



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 327 629**

51 Int. Cl.:

C07D 333/38 (2006.01)	C07D 333/16 (2006.01)
C07D 333/18 (2006.01)	C07D 333/22 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)	C07D 409/06 (2006.01)
C07D 333/34 (2006.01)	C07D 413/04 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)	A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01)	A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)	A61P 19/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03728782 .8**

96 Fecha de presentación : **22.05.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1511740**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.03.2005**

54 Título: **Moduladores del receptor de la vitamina D del tipo feniltiofeno.**

30 Prioridad: **29.05.2002 US 384151 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.11.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.11.2009

73 Titular/es: **ELI LILLY AND COMPANY**
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285, US

72 Inventor/es: **Dahnke, Karl, Robert;**
Gajewski, Robert, Peter;
Jones, Charles, David;
Linebarger, Jared, Harris;
Lu, Jianliang;
Ma, Tianwei;
Nagpal, Sunil;
Simard, Todd, Parker;
Yee, Ying, Kwong;
Bunel, Emilio, Enrique y
Stites, Ryan, Edward

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

Moduladores del receptor de la vitamina D del tipo feniltiofeno.

5 Antecedentes de la invención

El receptor de la Vitamina D₃ (VDR) es un factor de transcripción dependiente del ligando que pertenece a la superfamilia de los receptores de hormonas nucleares. La proteína VDR tiene 427 aminoácidos, con un peso molecular de aproximadamente 50 kDa. El ligando de VDR, la 1 α ,25-dihidroxitamina D₃ (la forma hormonalmente activa de la Vitamina D) tiene su acción mediada por su interacción con el receptor nuclear conocido como receptor de la Vitamina D ("VDR"). El ligando de VDR, la 1 α ,25-dihidroxitamina D₃ (1 α ,25(OH)₂D₃), actúa sobre una amplia diversidad de tejidos y células, tanto relacionados como no relacionados con la homeostasis del calcio y del fosfato.

La actividad de la 1 α ,25-dihidroxitamina D₃ (1 α ,25(OH)₂D₃) en diversos sistemas sugiere amplias aplicaciones clínicas. Sin embargo, el uso de los ligandos de VDR convencionales está dificultado por su toxicidad asociada, a saber la hipercalcemia (cantidad elevada de calcio sérico). En la actualidad, la 1 α ,25(OH)₂D₃, comercializada como el agente farmacéutico Rocaltrol® (producto de Hoffmann-La Roche), se administra a pacientes con insuficiencia renal que se someten a diálisis renal crónica para tratar la hipocalcemia y la consiguiente enfermedad metabólica ósea. Otros agentes terapéuticos, tales como Calcipotriol® (análogo sintético de la 1 α ,25(OH)₂D₃) muestran una separación aumentada de la afinidad de unión en el VDR por la actividad hipercalcémica.

Recientemente, las modificaciones químicas de la 1 α ,25(OH)₂D₃ han dado como resultado análogos con efectos atenuados sobre la movilización del calcio (R. Bouillon y col., Endocrine Rev. 1995, 16, 200-257). Uno de tales análogos, el agente farmacéutico Dovonex® (producto de Bristol-Meyers Squibb Co.), se usa actualmente en Europa y en los Estados Unidos como tratamiento tópico para la psoriasis leve a moderada (K. Kragballe y col., Br. J. Dermatol. 1988, 119, 223-230).

Se han descrito otros miméticos de la Vitamina D₃ en la publicación Vitamin D Analogs: Mechanism of Action of Therapeutic Applications, por Nagpal, S.; Lu, J.; Boehm, M. F., Curr. Med. Chem. 2001, 8, 1661-1679.

Aunque con estos ligandos del VDR se ha conseguido algún grado de separación entre la acción beneficiosa y los efectos de aumento del calcio (calcémico), hasta la fecha la separación ha resultado insuficiente para permitir la administración oral para tratar afecciones tales como la osteoporosis, cánceres, leucemias, y psoriasis grave.

Un ejemplo de una clase de trastorno principal que podría beneficiarse de la eficacia biológica mediada por VDR en ausencia de hipercalcemia es la osteoporosis. La osteoporosis es un trastorno sistémico caracterizado por una disminución de la masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que da lugar a la fragilidad del hueso y a un aumento en la susceptibilidad a fracturas de cadera, columna y muñeca (Organización Mundial de la Salud OMS 1994). Se estima que la osteoporosis afecta a 75 millones de personas en los Estados Unidos, Europa y Japón.

En los últimos años se han introducido varias terapias antirresorción. Estas incluyen los bisfosfonatos, la terapia de reemplazo con hormonas (HRT), un modulador selectivo del receptor del estrógeno (SERM) y las calcitoninas. Estos tratamientos reducen la resorción del hueso, la formación del hueso, e incrementan la densidad del hueso. Sin embargo, ninguno de estos tratamientos incrementa el volumen real de hueso ni pueden restablecer la arquitectura ósea perdida.

Se han sintetizado ligandos de VDR sintéticos con potencial calcémico reducido. Por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos N° 6.218.430 y en el artículo: "Novel nonsecosteroidal vitamin D mimics exert VDR-modulating activities with less calcium mobilization than 1 α ,25-dihidroxitamin D₃" por Marcus F. Boehm, y col., Chemistry & Biology 1999, Vol 6, N° 5, págs. 265-275, se describe una clase de compuestos de bisfenilo, que imitan la 1 α ,25-dihidroxitamina D₃.

Sigue existiendo necesidad de tratamientos mejorados usando agentes farmacéuticos alternativos o mejorados que imiten la 1 α ,25-dihidroxitamina D₃ que estimulen la formación del hueso, restablezcan la calidad del hueso y traten otras enfermedades sin la sabida desventaja de la hipercalcemia.

Resumen de la invención

Se ha encontrado que los compuestos descritos en el presente documento son eficaces como moduladores del receptor de la vitamina D (VDR).

Los inventores han descubierto que los compuestos descritos en el presente documento exhiben los efectos deseables de diferenciación celular y antiproliferativos de la 1 α ,25(OH)₂D₃ con reducidos efectos de movilización del calcio (calcémicos).

En otro aspecto, la presente invención está dirigida a composiciones farmacéuticas que contienen cantidades farmacéuticamente eficaces de compuestos de las fórmulas I o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, solos o en combinación, junto con vehículos y/o agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto es el uso de los compuestos de la presente invención en la prevención y el tratamiento de los abscesos, el acné, la adhesión, la queratosis actínica, la alopecia, la enfermedad de Alzheimer, la diabetes autoinmune inducida, la curación de fracturas de hueso, el cáncer de mama, la enfermedad de Crohn, el cáncer de colon, la diabetes Tipo I, el rechazo del receptor al injerto, la hipercalcemia, la diabetes Tipo II, la leucemia, la esclerosis múltiple, la secreción sebácea insuficiente, la osteomalacia, la osteoporosis, la firmeza dérmica insuficiente, la hidratación dérmica insuficiente, el síndrome mielodisplásico, la artritis psoriática, el cáncer de próstata, la psoriasis, la osteodistrofia renal, la artritis reumatoide, la escleroderma, la dermatitis seborreica, el cáncer de piel, el lupus eritematoso sistémico, la colitis ulcerosa y las arrugas.

El símbolo, “*” en una fórmula estructural identifica un centro quiral.

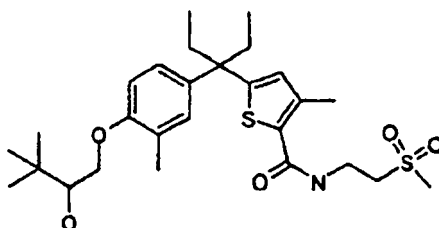
El símbolo univalente “-O” en una fórmula estructural es un grupo hidroxilo (-OH).

