticas, no se excluye el uso en la composición farmacéutica de la presente invención de más de un compuesto de fórmula (I).

Los compuestos de la fórmula (I) pueden administrarse en el tratamiento en forma de composición farmacéutica o formulación farmacéutica que los contiene.

En el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente, los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse como un compuesto químico, pero típicamente, se usarán como composición farmacéutica o formulación farmacéutica que contenga el compuesto de la invención o su sal farmacéuticamente aceptable, en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables y sustancias auxiliares.

En el tratamiento de los trastornos, enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente, la composición farmacéutica de la invención se puede administrar por cualquier vía adecuada, preferiblemente por vía oral, parenteral o por inhalación, y estará en la forma de una preparación destinada a uso en medicina, dependiendo de la vía de administración prevista.

Las composiciones para administración oral pueden tener la forma de preparaciones sólidas o líquidas. Las preparaciones sólidas pueden tener, por ejemplo, la forma de un comprimido o cápsula producida de manera convencional a partir de excipientes inactivos farmacéuticamente aceptables tales como aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, sacarosa, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina o hidrógeno fosfato de calcio); disgregantes (por ejemplo, crospovidona, almidón de maíz o glicolato sódico de almidón); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice), agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos se pueden recubrir con recubrimientos bien conocidos en la técnica, tales como recubrimientos simples, recubrimientos de liberación retardada/controlada o recubrimientos entéricos. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden estar en forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden tener la forma de un producto sólido seco para reconstitución en agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas se pueden preparar usando medios convencionales a partir de excipientes inactivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o aceites comestibles hidrogenados), emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga), vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite mandélico, ésteres de aceite, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados) y conservantes (por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden incluir agentes tamponadores, agentes aromatizantes, agentes colorantes y edulcorantes adecuados.

Las preparaciones para administración oral pueden formularse para obtener una liberación controlada del compuesto activo usando métodos conocidos por un experto en la técnica.

La vía de administración parenteral incluye la administración mediante inyecciones intramusculares e intravenosas, así como infusiones intravenosas. Las composiciones para administración parenteral pueden, por ejemplo, tener la forma de una forma de dosificación unitaria, tales como ampollas o envases multidosis, con la adición de un conservante. Las composiciones pueden tener la forma de suspensión, solución o emulsión en un vehículo oleoso o acuoso, y pueden incluir excipientes tales como agentes de suspensión, estabilizadores y/o agentes dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo se puede formular como un polvo para reconstitución antes de su uso en un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos.

Las composiciones para administración por vía de inhalación pueden tener la forma de inhalación y administrarse por nebulización. Dichas preparaciones incluyen un compuesto activo y una o varias sustancias auxiliares administradas como un aerosol, es decir, un sistema de pequeñas partículas finamente divididas de sustancia sólida o líquida suspendidas en un gas. Las sustancias auxiliares usadas en la nebulización pueden ser, por ejemplo, cloruro de sodio como agente de isotonicidad, ácidos e hidróxidos inorgánicos como reguladores y estabilizadores del pH, cloruro de benzalconio como conservante, citrato de sodio como agente tamponador, polisorbato 80 como tensioactivo, etanol y propilenglicol como un codisolvente y un compuesto de azufre como antioxidantes. Las preparaciones para la administración por vía de inhalación pueden tener la forma de inhaladores a presión o inhaladores de polvo seco.

El uso de los compuestos de la presente invención comprenderá la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la invención, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica, al sujeto que necesita dicho tratamiento.

La dosificación propuesta de los compuestos de la invención es de 0,1 a aproximadamente 1.000 mg por día, en una sola dosis o en dosis divididas. Será evidente para un experto en la técnica que la selección de una dosificación requerida para obtener el efecto biológico deseable dependerá de muchos factores, por ejemplo, el compuesto específico, la indicación, la forma de administración, la edad y el estado del paciente y la dosificación exacta será determinada en última instancia por un médico responsable.

Ejemplos

Los ejemplos que siguen tienen el significado ilustrativo y presentan métodos comúnmente usados de síntesis de compuestos intermedios, usados para la preparación de los compuestos de la invención, compuestos finales (de la invención) y compuestos de referencia.

El significado de las abreviaturas usadas en los ejemplos es como sigue:

RMN - es el resultado de la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (δ significa el valor del desplazamiento químico en ppm). Para los espectros de ^1H RMN el estándar interno fue tetrametilsilano (TMS). Para los espectros de ^{13}C RMN el estándar interno fue el valor del desplazamiento químico de la señal del disolvente, que para el deuteriocloroformo (CDCl_3) es 77,16 ppm y para el hexadeuterodimetilsulfóxido (DMSO-d_6) es 39,52 ppm.

MS es el resultado de la espectroscopia de masas expresada como relación m/z . Las mediciones se realizaron usando la técnica de ionización por electropulverización (ESI) y los iones formados se observaron como iones positivos (ESI^+) o iones negativos (ESI^-). El símbolo M para cada compuesto designa el ion molecular, obtenido para la molécula analizada sin fragmentación.

HPLC significa cromatografía líquida de alta resolución.

TLC significa cromatografía en placa de capa fina.

TFA significa ácido trifluoroacético.

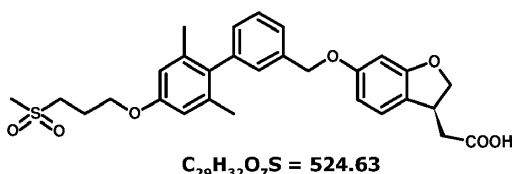
CD significa medición de dicroísmo circular.

Compuestos de referencia:

- 5 Se usaron dos compuestos de referencia: TAK-875 (fasiglifam, Ejemplo R1) y AMG-837 (Ejemplo R2). TAK-875 es un compuesto que, de entre los agonistas del receptor GPR40 conocidos, avanzó a la fase III de los ensayos clínicos, por lo tanto, a menudo se analiza en la bibliografía y es un buen antecedente para experimentos comparativos. A su vez, AMG-837 muestra la mayor similitud de la estructura del fragmento de cabeza con los compuestos de la invención.

10 Compuesto R1: ácido 2-[(3S)-6-({3-[4-(3-metanosulfonilpropoxi)-2,6-dimetilfenil]-fenil}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético (TAK-875, fasiglifam)

TAK-875 (fasiglifam)



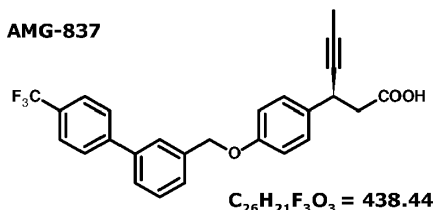
Obtenido según el método descrito en "Discovery of TAK-875 : A Potent, Selective, and Orally Bioavailable GPR40 Agonist", ACS Medicinal Chemistry Letters, 2010, 1, p. 290 -294. El análisis espectral del compuesto obtenido fue totalmente consistente con los datos de la bibliografía.

15 ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,50 - 7,30 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,12 - 6,98 (m, 2H), 6,64 (s, 2H), 6,51 - 6,46 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,76 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,29 (dd, $J = 9,2, 6,1$ Hz, 1H), 4,12 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,90 - 3,65 (m, 1H), 3,40 - 3,14 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,81 (dd, $J = 16,9, 5,3$ Hz, 1H), 2,61 (dd, $J = 16,9, 9,3$ Hz, 1H), 2,41 - 2,29 (m, 2H), 1,99 (s, 6H).

20 ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 177,45, 161,08, 159,95, 157,09, 140,93, 137,63, 137,12, 134,82, 129,16, 128,70, 128,59, 125,65, 124,35, 121,25, 113,21, 107,41, 97,52, 77,50, 70,28, 65,35, 51,85, 40,85, 39,42, 37,52, 22,72, 21,18.

MS (ESI+): $m/z = 547,2$ $[M+Na]^+$. MS (ESI-): $m/z = 523,1$ $[M-H]^-$, 559,1 $[M+Cl]^-$.

Compuesto R2: ácido (3S)-3-[4-({3-[4-(trifluorometil)fenil]fenil}metoxi)fenil]-hex-4-inoico (AMG-837)



25 El compuesto se obtuvo como se describe a continuación en el siguiente Ejemplo E1 usando éster metílico del ácido (3S)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico (0,733 g, 3,36 mmoles, Ejemplo I15), 1-[3-(clorometil)fenil]-4-(trifluorometil)benceno (1,0 g, 3,69 mmoles, Ejemplo I1) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas y aplicando al producto del procedimiento anterior (1,4 g) el procedimiento del Ejemplo F1, usando otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas. El compuesto del título se obtuvo como un sólido amorfo (1,35 g, rendimiento total 91,8 %).

30 Los datos espectrales fueron consistentes con los datos de la bibliografía: James Y. Hamilton, "Iridium- Catalyzed Enantioselective Allylic Alkynylation", Angewandte Chemie Int. Ed. Eng. 52 (9) (2013), p. 7532-7535:

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,68 (s, 4H), 7,65 (s, 1H), 7,55 (dt, $J = 6,8, 2,2$ Hz, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 2H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 6,98 - 6,92 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 2,76 (ddd, $J = 22,5, 15,7, 7,6$ Hz, 2H), 1,83 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H).

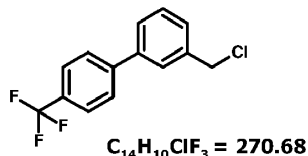
Compuestos intermedios:

35 Los compuestos intermedios para la preparación de los compuestos de la invención se prepararon como se describe a continuación.

Los compuestos intermedios cuyo número va precedido de la letra I se refieren a fragmentos sintéticos asociados a la síntesis del fragmento de cabeza o fragmento de cola de los compuestos de la invención.

Los compuestos intermedios cuyo número va precedido de la letra E se refieren a penúltimos compuestos éster que son precursores directos de los compuestos de la invención.

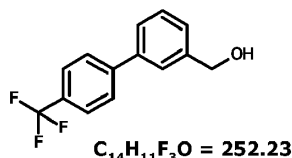
Ejemplo I1: 1-[3-(Clorometil)fenil]-4-(trifluorometil)benceno



- 5 Se disolvió {3-[4-(trifluorometil)fenil]fenil}metanol, obtenido como se describe a continuación en el Ejemplo I2 (1,5 g, 5,95 mmoles), en atmósfera de argón en 10 ml de diclorometano anhidro a los que se añadieron 1,29 ml (17,8 mmoles) lentamente gota a gota cloruro de tionilo mientras se agitaba. Después de agitar durante la noche, los disolventes y el exceso de cloruro de tionilo se eliminaron por destilación a presión reducida. Después de la purificación por cromatografía (gel de sílice 60, malla 230 - 400, eluyente: gradiente de *n*-hexano al 100 % a *n*-hexano-diclorometano
- 10 4:1), se obtuvo un sólido incoloro (1,04 g, rendimiento 65 %).

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,69 (s, 4H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (dt, $J = 7,3, 1,8$ Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 4,65 (s, 2H).

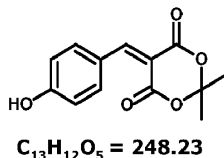
Ejemplo I2: {3-[4-(trifluorometil)fenil]fenil}metanol



- 15 Obtenido según el método descrito en J. B. Houze et al., "AMG 837: A potent, orally bioavailable GPR40 agonist", Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 22 (2012) p. 1267-1270. Los datos espectrales fueron consistentes con los datos de la bibliografía, por ejemplo, WO 2005/118542 A1, ejemplo 11, página 50:

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,68 (s, 4H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (dt, $J = 7,5, 1,6$ Hz, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 2H), 4,76 (s, 2H).

Ejemplo I3: 5-[(4-hidroxifenil)metiliden]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona



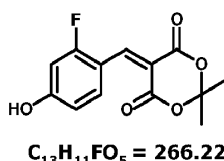
- 20 Se pusieron 4-hidroxibenzaldehído disponible comercialmente (500,0 g, 3,89 moles, CAS [128-08-0]) y 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona disponible comercialmente (700 g, 4,76 moles, CAS [2033-24-1]) en un reactor de 10 L, se añadieron 700 ml de tolueno y 5,0 L de agua y la mezcla se agitó a 20 a 33 °C durante 6 horas. Después de enfriar el reactor hasta temperatura ambiente, se retiró por filtración el sólido de color amarillo intenso formado durante la reacción, se lavó con agua y se secó al vacío (+50 °C, 5 mbar) hasta peso constante. La finalización de la reacción se determinó por análisis de TLC (heptano-acetato de etilo 3:1) que no mostró material de partida (4-hidroxibenzaldehído).
- 25 Rendimiento: 960 g (97,4 %).

Punto de fusión: 192,5 - 193,4 °C (con descomposición).

^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 10,95 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,23 - 8,13 (m, 2H); 6,97 - 6,86 (m, 2H); 1,73 (s, 6H).

^{13}C RMN (75 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 163,67; 163,39; 160,27; 157,03; 137,94; 123,06; 115,84; 109,89; 103,94; 26,87.

- 30 Ejemplo I4: 5-[(2-fluoro-4-hidroxifenil)metiliden]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona



El producto del título (18,2 g, rendimiento 98 %) se obtuvo de manera análoga al Ejemplo I3 a partir de fluoro-4-hidroxibenzaldehído disponible comercialmente (10,0 g, 70 mmoles, CAS [348-27-6]) y 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-

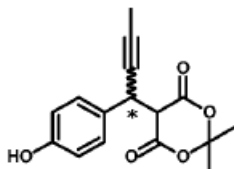
diona disponible comercialmente (12,1 g, 82,5 mmoles, CAS [2033-24-1]).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,23 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,21 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,73 (ddd, J = 15,1, 10,8, 2,4 Hz, 2H), 1,75 (s, 6H).

^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ : -106,10 (dd, J = 12,7, 9,0 Hz).

5 ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6 , DEPT 135°) δ : 147,32 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 5,9 Hz), 134,68, 112,38, 102,67 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 24,6 Hz), 26,87 (s).

Ejemplo I5: 5-[1(*R/S*)-1-(4-hidroxifenil)but-2-in-1-il]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

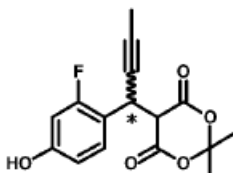


(* racemato) $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_5$ = 288.30

10 Se disolvió 5-[(4-hidroxifenil)metiliden]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona, obtenido en el Ejemplo I3 (2,5 g, 10,1 mmoles), en tetrahidrofurano seco (40 ml), bajo atmósfera de argón. Se añadió 4-metilmorfolina (1,23 g, 12,2 mmoles) mientras se agitaba y se enfriaba hasta 0 °C y se añadió lentamente gota a gota cloruro de acetilo (0,8 ml, 11,1 mmoles). Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, el hidrocloreto de 4-metilmorfolina así obtenido se retiró por filtración y se lavó con 10 ml de tetrahidrofurano seco. El filtrado así obtenido se enfrió hasta 0 °C y se añadieron 22,0 ml de bromuro de 1-propinilmagnesio disponible comercialmente (solución 0,5 M en tetrahidrofurano, 22,0 ml, 11,0 mmoles, CAS [16466-97-0]) gota a gota bajo una atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego, se añadieron 20 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 2M y la mezcla de reacción se calentó durante 30 minutos más a 60 °C. Luego, la mezcla de reacción se enfrió nuevamente hasta 0 °C y se acidificó con 10 ml de solución acuosa de ácido clorhídrico 5M. El producto se aisló mediante la adición de agua (50 ml) y extracción con tolueno con la adición de acetato de etilo (10 % v/v). La fase orgánica se lavó con una solución al 1 % de ácido clorhídrico y salmuera, se secó y se evaporó. El producto se obtuvo como un aceite ámbar (3,0 g, rendimiento cuantitativo).

MS (ESI+): m/z = 311,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. MS (ESI-): m/z = 287,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo I6: 5-[1(*R/S*)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)but-2-in-1-il]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

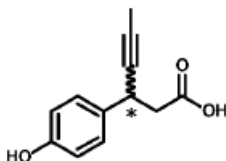


(* racemato) $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FO}_5$ = 306.29

25 El producto del título se obtuvo de manera análoga al Ejemplo I5, a partir de 5-[(2-fluoro-4-hidroxifenil)metiliden]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (8,2 g, 30,8 mmoles) obtenido en el Ejemplo I4, 4-metilmorfolina (4,6 g, 45,5 mmoles), cloruro de acetilo (3,0 ml, 41,8 mmoles) y bromuro de propinilmagnesio disponible comercialmente (solución 0,5 M en tetrahidrofurano, 22,0 ml, 11,0 mmoles, CAS [16466-97-0]).

MS (ESI+): m/z = 329,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. MS (ESI-): m/z = 305,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

30 Ejemplo I7: ácido (3*R/S*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico



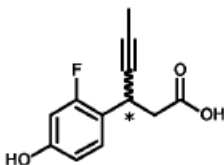
(* racemato) $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3$ = 204.22

Se disolvió 5-[1(*R/S*)-1-(4-hidroxifenil)but-2-in-1-il]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona obtenida en el Ejemplo I5 (64,0 g, 222 mmoles) en una mezcla de *N,N'*-dimetilformamida (300 ml) y agua (30 ml) y se calentó a 90 °C durante 18 horas.

5 Durante este período, se puede observar el proceso de descarboxilación a medida que se liberan burbujas de dióxido de carbono de la solución. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (1 L), salmuera (0,5 L) y se acidificó con 100 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5 %, y el producto de reacción se aisló con *tert*-butil metil éter (4 x 0,5 L). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice 60, malla 230 - 400, eluyente: gradiente de heptano-acetato de etilo de 10:1 a 1:3) para obtener 33,2 g del compuesto del título como un jarabe claro (rendimiento 73 %).

MS (ESI-): m/z = 203,1 [M-H]⁻, 239,0 [M+Cl]⁻.

Ejemplo 18: Ácido (3*R/S*)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)hex-4-inoico

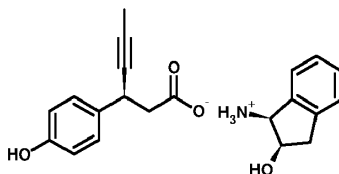


(* racemato) $C_{12}H_{11}FO_3$ = 222.21

10 El producto del título se obtuvo como un jarabe (43 g, rendimiento 99 %) de manera análoga al Ejemplo 17 a partir de 5-[1(*R/S*)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)but-2-in-1-il]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona, obtenido en el Ejemplo 16 (6,0 g, 19,6 mmoles).

MS (ESI-): m/z = 221,1 [M-H]⁻, 257,1 [M+Cl]⁻.

Ejemplo 19: ácido (3*S*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico, sal con (1*S*,2*R*)-1-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol



$C_{21}H_{23}NO_4$ = 353.41

15 Se disolvió ácido (3*R/S*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico racémico obtenido en el Ejemplo 17 (187,4 g, 0,918 moles) en 2,0 L de acetonitrilo y se añadió (1*S*,2*R*)-(-)-*cis*-1-aminoindan-2-ol disponible comercialmente (69,8 g, 0,467 moles, CAS [126456-43-7]) mientras se agitaba y calentaba a 70 °C. Se continuó agitando y calentando a la misma temperatura durante 4 horas más, luego la suspensión de la sal producida se dejó enfriar hasta temperatura ambiente.

20 Después de enfriar hasta +5 °C, la suspensión se filtró y se lavó con 2 x 200 ml de acetonitrilo frío (0 °C). El precipitado resultante se inundó con 1,1 L de una mezcla de acetonitrilo/agua 10:1 y se calentó hasta 70 °C con agitación, y luego se enfrió, se filtró y se lavó con acetonitrilo frío para obtener cristales con mayor pureza óptica. La última operación de recrystalización se repitió dos veces más, realizándose la recrystalización consecutivamente con 0,8 L y 0,6 L de mezcla acetonitrilo/agua 10:1. Finalmente, se obtuvieron 102,4 g de la sal con un exceso diastereomérico >98 % como un sólido incoloro (rendimiento 63 %). La pureza óptica se determinó mediante HPLC quiral (columna: Chiralpak Daicel

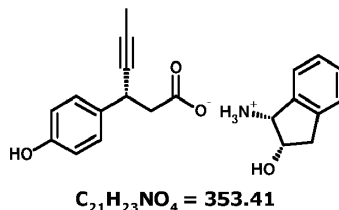
25 IB-U 100 x 3,0 mm; 1,6 µm; fase isocrática 92:8 (hexano + TFA al 0,2 %: etanol + TFA al 0,2 %); el isómero dominante del título a R_t = 5,67 min (contenido 99,2 %); isómero opuesto a R_t = 4,94 min (contenido 0,8 %). Sobre la base de los datos de la bibliografía (Shawn D. Walker "Development of a Scalable Synthesis of a GPR40 Receptor Agonist", Organic Process Research and Development, 15, (2011), p. 570-580) y la actividad de los derivados de este

30 compuesto con respecto al receptor GPR40 *in vitro*, se determinó que la configuración del isómero óptico del título del ácido 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico era *S*.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,45 - 7,35 (m, 1H), 7,28 - 7,17 (m, 3H), 7,17 - 7,06 (m, 2H), 6,73 - 6,62 (m, 2H), 4,41 (td, J = 5,6, 3,2 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,90 (td, J = 7,4, 2,5 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 16,2, 5,8 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 16,2, 3,1 Hz, 1H), 2,39 (ddd, J = 22,0, 14,9, 7,1 Hz, 2H), 1,76 (d, J = 2,4 Hz, 3H).