El término “sal farmacéuticamente aceptable” incluye sales de los compuestos de la presente invención obtenidas de la combinación del compuesto y una base o un ácido orgánico o inorgánico. En la práctica, los miembros ácidos de los compuestos de la presente invención se combinarán con una base o bases, los miembros básicos de los compuestos de la presente invención se combinarán con un ácido o ácidos, y los miembros de los compuestos de la presente invención con funcionalidades tanto ácidas como básicas se combinarán con uno o más ácidos, bases o cualquiera de sus combinaciones. Tanto las formas neutras como las sales entran en el ámbito de la presente invención. Los ejemplos de sales catiónicas son las sales de sodio, aluminio, cinc, potasio, calcio, magnesio y amonio.

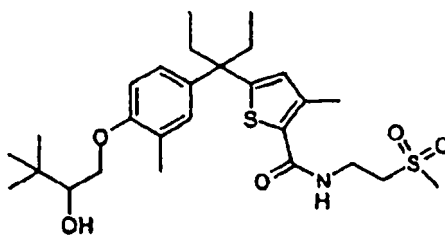
El término “absceso” es una complicación que se asocia frecuentemente con cirugía, trauma o enfermedades que predisponen al huésped a la formación de un absceso por bacterias encapsuladas, linfocitos, macrófagos, etc.

El término “adhesión” se refiere a la unión anormal de superficies normalmente separadas por la formación de nuevo tejido fibroso como resultado de un proceso inflamatorio.

Algunas de las fórmulas estructurales usadas en el presente documento omiten la representación de los átomos de hidrógeno. Por ejemplo, se entiende que la fórmula:

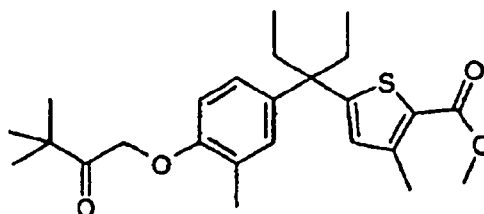


es equivalente a la fórmula:



Los compuestos útiles en la práctica de los procedimientos terapéuticos de la invención como se muestran en las fórmulas estructurales X1 a X188, son los siguientes:

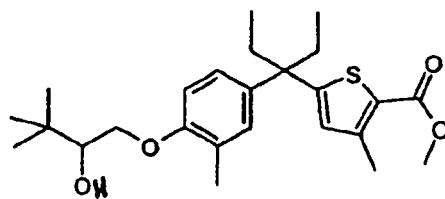
X1)



X2)

5

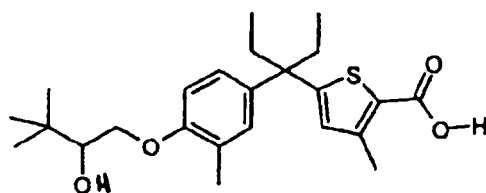
10



X3)

15

20

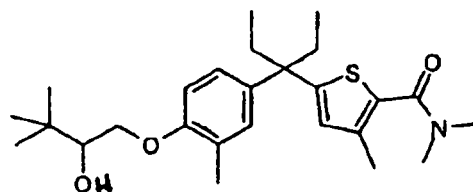


25

X4)

30

35

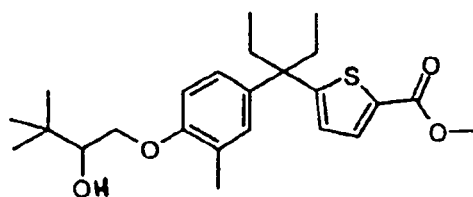


X5)

40

45

50

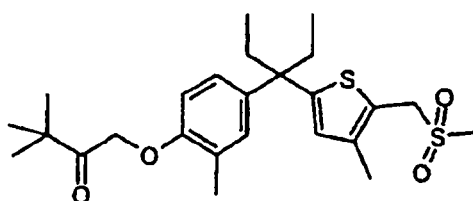


X9)

55

60

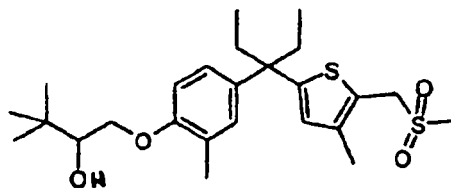
65



X10)

5

10

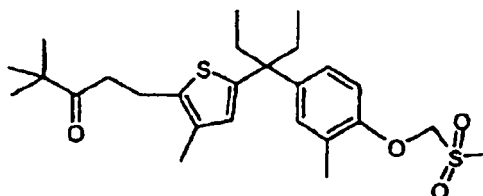


15

X13)

20

25

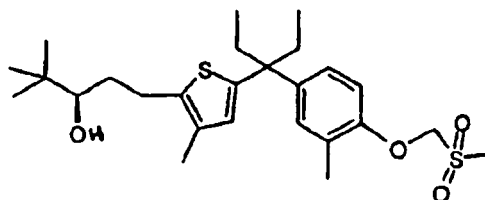


30

X14)

35

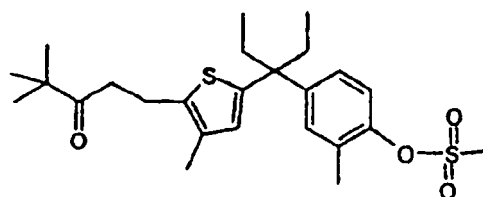
40



45

X17)

50

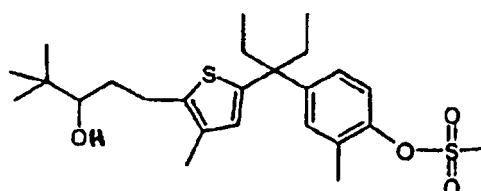


55

X19)

60

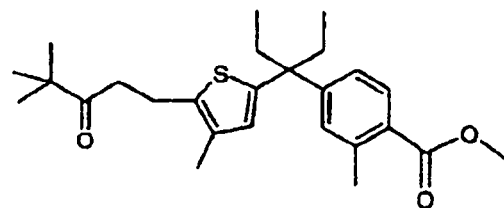
65



X20)

5

10

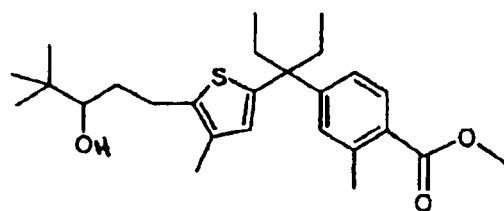


X21)

15

20

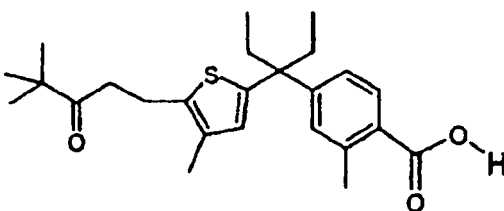
25



X22)

30

35

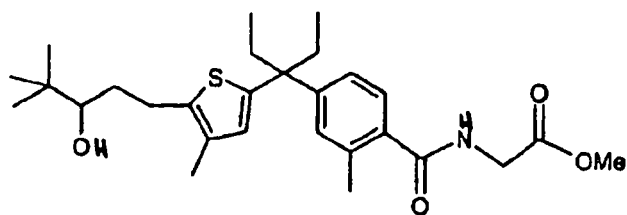


X24)

40

45

50

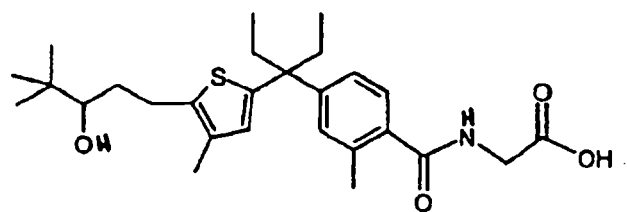


X26)

55

60

65

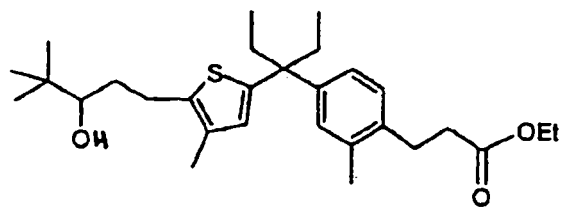


X28)

5

10

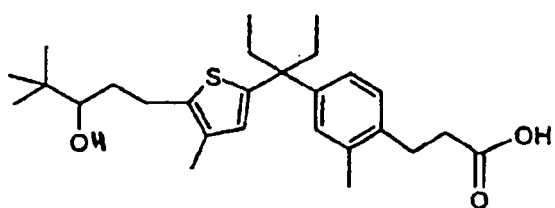
15



X29)

20

25

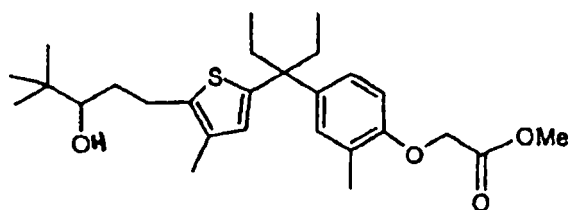


X31)

30

35

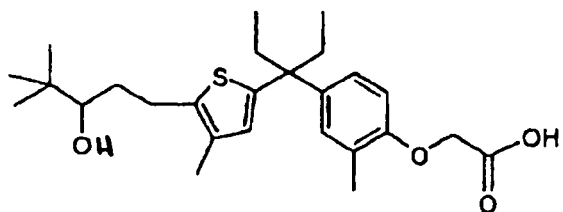
40



X32)

45

50

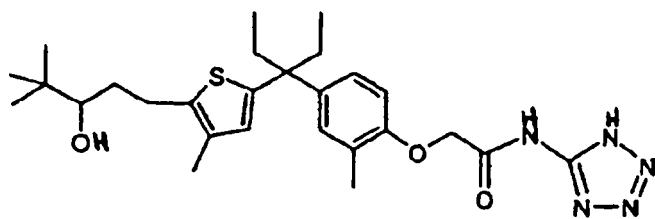


X34)

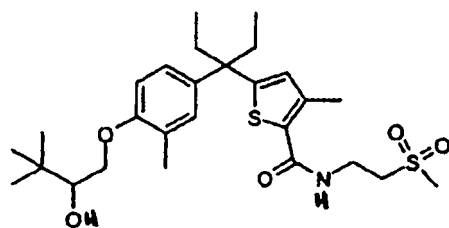
55

60

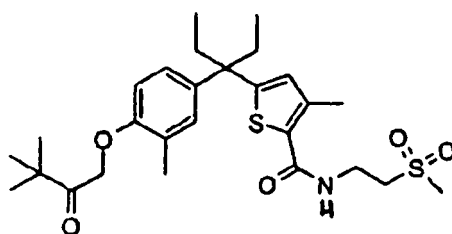
65



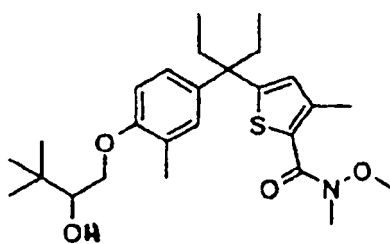
X38)



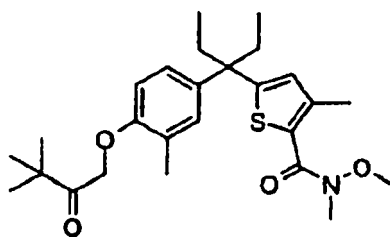
X41)



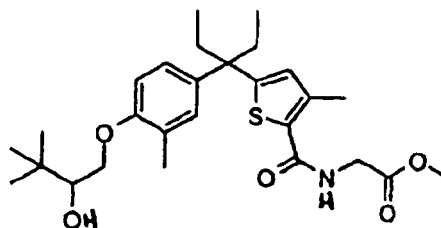
X42)



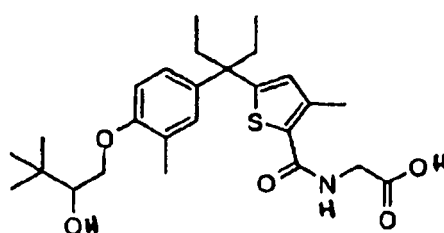
X45)



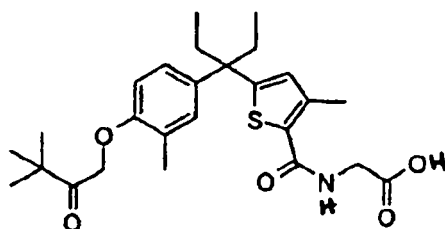
X46)



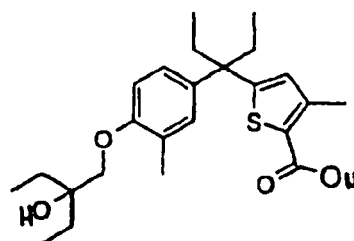
X47)



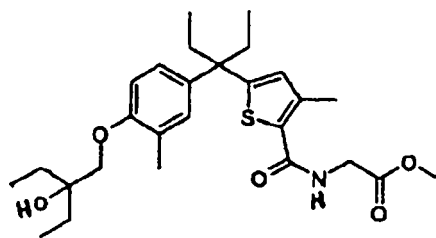
X50)



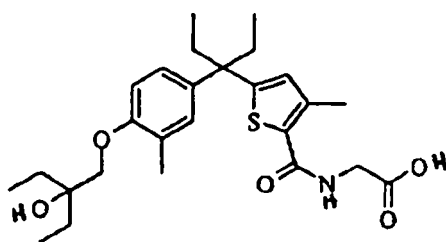
X51)



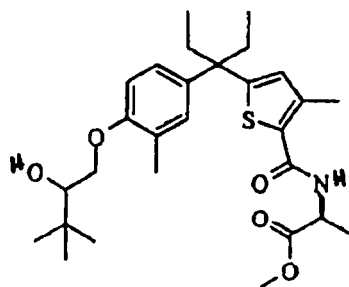
X52)



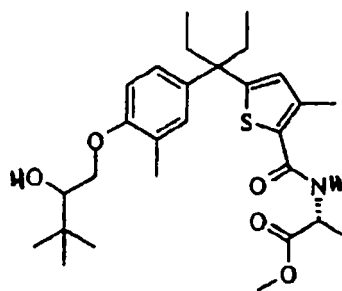
X53)



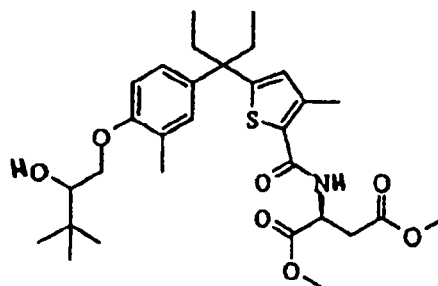
X54)



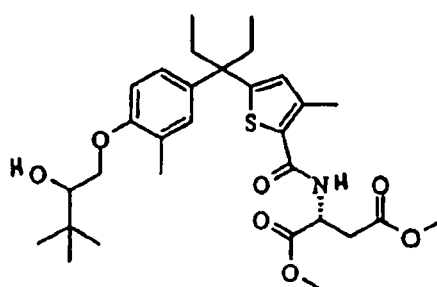
X56)



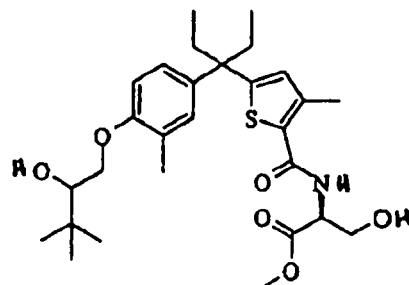
X58)



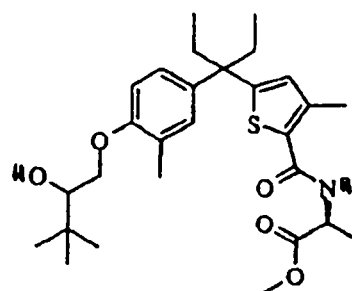
X60)



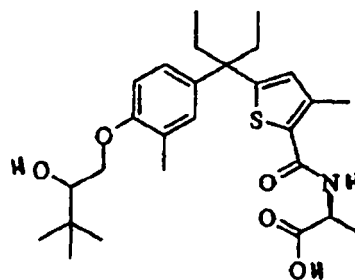
X62)