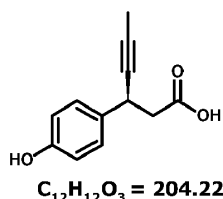
35 ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 174,32, 155,94, 141,28, 140,83, 132,55, 128,16, 128,03, 126,41, 124,90, 114,98 (x2), 82,18, 77,05, 71,30, 57,52, 45,69, 39,07, 33,42, 3,35.

Ejemplo I10: Ácido (3*R*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico, sal con (1*R*,2*S*)-1-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol



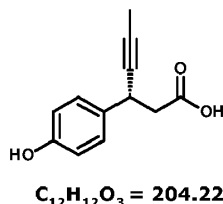
El compuesto se obtuvo de manera análoga al Ejemplo I9, usando ácido (3*R/S*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico racémico obtenido en el Ejemplo I7 (120,0 g, 0,588 moles), (1*R*,2*S*)-*cis*-1-aminoindan-2-ol disponible comercialmente (43,8 g, 0,294 moles, CAS [136030-00-7]) y disolventes en proporciones correspondientes a las cantidades de reactivos. El compuesto del título se obtuvo de un sólido incoloro con una pureza óptica >98 % de exceso diastereomérico (57,2 g, rendimiento 55 %). Dado que los compuestos del Ejemplo I9 y el Ejemplo I10 son isómeros mutuos, sus datos espectrales son idénticos. Sobre la misma base, la configuración del isómero óptico del título se determinó como isómero *R*.

Ejemplo I11: ácido (3*S*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico



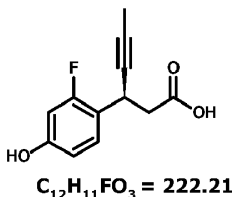
La sal del ácido (3*S*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico con (1*S*,2*R*)-1-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol obtenida en el Ejemplo I9 (35,3 g, 0,1 moles) se inundó a temperatura ambiente, mientras se agitaba, con 200 ml de solución 1M de ácido clorhídrico y 100 ml de *tert*-butil metil éter. Después de 30 minutos, la sal de partida se disuelve, el hidrocloreto de amina formado permanece disuelto en la fase acuosa y el producto de ácido libre pasa a la fase orgánica. Se separaron las fases acuosa y orgánica. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con 3 x 50 ml de *tert*-butil metil éter. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron, para obtener cuantitativamente (20,4 g) el producto con datos espectrales idénticos a los del Ejemplo I7. La falta de racemización secundaria se confirmó mediante análisis repetidos de HPLC en una fase quiral, como en el Ejemplo I9. Pureza óptica: >98 %.

Ejemplo I12: ácido (3*R*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico



El producto del título se obtuvo cuantitativamente a partir de (1*R*,2*S*)-1-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol sal del ácido (3*R*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo I10, usando condiciones y métodos como en el Ejemplo I11.

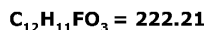
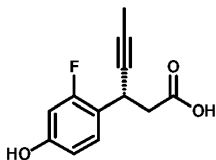
Ejemplo I13: ácido (3*R*)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)hex-4-inoico



El ácido (3*R/S*)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)hex-4-inoico racémico obtenido en el Ejemplo I8 se resolvió en isómeros ópticos mediante resolución de HPLC en fase quiral usando la columna semipreparativa Chiralpak Daicel IG 250 x 30 mm; 5,0 μm y fase isocrática 92:8 (hexano + TFA al 0,2 %: etanol + TFA al 0,2 %). El control de la resolución se realizó usando condiciones análogas con respecto a la fase móvil y columna analítica Chiralpak Daicel IG-3 250 x 2,1 mm; 3,0 μm. El tiempo de retención para el presente isómero fue *Rt* = 3,551 min. Sobre la base de la actividad de los derivados de este compuesto hacia el receptor GPR40 *in vitro*, la configuración del presente isómero del ácido 3-

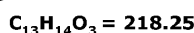
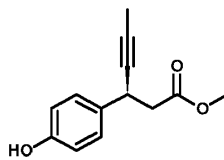
(4-hidroxifenil)hex-4-inoico se determinó como isómero *R*. Se obtuvieron 50 mg del compuesto de pureza óptica >98 % e.e., los datos espectrales eran idénticos a los del Ejemplo I8.

Ejemplo I14: ácido (3*S*)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)hex-4-inoico



- 5 El producto del título de pureza óptica >98 % e.e. se obtuvo como en el Ejemplo I13 en la cantidad de 45 mg. Tiempo de retención para el presente isómero *Rt* = 3,118 min (columna analítica Chiralpak Daicel IG-3 250 × 2,1 mm; 3,0 μm, fase isocrática 92:8 (hexano + TFA al 0,2 %: etanol + TFA al 0,2 %). Sobre la base de actividad de los derivados de este compuesto hacia el receptor GPR40 *in vitro*, la configuración del isómero del título del ácido (3*S*)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)hex-4-inoico se determinó como isómero *S*. Los datos espectrales son idénticos a los del Ejemplo I8.

- 10 Ejemplo I15: éster metílico del ácido (3*S*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico



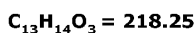
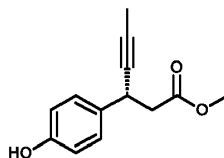
- 15 La sal del ácido (3*S*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico con (1*S*,2*R*)-1-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol obtenida en el Ejemplo I9 (25,1 g, 71 mmoles) se inundó con 125 ml de solución fría (+4 °C) de cloruro de hidrógeno gaseoso en metanol (58 g de cloruro de hidrógeno gaseoso/865 ml de metanol) y se agitó durante 18 horas a 25 °C. Durante este tiempo, se disolvió todo el material de partida. La solución de reacción se evaporó hasta la aparición de un sólido blanco que se inundó con 200 ml de *tert*-butil metil éter. El precipitado de hidrocloreto de amina obtenido se retiró por filtración y se lavó con *tert*-butil metil éter (50 ml) y heptano (50 ml). El filtrado se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con agua (2x 100 ml), una solución acuosa al 6 % de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera, se secó y se concentró. El producto del título se obtuvo cuantitativamente (15,5 g) como un jarabe de color amarillo claro.
- 20 El mismo producto se puede obtener usando las condiciones anteriores y el ácido (3*S*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico del Ejemplo I11 como material de partida.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,25 - 7,18 (m, 2H), 6,81 - 6,73 (m, 2H), 5,73 (s (br), 1H), 4,04 (ddd, *J* = 8,2, 4,9, 2,4 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,71 (qd, *J* = 15,2, 7,7 Hz, 2H), 1,82 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 172,21, 154,90, 133,12, 128,60, 115,56, 79,70, 79,02, 52,01, 43,58, 33,58, 3,76.

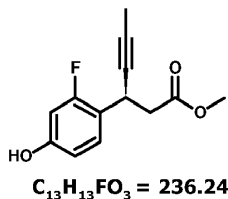
- 25 MS (ESI⁺): *m/z* = 241,1 [M+Na]⁺.

Ejemplo I16: éster metílico del ácido (3*R*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico



- 30 El producto del título se obtuvo usando sal del ácido (3*R*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico con (1*R*,2*S*)-1-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol obtenida en el Ejemplo I10 como material de partida y las condiciones del Ejemplo I15. Los datos espectrales fueron idénticos a los del Ejemplo I15.

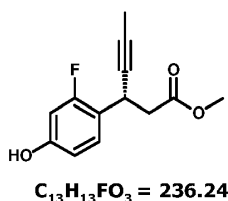
Ejemplo I17: éster metílico del ácido (3*R*)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)hex-4-inoico



El producto del título se obtuvo usando ácido (3*R*)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo I13 como material de partida y las condiciones del Ejemplo I15.

5 MS (ESI+): $m/z = 259,1$ $[M+Na]^+$.

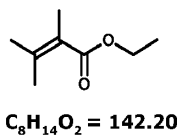
Ejemplo I18: éster metílico del ácido (3*S*)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)hex-4-inoico



El producto del título se obtuvo usando ácido (3*S*)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo I14 como material de partida y las condiciones del Ejemplo I15.

10 MS (ESI+): $m/z = 259,1$ $[M+Na]^+$.

Ejemplo I19: éster etílico del ácido 2,3-dimetilbut-2-enoico

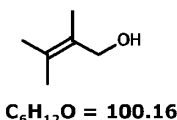


15 Se puso 2-fosfonopropionato de trietilo disponible comercialmente (22,5 ml, 103 mmoles, CAS [3699-66-9]) en tetrahidrofurano seco (65 ml) bajo atmósfera de argón, se enfrió hasta -76°C y se añadió lentamente gota a gota una solución 2,5 M de *n*-butil litio en hexanos (39,2 ml, 98 mmoles) con agitación. Precipitó un sólido incoloro y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0°C . Se añadió gota a gota acetona a la mezcla de reacción (14,4 ml, 196 mmoles) y el contenido del recipiente de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El producto de reacción se aisló mediante la adición de 100 ml de solución acuosa de ácido sulfúrico al 3 % y extracción con éter dietílico. La capa orgánica se separó, se lavó dos veces con agua, una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 6 % y salmuera, se secó y se concentró en el evaporador a 30°C y 400 mbar. El residuo se destiló a presión reducida, recogiendo la fracción del producto que destila en el rango de $59-62^\circ\text{C}$ y rango de presión de 5,3-5,6 mbar, para obtener 11,2 g de un líquido incoloro (80 % de rendimiento).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.19 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2.00 (d, $J = 1,3$ Hz, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

25 ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 169,90, 142,77, 122,76, 60,09, 22,92, 22,45, 15,75, 14,43.

Ejemplo I20: 2,3-dimetilbut-2-en-1-ol



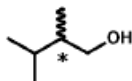
30 Se puso hidruro de litio y aluminio (5,69 g, 142 mmoles) bajo atmósfera de argón en 10 ml de tetrahidrofurano seco y se añadió lentamente gota a gota una solución de éster etílico del ácido 2,3-dimetilbut-2-enoico del Ejemplo I19 (18,4 g, 129 mmoles) en 30 ml de tetrahidrofurano a una velocidad tal que mantuviera la mezcla de reacción justo por debajo del punto de ebullición. Cuando se completó la adición, el contenido del recipiente de reacción se agitó durante 10 minutos más y luego se enfrió hasta 0°C y el exceso de hidruro de litio y aluminio se descompuso mediante la adición de 200 ml de *tert*-butil metil éter y la adición gradual de hielo (10 g). La mezcla de reacción se diluyó con una porción adicional de *tert*-butil metil éter (200 ml) y las sales de aluminio insolubles se digirieron mediante la adición de

0,5 L de solución acuosa de hidróxido de sodio al 50 %. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación. La fase orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50 % (100 ml), una solución acuosa de bisulfato de potasio al 6 % y salmuera, y se secó. El producto del título se aisló por destilación a presión reducida para obtener 8,2 g de líquido incoloro (rendimiento 63 %, punto de ebullición 48-49 °C bajo una presión de 2,9 mbar).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,12 (s, 2H), 1,74 (s, 6H), 1,69 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 129,16, 127,47, 63,89, 20,88, 20,00, 16,60.

Ejemplo I21: (2*R/S*)-2,3-dimetilbutan-1-ol



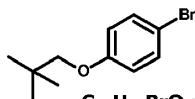
(* racemato) $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}$ = 102.18

Se disolvió 2,3-dimetil-1-buteno disponible comercialmente (6 ml, 4,08 g, 47 mmoles, CAS [563-78-0]) en tetrahidrofurano seco (10 ml) y se añadieron 100 ml de solución 0,5 de tetrahidrofurano de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN, 50 mmoles) mientras se agitaba y se enfriaba hasta 0 °C. Luego, el contenido del recipiente de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo hasta 0 °C y se añadieron cuidadosamente gota a gota 60 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 3M y 60 ml de solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30 %. Se continuó agitando durante 1,5 horas más a temperatura ambiente. El producto de reacción se aisló por extracción con éter dietílico (100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con solución acuosa de sulfito de sodio al 5 % y salmuera, se secó y se concentró a 40 °C y 100 mbar de presión. El residuo se destiló a presión reducida para proporcionar 2,0 g (42 % de rendimiento) del producto del título en forma de un líquido incoloro recogido como una fracción que destilaba a 50 °C bajo una presión de 3 mbar.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,59 (dd, J = 10,6, 5,9 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 10,6, 7,0 Hz, 1H), 1,70 (dtd, J = 13,7, 6,8, 5,1 Hz, 1H), 1,59 - 1,42 (m, 1H), 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,84 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 66,64, 41,56, 28,99, 20,73, 18,12, 12,65.

Ejemplo I22: 1-Bromo-4-(2,2-dimetilpropoxi)benceno



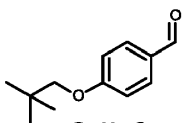
$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrO}$ = 243.14

Se disolvió alcohol neopentílico (2,2-dimetil-1-propanol, 2,93 ml, 27 mmoles) en 50 ml de *N,N'*-dimetilformamida seca. La solución se enfrió hasta 0 °C y se añadió trietilamina (3,78 ml, 27 mmoles) mientras se agitaba, seguido de una adición lenta gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (1,94 ml, 25 mmoles). Después de la formación del precipitado de hidrocloreto de trietilamina, el contenido del recipiente de reacción se agitó durante 30 minutos más sin enfriar y, posteriormente, se añadieron 4-bromofenol disponible comercialmente (3,53 g, 20 mmoles, CAS [106-41-2]), yoduro de tetrabutylamonio (0,923 g, 2,5 mmoles) y carbonato de cesio (18,5 g, 56,2 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C soplando simultáneamente con argón durante 15 minutos. Luego, se elevó la temperatura de la mezcla de reacción hasta 130 °C y se continuó agitando durante 18 horas. Después de enfriar, el producto de reacción se aisló mediante la adición de agua (150 ml) y la extracción con éter dietílico. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (2x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó, se concentró y se purificó por cromatografía (gel de sílice 60, malla 230 - 400, eluyente: gradiente de heptano-acetato de etilo de 20:1 a 8:1). El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro (3,66 g, 75 % de rendimiento).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,37 - 7,30 (m, 2H), 6,79 - 6,72 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,01 (s, 9H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 158,86, 132,26, 116,46, 112,58, 78,27, 32,03, 26,71.

Ejemplo I23: 4-(2,2-dimetilpropoxi)benzaldehído



$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$ = 192.25

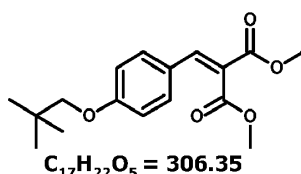
Se disolvió 1-bromo-4-(2,2-dimetilpropoxi)benceno obtenido en el Ejemplo I22 (4,54 g, 18,7 mmoles) bajo atmósfera de argón en 15 ml de tetrahidrofurano seco y se enfrió hasta 0 °C. A esta temperatura, se añadió una solución de tetrahidrofurano 1,3 M de complejo de cloruro de *iso*-propilmagnesio-cloruro de litio (1,64 ml, 6,91 mmoles) y, después

de 20 minutos, solución de n-butil litio 2,5M en hexanos (1,7 ml, 13,8 mmoles). Se continuó agitando a la misma temperatura durante 1 hora. Posteriormente, se añadieron 4 ml de *N,N'*-dimetilformamida seca y se continuó agitando a la misma temperatura durante una hora más. La reacción se inactivó añadiendo agua (50 ml). El producto de reacción se aisló mediante extracción con una mezcla de acetato de etilo/éter dietílico 1:1. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (2x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó, se concentró y se purificó por cromatografía (gel de sílice 60, malla 230 - 400, eluyente: gradiente de heptano-acetato de etilo de 20:1 a 4:1). El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro (3,40 g, 95 % de rendimiento).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 9,87 (s, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 2H), 7,05 - 6,96 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 1,05 (s, 9H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 190,75, 164,66, 131,97, 129,81, 114,83, 78,19, 31,91, 26,55.

10 Ejemplo I24: éster dimetílico del ácido 2-[[4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]metiliden]propano-1,3-dioico

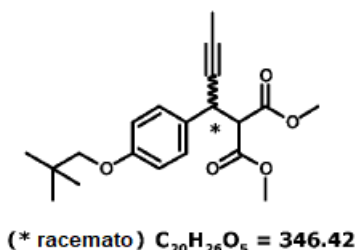


Se disolvió 4-(2,2-dimetilpropoxi)benzaldehído (3,59 g, 18,7 mmoles) obtenido en el Ejemplo I23 en benceno (25 ml), se añadieron malonato de dietilo (2,24 ml, 19,6 mmoles), piperidina (0,184 ml, 1,87 mmoles) y ácido acético (0,101 ml, 1,77 mmoles) y el conjunto se calentó a reflujo mientras se agitaba con eliminación simultánea del agua formada en la reacción (trampa Dean-Stark) durante 18 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se evaporó y se purificó por cromatografía (gel de sílice 60, malla 230 - 400, eluyente: gradiente de heptano-acetato de etilo de 20:1 a 4:1). El producto del título se obtuvo como un aceite incoloro (1,86 g, 31 % de rendimiento).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,71 (s, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 6,92 - 6,86 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 1,03 (s, 9H).

20 ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 167,70, 164,93, 161,85, 142,81, 131,60, 125,10, 122,67, 114,99, 78,05, 52,63, 52,53, 31,93, 26,61.

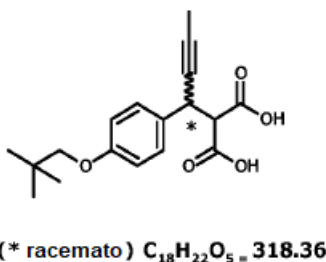
Ejemplo I25: éster dimetílico del ácido 2-[(1*R/S*)-1-[4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]but-2-in-1-il]propano-1,3-dioico



25 El producto del título se preparó empezando a partir del éster dimetílico del ácido 2-[[4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]metiliden]propano-1,3-dioico obtenido en el Ejemplo I24 (830 mg, 2,71 mmoles) en las condiciones como en el Ejemplo I5, con la excepción de que se omitió la primera etapa de acilación, y otros reactivos en cantidades proporcionales al compuesto de partida. Rendimiento 850 mg (91 %).

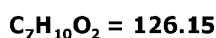
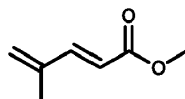
MS (ESI+): m/z = 715,3 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

Ejemplo I26: ácido 2-[(1*R/S*)-1-[4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]but-2-in-1-il]propanodioico



Se disolvió el éster dimetílico del ácido 2-[(1*R/S*)-1-[4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]but-2-in-1-il]propano-1,3-dioico obtenido en el Ejemplo I25 (850 mg, 2,45 mmoles) en una mezcla de tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (10 ml), se añadió una solución de 1,03 g (24,5 mmoles) de monohidrato de hidróxido de litio en 10 ml de agua y el contenido del recipiente de reacción se agitó a 25 °C durante 18 horas. La formación del producto se monitorizó por TLC (acetato de etilo al 100 %: el compuesto de partida ($R_f = 0,8$) desaparece y se forma un nuevo producto de polaridad sustancialmente más alta ($R_f = 0,05$)). El producto de reacción se aisló después de la acidificación de la mezcla de reacción con solución acuosa al 3 % de ácido sulfúrico y extracción exhaustiva con acetato de etilo con la adición de 5 % en volumen de metanol. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron. El producto bruto (730 mg, rendimiento del 94 %) obtenido como un aceite amarillo se usó para la siguiente etapa de reacción sin purificación.

Ejemplo I27: éster metílico del ácido 2(*E*)-4-metilpenta-2,4-dienoico

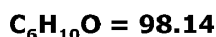
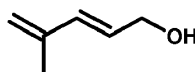


Se agitaron metacroleína (6,81 g, 87,4 mmoles, CAS [78-79-5]) y éster metílico del ácido (trifenilfosforaniliden)-acético (50,0 g, 147 mmoles, CAS [2605-67-6]) y se calentaron a 60 °C durante 24 horas en tetrahidrofurano seco bajo una atmósfera de argón. Posteriormente, la mitad del volumen de tetrahidrofurano (100 ml) se evaporó a presión reducida y se reemplazó con 200 ml de *n*-hexano. Los subproductos sólidos de la reacción se filtraron y lavaron con 50 ml de *n*-hexano que contenía 5 % (v/v) de acetato de etilo. El filtrado se concentró hasta el aceite a 40 °C/150 mbar y luego se destiló en un rango de temperatura de 65-70 °C y un rango de presión de 8-7 mbar. El producto se obtuvo en forma de aceite incoloro en la cantidad de 8,66 g (68,6 % de rendimiento).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,37 (dd, *J* = 15,8, 0,5 Hz, 1H), 5,88 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 5,35 (ddd, *J* = 5,0, 2,4, 1,2 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,89 (dd, *J* = 1,4, 0,8 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 167,59, 147,29, 140,59, 124,38, 118,42, 51,59, 18,09.