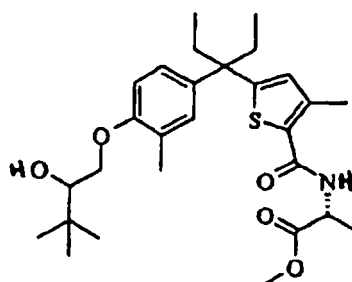
X64)



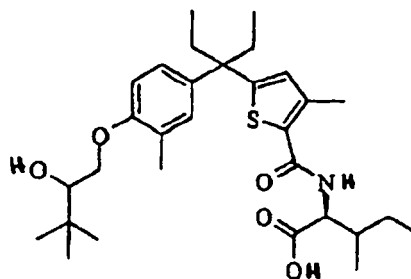
X65)



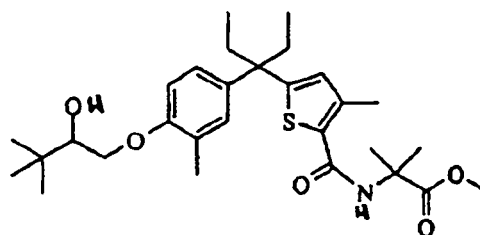
X66)



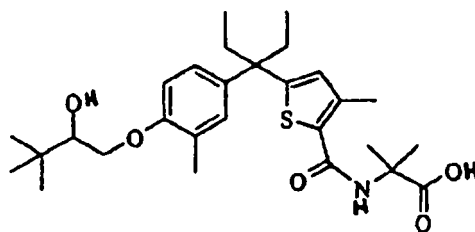
X69)



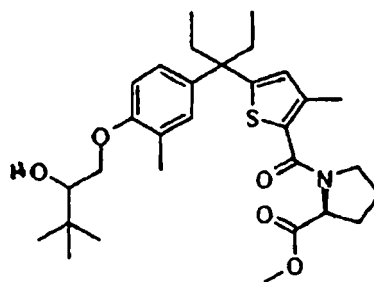
X70)



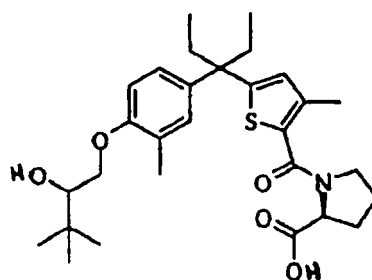
X71)



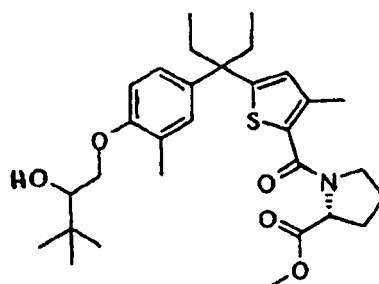
X72)



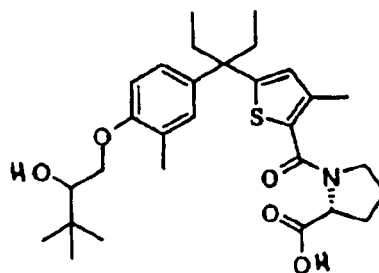
X75)



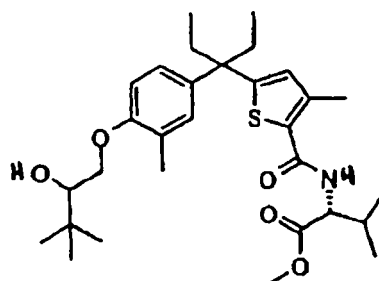
X78)



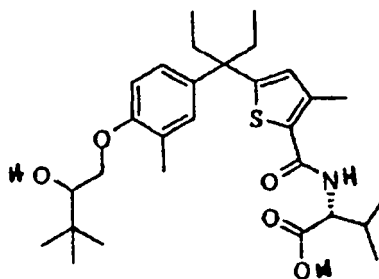
X81)



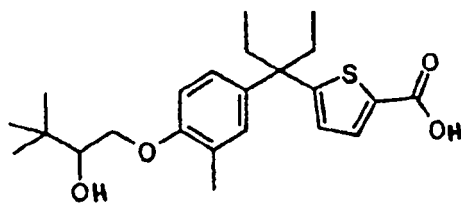
X83)



X86)



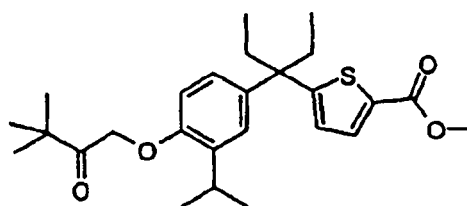
X88)



X91)

5

10

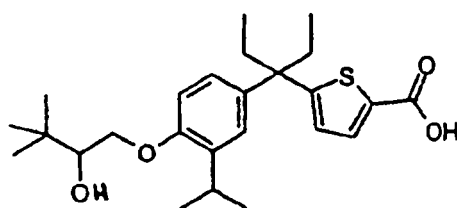


15

X92)

20

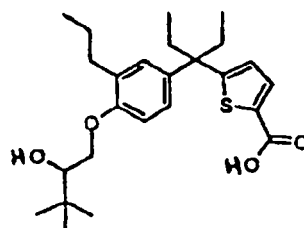
25



X93)

30

35



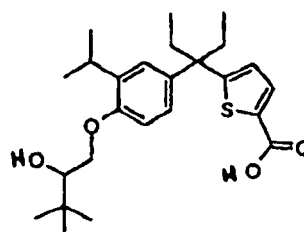
40

X96)

45

50

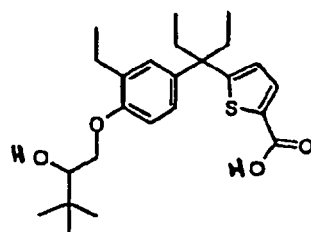
55



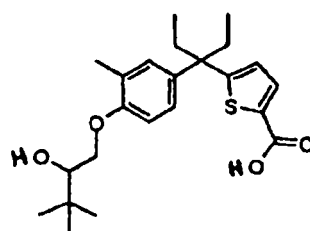
60

65

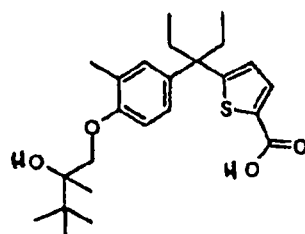
X99)



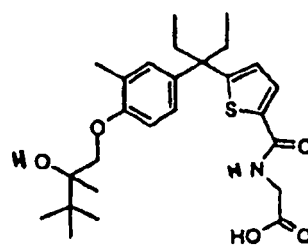
X102)



X103)



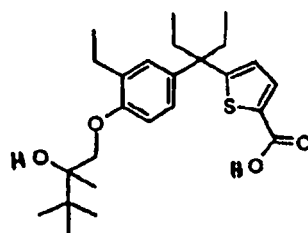
X106)



X107)

5

10

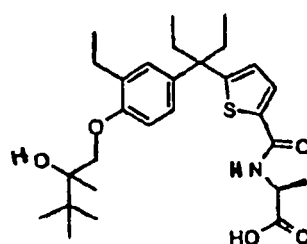


15

X110)

20

25



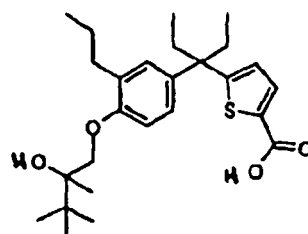
30

X111)

35

40

45



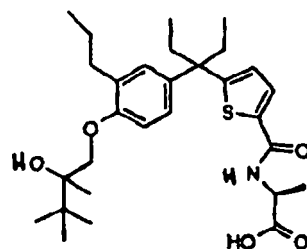
50

X114)