Ejemplo I28: 2(*E*)-4-metilpenta-2,4-dien-1-ol

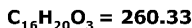
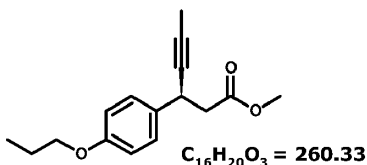


Se disolvió el éster metílico del ácido 2(*E*)-4-metilpenta-2,4-dienoico obtenido en el Ejemplo I27 (2,89 g, 22,9 mmoles) bajo una atmósfera de argón en 70 ml de diclorometano seco y se añadieron gota a gota 71 ml de solución de hidruro de *iso*-butil aluminio 1M en hexanos (71,0 mmoles, CAS [1191-15-7]) a -78 °C mientras se agitaba. La mezcla de reacción se mantuvo en estas condiciones durante 3 horas. Después de este tiempo, la TLC (heptano/acetato de etilo 5:1) mostró la desaparición completa del compuesto de partida. El producto de reacción se aisló mediante extracción con éter dietílico. La fase orgánica después del secado y concentración se purificó por cromatografía (gel de sílice 60 malla 230 - 400, eluyente: gradiente de heptano-acetato de etilo de 20:1 a 4:1). El producto del título se obtuvo como un líquido incoloro (2,1 g, 93 % de rendimiento).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 6,43 - 6,25 (m, 1H), 5,90 - 5,72 (m, 1H), 5,06 - 4,93 (m, 2H), 4,28 - 4,17 (m, 2H), 1,87 - 1,84 (m, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 141,48, 134,20, 128,56, 116,91, 63,64, 18,65.

Ejemplo de Referencia E1: Éster metílico del ácido (3*S*)-3-(4-propoxifenil)hex-4-inoico



Se disolvieron el éster metílico del ácido (3*S*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo I15 (125 mg, 0,573 mmoles) y 1-bromopropano disponible comercialmente (0,52 ml, 5,73 mmoles, CAS [106-94-5]) en *N,N'*-dimetilformamida seca (10 ml), se añadió carbonato de cesio (377 mg, 1,15 mmoles) y el conjunto se agitó a 50 °C durante 18 horas. La reacción se inactivó añadiendo agua (50 ml). El producto se extrajo con una mezcla de éter dietílico y acetato de etilo 1:1 (50 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa de ácido sulfúrico al 3 %, agua y

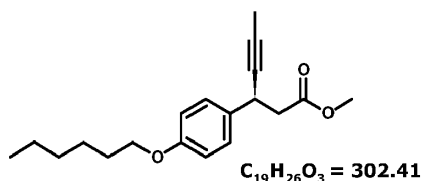
salmuera, se secó y se concentró. El producto se purificó por cromatografía (gel de sílice 60, malla 230 - 400, eluyente: gradiente de heptano-acetato de etilo de 100:1 a 20:1). El producto del título se obtuvo como un jarabe incoloro (130 mg, rendimiento del 87 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,32 - 7,21 (m, 2H), 6,90 - 6,77 (m, 2H), 4,11 - 3,99 (m, 1H), 3,89 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,82 - 2,58 (m, 2H), 1,82 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 1,85 - 1,72 (m, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 171,66, 158,30, 133,12, 128,36, 114,67, 79,82, 78,78, 69,63, 51,74, 43,53, 33,57, 22,70, 10,61, 3,72.

MS (ESI⁺): *m/z* = 283,1 [M+Na]⁺, 299,1 [M+K]⁺.

Ejemplo E2: éster metílico del ácido (3*S*)-3-[4-(hexiloxi)fenil]hex-4-inoico



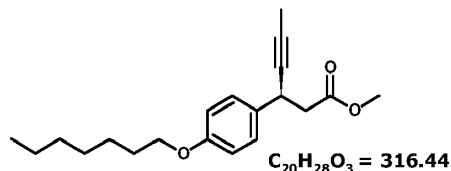
El producto del título se obtuvo como un jarabe incoloro (132 mg, 76 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo E1 empezando a partir del éster metílico del ácido (3*S*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico (125 mg, 0,573 mmoles, Ejemplo I15), 1-bromohexano disponible comercialmente (0,82 ml, 5,73 mmoles, CAS [111-25-1]) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,31 - 7,22 (m, 2H), 6,89 - 6,77 (m, 2H), 4,05 (ddq, *J* = 9,3, 7,2, 2,3 Hz, 1H), 3,92 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,70 (qd, *J* = 15,2, 7,7 Hz, 2H), 1,82 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 1,52 - 1,38 (m, 2H), 1,38 - 1,24 (m, 4H), 0,90 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 171,67, 158,32, 133,11, 128,36, 114,68, 79,83, 78,78, 68,14, 51,74, 43,54, 33,58, 31,70, 29,38, 25,85, 22,71, 14,12, 3,73.

MS (ESI⁺): *m/z* = 325,2 [M+Na]⁺, 341,1 [M+K]⁺.

Ejemplo E3: éster metílico del ácido (3*S*)-3-[4-(heptiloxi)fenil]hex-4-inoico



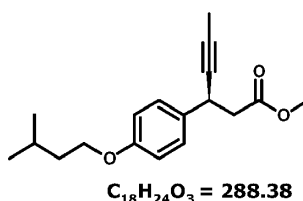
El producto del título se obtuvo como un jarabe incoloro (153 mg, 84 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo E1 empezando a partir del éster metílico del ácido (3*S*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico (125 mg, 0,573 mmoles, Ejemplo I15), 1-bromoheptano disponible comercialmente (0,9 ml, 5,73 mmoles, CAS [629-04-9]) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,31 - 7,23 (m, 2H), 6,87 - 6,79 (m, 2H), 4,05 (ddq, *J* = 9,4, 4,8, 2,4 Hz, 1H), 3,92 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,70 (qd, *J* = 15,2, 7,7 Hz, 2H), 1,82 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 1,87 - 1,69 (m, 2H), 1,52 - 1,22 (m, 8H), 0,89 (t, *J* = 6,0 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 171,65, 158,31, 133,09, 128,35, 114,66, 79,82, 78,76, 68,12, 51,72, 43,53, 33,57, 31,89, 29,40, 29,16, 26,12, 22,70, 14,15, 3,71.

MS (ESI⁺): *m/z* = 317,2 [M+H]⁺, 339,2 [M+Na]⁺, 355,2 [M+K]⁺.

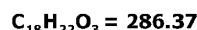
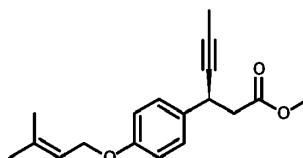
Ejemplo E4: éster metílico del ácido (3*S*)-3-[4-(3-metilbutoxi)fenil]hex-4-inoico



El producto del título se obtuvo como un jarabe (2,47 g, 91 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo E1 empezando a partir del éster metílico del ácido (3*S*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico (2,05 g, 9,39 mmoles, Ejemplo I15), 1-bromo-3-metilbutano disponible comercialmente (0,9 ml, 5,73 mmoles, CAS [107-82-4]) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

5 MS (ESI⁺): $m/z = 311,2$ [M+Na]⁺.

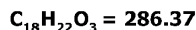
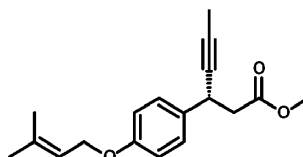
Ejemplo E5: éster metílico del ácido (3*S*)-3-{4-[(3-metilbut-2-en-1-il)oxi]fenil}hex-4-inoico



10 El producto del título se obtuvo como un jarabe (3,93 g, 99 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo E1 empezando a partir del éster metílico del ácido (3*S*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico (3,03 g, 13,9 mmoles, Ejemplo I15), 1-bromo-3-metil-2-buteno disponible comercialmente (2,25 ml, 19,4 mmoles, CAS [870-63-3]) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

MS (ESI⁺): $m/z = 309,1$ [M+Na]⁺, 325,1 [M+K]⁺.

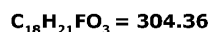
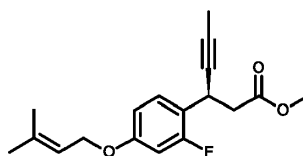
Ejemplo E6: éster metílico del ácido (3*R*)-3-{4-[(3-metilbut-2-en-1-il)oxi]fenil}hex-4-inoico



15 El producto del título se obtuvo como un jarabe (0,331 g, 83 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo E1 empezando a partir de éster metílico del ácido (3*R*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico (0,303 g, 13,9 mmoles, Ejemplo I16), 1-bromo-3-metil-2-buteno disponible comercialmente (0,225 ml, 1,94 mmoles, CAS [870-63-3]) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

MS (ESI⁺): $m/z = 309,1$ [M+Na]⁺, 325,1 [M+K]⁺.

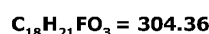
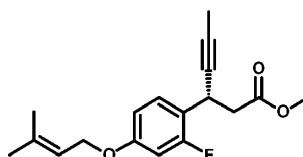
20 Ejemplo E7: éster metílico del ácido (3*R*)-3-{2-fluoro-4-[(3-metilbut-2-en-1-il)oxi]fenil}hex-4-inoico



25 El producto del título se obtuvo como un jarabe (32 mg, 49 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo E1 empezando a partir del éster metílico del ácido (3*R*)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)hex-4-inoico (50 mg, 0,212 mmoles, Ejemplo I17), 1-bromo-3-metil-2-buteno disponible comercialmente (0,25 ml, 2,2 mmoles, CAS [870-63-3]) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

MS (ESI⁺): $m/z = 327,1$ [M+Na]⁺.

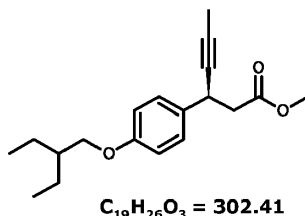
Ejemplo E8: éster metílico del ácido (3*S*)-3-{2-fluoro-4-[(3-metilbut-2-en-1-il)oxi]fenil}hex-4-inoico



El producto del título se obtuvo como un jarabe (44 mg, 76 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo E1 empezando a partir del éster metílico del ácido (3S)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)hex-4-inoico (45 mg, 0,191 mmoles, Ejemplo I18), 1-bromo-3-metil-2-buteno disponible comercialmente (0,25 ml, 2,2 mmoles, CAS [870-63-3]) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

5 MS (ESI+): $m/z = 327,1$ $[M+Na]^+$.

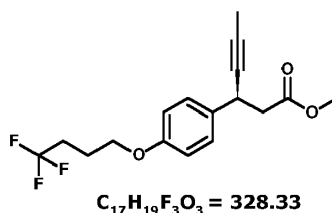
Ejemplo E9: éster metílico del ácido (3S)-3-[4-(2-etilbutoxi)fenil]hex-4-inoico



10 El producto del título se obtuvo como un aceite (0,37 g, 89 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo E1 empezando a partir del éster metílico del ácido (3S)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico (0,30 g, 1,37 mmoles, Ejemplo I15), 1-bromo-2-etilbutano disponible comercialmente (0,397 ml, 1,94 mmoles, CAS [3814-34-4]) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

MS (ESI+): $m/z = 325,2$ $[M+Na]^+$.

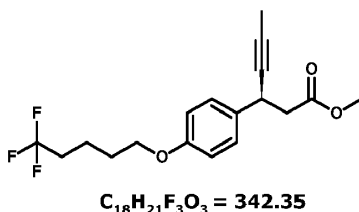
Ejemplo E10: éster metílico del ácido (3S)-3-[4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]hex-4-inoico



15 El producto del título se obtuvo como un aceite (451 mg, 100 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo E1 empezando a partir del éster metílico del ácido (3S)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico (300 mg, 1,37 mmoles, Ejemplo I15), 1-bromo-4,4,4-trifluorobutano disponible comercialmente (0,431 ml, 3,44 mmoles, CAS [406-81-5]) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

MS (ESI+): $m/z = 351,1$ $[M+Na]^+$.

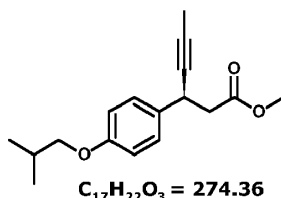
20 Ejemplo E11: éster metílico del ácido (3S)-3-[4-[(5,5,5-trifluoropentil)oxi]fenil]hex-4-inoico



25 El producto del título se obtuvo como un aceite (470 mg, 100 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo E1 empezando a partir del éster metílico del ácido (3S)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico (300 mg, 1,37 mmoles, Ejemplo I15), 5-bromo-1,1,1-trifluoropentano disponible comercialmente (0,488 ml, 3,44 mmoles, CAS [54932-74-0]) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

MS (ESI+): $m/z = 365,1$ $[M+Na]^+$.

Ejemplo E12: éster metílico del ácido (3S)-3-[4-(2-metilpropoxi)fenil]hex-4-inoico



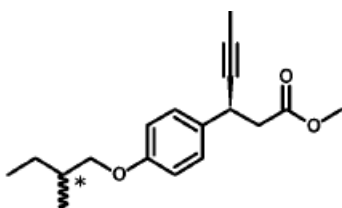
El producto del título se obtuvo como un aceite (460 mg, 92 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo E1 empezando a partir del éster metílico del ácido (3S)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico (400 mg, 1,83 mmoles, Ejemplo I15), 1-bromo-2-metilpropano disponible comercialmente (1,01 g, 7,36 mmoles, CAS [78-77-3]) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,30 - 7,22 (m, 2H), 6,87 - 6,79 (m, 2H), 4,09 - 4,00 (m, 1H), 3,69 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,70 (qd, $J = 15,2, 7,7$ Hz, 2H), 2,14 - 1,99 (m, 1H), 1,82 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H), 1,01 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 171,70, 158,45, 133,11, 131,02, 128,36, 114,72, 79,84, 78,79, 74,61, 51,76, 43,54, 33,59, 28,39, 19,37, 3,73.

MS (ESI+): $m/z = 297,1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

- 10 Ejemplo E13: éster metílico del ácido (3S)-3-{4-[(2R/S)-2-metilbutoxi]fenil}hex-4-inoico

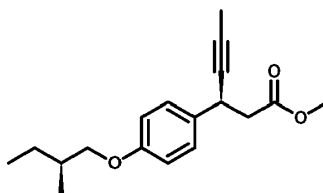


(* racemato) $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3 = 288.38$

- 15 Se disolvió el éster metílico del ácido (3S)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo I15 (300 mg, 1,37 mmoles) bajo una atmósfera de argón en 10 ml de tetrahidrofurano seco, se añadieron trifenilfosfina (728 mg, 2,75 mmoles) y 2-metil-1-butanol disponible comercialmente (0,754 ml, 6,87 mmoles, CAS [137-32-6]) y se añadió gota a gota azodicarboxilato de di-*iso*-propilo (0,674 ml, 3,44 mmoles) mientras se agitaba a una velocidad tal que mantuviera la mezcla de reacción justo por debajo de su punto de ebullición. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 30 minutos más después de completarse la adición y luego se inactivó con 30 ml de agua. El producto se extrajo con una mezcla de éter dietílico/acetato de etilo 1:1 (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró. El producto se purificó por cromatografía (gel de sílice, malla 230 - 400, eluyente: gradiente de heptano-acetato de etilo de 100:1 a 20:1). El producto del título se obtuvo como un jarabe de color amarillo pálido (312 mg, 79 % de rendimiento).

MS (ESI+): $m/z = 311,1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Ejemplo E14: éster metílico del ácido (3S)-3-{4-[(2S)-2-metilbutoxi]fenil}hex-4-inoico

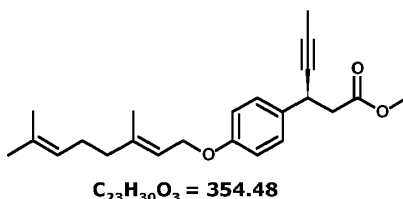


$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3 = 288.38$

- 25 El producto del título se obtuvo como un aceite (150 mg, 29 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo E13 empezando a partir del éster metílico del ácido (3S)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico (400 mg, 1,83 mmoles, Ejemplo I15), (S)-2-metil-1-butanol disponible comercialmente (1,0 ml, 9,12 mmoles, CAS [1565-80-6]) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

MS (ESI+): $m/z = 311,1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

- 30 Ejemplo E15: éster metílico del ácido (3S)-3-{4-[[3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il]oxi]fenil}hex-4-inoico

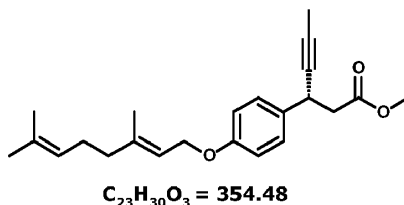


$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_3 = 354.48$

El producto del título se obtuvo como un aceite (364 mg, 56 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo E13 empezando a partir del éster metílico del ácido (3*S*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico (400 mg, 1,83 mmoles, Ejemplo I15), *trans*-3,7-dimetil-2,6-octadien-1-ol disponible comercialmente (geraniol, 0,566 g, 3,67 mmoles, CAS [1565-80-6]) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

5 MS (ESI+): $m/z = 377,2$ [M+Na]⁺.

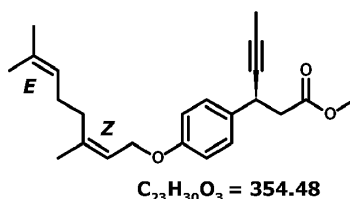
Ejemplo E16: éster metílico del ácido (3*R*)-3-(4-[[[(2*E*)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il]oxi]fenil]hex-4-inoico



10 El producto del título se obtuvo como un aceite (292 mg, 45 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo E13 empezando a partir del éster metílico del ácido (3*R*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico (400 mg, 1,83 mmoles, Ejemplo I16), *trans*-3,7-dimetil-2,6-octadien-1-ol disponible comercialmente (geraniol, 0,566 g, 3,67 mmoles, CAS [1565-80-6]) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

MS (ESI+): $m/z = 377,2$ [M+Na]⁺.

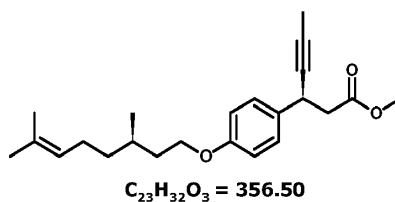
Ejemplo E17: éster metílico del ácido (3*S*)-3-(4-[[[(2*Z*)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il]oxi]fenil]hex-4-inoico



15 El producto del título se obtuvo como un aceite (368 mg, 57 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo E13 empezando a partir del éster metílico del ácido (3*S*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico (400 mg, 1,83 mmoles, Ejemplo I15), (Z)-3,7-dimetil-2,6-octadien-1-ol disponible comercialmente (nerol, 0,874 g, 5,5 mmoles, CAS [106-25-2]) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

MS (ESI+): $m/z = 377,2$ [M+Na]⁺.

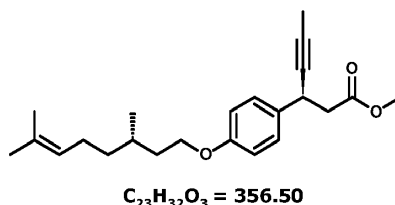
20 Ejemplo E18: éster metílico del ácido (3*S*)-3-(4-[[[(3*R*)-3,7-dimetilocta-6-en-1-il]oxi]fenil]hex-4-inoico



25 El producto del título se obtuvo como un aceite (330 mg, 51 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo E13 empezando a partir del éster metílico del ácido (3*S*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico (400 mg, 1,83 mmoles, Ejemplo I15), (*R*)-(+)-citronelol disponible comercialmente (0,584 g, 3,67 mmoles, CAS [1117-61-9]) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

MS (ESI+): $m/z = 379,2$ [M+Na]⁺.

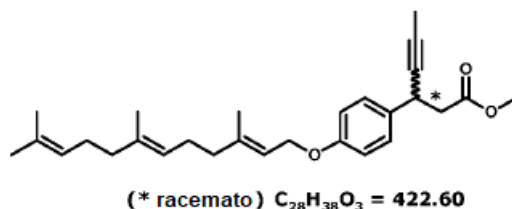
Ejemplo E19: éster metílico del ácido (3*S*)-3-(4-[[[(3*S*)-3,7-dimetilocta-6-en-1-il]oxi]fenil]hex-4-inoico



El producto del título se obtuvo como un aceite (395 mg, 61 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo E13 empezando a partir del éster metílico del ácido (3*S*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico (400 mg, 1,83 mmoles, Ejemplo I15), (S)-(-)-citronelol disponible comercialmente (0,877 g, 5,5 mmoles, CAS [1117-61-9]) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

5 MS (ESI⁺): $m/z = 379,2$ [M+Na]⁺.

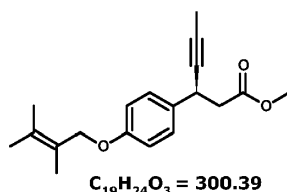
Ejemplo E20: éster metílico del ácido (3*R/S*)-3-(4-[(2*E*,6*E*)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il]oxi]-fenil)hex-4-inoico



10 El producto del título se obtuvo como un aceite (204 mg, racemato, 70 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo E13 empezando a partir del ácido (3*R/S*)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (150 mg, 0,67 mmoles, Ejemplo I7, esterificado en las condiciones del Ejemplo I15), *trans,trans*-farnesol disponible comercialmente (0,271 g, 1,17 mmoles, CAS 106-28-5) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

MS (ESI⁺): $m/z = 445,3$ [M+Na]⁺.

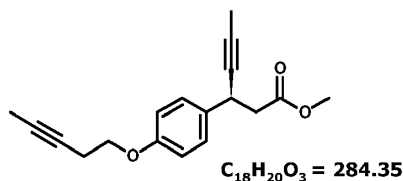
Ejemplo E21: éster metílico del ácido (3*S*)-3-[4-[(2,3-dimetilbut-2-en-1-il)oxi]fenil]hex-4-inoico



15 El producto del título se obtuvo como un aceite (850 mg, 39 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo E13 empezando a partir del éster metílico del ácido (3*S*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico (1,6 mg, 7,33 mmoles, Ejemplo I15), 2,3-dimetilbut-2-en-1-ol (1,47 g, 14,7 mmoles, obtenido en el Ejemplo I20) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

20 MS (ESI⁺): $m/z = 323,2$ [M+Na]⁺, 623,3 [2M+Na]⁺.

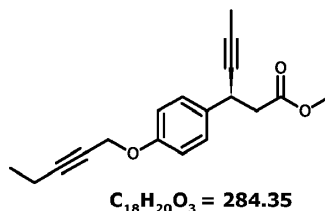
Ejemplo E22: éster metílico del ácido (3*S*)-3-[4-(pent-3-in-1-iloxi)fenil]hex-4-inoico



25 El producto del título se obtuvo como un aceite (109 mg, 60 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo E13 empezando a partir del éster metílico del ácido (3*S*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico (140 mg, 0,641 mmoles, Ejemplo I15), 3-pentin-1-ol disponible comercialmente (0,540 g, 6,41 mmoles, CAS [10229-10-4]) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

MS (ESI⁺): $m/z = 307,1$ [M+Na]⁺.

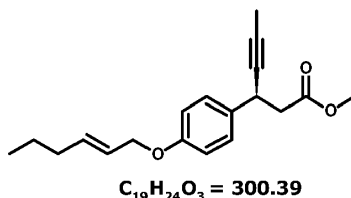
Ejemplo E23: éster metílico del ácido (3*S*)-3-[4-(pent-2-in-1-iloxi)fenil]hex-4-inoico



El producto del título se obtuvo como un aceite (139 mg, 36 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo E13 empezando a partir del éster metílico del ácido (3*S*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico (300 mg, 1,37 mmoles, Ejemplo I15), 2-pentin-1-ol disponible comercialmente (0,590 g, 6,87 mmoles, CAS [6261-22-9]) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

5 MS (ESI⁺): m/z = 307,1 [M+Na]⁺.

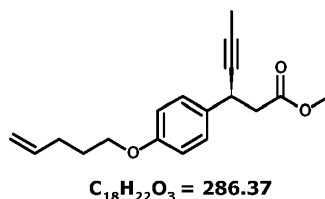
Ejemplo E24: éster metílico del ácido (3*S*)-3-[4-[(2*E*)-hex-2-en-1-iloil]fenil]hex-4-inoico



10 El producto del título se obtuvo como un aceite (256 mg, 62 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo E13 empezando a partir del éster metílico del ácido (3*S*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico (300 mg, 1,37 mmoles, Ejemplo I15), *trans*-2-hexen-1-ol disponible comercialmente (0,725 g, 6,87 mmoles, CAS [928-95-0]) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

MS (ESI⁺): m/z = 323,2 [M+Na]⁺.

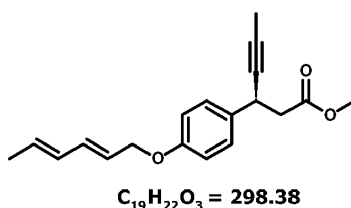
Ejemplo E25: éster metílico del ácido (3*S*)-3-[4-(pent-4-en-1-iloil)fenil]hex-4-inoico



15 El producto del título se obtuvo como un aceite (291 mg, 74 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo E13 empezando a partir del éster metílico del ácido (3*S*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico (300 mg, 1,37 mmoles, Ejemplo I15), 4-penten-1-ol disponible comercialmente (0,237 g, 2,75 mmoles, CAS [821-09-0]) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

MS (ESI⁺): m/z = 309,1 [M+Na]⁺.

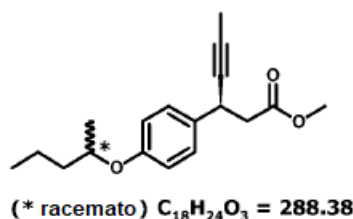
20 Ejemplo E26: éster metílico del ácido (3*S*)-3-[4-[(2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dien-1-iloil]fenil]hex-4-inoico



25 El producto del título se obtuvo como un jarabe (342 mg, 83 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo E13 empezando a partir del éster metílico del ácido (3*S*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico (300 mg, 1,37 mmoles, Ejemplo I15), *trans,trans*-2,4-hexadien-1-ol disponible comercialmente (0,167 g, 1,65 mmoles, CAS [17102-64-6]) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

MS (ESI⁺): m/z = 321,1 [M+Na]⁺.

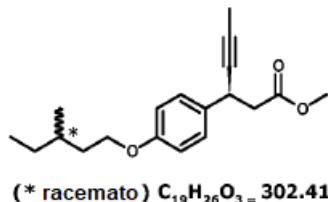
Ejemplo E27: éster metílico del ácido (3*S*)-3-[4-[(2*R/S*)-pentan-2-yloil]fenil]hex-4-inoico



El producto del título se obtuvo como un jarabe (312 mg, 79 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo E13 empezando a partir del éster metílico del ácido (3*S*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico (300 mg, 1,37 mmoles, Ejemplo I15), 2-pentanol disponible comercialmente (0,148 g, 1,65 mmoles, CAS [6032-29-7]) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

5 MS (ESI⁺): $m/z = 311,1$ [M+Na]⁺.

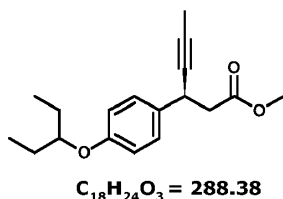
Ejemplo E28: éster metílico del ácido (3*S*)-3-(4-[(3*R/S*)-3-metilpentil]oxi)fenil)hex-4-inoico



10 El producto del título se obtuvo como un jarabe (332 mg, 80 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo E13 empezando a partir del éster metílico del ácido (3*S*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico (300 mg, 1,37 mmoles, Ejemplo I15), 3-metil-1-pentanol disponible comercialmente (0,248 g, 2,75 mmoles, CAS [589-35-5]) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

MS (ESI⁺): $m/z = 325,2$ [M+Na]⁺.

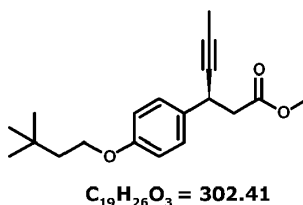
Ejemplo E29: éster metílico del ácido (3*S*)-3-[4-(pentan-3-iloxi)fenil]hex-4-inoico



15 El producto del título se obtuvo como un jarabe (100 mg, 54 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo E13 empezando a partir del éster metílico del ácido (3*S*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico (140 mg, 0,641 mmoles, Ejemplo I15), 3-pentanol disponible comercialmente (0,577 g, 6,41 mmoles, CAS [584-02-1]) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

MS (ESI⁺): $m/z = 311,1$ [M+Na]⁺.

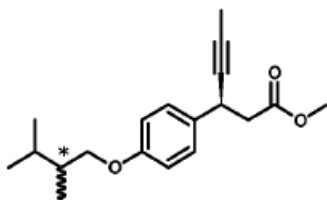
20 Ejemplo E30: éster metílico del ácido (3*S*)-3-[4-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]hex-4-inoico



25 El producto del título se obtuvo como un jarabe (120 mg, 49 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo E13 empezando a partir del éster metílico del ácido (3*S*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico (178 mg, 0,816 mmoles, Ejemplo I15), 3,3-dimetil-1-butanol disponible comercialmente (0,344 g, 3,26 mmoles, CAS [624-95-3]) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

MS (ESI⁺): $m/z = 325,2$ [M+Na]⁺.

Ejemplo E31: éster metílico del ácido (3S)-3-{4-[(2R/S)-2,3-dimetilbutoxi]fenil}hex-4-inoico

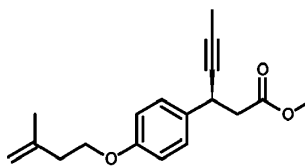


(* racemato) $C_{19}H_{26}O_3 = 302.41$

5 El producto del título se obtuvo como un aceite (1.200 mg, 62 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo E13 empezando a partir del éster metílico del ácido (3S)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico (1,4 g, 6,41 mmoles, Ejemplo I15), (2R/S)-2,3-dimetilbutan-1-ol (1,30 g, 12,7 mmoles, obtenido en el Ejemplo I21) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

MS (ESI+): $m/z = 325,2 [M+Na]^+$.

Ejemplo E32: éster metílico del ácido (3S)-3-{4-[(3-metilbut-3-en-1-il)oxi]fenil}hex-4-inoico

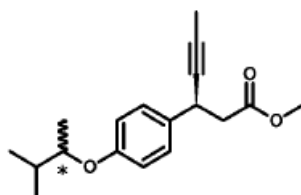


$C_{18}H_{22}O_3 = 286.37$

10 El producto del título se obtuvo como un jarabe (370 mg, 63 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo E13 empezando a partir del éster metílico del ácido (3S)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico (450 mg, 2,06 mmoles, Ejemplo I15), 3-metil-3-buten-1-ol disponible comercialmente (0,512 g, 5,94 mmoles, CAS [763-32-6]) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

MS (ESI+): $m/z = 309,1 [M+Na]^+$.

15 Ejemplo E33: éster metílico del ácido (3S)-3-{4-[(2R/S)-3-metilbutan-2-il]oxi}fenil}hex-4-inoico

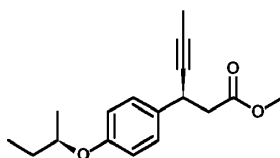


(* racemato) $C_{18}H_{24}O_3 = 288.38$

20 El producto del título se obtuvo como un jarabe (407 mg, 62 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo E13 empezando a partir del éster metílico del ácido (3S)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico (500 mg, 2,29 mmoles, Ejemplo I15), 3-metil-2-butanol disponible comercialmente (0,453 g, 5,04 mmoles, CAS [598-75-4]) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

MS (ESI+): $m/z = 311,2 [M+Na]^+$.

Ejemplo E34: éster metílico del ácido (3S)-3-{4-[(2R)-butan-2-iloxi]fenil}hex-4-inoico



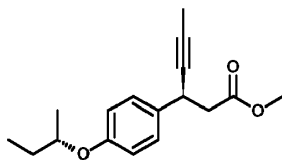
$C_{17}H_{22}O_3 = 274.36$

25 El producto del título se obtuvo como un jarabe (415 mg, 66 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo E13 empezando a partir del éster metílico del ácido (3S)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico (500 mg, 2,29 mmoles,

Ejemplo I15), (*S*)-(+)-2-butanol disponible comercialmente (0,401 g, 5,36 mmoles, CAS [4221-99-2]) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

MS (ESI⁺): $m/z = 297,1$ [M+Na]⁺.

Ejemplo E35: éster metílico del ácido (3*S*)-3-{4-[(2*S*)-butan-2-ilo]fenil}hex-4-inoico

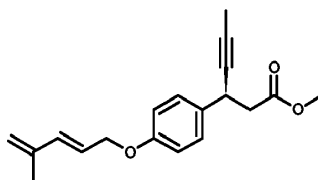


C₁₇H₂₂O₃ = 274.36

El producto del título se obtuvo como un jarabe (369 mg, 59 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo E13 empezando a partir del éster metílico del ácido (3*S*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico (500 mg, 2,29 mmoles, Ejemplo I15), (*R*)-(-)-2-butanol disponible comercialmente (0,401 g, 5,36 mmoles, [14898-79-4]) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

MS (ESI⁺): $m/z = 297,1$ [M+Na]⁺.

Ejemplo E36: éster metílico del ácido (3*S*)-3-{4-[(2*E*)-4-metilpenta-2,4-dien-1-il]oxi}fenil}hex-4-inoico

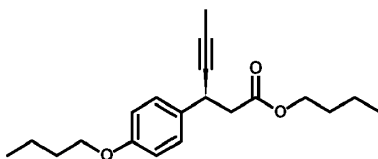


C₁₉H₂₂O₃ = 298.38

El producto del título se obtuvo como un aceite (2,11 g, 52 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo E13 empezando a partir del éster metílico del ácido (3*S*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico (2,97 g, 13,6 mmoles, Ejemplo I15), 2(*E*)-4-metilpenta-2,4-dien-1-ol (2,0 g, 20,4 mmoles, obtenido en el Ejemplo I28) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

MS (ESI⁺): $m/z = 321,1$ [M+Na]⁺.

Ejemplo E37: éster butílico del ácido (3*S*)-3-(4-butoxifenil)hex-4-inoico



C₂₀H₂₈O₃ = 316.44

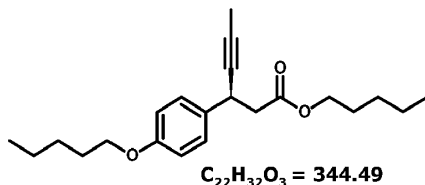
Se disolvieron el ácido (3*S*)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico obtenido en el ejemplo I11 (244 mg, 1,19 mmoles) y 1-bromobutano disponible comercialmente (0,9 ml, 8,36 mmoles, CAS [109-65-9]) en *N,N'*-dimetilformamida seca (10 ml), se añadió carbonato de cesio (1,0 g, 3,04 mmoles) y el conjunto se agitó a 50 °C durante 18 horas. La reacción se inactivó con agua (50 ml). El producto se extrajo con una mezcla de éter dietílico/acetato de etilo 1:1 (50 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa de ácido sulfúrico al 3 %, agua y salmuera, se secó y se concentró. El producto se purificó por cromatografía (gel de sílice 60, malla 230 - 400, eluyente: gradiente de heptano-acetato de etilo de 100:1 a 20:1). El producto del título se obtuvo como un jarabe de color amarillo pálido (275 mg, 73 % de rendimiento).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,31 - 7,22 (m, 2H), 6,87 - 6,79 (m, 2H), 4,18 - 3,99 (m, 1H), 4,07 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,94 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,69 (qd, *J* = 15,0, 7,7 Hz, 2H), 1,82 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 1,81 - 1,69 (m, 2H), 1,62 - 1,42 (m, 4H), 1,41 - 1,23 (m, 2H), 0,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 171,42, 158,29, 133,13, 128,40, 114,64, 79,89, 78,76, 67,81, 64,53, 43,81, 33,69, 31,47, 30,78, 19,38, 19,19, 13,97, 13,82, 3,77.

MS (ESI⁺): $m/z = 339,1$ [M+Na]⁺, 355,2 [M+K]⁺, 655,4 [2M+Na]⁺.

Ejemplo E38: Éster pentílico del ácido (3S)-3-[4-(pentiloxi)fenil]hex-4-inoico



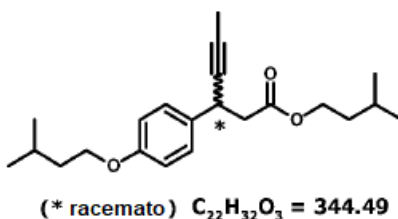
El producto del título se obtuvo como un aceite (225 mg, 94 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo E37 empezando a partir del ácido (3S)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoico (142 mg, 0,697 mmoles, Ejemplo I11), 1-bromopentano disponible comercialmente (615 mg, 4,07 mmoles, CAS [110-53-2]) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,31 - 7,22 (m, 2H), 6,87 - 6,79 (m, 2H), 4,06 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,10 - 3,99 (m, 1H), 3,92 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,69 (qd, $J = 15,0, 7,7$ Hz, 2H), 1,82 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 1,66 - 1,52 (m, 2H), 1,51 - 1,21 (m, 8H), 0,98 - 0,82 (m, 6H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 171,42, 158,28, 133,13, 128,40, 114,63, 79,90, 78,75, 68,11, 64,84, 43,80, 33,68, 29,11, 28,44, 28,34, 28,13, 22,59, 22,44, 14,15, 14,08, 3,78.

MS (ESI+): $m/z = 367,2$ $[M+Na]^+$.

Ejemplo E39: éster 3-metilbutílico del ácido (3R/S)-3-[4-(3-metilbutoxi)fenil]hex-4-inoico



El producto del título se obtuvo como un aceite (327 mg, rendimiento cuantitativo) en las condiciones descritas en el Ejemplo E37, empezando a partir del ácido (3R/S)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (200 mg, 0,979 mmoles, Ejemplo I7), 1-bromo-3-metilbutano disponible comercialmente (0,3 ml, 2,45 mmoles, CAS [107-82-4]) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

MS (ESI+): $m/z = 367,2$ $[M+Na]^+$, 711,5 $[2M+Na]^+$.

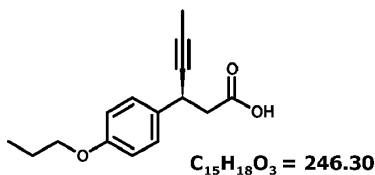
Compuestos finales de la invención

A continuación, se presentan ejemplos representativos de la preparación de los compuestos de la invención de fórmula (I).

Los ejemplos de los compuestos cuyo número va precedido de la letra F se refieren a los compuestos de la invención en forma de ácidos libres.

Los ejemplos de los compuestos cuyo número va precedido de la letra S se refieren a los compuestos de la invención en forma de sal.

Ejemplo de Referencia F1: ácido (3S)-3-(4-propoxifenil)hex-4-inoico



Se disolvió el éster metílico del ácido (3S)-3-(4-propoxifenil)hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo E1 (130 mg, 0,499 mmoles) en la mezcla de tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (10 ml), se añadieron 120 mg (2,86 mmoles) de monohidrato de hidróxido de litio mientras se agitaba y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C con agitación durante 18 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de éter dietílico (20 ml) y acidificación con solución acuosa de ácido sulfúrico al 3 % (20 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (2x 20 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó. Después de la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, malla 230 - 400, eluyente: gradiente de heptano-acetato de etilo de 5:1 a 1:1) para proporcionar 73 mg del producto (sólido

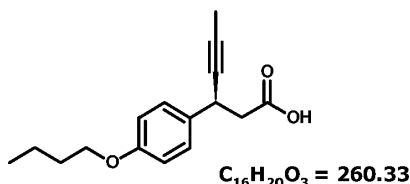
amorfo, 59 % de rendimiento).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,32 - 7,26 (m, 2H), 6,89 - 6,81 (m, 2H), 4,04 (ddq, J = 8,8, 4,7, 2,2 Hz, 1H), 3,89 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,75 (qd, J = 15,7, 7,6 Hz, 2H), 1,83 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 1,86 - 1,72 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

5 ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 177,38, 158,36, 132,87, 128,41, 114,74, 79,61, 79,11, 69,67, 43,46, 33,26, 22,71, 10,65, 3,79.

MS (ESI+): m/z = 269,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 285,1 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 515,2 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$. MS (ESI-): m/z = 281,1 $[\text{M}+\text{Cl}]^-$, 491,2 $[2\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo F2: ácido (3S)-3-(4-butoxifenil)hex-4-inoico



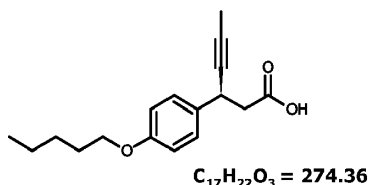
10 El producto del título se obtuvo como un aceite (178 mg, 88 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster butílico del ácido (3S)-3-(4-butoxifenil)hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo E37 (245 mg, 0,774 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,33 - 7,22 (m, 2H), 6,89 - 6,80 (m, 2H), 4,10 - 3,98 (m, 1H), 3,94 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,75 (qd, J = 15,7, 7,6 Hz, 2H), 1,83 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 1,81 - 1,69 (m, 2H), 1,56 - 1,40 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

15 ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 177,42, 158,36, 132,83, 128,40, 114,71, 79,60, 79,10, 67,83, 43,46, 33,25, 31,45, 19,38, 13,97, 3,78.