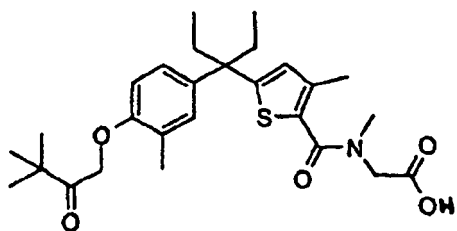
55

60

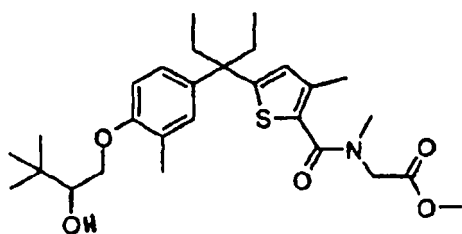
65



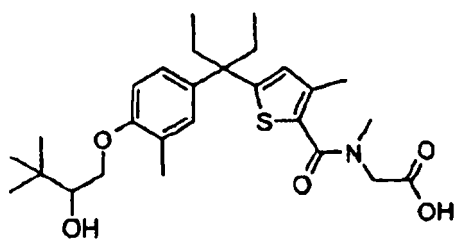
X118)



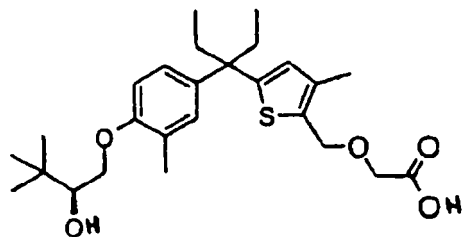
X119)



X122)



X124)

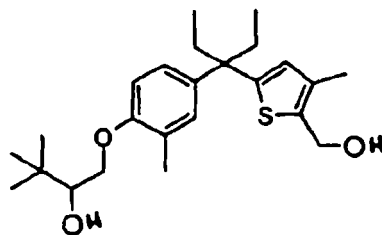


X125)

5

10

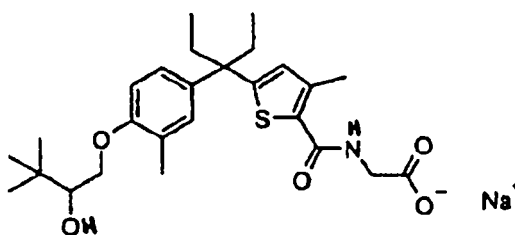
15



X128)

20

25

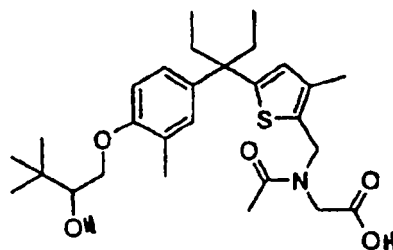


30

X130)

35

40



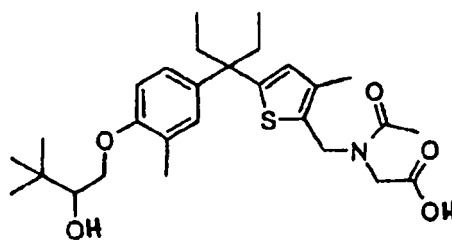
45

X131)

50

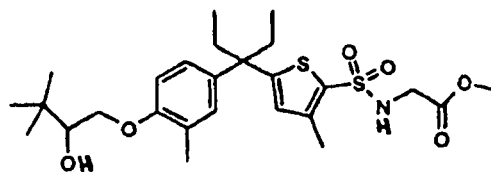
55

60

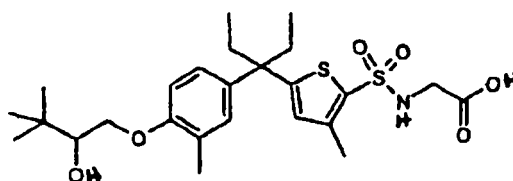


65

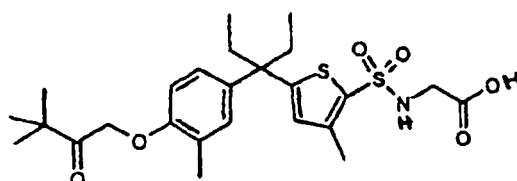
X134)



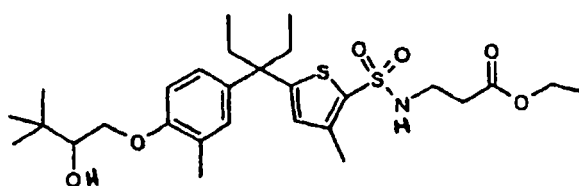
X137)



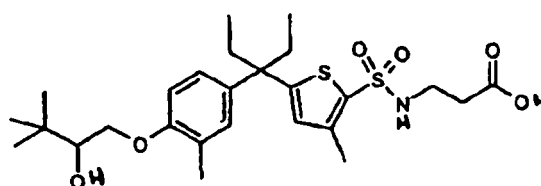
X139)



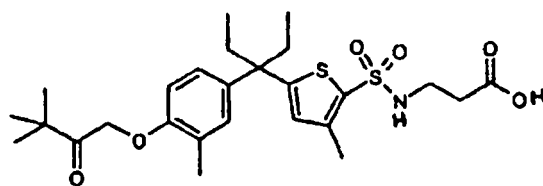
X140)



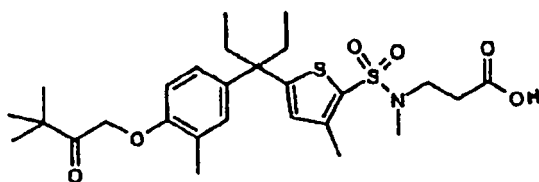
X141)



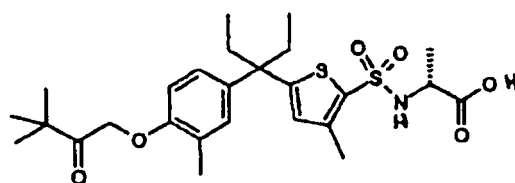
X144)



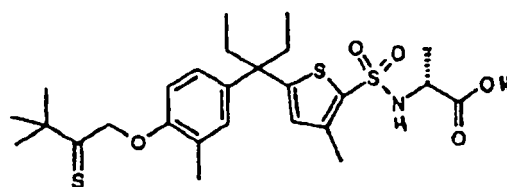
X145)



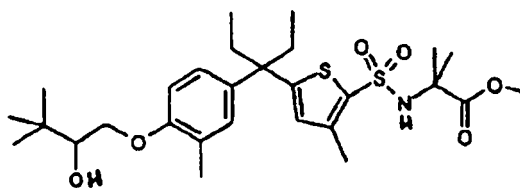
X146)



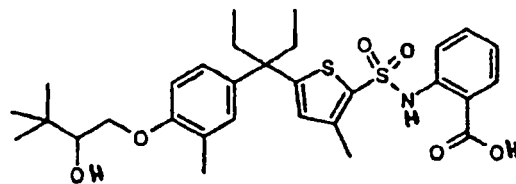
X147)



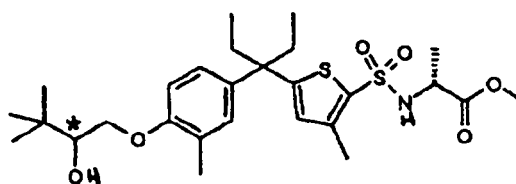
X148)



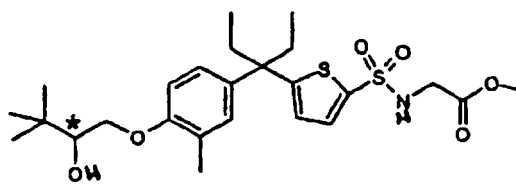
X149)



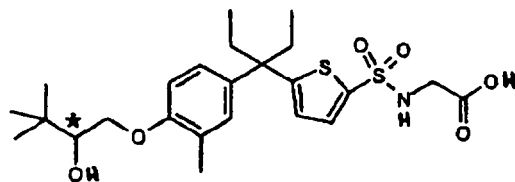
X150)



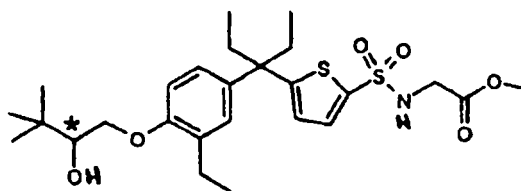
X152)



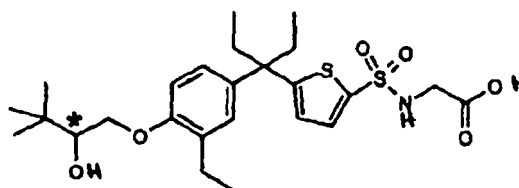
X153)



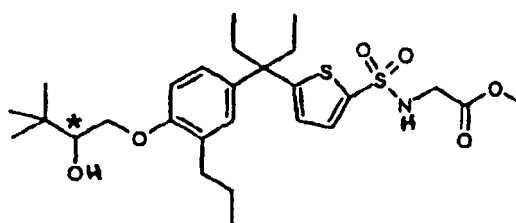
X154)



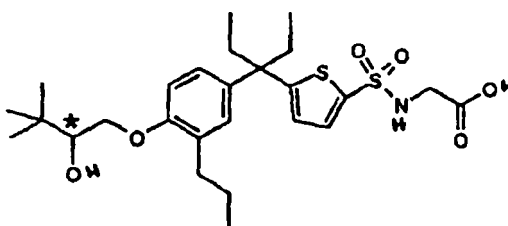
X155)



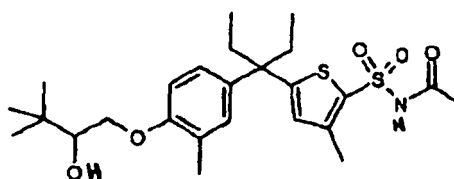
X156)



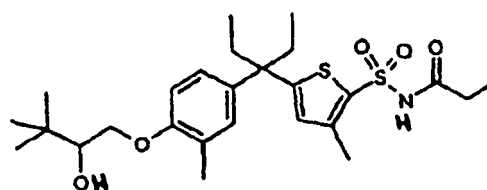
X157)



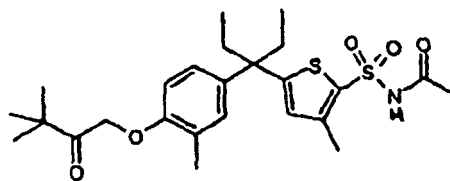
X158)



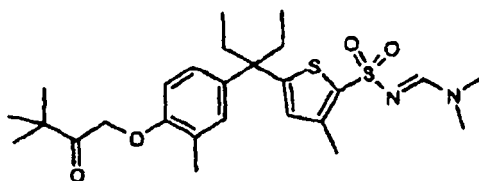
X159)



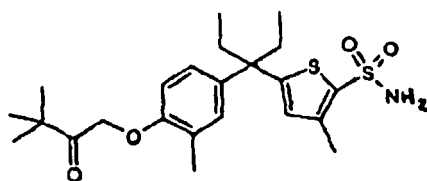
X160)



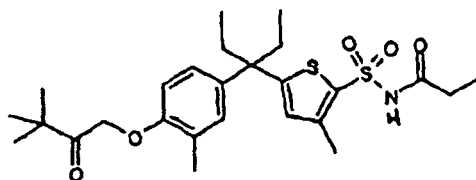
X161)



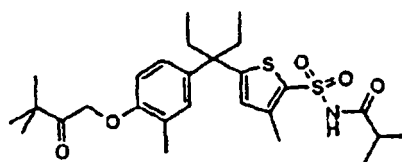
X162)



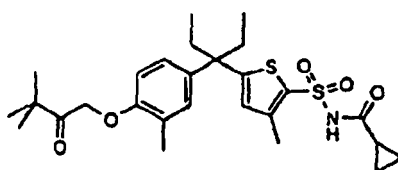
X163)



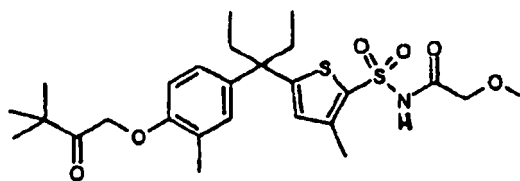
X164)



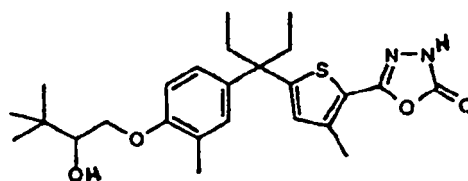
X165)



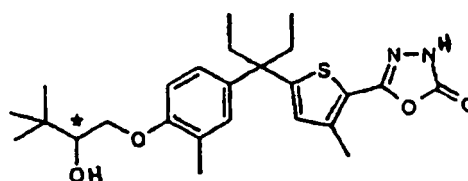
X166)



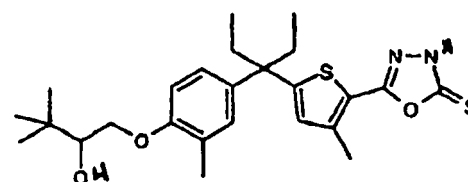
X169)



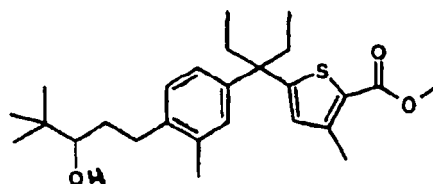
X171)



X172)



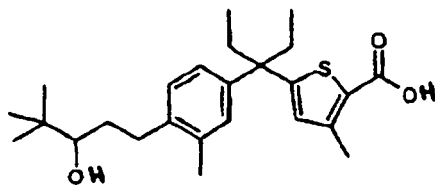
X174)



X175)

5

10

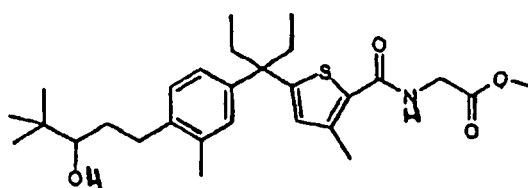


15

X176)

20

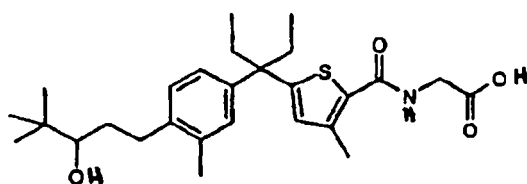
25



X177)

30

35

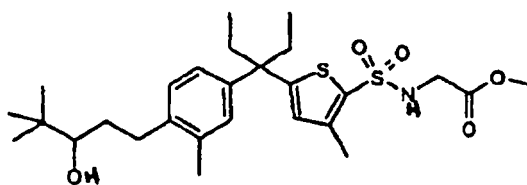


40

X178)

45

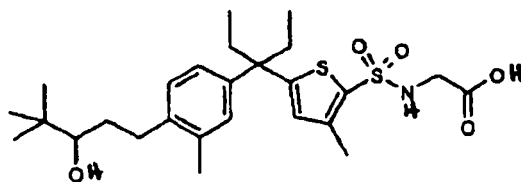
50



X179)

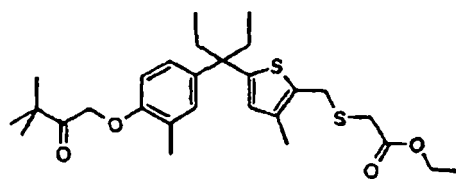
55

60

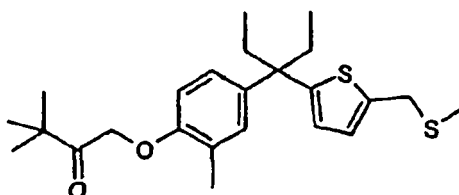


X183)

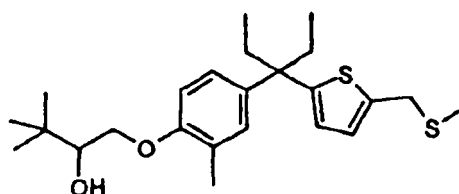
65



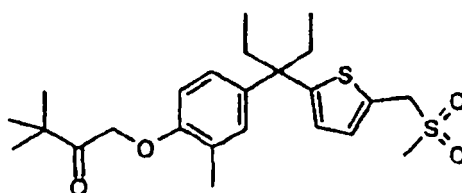
X184)