MS (ESI+): m/z = 283,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 299,1 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 543,3 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$. MS (ESI-): m/z = 259,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 295,1 $[\text{M}+\text{Cl}]^-$, 519,3 $[2\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo F3: ácido (3S)-3-[4-(pentiloxi)fenil]hex-4-inoico



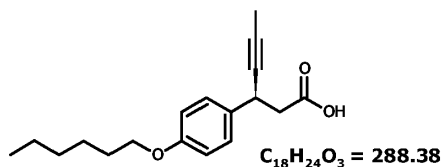
20 El producto del título se obtuvo como un aceite (130 mg, 78 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster pentílico del ácido (3S)-3-(4-pentiloxifenil)hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo E38 (210 mg, 0,61 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,31 - 7,25 (m, 2H), 6,88 - 6,81 (m, 2H), 4,09 - 3,99 (m, 1H), 3,93 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,75 (qd, J = 15,6, 7,6 Hz, 2H), 1,83 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 1,80 - 1,72 (m, 2H), 1,49 - 1,30 (m, 4H), 0,93 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 177,23, 158,36, 132,85, 128,41, 114,72, 79,62, 79,10, 68,15, 43,45, 33,27, 29,11, 28,34, 22,60, 14,16, 3,80.

30 MS (ESI+): m/z = 297,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 313,1 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 571,3 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$. MS (ESI-): m/z = 273,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 309,1 $[\text{M}+\text{Cl}]^-$, 547,3 $[2\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo F4: ácido (3S)-3-[4-(hexiloxi)fenil]hex-4-inoico



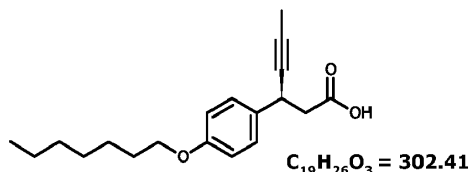
35 El producto del título se obtuvo como un sólido amorfo (75 mg, 56 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster metílico del ácido (3S)-3-(4-hexiloxifenil)hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo E2 (140 mg, 0,463 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,31 - 7,24 (m, 2H), 6,89 - 6,79 (m, 2H), 4,09 - 3,99 (m, 1H), 3,93 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,75 (qd, $J = 15,7, 7,6$ Hz, 2H), 1,83 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H), 1,82 - 1,70 (m, 2H), 1,51 - 1,37 (m, 2H), 1,38 - 1,23 (m, 4H), 0,90 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 177,20, 158,39, 132,85, 128,41, 114,74, 79,62, 79,12, 68,18, 43,45, 33,28, 31,73, 29,39, 25,87, 22,75, 14,17, 3,80.

MS (ESI⁺): $m/z = 311,2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 327,1 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 599,3 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$. MS (ESI⁻): $m/z = 287,2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$, 323,1 $[\text{M}+\text{Cl}]^-$, 575,3 $[2\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo F5: ácido (3S)-3-[4-(heptiloxi)fenil]hex-4-inoico



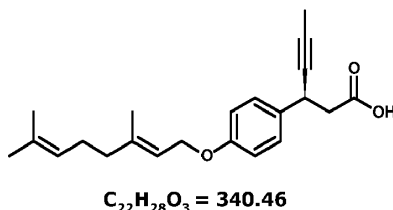
El producto del título se obtuvo como un sólido amorfo (108 mg, 80 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster metílico del ácido (3S)-3-(4-heptiloxifenil)hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo E3 (140 mg, 0,463 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,32 - 7,24 (m, 2H), 6,89 - 6,80 (m, 2H), 4,04 (ddd, $J = 8,7, 5,6, 2,4$ Hz, 1H), 3,93 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,75 (ddd, $J = 22,4, 15,7, 7,6$ Hz, 2H), 1,83 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H), 1,87 - 1,69 (m, 2H), 1,50 - 1,22 (m, 8H), 0,89 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 177,22, 158,39, 132,85, 128,41, 114,74, 79,62, 79,12, 68,17, 43,45, 33,28, 31,93, 29,42, 29,20, 26,16, 22,75, 14,22, 3,80.

MS (ESI⁺): $m/z = 325,2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 341,2 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 627,4 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$. MS (ESI⁻): $m/z = 337,2$ $[\text{M}+\text{Cl}]^-$, 603,4 $[2\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo F6: ácido (3S)-3-(4-[(2E)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il]oxi)fenil]hex-4-inoico



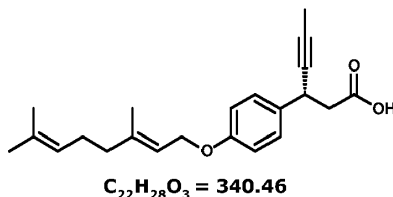
El producto del título se obtuvo como un aceite (246 mg, 73 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster metílico del ácido (3S)-3-(4-[(2E)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il]oxi)fenil]hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo E15 (350 mg, 0,987 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,33 - 7,24 (m, 2H), 6,91 - 6,83 (m, 2H), 5,48 (td, $J = 6,5, 1,1$ Hz, 1H), 5,14 - 5,04 (m, 1H), 4,51 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 4,05 (ddd, $J = 8,6, 6,6, 2,4$ Hz, 1H), 2,75 (qd, $J = 15,7, 7,6$ Hz, 2H), 2,20 - 2,02 (m, 4H), 1,83 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,61 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 176,96, 158,12, 141,31, 132,97, 131,94, 128,41, 123,95, 119,65, 114,92, 79,61, 79,13, 65,03, 43,41, 39,69, 33,28, 26,44, 25,82, 17,84, 16,78, 3,81.

MS (ESI⁺): $m/z = 363,2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$. MS (ESI⁻): $m/z = 375,2$ $[\text{M}+\text{Cl}]^-$.

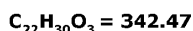
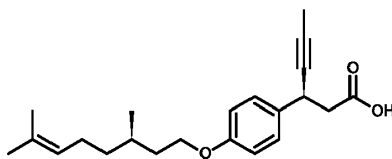
Ejemplo F7: ácido (3R)-3-(4-[(2E)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il]oxi)fenil]hex-4-inoico



El producto del título se obtuvo como un aceite (169 mg, 63 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster metílico del ácido (3R)-3-(4-[(2E)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il]oxi)fenil]hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo E16 (280 mg, 0,790 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas. Datos

espectrales idénticos al Ejemplo F6.

Ejemplo F8: ácido (3*S*)-3-(4-[[*(3R)*-3,7-dimetilocta-6-en-1-il]oxi]fenil)hex-4-inoico



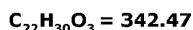
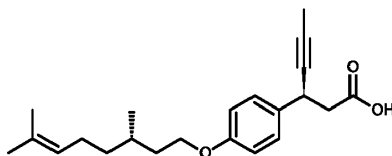
- 5 El producto del título se obtuvo como un aceite (190 mg, 66 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster metílico del ácido (3*S*)-3-(4-[[*(3R)*-3,7-dimetilocta-6-en-1-il]oxi]fenil)hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo E18 (300 mg, 0,842 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,32 - 7,23 (m, 2H), 6,88 - 6,80 (m, 2H), 5,15 - 5,06 (m, 1H), 4,10 - 3,92 (m, 3H), 2,75 (ddd, $J = 22,4, 15,7, 7,6$ Hz, 2H), 2,10 - 1,91 (m, 2H), 1,83 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H), 1,88 - 1,75 (m, 1H), 1,68 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 1,60 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 1,74 - 1,50 (m, 2H), 1,46 - 1,32 (m, 1H), 1,28 - 1,14 (m, 1H), 0,94 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

- 10 ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 177,23, 158,38, 132,89, 131,40, 128,41, 124,84, 114,77, 79,63, 79,12, 66,46, 43,46, 37,28, 36,30, 33,29, 29,69, 25,84, 25,60, 19,69, 17,80, 3,78.

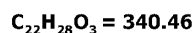
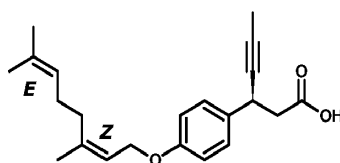
MS (ESI⁺): $m/z = 365,2$ $[M+Na]^+$. MS (ESI⁻): $m/z = 377,2$ $[M+Cl]^-$.

Ejemplo F9: ácido (3*S*)-3-(4-[[*(3S)*-3,7-dimetilocta-6-en-1-il]oxi]fenil)hex-4-inoico



- 15 El producto del título se obtuvo como un aceite (170 mg, 59 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster metílico del ácido (3*S*)-3-(4-[[*(3S)*-3,7-dimetilocta-6-en-1-il]oxi]fenil)hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo E19 (300 mg, 0,842 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas. Datos espectrales idénticos al Ejemplo F8.

Ejemplo F10: ácido (3*S*)-3-(4-[[*(2Z)*-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il]oxi]fenil)hex-4-inoico



- 20 El producto del título se obtuvo como un aceite (231 mg, 69 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster metílico del ácido (3*S*)-3-(4-[[*(2Z)*-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il]oxi]fenil)hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo E17 (350 mg, 0,987 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas .

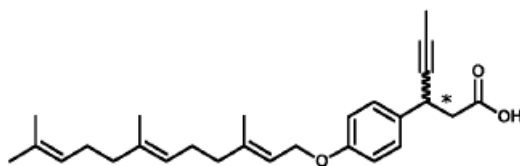
- 25 ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,31 - 7,25 (m, 2H), 6,89 - 6,82 (m, 2H), 5,49 (td, $J = 6,7, 1,4$ Hz, 1H), 5,16 - 5,05 (m, 1H), 4,48 (dd, $J = 6,7, 1,0$ Hz, 2H), 4,05 (ddq, $J = 8,8, 4,7, 2,3$ Hz, 1H), 2,75 (ddd, $J = 22,4, 15,7, 7,6$ Hz, 2H), 2,17 - 2,07 (m, 4H), 1,83 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H), 1,79 (dd, $J = 2,3, 1,0$ Hz, 3H), 1,68 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H), 1,60 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 177,08, 158,10, 141,71, 132,99, 132,29, 128,41, 123,80, 120,55, 114,91, 79,62, 79,13, 64,67, 43,43, 33,28, 32,56, 26,73, 25,83, 23,62, 17,80, 3,76.

MS (ESI⁺): $m/z = 363,2$ $[M+Na]^+$. MS (ESI⁻): $m/z = 375,2$ $[M+Cl]^-$.

30

Ejemplo F11: ácido (3*R/S*)-3-(4-[(2*E*,6*E*)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il]oxi)-fenil)hex-4-inoico



(* racemato) $C_{27}H_{36}O_3 = 408.57$

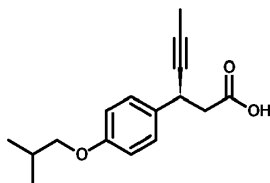
El producto del título se obtuvo como un aceite (42 mg, 33 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster metílico del ácido (3*R/S*)-3-(4-[(2*E*,6*E*)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il]oxi)fenil)hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo E20 (198 mg, 0,469 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,34 - 7,23 (m, 2H), 6,93 - 6,81 (m, 2H), 5,48 (dt, $J = 6,5, 3,3$ Hz, 1H), 5,17 - 5,04 (m, 2H), 4,51 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 2,75 (ddd, $J = 22,4, 15,7, 7,6$ Hz, 2H), 2,20 - 1,93 (m, 8H), 1,83 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H), 1,73 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 1,68 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 1,60 (s, 6H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 176,85, 158,12, 141,34, 135,55, 132,98, 131,45, 128,40, 124,46, 123,83, 119,64, 114,91, 79,61, 79,12, 65,02, 43,40, 39,83, 39,69, 33,28, 26,85, 26,36, 25,83, 17,83, 16,80, 16,16, 3,80.

MS (ESI+): $m/z = 431,3$ $[M+Na]^+$. MS (ESI-): $m/z = 443,2$ $[M+Cl]^-$.

Ejemplo F12: ácido (3*S*)-3-[4-(2-metilpropoxi)fenil]hex-4-inoico



$C_{16}H_{20}O_3 = 260.33$

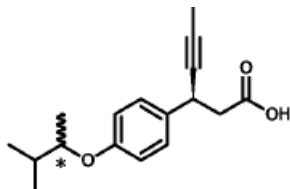
El producto del título se obtuvo como un sólido amorfo (356 mg, 87 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster metílico del ácido (3*S*)-3-[4-(2-metilpropoxi)fenil]-hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo 12 (430 mg, 1,57 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,31 - 7,25 (m, 2H), 6,88 - 6,80 (m, 2H), 4,04 (ddq, $J = 9,0, 7,0, 2,3$ Hz, 1H), 3,69 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,75 (ddd, $J = 22,4, 15,7, 7,6$ Hz, 2H), 2,07 (tq, $J = 13,3, 6,6$ Hz, 1H), 1,82 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H), 1,01 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 177,30, 158,52, 132,86, 128,40, 114,79, 79,64, 79,10, 74,64, 43,45, 33,29, 28,40, 19,39, 3,78.

MS (ESI+): $m/z = 283,1$ $[M+Na]^+$. MS (ESI-): $m/z = 295,1$ $[M+Cl]^-$.

Ejemplo F13: ácido (3*S*)-3-(4-[(2*R/S*)-3-metilbutan-2-il]oxi)fenil)hex-4-inoico



(* racemato) $C_{17}H_{22}O_3 = 274.36$

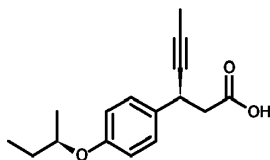
El producto del título se obtuvo como un sólido amorfo (266 mg, 78 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster metílico del ácido (3*S*)-3-(4-[(2*R/S*)-3-metilbutan-2-il]oxi)fenil)hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo 33 (360 mg, 1,248 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,31 - 7,22 (m, 2H), 6,87 - 6,79 (m, 2H), 4,12 - 4,07 (m, 1H), 4,10 (t, $J = 6,0$, 1H), 2,75 (qd, $J = 15,7, 7,6$ Hz, 2H), 1,91 (qd, $J = 12,5, 6,8$ Hz, 1H), 1,83 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H), 1,21 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 0,96 (dd, $J = 8,7, 6,8$ Hz, 6H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 177,18, 157,69, 132,78, 128,44, 116,17, 79,68, 79,08, 78,71, 43,48, 33,31, 33,14, 18,64, 17,89, 16,19, 3,77.

MS (ESI+): m/z = 297,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. MS (ESI-): m/z = 309,1 $[\text{M}+\text{Cl}]^-$.

Ejemplo F14: ácido (3S)-3-{4-[(2R)-butan-2-ilo]fenil}hex-4-inoico



$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3 = 260.33$

El producto del título se obtuvo como un sólido amorfo (345 mg, 91 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster metílico del ácido (3S)-3-{4-[(2R)-butan-2-ilo]fenil}hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo 34 (400 mg, 1,458 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

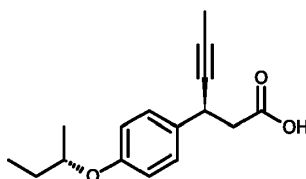
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,30 - 7,22 (m, 2H), 6,87 - 6,79 (m, 2H), 4,26 (h, J = 6,1 Hz, 1H), 4,04 (ddq, J = 8,8, 4,7, 2,2 Hz, 1H), 2,75 (qd, J = 15,6, 7,6 Hz, 2H), 1,83 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 1,81 - 1,52 (m, 2H), 1,27 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 177,13, 157,51, 132,87, 128,45, 116,16, 79,67, 79,09, 75,31, 43,47, 33,31, 29,35, 19,43, 9,91, 3,76.

MS (ESI+): m/z = 283,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. MS (ESI-): m/z = 395,1 $[\text{M}+\text{Cl}]^-$.

Valores seleccionados del espectro de CD: -6,31479 m° (278,6 nm); -5,29875 m° (285 nm).

Ejemplo F15: ácido (3S)-3-{4-[(2S)-butan-2-ilo]fenil}hex-4-inoico

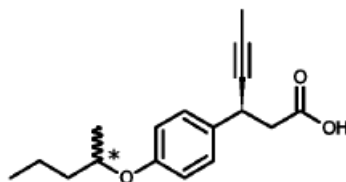


$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3 = 260.33$

El producto del título se obtuvo como un aceite (278 mg, 85 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster metílico del ácido (3S)-3-{4-[(2S)-butan-2-ilo]fenil}hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo 35 (345 mg, 1,262 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas. Datos de análisis espectral idénticos a los del Ejemplo F14.

Valores seleccionados del espectro de CD: +3,90002 m° (277,0 nm); +2,71404 m° (283,6 nm).

Ejemplo F16: ácido (3S)-3-{4-[(2R/S)-pentan-2-ilo]fenil}hex-4-inoico

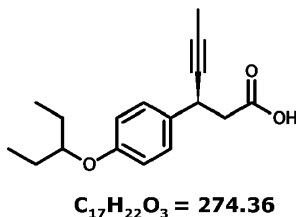


(* racemato) $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3 = 274.36$

El producto del título se obtuvo como un aceite (124 mg, 52 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster metílico del ácido (3S)-3-{4-[(2R/S)-pentan-2-ilo]fenil}hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo 27 (250 mg, 0,867 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

MS (ESI+): m/z = 297,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. MS (ESI-): m/z = 309,1 $[\text{M}+\text{Cl}]^-$.

Ejemplo F17: ácido (3S)-3-[4-(pentan-3-iloxi)fenil]hex-4-inoico



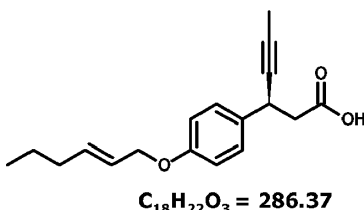
El producto del título se obtuvo como un aceite (75 mg, 43 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster metílico del ácido (3S)-3-[4-(pentan-3-iloxi)fenil]hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo 29 (185 mg, 0,641 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,31 - 7,23 (m, 2H), 6,88 - 6,80 (m, 2H), 4,12 - 3,99 (m, 2H), 2,75 (qd, *J* = 15,7, 7,6 Hz, 2H), 1,83 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 1,72 - 1,60 (m, 4H), 0,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, cdcl₃) δ 176,84, 157,98, 132,73, 128,44, 116,16, 80,40, 79,66, 79,10, 43,41, 33,28, 26,21, 9,75, 3,81.

MS (ESI⁺): *m/z* = 397,1 [M+Na]⁺. MS (ESI⁻): *m/z* = 309,1 [M+Cl]⁻.

Ejemplo F18: ácido (3S)-3-[4-[(2E)-hex-2-en-1-iloxi]fenil]hex-4-inoico



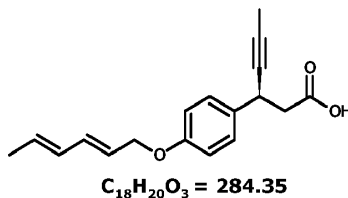
El producto del título se obtuvo como un sólido amorfo (149 mg, 65 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster metílico del ácido (3S)-3-[4-[(2E)-hex-2-en-1-iloxi]fenil]hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo 24 (240 mg, 0,799 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,31 - 7,24 (m, 2H), 6,90 - 6,83 (m, 2H), 5,89 - 5,77 (m, 1H), 5,74 - 5,62 (m, 1H), 4,45 (dd, *J* = 5,8, 1,0 Hz, 2H), 4,04 (ddd, *J* = 8,7, 6,6, 2,4 Hz, 1H), 2,75 (qd, *J* = 15,6, 7,6 Hz, 2H), 2,12 - 2,01 (m, 2H), 1,83 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 1,50 - 1,36 (m, 2H), 0,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 177,17, 157,98, 135,67, 133,06, 128,41, 125,03, 114,99, 79,57, 79,16, 69,03, 43,44, 34,54, 33,27, 22,27, 13,81, 3,80.

MS (ESI⁺): *m/z* = 309,1 [M+Na]⁺. MS (ESI⁻): *m/z* = 321,1 [M+Cl]⁻.

Ejemplo F19: ácido (3S)-3-[4-[(2E,4E)-hexa-2,4-dien-1-iloxi]fenil]hex-4-inoico



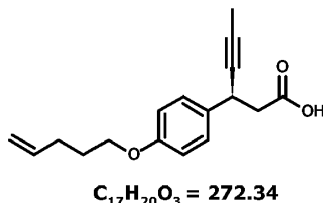
El producto del título se obtuvo como un sólido (3,3 g, 54 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster metílico del ácido (3S)-3-[4-[(2E,4E)-hexa-2,4-dien-1-iloxi]fenil]hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo 26 (6,44 g, 21,6 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,35 - 7,21 (m, 2H), 6,94 - 6,78 (m, 2H), 6,31 (dd, *J* = 15,2, 10,6 Hz, 1H), 6,08 (ddd, *J* = 14,7, 10,5, 1,4 Hz, 1H), 5,86 - 5,65 (m, 2H), 4,52 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,10 - 3,97 (m, 1H), 2,75 (qd, *J* = 15,7, 7,6 Hz, 2H), 1,83 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 1,77 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 176,87, 157,95, 133,93, 133,17, 130,87, 130,77, 128,45, 125,09, 115,03, 79,58, 79,19, 68,67, 43,40, 33,30, 18,24, 3,79.

MS (ESI⁺): *m/z* = 307,1 [M+Na]⁺. MS (ESI⁻): *m/z* = 319,1 [M+Cl]⁻.