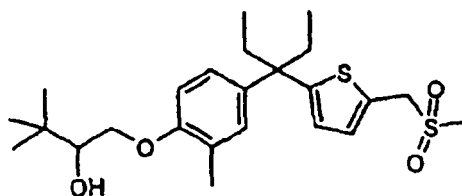
X185)



X187)



X188)

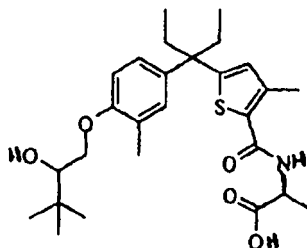


Las especies químicas de la invención particularmente de preferencia están representadas por las fórmulas estructurales P101 a P106 y P200 a P206 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

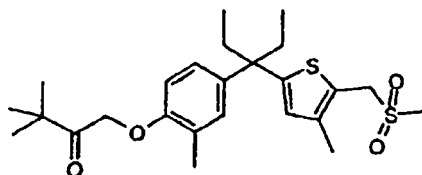
ES 2 327 629 T3

Para el tratamiento de la psoriasis, los compuestos de preferencia son los definidos por las fórmulas estructurales P100 a P106 siguientes:

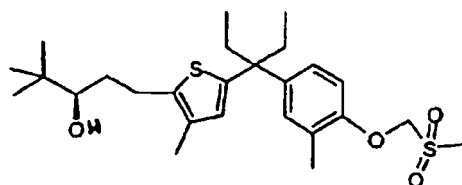
P100



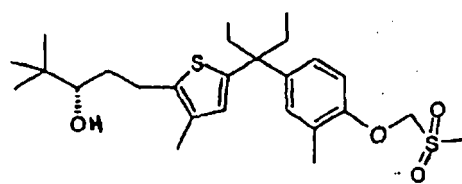
P101



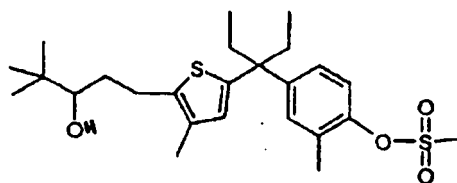
P102



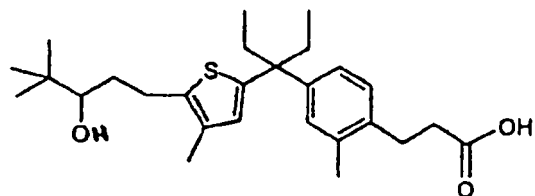
P103



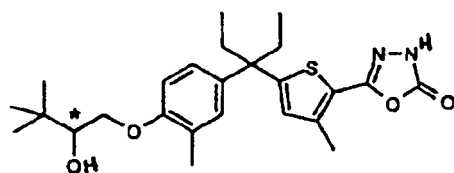
P104



P105

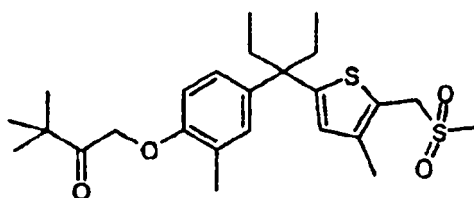


P106

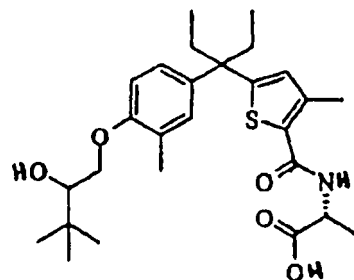


Para el tratamiento de la osteoporosis, los compuestos de preferencia son los definidos por las fórmulas estructurales P101 y P200 a P206, siguientes:

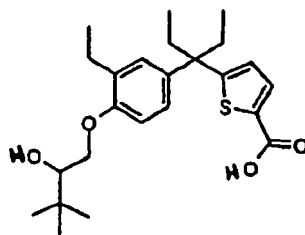
P101



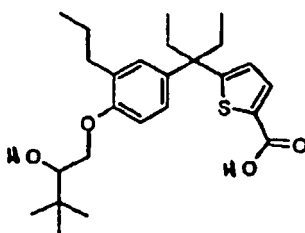
P200



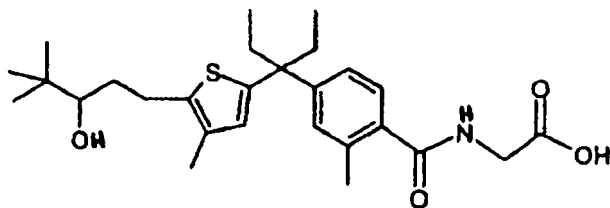
P201



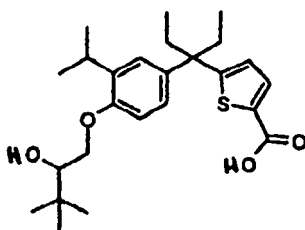
P202



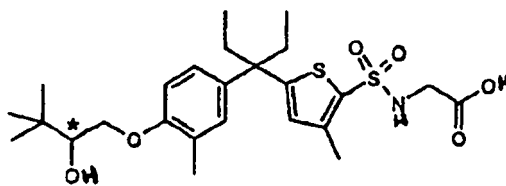
P203



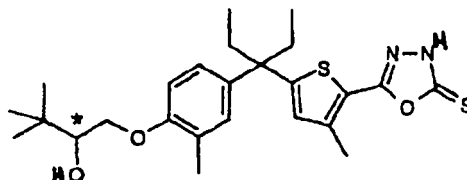
P204



P205



P206



Las sales de los componentes activos son otro aspecto de la invención. El experto en la técnica apreciará también que la familia de compuestos incluye miembros ácidos y básicos y que la presente invención incluye sus sales farmacéuticamente aceptables.

En los casos en los que los compuestos de la invención tengan grupos funcionales ácidos o básicos pueden formarse diversas sales que sean más solubles en agua y más fisiológicamente adecuadas que el compuesto relacionado. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, las sales de alcalinos y alcalinotérreos tales como litio, sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, aluminio, cinc y similares. Resultan de preferencia de manera particular las sales de sodio y potasio. Las sales se preparan convenientemente a partir del ácido libre tratando el ácido en disolución con una base, o exponiendo el ácido a una resina de intercambio iónico. Por ejemplo, puede seleccionarse un sustituyente de ácido carboxílico en el compuesto como $-CO_2H$ y pueden formarse sales por medio de reacción con las bases adecuadas (por ejemplo, NaOH, KOH) para dar la correspondiente sal de sodio y potasio.

Quedan incluidas dentro de la definición de sales farmacéuticamente aceptables las sales de adición de bases orgánicas e inorgánicas relativamente no tóxicas de los compuestos de la presente invención, por ejemplo, amonio, amonio cuaternario y cationes amina, derivados de bases nitrogenadas de basicidad suficiente para formar sales con los compuestos de esta invención (véase, por ejemplo, S.M. Berge y col., "Pharmaceutical Salts", J. Phar. Sci., 66: 1-19 (1977)). Además, el(los) grupo(s) básico(s) del compuesto de la invención puede hacerse reaccionar con los ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados para formar sales, tales como acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, camsilato, carbonato, cloruro, colina, clavulanato, citrato, cloruro, cloroprocaina, colina, dietanolamina, diclorhidrato, difosfato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etilendiamina, fluoruro, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromuro, cloruro, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, malseato, mandelato, meglumina, mesilato, mesviato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pantotenato, fosfato, poligalacturonato, procano, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato, trifluoroacetato, sulfonato de trifluorometano y valerato.