Ejemplo F20: ácido (3S)-3-[4-(pent-4-en-1-iloxi)fenil]hex-4-inoico

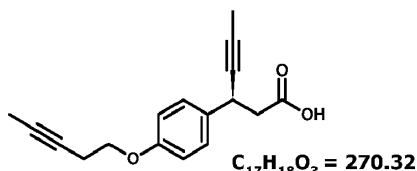


El producto del título se obtuvo como un sólido amorfo (191 mg, 80 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster metílico del ácido (3S)-3-[4-(pent-4-en-1-iloxi)fenil]hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo E25 (250 mg, 0,783 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 176,49, 158,26, 137,94, 133,01, 128,42, 115,30, 114,74, 79,65, 79,07, 67,32, 43,38, 33,28, 30,24, 28,56, 3,79.

MS (ESI⁺): $m/z = 295,1$ $[M+Na]^+$. MS (ESI⁻): $m/z = 307,1$ $[M+Cl]^-$.

Ejemplo F21: ácido (3S)-3-[4-(pent-3-in-1-iloxi)fenil]hex-4-inoico



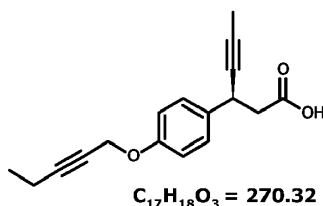
El producto del título se obtuvo como un sólido amorfo (25 mg, 29 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster metílico del ácido (3S)-3-[4-(pent-3-in-1-iloxi)fenil]hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo E22 (90 mg, 0,317 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,28 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,09 - 3,99 (m, 3H), 2,75 (qd, $J = 15,7$, 7,6 Hz, 2H), 2,60 (td, $J = 7,2$, 2,7 Hz, 2H), 1,83 (d, $J = 2,3$ Hz, 3H), 1,79 (t, $J = 2,5$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 176,64, 157,83, 133,41, 128,50, 114,95, 79,57, 79,21, 77,47, 75,18, 66,85, 43,34, 33,32, 19,95, 3,78, 3,64.

MS (ESI⁺): $m/z = 293,1$ $[M+Na]^+$. MS (ESI⁻): $m/z = 305,1$ $[M+Cl]^-$.

Ejemplo F22: ácido (3S)-3-[4-(pent-2-in-1-iloxi)fenil]hex-4-inoico



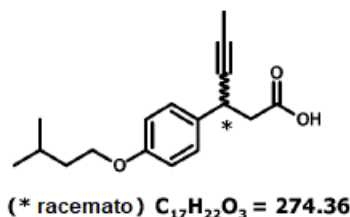
El producto del título se obtuvo como un sólido (70 mg, 60 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster metílico del ácido (3S)-3-[4-(pent-2-in-1-iloxi)fenil]hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo E23 (130 mg, 0,458 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,34 - 7,27 (m, 2H), 6,96 - 6,88 (m, 2H), 4,64 (t, $J = 2,1$ Hz, 2H), 4,05 (ddd, $J = 8,6$, 6,6, 2,4 Hz, 1H), 2,75 (qd, $J = 15,7$, 7,6 Hz, 2H), 2,23 (qt, $J = 7,4$, 2,1 Hz, 2H), 1,83 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H), 1,14 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 177,27, 157,12, 133,62, 128,41, 115,13, 89,66, 79,49, 79,23, 74,32, 56,68, 43,42, 33,26, 13,72, 12,63, 3,78.

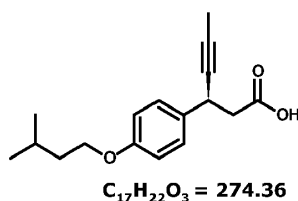
MS (ESI⁺): $m/z = 293,1$ $[M+Na]^+$. MS (ESI⁻): $m/z = 305,1$ $[M+Cl]^-$.

Ejemplo F23: ácido (3*R/S*)-3-[4-(3-metilbutoxi)fenil]hex-4-inoico



El producto del título se obtuvo como un sólido (210 mg, racemato, 81 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster 3-metilbutilico del ácido (3*R/S*)-3-[4-(3-metilbutoxi)fenil]-hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo E39 (327 mg, 0,949 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas. Análisis espectral idéntico al del Ejemplo F24.

Ejemplo F24: ácido (3*S*)-3-[4-(3-metilbutoxi)fenil]hex-4-inoico



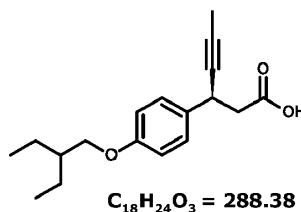
El producto del título se obtuvo como un sólido cristalino (1,8 g, 77 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster metílico del ácido (3*S*)-3-[4-(3-metilbutoxi)fenil]hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo E4 (2,47 g, 8,56 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas. Punto de fusión: 26,4-27,1 °C, después de la recristalización de *n*-pentano.

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,27 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,13 - 4,00 (m, 1H), 3,96 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,75 (qd, $J = 15,7, 7,6$ Hz, 2H), 1,83 (d, $J = 2,3$ Hz, 3H), 1,97 - 1,74 (m, 1H), 1,66 (q, $J = 6,7$ Hz, 2H), 0,95 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 177,44, 158,35, 132,84, 128,40, 114,72, 79,61, 79,11, 66,50, 43,47, 38,13, 33,25, 25,17, 22,71, 3,79.

MS (ESI+): $m/z = 297,1$ $[M+Na]^+$, 571,3 $[2M+Na]^+$. MS (ESI-): $m/z = 309,1$ $[M+Cl]^-$, 547,3 $[2M-H]^-$.

Ejemplo F25: ácido (3*S*)-3-[4-(2-etilbutoxi)fenil]hex-4-inoico



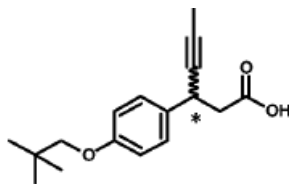
El producto del título se obtuvo como un aceite (290 mg, 87 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster metílico del ácido (3*S*)-3-[4-(2-etilbutoxi)fenil]hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo E9 (350 mg, 1,15 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,32 - 7,23 (m, 2H), 6,89 - 6,81 (m, 2H), 4,09 - 3,99 (m, 1H), 3,82 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,75 (qd, $J = 15,7, 7,6$ Hz, 2H), 1,83 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H), 1,71 - 1,58 (m, 1H), 1,55 - 1,36 (m, 4H), 0,92 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 176,92, 158,64, 132,77, 128,39, 114,75, 79,65, 79,10, 70,28, 43,40, 41,04, 33,29, 23,51, 11,27, 3,81.

MS (ESI+): $m/z = 311,2$ $[M+Na]^+$. MS (ESI-): $m/z = 323,1$ $[M+Cl]^-$.

Ejemplo F26: ácido (3*R/S*)-3-[4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]hex-4-inoico



(* racemato) $C_{17}H_{22}O_3 = 274.36$

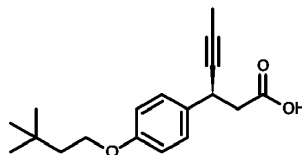
Se disolvió el ácido 2-[(1*R/S*)-1-[4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]but-2-in-1-il]propanodioico obtenido en el Ejemplo I26 (730 mg, 2,29 mmoles) en 40 ml de tolueno y se calentó a 100 °C, mientras se agitaba durante 18 horas. Después de la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice 60, malla 230 - 400, eluyente: gradiente de heptano-acetato de etilo de 5:1 a 1:1) para obtener 195 mg del producto como una cera incolora (30 % de rendimiento)).

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,34 - 7,22 (m, 2H), 6,90 - 6,80 (m, 2H), 4,10 - 3,98 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,75 (qd, $J = 15,7, 7,6$ Hz, 2H), 1,83 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H), 1,02 (s, 9H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 177,30, 158,87, 132,76, 128,37, 114,75, 79,65, 79,08, 78,04, 43,43, 33,28, 32,01, 26,75, 3,80.

MS (ESI⁺): $m/z = 297,2$ [$M+Na$]⁺, 571,3 [$2M+Na$]⁺. MS (ESI⁻): $m/z = 273,1$ [$M-H$]⁻, 309,1 [$M+Cl$]⁻, 547,3 [$2M-H$]⁻.

Ejemplo F27: ácido (3*S*)-3-[4-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]hex-4-inoico



$C_{18}H_{24}O_3 = 288.38$

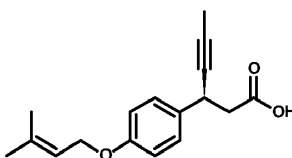
El producto del título se obtuvo como un aceite (60 mg, 53 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster metílico del ácido (3*S*)-3-[4-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo E30 (120 mg, 0,397 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,34 - 7,23 (m, 2H), 6,92 - 6,80 (m, 2H), 4,09 - 3,95 (m, 1H), 4,00 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H), 2,75 (qd, $J = 15,7, 7,6$ Hz, 2H), 1,83 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H), 1,71 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 0,98 (s, 9H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 176,94, 158,31, 132,87, 128,43, 114,77, 79,64, 79,13, 65,51, 43,42, 42,55, 33,31, 29,94, 29,89, 3,79.

MS (ESI⁺): $m/z = 311,2$ [$M+Na$]⁺. MS (ESI⁻): $m/z = 323,1$ [$M+Cl$]⁻.

Ejemplo F28: ácido (3*S*)-3-[4-[(3-metilbut-2-en-1-il)oxi]fenil]hex-4-inoico



$C_{17}H_{20}O_3 = 272.34$

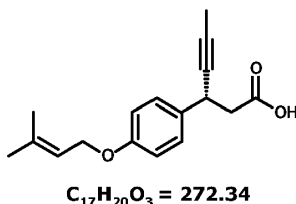
El producto del título se obtuvo como un sólido cristalino (1,65 g, 44 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster metílico del ácido (3*S*)-3-[4-[(3-metilbut-2-en-1-il)-oxi]fenil]hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo E5 (3,93 g, 13,7 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas. Punto de fusión: 52,1-53,1 °C, después de la recristalización de *n*-pentano.

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,33 - 7,26 (m, 2H), 6,90 - 6,82 (m, 2H), 5,55 - 5,42 (m, 1H), 4,49 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,10 - 3,98 (m, 1H), 2,75 (qd, $J = 15,7, 7,6$ Hz, 2H), 1,83 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H), 1,79 (s, 3H), 1,73 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 176,49, 158,16, 138,19, 133,06, 128,43, 119,93, 114,96, 79,66, 79,14, 65,00, 43,37, 33,34, 25,93, 18,31, 3,77.

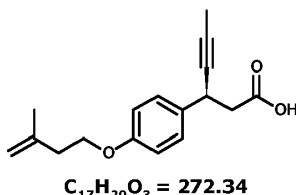
MS (ESI⁺): m/z = 295,1 [M+Na]⁺, 567,2 [2M+Na]⁺. MS (ESI⁻): m/z = 307,1 [M+Cl]⁻.

Ejemplo F29: ácido (3*R*)-3-{4-[(3-metilbut-2-en-1-il)oxi]fenil}hex-4-inoico



- 5 El producto del título se obtuvo como un sólido (198 mg, 69 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster metílico del ácido (3*R*)-3-{4-[(3-metilbut-2-en-1-il)oxi]fenil}hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo E6 (300 mg, 1,05 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas. Análisis espectral idéntico al del ejemplo F28.

Ejemplo F30: ácido (3*S*)-3-{4-[(3-metilbut-3-en-1-il)oxi]fenil}hex-4-inoico



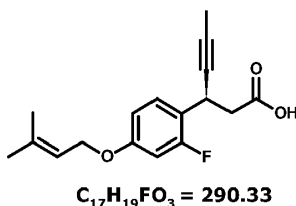
- 10 El producto del título se obtuvo como un aceite (275 mg, 78 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster metílico del ácido (3*S*)-3-{4-[(3-metilbut-3-en-1-il)oxi]fenil}hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo E32 (370 mg, 1,29 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

- 15 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,32 - 7,25 (m, 2H), 6,89 - 6,81 (m, 2H), 4,86 - 4,75 (m, 2H), 4,06 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 2,75 (qd, J = 15,7, 7,6 Hz, 2H), 2,48 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,83 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 1,81 - 1,78 (m, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 177,18, 158,15, 142,33, 133,10, 128,44, 114,85, 112,10, 79,60, 79,15, 66,68, 43,44, 37,34, 33,29, 22,96, 3,79.

MS (ESI⁺): m/z = 295,1 [M+Na]⁺. MS (ESI⁻): m/z = 307,1 [M+Cl]⁻.

Ejemplo F31: ácido (3*R*)-3-{2-fluoro-4-[(3-metilbut-2-en-1-il)oxi]fenil}hex-4-inoico



- 20 El producto del título se obtuvo como un aceite (25 mg, 80 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster metílico del ácido (3*R*)-3-{2-fluoro-4-[(3-metilbut-2-en-1-il)oxi]fenil}hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo E7 (32 mg, 0,105 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

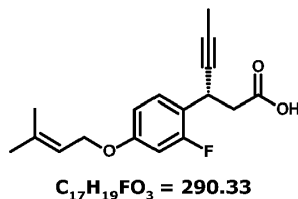
- 25 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,41 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 12,2, 2,5 Hz, 1H), 5,52 - 5,41 (m, 1H), 4,47 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 4,31 (ddd, J = 8,6, 6,2, 2,4 Hz, 1H), 2,84 - 2,68 (m, 2H), 1,84 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,74 (s, 3H).

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ: -121,21 (dd, J = 12,2, 9,0 Hz).

- 30 ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 176,98, 160,50 (d, J_{C-F} = 244,5 Hz), 159,43 (d, J_{C-F} = 10,9 Hz), 138,79, 129,72 (d, J_{C-F} = 5,9 Hz), 119,45 (d, J_{C-F} = 14,3 Hz), 119,31, 110,81 (d, J_{C-F} = 2,8 Hz), 102,43 (d, J_{C-F} = 25,1 Hz), 79,15, 78,33, 65,25, 41,62, 27,39, 27,37 (d, J_{C-F} = 2,7 Hz), 18,33, 3,77.

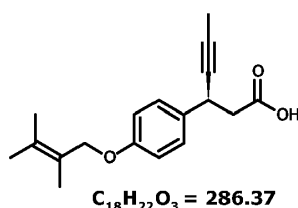
MS M (ESI⁺): m/z = 313,1 [M+Na]⁺. MS (ESI⁻): m/z = 325,1 [M+Cl]⁻.

Ejemplo F32: ácido (3S)-3-{2-fluoro-4-[(3-metilbut-2-en-1-il)oxi]fenil}hex-4-inoico



El producto del título se obtuvo como un aceite (32 mg, 78 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster metílico del ácido (3S)-3-{2-fluoro-4-[(3-metilbut-2-en-1-il)oxi]fenil}hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo E8 (44 mg, 0,145 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas. Análisis espectral idéntico al del Ejemplo F31.

Ejemplo F33: ácido (3S)-3-{4-[(2,3-dimetilbut-2-en-1-il)oxi]fenil}hex-4-inoico



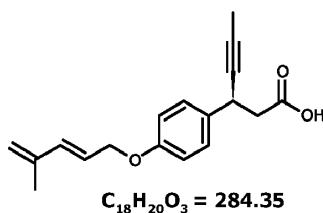
El producto del título se obtuvo como un aceite (766 mg, 80 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster metílico del ácido (3S)-3-{4-[(2,3-dimetilbut-2-en-1-il)oxi]fenil}hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo E21 (1,0 g, 3,33 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,36 - 7,22 (m, 2H), 6,91 - 6,80 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,14 - 3,94 (m, 1H), 2,75 (qd, J = 15,6, 7,5 Hz, 2H), 1,82 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 1,77 (s, 6H), 1,74 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 176,28, 158,64, 133,07, 131,04, 128,41, 124,16, 115,07, 79,72, 79,14, 69,49, 43,35, 33,40, 21,09, 20,37, 16,79, 3,74.

MS (ESI⁺): m/z = 309,1 [M+Na]⁺. MS M (ESI⁻): m/z = 321,1 [M+Cl]⁻.

Ejemplo F34: ácido (3S)-3-{4-[(2E)-4-metilpenta-2,4-dien-1-il]oxi}fenil}hex-4-inoico



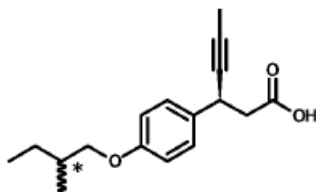
El producto del título se obtuvo como cristales (1,15 g, 57 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster metílico del ácido (3S)-3-{4-[(2E)-4-metilpenta-2,4-dien-1-il]oxi}fenil}hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo E36 (2,11 g, 7,07 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas. Punto de fusión: 94,7-95,7 °C después de la recristalización de n-hexano.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,32 - 7,26 (m, 2H), 6,95 - 6,82 (m, 2H), 6,45 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,93 - 5,76 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,57 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,04 (dd, J = 5,1, 3,2 Hz, 1H), 2,75 (qd, J = 15,7, 7,6 Hz, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,83 (d, J = 2,4 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 177,30, 157,94, 141,34, 136,11, 133,26, 128,48, 124,50, 117,56, 115,00, 79,56, 79,20, 68,80, 43,44, 33,28, 18,60, 3,76.

MS (ESI⁺): m/z = 307,1 [M+Na]⁺. MS (ESI⁻): m/z = 319,1 [M+Cl]⁻.

Ejemplo F35: ácido (3S)-3-{4-[(2R/S)-2-metilbutoxi]fenil}hex-4-inoico



(* racemato) $C_{17}H_{22}O_3 = 274.36$

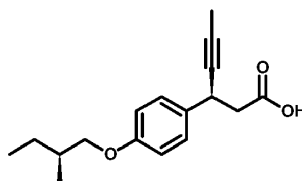
El producto del título se obtuvo como un aceite (156 mg, 66 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster metílico del ácido (3S)-3-{4-[(2R/S)-2-metilbutoxi]fenil}hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo E13 (250 mg, 0,867 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,31 - 7,24 (m, 2H), 6,88 - 6,81 (m, 2H), 4,10 - 3,99 (m, 1H), 3,75 (ddd, $J = 26,8, 9,0, 6,3$ Hz, 2H), 2,75 (qd, $J = 15,7, 7,6$ Hz, 2H), 1,92 - 1,77 (m, 1H), 1,83 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H), 1,64 - 1,48 (m, 1H), 1,33 - 1,17 (m, 1H), 1,00 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,94 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 177,13, 158,56, 132,80, 128,40, 114,76, 79,63, 79,10, 73,05, 43,43, 34,85, 33,28, 26,28, 16,68, 11,45, 3,80.

MS (ESI+): $m/z = 297,1$ $[M+Na]^+$, 313,1 $[M+K]^+$, 571,3 $[2M+Na]^+$. MS (ESI-): $m/z = 273,1$ $[M-H]^-$, 309,1 $[M+Cl]^-$, 547,3 $[2M-H]^-$.

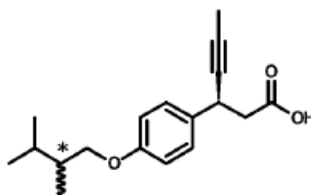
Ejemplo F36: ácido (3S)-3-{4-[(2S)-2-metilbutoxi]fenil}hex-4-inoico



$C_{17}H_{22}O_3 = 274.36$

El producto del título se obtuvo como un aceite (93 mg, 75 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster metílico del ácido (3S)-3-{4-[(2S)-2-metilbutoxi]fenil}hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo E14 (130 mg, 0,451 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas. Datos de análisis espectral idénticos a los del Ejemplo F35.

Ejemplo F37: ácido (3S)-3-{4-[(2R/S)-2,3-dimetilbutoxi]fenil}hex-4-inoico



(* racemato) $C_{18}H_{24}O_3 = 288.38$

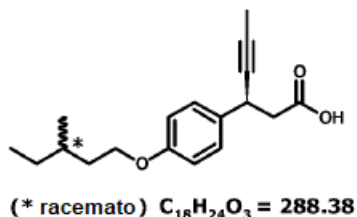
El producto del título se obtuvo como un aceite (923 mg, 81 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster metílico del ácido (3S)-3-{4-[(2R/S)-2,3-dimetilbutoxi]fenil}hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo E31 (1.200 mg, 3,97 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,31 - 7,25 (m, 2H), 6,88 - 6,81 (m, 2H), 4,04 (ddq, $J = 8,9, 4,7, 2,3$ Hz, 1H), 3,92 - 3,83 (m, 1H), 3,78 - 3,68 (m, 1H), 2,75 (qd, $J = 15,7, 7,6$ Hz, 2H), 1,83 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H), 1,88 - 1,73 (m, 2H), 0,95 (dd, $J = 6,6, 2,0$ Hz, 6H), 0,88 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 177,19, 158,57, 132,83, 128,40, 114,79, 79,65, 79,10, 71,72, 43,44, 38,80, 33,30, 29,44, 20,63, 18,38, 13,22, 3,79.

MS (ESI+): $m/z = 311,1$ $[M+Na]^+$. MS M (ESI-): $m/z = 323,1$ $[M+Cl]^-$.

Ejemplo F38: ácido (3S)-3-(4-[[[(3R/S)-3-metilpentil]oxi]fenil]hex-4-inoico

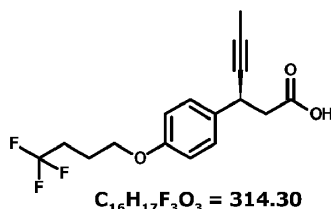


El producto del título se obtuvo como un aceite (228 mg, 80 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster metílico del ácido (3S)-3-(4-[[[(3R/S)-3-metilpentil]oxi]fenil]hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo E28 (300 mg, 0,992 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 176,84, 158,37, 132,87, 128,41, 114,74, 79,64, 79,10, 66,50, 43,41, 35,96, 33,29, 31,54, 29,65, 19,27, 11,40, 3,80.

MS (ESI+): $m/z = 311,1$ $[M+Na]^+$. MS (ESI-): $m/z = 323,1$ $[M+Cl]^-$

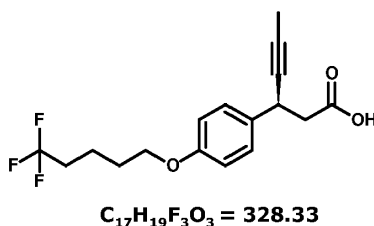
Ejemplo F39: ácido (3S)-3-[4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]hex-4-inoico



El producto del título se obtuvo como un sólido (203 mg, 71 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster metílico del ácido (3S)-3-[4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]hex-4-inoico obtenido en el ejemplo E10 (300 mg, 0,914 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

MS (ESI+): $m/z = 337,1$ $[M+Na]^+$. MS M (ESI-): $m/z = 349,1$ $[M+Cl]^-$.

Ejemplo F40: ácido (3S)-3-[4-[(5,5,5-trifluoropentil)oxi]fenil]hex-4-inoico



El producto del título se obtuvo como un sólido amorfo (380 mg, 88 % de rendimiento) en las condiciones descritas en el Ejemplo F1, usando éster metílico del ácido (3S)-3-[4-[(5,5,5-trifluoropentil)oxi]fenil]hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo E11 (450 mg, 1,314 mmoles) y otros reactivos y disolventes en proporciones adecuadas.

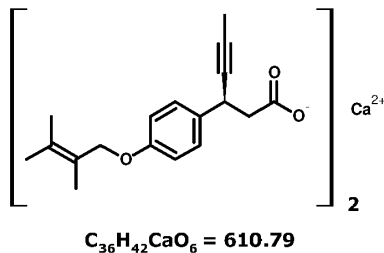
^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,29 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,11 - 4,00 (m, 1H), 3,96 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,75 (qd, $J = 15,7, 7,6$ Hz, 2H), 2,26 - 2,06 (m, 2H), 1,83 (d, $J = 2,3$ Hz, 3H), 1,93 - 1,67 (m, 4H).

^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$) δ : -66,36 (t, $J = 10,9$ Hz).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 177,10, 158,06, 133,24, 128,51, 127,24 (q, $J_{C-F} = 274,5$ Hz), 114,70, 79,54, 79,20, 67,30, 43,40, 33,46 (q, $J_{C-F} = 27,5$ Hz), 33,27, 28,45, 19,05 (q, $J_{C-F} = 3,1$ Hz), 3,79.

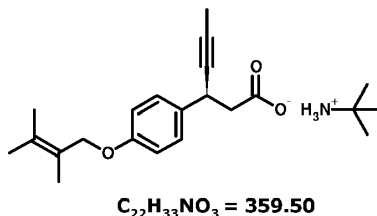
MS (ESI+): $m/z = 351,1$ $[M+Na]^+$, 367,1 $[M+K]^+$. MS (ESI-): $m/z = 327,1$ $[M-H]^-$, 363,1 $[M+Cl]^-$, 655,2 $[2M-H]^-$.

Ejemplo S1: sal de calcio del ácido (3S)-3-{4-[(2,3-dimetilbut-2-en-1-il)oxi]fenil}hex-4-inoico



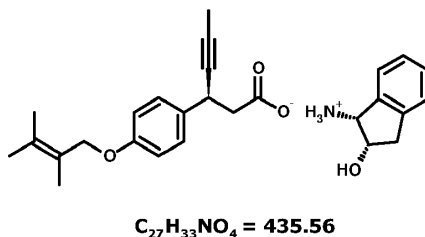
Se disolvió el ácido (3S)-3-{4-[(2,3-dimetilbut-2-en-1-il)oxi]fenil}hex-4-inoico, obtenido en el Ejemplo F33 como un aceite en condiciones normales (3,52 g, 12,3 mmoles), en agua (49 ml) a temperatura ambiente con agitación y adición de monohidrato de hidróxido de litio (0,54 g, 12,9 mmoles). La solución de sal de litio así formada se enfrió hasta 15 °C y se añadió una solución de cloruro de calcio fría (0 °C) (0,72 g, 6,51 mmoles) en 14 ml de agua mientras se agitaba vigorosamente. El sólido precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua helada y se secó a presión reducida. Se obtuvo cuantitativamente un sólido incoloro (3,179 g) que fundió con descomposición en el rango de 220 – 240 °C.

Ejemplo S2: sal de *tert*-butilamonio del ácido (3S)-3-{4-[(2,3-dimetilbut-2-en-1-il)oxi]fenil}hex-4-inoico



Se disolvió el ácido (3S)-3-{4-[(2,3-dimetilbut-2-en-1-il)oxi]fenil}hex-4-inoico, obtenido en el Ejemplo F33 como un aceite en condiciones normales (300 mg, 1,05 mmoles), en tolueno (5 ml) y se añadió una solución de *tert*-butilamina (0,111 ml, 1,05 mmoles) en 5 ml de acetona a temperatura ambiente mientras se agitaba. El sólido obtenido se dejó en plena conformación (sazonado) durante 18 horas, luego se retiró por filtración sobre una frita de vidrio, se lavó con una mezcla de tolueno-acetona 1:1 y *n*-pentano y se secó a presión reducida. La sal del título se obtuvo como cristales incoloros (321 mg, 85 % de rendimiento) con un punto de fusión en el rango de 151,6-152,9 °C (con descomposición).

Ejemplo S3: ácido (3S)-3-{4-[(2,3-dimetilbut-2-en-1-il)oxi]fenil}hex-4-inoico, sal con (1*R*,2*S*)-1-amino-2-indanol



Se disolvió el ácido (3S)-3-{4-[(2,3-dimetilbut-2-en-1-il)oxi]fenil}hex-4-inoico, obtenido en el Ejemplo F33 como un aceite en condiciones normales (300 mg, 1,05 mmoles), en acetonitrilo (10 ml) y se añadió una solución tibia de (1*R*,2*S*)-1-amino-2-indanol (150 mg, 0,985 mmoles) en 5 ml de acetonitrilo mientras se agitaba. Después de 5 minutos de agitación, cuando la mezcla de reacción alcanzó la temperatura ambiente, se formó un sólido que se retiró por filtración sobre una frita de vidrio, se lavó con acetonitrilo frío y *n*-pentano y se secó a presión reducida. La sal del título se obtuvo como cristales incoloros (252 mg, 55 % de rendimiento) con un punto de fusión en el rango de 137,8 - 139,1 °C (con descomposición).

Actividad biológica de los compuestos

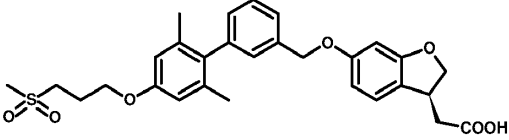
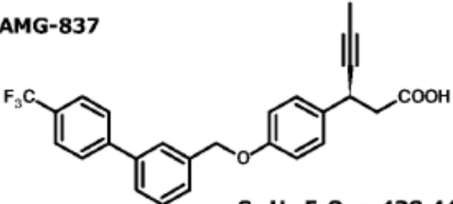
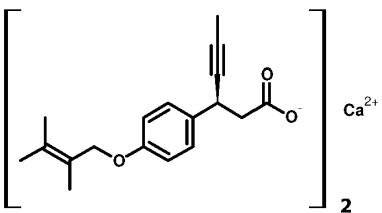
Experimento B1: Análisis de la activación del receptor - medición de la concentración de iones de calcio.

La activación del receptor GPR40 se realizó en la línea celular CHO-K1 disponible comercialmente que sobreexpresa el receptor GPR40 humano y la proteína luminiscente aecuatorina (Perkin Elmer), cuya luminiscencia crece significativamente después de la unión de iones de calcio. Las células se recogieron después de subcultivo en la cantidad de 2×10^6 y se incubaron durante 3h en solución de HBSS (GIBCO) con la adición de BSA al 0,015 % y 5 μM de coelenterazina (Promega) - el grupo prostético de la aecuatorina necesario para la reacción de bioluminiscencia. Las células se dispensaron (con dispensador) en la cantidad de 5×10^3 células/pocillo en los pocillos de la placa de pocillos

múltiples, colocados en la cámara de medición del luminómetro, con soluciones preparadas de compuestos ensayados concentrados 2x en tampón de reacción (HBSS) en el rango de concentración de 0,01-10 uM. Como resultado de la medición, se obtuvieron cambios de luminiscencia en la curva de tiempo, cuya integración permitió calcular la cantidad relativa de iones de calcio liberados al citosol. Los compuestos que activan fuertemente el receptor provocan la salida de una gran cantidad de iones de calcio al citosol y una alta luminiscencia de las células. Las curvas representadas a partir de los resultados obtenidos permitieron determinar los valores de CE₅₀. Los resultados del ensayo para cada compuesto se expresaron como un porcentaje de la activación del sistema experimental por el ácido alfa-linolénico (control positivo).

Por lo tanto, sobre la base de los valores de CE₅₀ determinados, fue posible la comparación directa de los compuestos ensayados de la invención y los compuestos de referencia, tales como los presentados de manera ejemplar en la Tabla 2.

Tabla 2:

No. de Ejemplo	Estructura	CE ₅₀ [nM]
R1	TAK-875 (fasiglifam)  <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CC=C(C=C2)OCC3=CC=C(C=C3)OCC4=CC=C(C=C4)C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C(=O)O)O</chem> C₂₉H₃₂O₇S = 524.63	320
R2	AMG-837  <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CC=C(C=C2)OCC3=CC=C(C=C3)OCC4=CC=C(C=C4)C5=CC=CC=C5C(=O)O)O</chem> C₂₆H₂₁F₃O₃ = 438.44	141
S1	 C₃₆H₄₂CaO₆ = 610.79	77

Debido a las condiciones ambientales variables del Experimento B1 realizado repetidamente y para evitar una referencia tabular continuada a los compuestos de referencia, la actividad de los compuestos de la invención se expresó como valor de %P_{TAK-875}, según la siguiente ecuación:

$$\%P_{\text{TAK-875}} = \frac{\text{CE}_{50} \text{ TAK-875}}{\text{CE}_{50} \text{ compuesto ensayado}} \times 100\%$$

La ecuación anterior proporciona, expresada en porcentaje, el aumento o la disminución de la actividad del compuesto de la invención en relación con el compuesto de referencia TAK-875 (fasiglifam, Compuesto R1).

La Tabla 3 a continuación presenta los valores de %P_{TAK-875} obtenidos para los compuestos de la invención, en donde las designaciones (A), (B), (C), (D), (E) se refieren a los siguientes rangos del valor de %P_{TAK-875}:

(A): > 120 % P_{TAK-875}

(B): 81-120 % P_{TAK-875}

(C): 51-80 % P_{TAK-875}

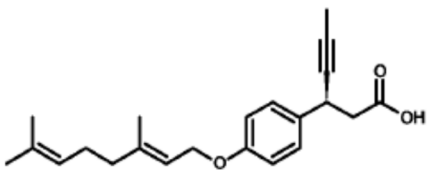
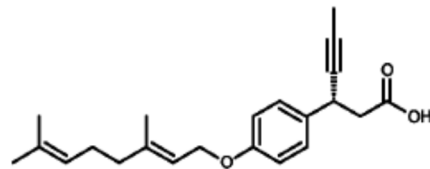
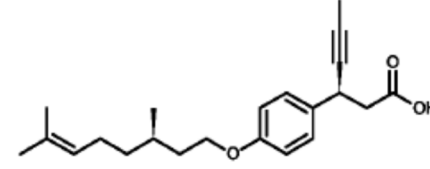
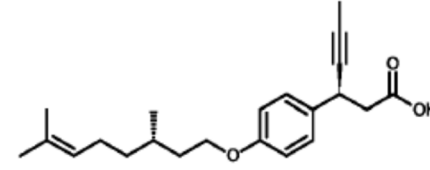
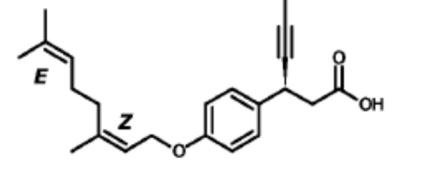
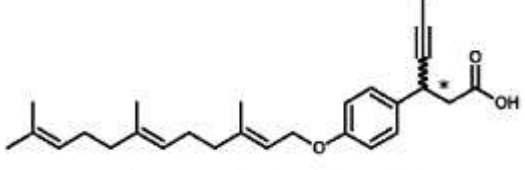
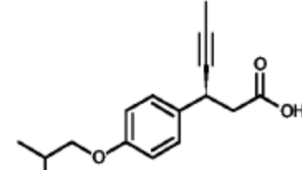
(D): 21-50 % P_{TAK-875}

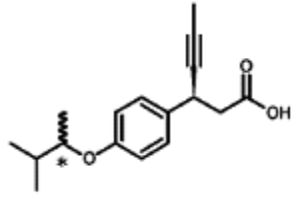
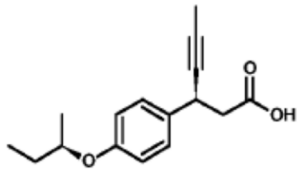
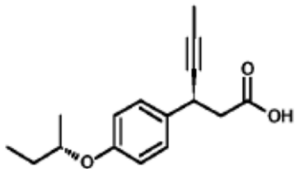
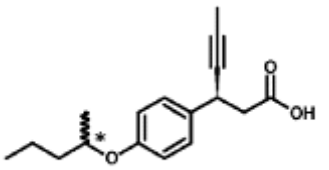
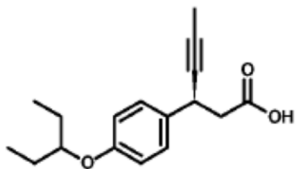
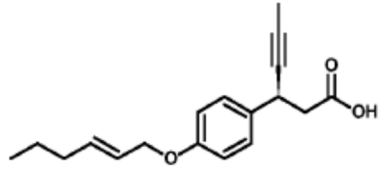
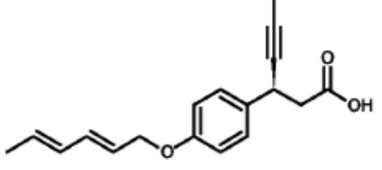
(E): < 20 % P_{TAK-875}

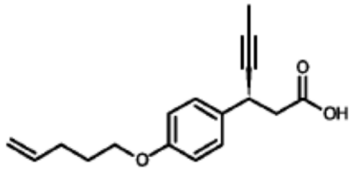
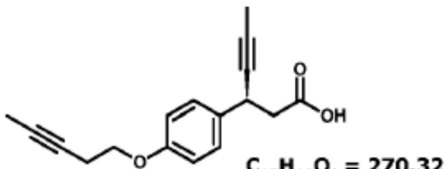
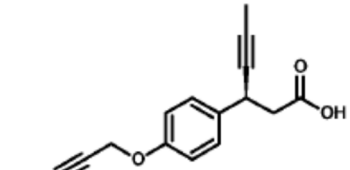
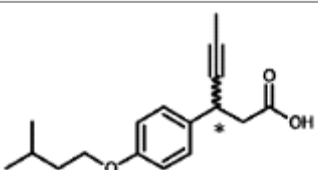
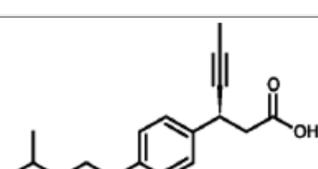
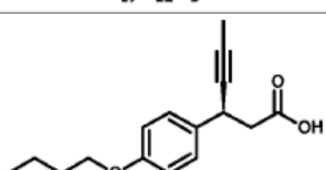
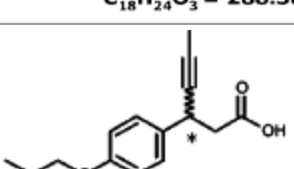
La Tabla 3 presenta también la disminución del peso molecular (cambio de peso molar, ΔPM) de los compuestos de la invención en relación con el compuesto de referencia TAK-875 (fasiglifam, Compuesto R1), expresada en porcentaje.

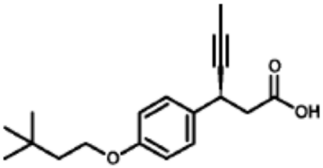
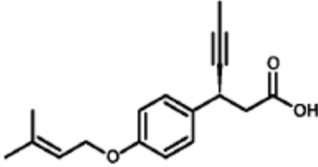
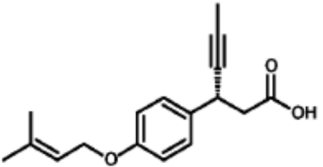
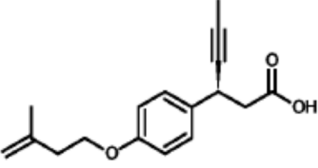
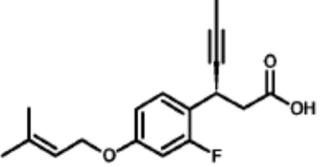
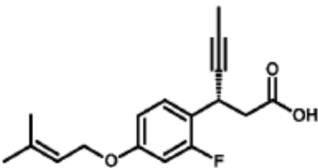
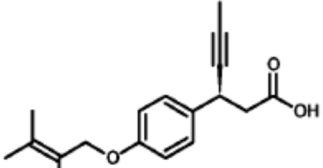
Tabla 3:

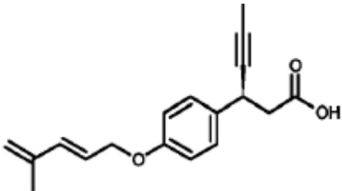
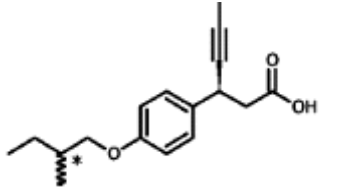
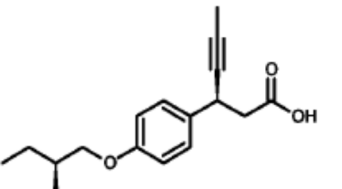
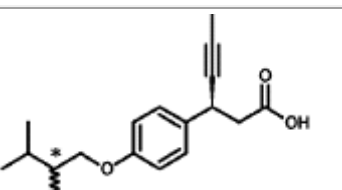
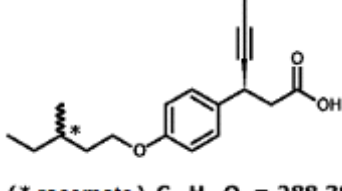
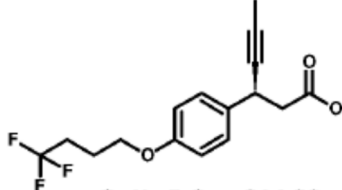
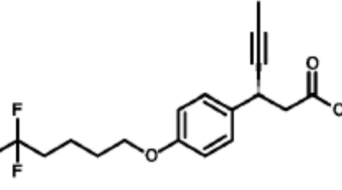
No. de Ejemplo	Estructura	%P _{TAK-875}	%ΔPM _{TAK-875}
R1	TAK-875 (fasiglifam) $C_{29}H_{32}O_7S = 524.63$	B	- 0,0 %
R2	AMG-837 $C_{26}H_{21}F_3O_3 = 438.44$	A	-16,4 %
Referencia F1	$C_{15}H_{18}O_3 = 246.30$	D	-53,1 %
F2	$C_{16}H_{20}O_3 = 260.33$	A	-50,4 %
F3	$C_{17}H_{22}O_3 = 274.36$	A	-47,7 %
F4	$C_{18}H_{24}O_3 = 288.38$	A	-45,0 %
F5	$C_{19}H_{26}O_3 = 302.41$	A	-42,4 %

No. de Ejemplo	Estructura	%P _{TAK-875}	%ΔPM _{TAK-875}
F6	 $C_{22}H_{28}O_3 = 340.46$	A	-35,1 %
F7	 $C_{22}H_{28}O_3 = 340.46$	E	-35,1 %
F8	 $C_{22}H_{30}O_3 = 342.47$	B	-34,7 %
F9	 $C_{22}H_{30}O_3 = 342.47$	B	-34,7 %
F10	 $C_{22}H_{28}O_3 = 340.46$	B	-35,1 %
F11	 (* racemato) $C_{27}H_{36}O_3 = 408.57$	D	-22,1 %
F12	 $C_{16}H_{20}O_3 = 260.33$	A	-50,4 %

No. de Ejemplo	Estructura	%P _{TAK-875}	%ΔPM _{TAK-875}
F13	 (* racemato) C₁₇H₂₂O₃ = 274.36	A	-47,7 %
F14	 C₁₆H₂₀O₃ = 260.33	C	-50,4 %
F15	 C₁₆H₂₀O₃ = 260.33	D	-50,4 %
F16	 (* racemato) C₁₇H₂₂O₃ = 274.36	A	-47,7 %
F17	 C₁₇H₂₂O₃ = 274.36	E	-47,7 %
F18	 C₁₈H₂₂O₃ = 286.37	A	-45,4 %
F19	 C₁₈H₂₀O₃ = 284.35	A	-45,8 %

No. de Ejemplo	Estructura	%P _{TAK-875}	%ΔPM _{TAK-875}
F20	 $C_{17}H_{20}O_3 = 272.34$	B	-48,1 %
F21	 $C_{17}H_{18}O_3 = 270.32$	C	-48,5 %
F22	 $C_{17}H_{18}O_3 = 270.32$	C	-48,5 %
F23	 (* racemato) $C_{17}H_{22}O_3 = 274.36$	A	-47,7 %
F24	 $C_{17}H_{22}O_3 = 274.36$	A	-47,7 %
F25	 $C_{18}H_{24}O_3 = 288.38$	A	-45,0 %
F26	 (* racemato) $C_{17}H_{22}O_3 = 274.36$	E	-47,7 %

No. de Ejemplo	Estructura	%P _{TAK-875}	%ΔPM _{TAK-875}
F27	 $C_{18}H_{24}O_3 = 288.38$	D	-45,0 %
F28	 $C_{17}H_{20}O_3 = 272.34$	A	-48,1 %
F29	 $C_{17}H_{20}O_3 = 272.34$	E	-48,1 %
F30	 $C_{17}H_{20}O_3 = 272.34$	A	-48,1 %
F31	 $C_{17}H_{19}FO_3 = 290.33$	B	-44,7 %
F32	 $C_{17}H_{19}FO_3 = 290.33$	E	-44,7 %
F33	 $C_{18}H_{22}O_3 = 286.37$	A	-45,4 %

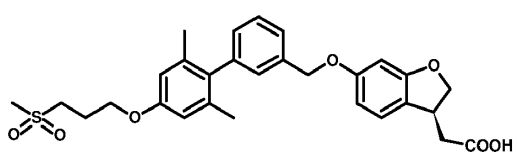
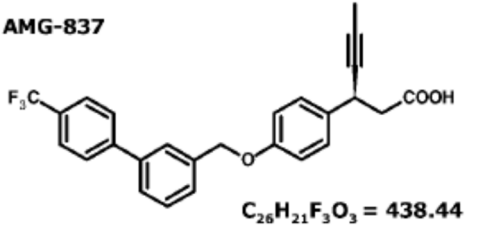
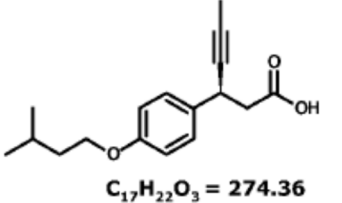
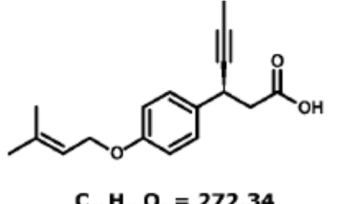
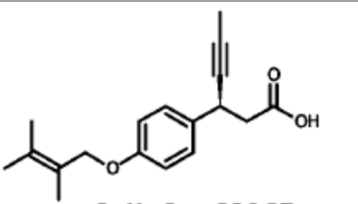
No. de Ejemplo	Estructura	%P _{TAK-875}	%ΔPM _{TAK-875}
F34	 $C_{18}H_{20}O_3 = 284.35$	A	-45,8 %
F35	 (* racemato) $C_{17}H_{22}O_3 = 274.36$	A	-47,7 %
F36	 $C_{17}H_{22}O_3 = 274.36$	A	-47,7 %
F37	 (* racemato) $C_{18}H_{24}O_3 = 288.38$	A	-45,0 %
F38	 (* racemato) $C_{18}H_{24}O_3 = 288.38$	B	-45,0 %
F39	 $C_{16}H_{17}F_3O_3 = 314.30$	B	-40,1 %
F40	 $C_{17}H_{19}F_3O_3 = 328.33$	B	-37,4 %

Experimento B2: Liberación de insulina dependiente de glucosa en células de insulinoma de ratón (MIN6).

Se sembraron células MIN6 (insulinoma de ratón) en una placa cubierta con PDL (poli-D-lisina) a 5×10^5 /pocillo y se cultivaron durante 48 horas. Después de 48 horas, las células se lavaron dos veces con tampón KRBH (NaCl 119 mM, KCl 4,7 mM, KH_2PO_4 1,2 mM, MgCl_2 1,16 mM, HEPES 10 mM, CaCl_2 2,5 mM, NaHCO_3 25,5 mM, BSA al 0,1 %, pH 7,4) y se incubaron en tampón KRBH con la adición de glucosa 2 mM durante 2 horas para disminuir la concentración intracelular de glucosa. Los compuestos ensayados, después de la dilución a la concentración de 10-40 μM en tampón KRBH con la adición de glucosa 20 mM, se añadieron a las células y se incubaron durante 1 hora para inducir la liberación de insulina. El control negativo fue tampón KRBH con la adición de glucosa 2 mM. La concentración de la insulina liberada se determinó usando el ensayo ELISA (Mercodia). Los resultados del experimento se presentan en la Tabla 4.

La Tabla 4 presenta los valores de $\text{MIN6}_{\text{Insulina}}$ a 10 μM para compuestos representativos de la invención. El valor de $\text{MIN6}_{\text{Insulina}}$ a 10 μM es una multiplicidad del aumento del flujo de salida de insulina en relación con el experimento de control, después de la adición de 10 μM del compuesto ensayado.

Tabla 4:

No. de Ejemplo	Estructura	$\text{MIN6}_{\text{Insulina}}$ a 10 μM
R1	TAK-875 (fasiglifam)  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_7\text{S} = 524.63$	1,336
R2	AMG-837  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_3 = 438.44$	1,567
F24	 $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3 = 274.36$	2,627
F28	 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3 = 272.34$	2,782
F33	 $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3 = 286.37$	3,895

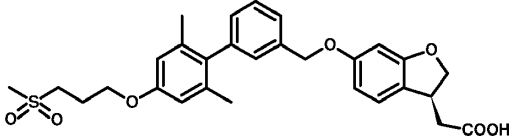
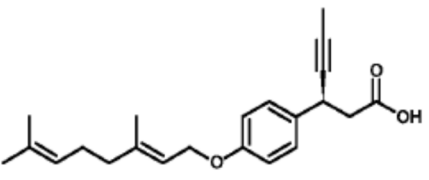
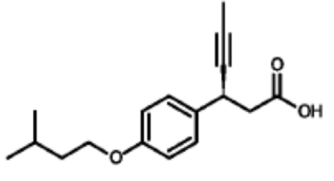
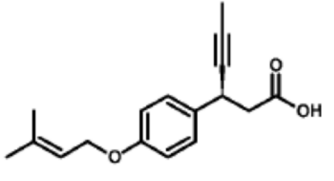
Experimento B3: Ensayo de tolerancia a la glucosa *in vivo* en ratas.

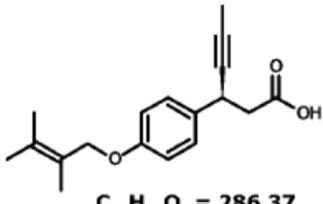
Para evaluar el efecto de disminución de la glucosa de los compuestos en un estudio *in vivo*, se realizó el ensayo de tolerancia a la glucosa (GTT). El estudio se realizó en ratas Wistar HAN Crl:WI (HAN) macho exogámicas de Charles River, con un peso aproximado de 250-300 g, de 8-10 semanas de edad. Las ratas se privaron de alimento durante 12 horas (con libre acceso al agua).

En el punto de tiempo $t = 0$, a los animales se les administró por vía oral una dosis única de un compuesto (mediante una sonda gástrica) e inmediatamente ($t = 0$) y después de 6 horas ($t = 6$ h) un bolo de glucosa intraperitoneal (i.p.) (2 mg/kg). En los puntos de tiempo $t = 0$ (justo antes de la administración oral de los compuestos y la administración intraperitoneal de glucosa), 0,25, 0,5, 1, 2, 2,5, 3, 6, 6,25, 7, 8 y 9 h se recogieron muestras de sangre de la vena de la cola de cada animal para la determinación del nivel de glucosa usando un glucómetro Accu-chek (Roche Diagnostics) y, además, en $t = 0,25, 0,5, 1, 2, 2,5$ y 3 h, se recogieron muestras de sangre de la vena de la cola para medir el nivel de insulina usando un ensayo ELISA (Mercodia).

Los compuestos ensayados se prepararon en vehículo DMSO al 5 %/PEG300 al 40 %/PBS al 55 % y se administraron a la dosis de 10 mg/kg de peso corporal en un volumen de 0,5 ml/100 g de peso corporal. Después de 4 horas después de la administración del compuesto ensayado, los animales recibieron dieta estándar en las jaulas. Se calculó la disminución del valor de AUC para el nivel de glucosa en sangre y los resultados para los compuestos seleccionados de la invención se presentan en la Tabla 5. El análisis se realizó usando el software GraphPad prism.

Tabla 5:

No. de Ejemplo	Estructura	AUC para glucosa (0-540 min.)	AUC para insulina (0-180 min.)
-	Vehículo	44.940,4	37,8
R1	TAK-875 (fasiglifam)  $C_{29}H_{32}O_7S = 524.63$	30.950,6	210,5
F6	 $C_{22}H_{28}O_3 = 340.46$	25.184,1	492,5
F24	 $C_{17}H_{22}O_3 = 274.36$	24.289,7	329,0
F28	 $C_{17}H_{20}O_3 = 272.34$	28.377,4	499,2

No. de Ejemplo	Estructura	AUC para glucosa (0-540 min.)	AUC para insulina (0-180 min.)
F33	 $C_{18}H_{22}O_3 = 286.37$	19.393,1	519,1

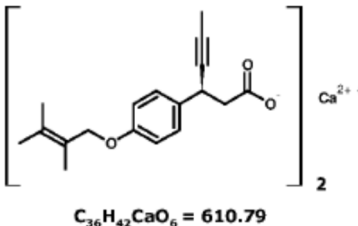
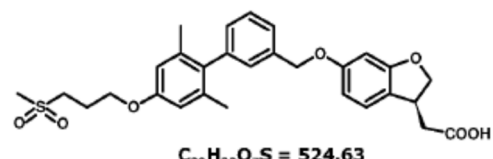
Experimento B4: Inhibición de los transportadores de ácidos biliares en el hígado.

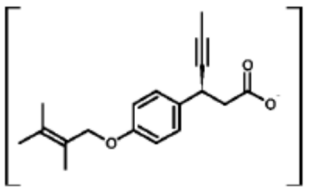
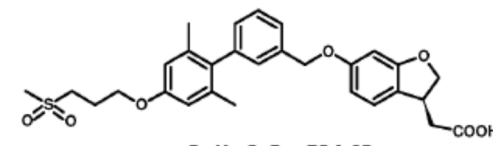
Para evaluar el efecto de un compuesto representativo sobre los transportadores de ácidos biliares y bilirrubina en el hígado, se realizó un estudio de inhibición en Solvo Biotechnology y los resultados se compararon con el compuesto TAK-875 conocido por sus propiedades hepatotóxicas, incluida la inhibición de los transportadores de ácidos biliares a bajas concentraciones. El compuesto se ensayó en un panel de 10 transportadores: BSEP, MRP2, MRP3, MRP4 en un ensayo de inhibición del transporte vesicular y NTCP, OAT1, OAT2v1, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 en un ensayo de inhibición del transportador de captación.

El ensayo de inhibición del transporte vesicular se realizó en vesículas de membrana aisladas de células HEK293 de mamíferos que sobreexpresan transportadores ABC humanos. El compuesto ensayado se incubó con vesículas y sustratos para los respectivos transportadores ensayados. La incubación se realizó en presencia de ATP o AMP 4 mM con el fin de diferenciar entre la captación por un transportador y la difusión pasiva en vesículas. En el caso de MRP2 y MRP3, las reacciones se realizaron en presencia de glutatión 2 mM. Los compuestos ensayados se añadieron a la mezcla de reacción disueltos en 0,75 µl de un disolvente (1 % del volumen de incubación final). Las mezclas de reacción se preincubaron durante 15 minutos a 37 ± 1 °C. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 25 µl de MgATP 12 mM (o AMP 12 mM) en tampón de ensayo, como control de fondo, preincubado por separado. Las reacciones se inactivaron mediante la adición de 200 µl de tampón de lavado enfriado con hielo y la filtración inmediata en filtros de vidrio montados en la placa de filtración de 96 pocillos. Los filtros se lavaron (5 × 200 µl de tampón de lavado enfriado con hielo), se secaron y se determinó la cantidad de sustrato dentro de las vesículas filtradas mediante conteo de centelleo líquido.

El ensayo de inhibición de la captación del transportador se realizó en células HEK293 de mamífero que sobreexpresan un transportador respectivo. Las células se cultivaron a 37 ± 1 °C y se sembraron en una placa de cultivo de tejidos de 96 pocillos a 1×10^5 /pocillo. El sustrato se eliminó antes del experimento y las células se lavaron dos veces con 100 µl del tampón respectivo (HK pH 7,4 para OATP1B1 y HBSS pH 7,4 para NTCP, OAT1, OAT2v1, OATP1A2 y OATP1B3). Los estudios de captación se realizaron a 37 ± 1 °C en 50 µl del tampón respectivo que contenía el sustrato marcado radiactivamente y el compuesto o disolvente de ensayo. La concentración de un disolvente orgánico fue la misma en todos los pocillos y no superó el 1,5 % (v/v). Después del experimento, las células se lavaron dos veces con 100 µl del tampón respectivo enfriado con hielo y se lisaron con 50 µl de NaOH 0,1M. El transporte del sustrato marcado radiactivamente se determinó mediante la medición del contador de centelleo. Los resultados del experimento se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6:

Transportador	Cl ₅₀	
	Ejemplo S1:	Compuesto R1:
	 $C_{36}H_{42}CaO_6 = 610.79$	TAK-875 (fasiglifam)  $C_{29}H_{32}O_7S = 524.63$
MRP2	n.d.*	48,1 µM
MRP3	n.d.*	31,8 µM
MRP4	131 µM	6,9 µM

Transportador	Cl ₅₀	
	Ejemplo S1:	Compuesto R1:
	 $C_{36}H_{42}CaO_6 = 610.79$	 $C_{29}H_{32}O_7S = 524.63$
BSEP	>100 μ M	30 μ M
OAT1	245 μ M	34,8 μ M
OAT2v1	>300 μ M	62,8 μ M
OATP1A2	118 μ M	10,6 μ M
OATP1B1	17,9 μ M	0,49 μ M
OATP1B3	42,9 μ M	3,44 μ M
NTCP	46,8 μ M	53,1 μ M

* n.d. significa ausencia de inhibición de receptor respectivo hasta el nivel del compuesto ensayado de 100 μ M.

Experimento B5: ensayo de von Frey en la diabetes de ratones tratados con STZ.

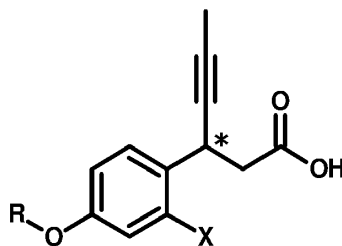
- Se usó el ensayo de von Frey para evaluar la influencia del compuesto del Ejemplo S1 sobre la alodinia táctil (dolor en respuesta al tacto) en un ensayo neuropático en animales diabéticos (ratones macho Albino Swiss pretratados con estreptozocina para inducir la enfermedad). La alodinia táctil se evaluó mediante un aparato electrónico de von Frey (Bioseb) equipado con un filamento flexible. La reacción a los estímulos se evaluó aplicando una presión creciente (de 0 a 10 g) en el lado plantar de la pata trasera de los ratones. La pregabalina fue un control, ya que se usaron ratones sanos de referencia con una respuesta normal conservada a los estímulos. El día del experimento, los ratones se colocaron por separado en jaulas con fondo de malla de alambre durante 1 h para la habituación a las condiciones experimentales. Después del período de habituación, cada ratón se trató 3 veces alternativamente, con intervalos de 30 s entre cada medición, para obtener valores de partida (antes de la administración del compuesto) de la sensibilidad al dolor. Posteriormente, los ratones fueron tratados por administración oral con el compuesto del Ejemplo S1, pregabalina o vehículo y después de 60 minutos los animales se ensayaron nuevamente. Los resultados se presentan en la Tabla 7 como valor medio para todos los ratones en un grupo dado (n=7-10).

Tabla 7:

Compuesto	Dosis p.o.	Presión aplicada que provoca la respuesta [g]		
		Animal enfermo (neuropático) después de la administración del compuesto	Animal enfermo (neuropático)	Animal sano
Ejemplo S1	3 mg/kg	1,85	1,67	3,36
	10 mg/kg	2,34		
	30 mg/kg	3,36		
Pregabalina	3 mg/kg	2,04	1,67	3,36
	10 mg/kg	2,65		
	30 mg/kg	4,11		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en donde:

- 5 - R representa:
- un grupo hidrocarbilo C4-C15 acíclico primario o secundario, lineal o ramificado, que puede ser saturado o insaturado, o
- un grupo hidrocarbilo C4-C15 acíclico primario o secundario, lineal o ramificado, que puede ser saturado o insaturado y en donde uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan con un átomo de flúor;
- 10 - X representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y
- * denota centro quiral,

y sales del mismo, especialmente sales farmacéuticamente aceptables,

con la condición de que la fórmula (I) excluye el ácido 3-(4-[(2*E*,3*Z*)-2-propilidenpent-3-en-1-il]oxi)fenil)hex-4-inoico.

15 2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R representa un grupo hidrocarbilo C4-C15 acíclico lineal o ramificado, especialmente un grupo C4-C12, que puede ser saturado o insaturado.

3. El compuesto según la reivindicación 2, en donde R representa:

- un grupo hidrocarbilo C4-C15 acíclico saturado lineal, especialmente un grupo C4-C12; o
- un grupo hidrocarbilo C4-C15 acíclico saturado ramificado, especialmente un grupo C4-C12; o
- un grupo hidrocarbilo C4-C15 acíclico insaturado lineal, especialmente un grupo C4-C12; o
- 20 - un grupo hidrocarbilo C4-C15 acíclico insaturado ramificado, especialmente un grupo C4-C12.

4. El compuesto según la reivindicación 3, en donde el grupo hidrocarbilo acíclico insaturado comprende como enlaces insaturados solo enlaces dobles.

25 5. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R representa un grupo hidrocarbilo C4-C15 acíclico primario o secundario, lineal o ramificado, especialmente un grupo C4-C12, que puede ser saturado o insaturado y en donde uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan con un átomo de flúor;

6. El compuesto según la reivindicación 5, en donde R representa:

- un grupo hidrocarbilo C4-C15 acíclico saturado lineal, especialmente un grupo C4-C12; o
- un grupo hidrocarbilo C4-C15 acíclico saturado ramificado, especialmente un grupo C4-C12; o
- un grupo hidrocarbilo C4-C15 acíclico insaturado lineal, especialmente un grupo C4-C12; o
- 30 - un grupo hidrocarbilo C4-C15 acíclico insaturado ramificado, especialmente un grupo C4-C12.

7. El compuesto según la reivindicación 6, en donde el grupo hidrocarbilo acíclico insaturado comprende como enlaces insaturados solo enlaces dobles.

8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde X representa:

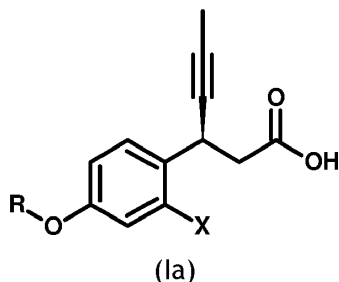
- átomo de hidrógeno; o

- átomo de halógeno, preferiblemente átomo de flúor.

9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde uno, dos o tres átomos de hidrógeno en los mismos átomos de carbono se reemplazan con uno, dos o tres átomos de flúor para formar un grupo CH_2F , CHF_2 o CF_3 , respectivamente.

5 10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en la forma de un enantiómero único, un diastereoisómero único, racemato o una mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros.

11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en la forma de un enantiómero o diastereoisómero único que tiene la estructura (Ia)



10 12. El compuesto según la reivindicación 1 que es ácido (3S)-3-{4-[(2,3-dimetilbut-2-en-1-il)oxi]fenil}hex-4-inoico y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

13. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como medicamento.

14. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y excipientes farmacéuticos.

15 15. El compuesto de la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en un tratamiento de enfermedades mediadas por GPR40 en un sujeto que lo necesita, en donde dicho sujeto es un mamífero, especialmente un ser humano en donde las enfermedades mediadas por GPR40 se seleccionan de cánceres y enfermedades metabólicas, opcionalmente enfermedades seleccionadas de diabetes, diabetes tipo 2, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, neuropatías y síndrome metabólico.

16. El compuesto para su uso de la reivindicación 15, en donde dicha enfermedad es:

- diabetes tipo II; o
- neuropatía diabética.