Ciertos compuestos de la invención pueden tener uno o más centros quirales y por consiguiente pueden existir en formas ópticamente activas. Igualmente, cuando los compuestos contienen un grupo alqueno o alquénico existe la posibilidad de las formas isoméricas cis- y trans- de los compuestos. Los isómeros R- y S- y sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas así como las mezclas de los isómeros cis- y trans-, y todos los tautómeros están contemplados por esta invención. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un grupo sustituyente tal como un grupo alquilo. Se pretende que todos tales isómeros así como sus mezclas estén incluidos en la invención. Si se desea un estereoisómero particular, puede prepararse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica por medio del uso de reacciones estereoespecíficas con materiales de partida que contienen los centros asimétricos y están ya resueltos o, como alternativa por medio de procedimientos que dan lugar a mezclas de estereoisómeros y posterior resolución mediante procedimientos conocidos. Por ejemplo, puede usarse una columna quiral tal como las que comercializa Daicel Chemical Industries identificadas por medio de las marcas comerciales:

CHIRALPAK AD, CHIRALPAK AS, CHIRALPAK OD, CHIRALPAK OJ, CHIRALPAK OA, CHIRALPAK OB, CHIRALPAK OC, CHIRALPAK OF, CHIRALPAK OG, CHIRALPAK OK y CHIRALPAK CA-1.

Por medio de otro procedimiento convencional, puede hacerse reaccionar una mezcla racémica con un enantiómero único de algún otro compuesto. Esto cambia la forma racémica a una mezcla de diastereómeros. Estos diastereómeros, porque tienen diferentes puntos de fusión, diferentes puntos de ebullición y diferentes solubilidades, pueden separarse mediante procedimientos convencionales, tales como la cristalización.

La presente invención se realiza también en mezclas de Componentes Activos.

ES 2 327 629 T3

Formulaciones farmacéuticas que contienen los compuestos nuevos de la invención

Las formulaciones farmacéuticas de la invención se preparan combinando una cantidad terapéuticamente eficaz del Componente Activo junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las presentes formulaciones farmacéuticas se preparan por medio de procedimientos conocidos usando componentes bien conocidos y fácilmente disponibles.

En la fabricación de las composiciones de la presente invención, el Componente Activo se mezclará usualmente con un vehículo o se diluirán con un vehículo, o se incluirá dentro de un vehículo que puede estar en forma de cápsula, sobre, papel u otro contenedor. Cuando el vehículo actúa como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como vehículo, o puede estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, elixires, suspensiones, emulsiones, disoluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), o ungüento, conteniendo, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto. El Componente Activo se formula de preferencia antes de su administración.

El Componente Activo puede administrarse también por medio de formulaciones adecuadas contenidas en un parche transdérmico. Como alternativa, el Componente Activo puede administrarse a un paciente por medio de administración sublingual.

Para las formulaciones farmacéuticas puede usarse cualquier vehículo adecuado conocido en la técnica. En tal formulación, el vehículo puede ser sólido, líquido o una mezcla de un sólido y un líquido. Las formulaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos y cápsulas. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que pueden actuar también como agentes aromatizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, ligantes, agentes desagregantes de comprimidos y material encapsulante.

Los comprimidos para administración oral pueden contener excipientes adecuados tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio, junto con agentes desagregantes tales como maíz, almidón, o ácido algínico y/o agentes ligantes, por ejemplo, gelatinas o acacia, y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco.

En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que se mezcla con el Componente Activo finamente dividido. En los comprimidos, se mezcla el Componente Activo con un vehículo que tenga las propiedades ligantes necesarias en las proporciones adecuadas, y se compacta en la forma y el tamaño deseados. Los polvos y comprimidos contienen de preferencia desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 99 por ciento en peso del Componente Activo. Los vehículos sólidos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa de azúcar, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, ceras de bajo punto de fusión y manteca de cacao.

Las formulaciones en forma líquida estériles adecuadas incluyen suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires.

El Componente Activo puede disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como agua estéril, disolvente orgánico estéril o una mezcla de ambos. A menudo, el Componente Activo puede disolverse en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, propilenglicol acuoso. Otras composiciones pueden fabricarse dispersando el Componente Activo finamente dividido en almidón acuoso o disolución de carboximetilcelulosa sódica o en un aceite adecuado.

Formulación de ungüento para el tratamiento de la psoriasis

El tratamiento de la psoriasis se realiza de preferencia mediante la aplicación tópica de una formulación en forma de una crema, un aceite, una emulsión, una pasta o ungüento que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de Componente Activo. La formulación para tratamiento tópico contiene desde 0,5 hasta 0,00005 por ciento en peso, de preferencia desde 0,05 hasta 0,0005 por ciento en peso, y de mayor preferencia desde 0,025 hasta 0,001 de Componente Activo.

Por ejemplo, dos preparaciones tópicas semisólidas útiles como vehículos para moduladores de VDR para el tratamiento y la prevención de la psoriasis son las siguientes:

Ungüento de polietilenglicol USP (p. 2495)

Preparar ungüento de polietilenglicol de la siguiente manera:

Polietilenglicol 3350	400 g
Polietilenglicol 400	600 g
Para hacer	1000 g

ES 2 327 629 T3

Calentar los dos componentes en un baño de agua a 65°C. Dejar enfriar y agitar hasta congelación. Si se desea una preparación más firme, reemplazar hasta 100 g del polietilenglicol 400 con una cantidad igual del polietilenglicol 3350.

5 *Ungüento hidrófilo USP (p. 1216)*

Preparar el ungüento hidrófilo de la siguiente manera:

10	Metilparabeno	0,25 g
	Propilparabeno	0,15 g
	Lauril sulfato de sodio	10 g
15	Propilenglicol	120 g
	Alcohol estearílico	250 g
	Vaselina blanca	250 g
20	Agua purificada	<u>370 g</u>
	Para hacer aproximadamente	1000 g

25 El alcohol estearílico y la vaselina blanca se funden en un baño de vapor y se calientan hasta aproximadamente 75°C. Se añaden los otros componentes, previamente disueltos en el agua, calentada hasta 75°C, y se agita la mezcla hasta que se congele.

30 Para cada una de las formulaciones anteriores, el Componente Activo se añade durante la etapa de calentamiento en una cantidad que es desde 0,5 hasta 0,0005 por ciento en peso, de preferencia desde 0,05 hasta 0,0005 por ciento en peso, y de mayor preferencia desde 0,025 hasta 0,001 por ciento en peso del peso total del ungüento. (Fuente: United States Pharmacopoeia 24, United States Pharmacopoeial Convention, 1999).

35 *Terapia de combinación para la osteoporosis*

La terapia convencional para la osteoporosis incluye; (i) estrógenos, (ii) andrógenos, (iii) suplementos de calcio, (iv) metabolitos de la vitamina D, (v) diuréticos de tiazida, (vi) calcitonina, (vii) bisfosfonatos, (viii) SERMS, y (ix) fluoruros (véase, Harrison's Principles of Internal Medicine, 13ª edición, 1994, publicada por McGraw Hill Publ., ISBN 0-07-032370-4, págs. 2172-2177; cuya descripción se incorpora en este documento por referencia). Cualquiera o una combinación de estas terapias convencionales pueden usarse en combinación con el procedimiento de tratamiento usando el Componente Activo como se enseña en este documento. Por ejemplo, en un procedimiento para tratar la osteoporosis, los compuestos moduladores del receptor de la Vitamina D de la invención pueden administrarse de forma separada o simultánea con una terapia convencional. Como alternativa, el Componente Activo puede combinarse con agentes terapéuticos convencionales en una formulación para el tratamiento de la osteoporosis, tal como se expone a continuación:

Una formulación para tratar la osteoporosis que comprende:

50 Componente (A1)

Componente Activo,

55 Componente (B1)

Uno o más coagentes convencionales para el tratamiento de la osteoporosis seleccionados del grupo constituido por:

- 60 a. estrógenos,
b. andrógenos,
65 c. suplementos de calcio,
d. metabolitos de la vitamina D,

- e. diuréticos de tiazida,
- f. calcitonina,
- 5 g. bisfosfonatos,
- h. SERMS, y
- i. fluoruros.

Componente (C1)

Opcionalmente, un vehículo o diluyente.

15 Las formulaciones típicamente útiles son aquellas en las que la proporción en peso de (A1) a (B1) es desde 10:1 hasta 1:1000 y de preferencia desde 1:1 hasta 1:100.

Terapia de combinación para la psoriasis

20 La terapia convencional para la psoriasis incluye glucocorticoides tópicos, ácido salicílico, alquitrán de hulla bruto, luz ultravioleta y metotrexato (véase, Harrison's Principles of Internal Medicine, 13ª edición, 1994, publicado por McGraw Hill Publ., ISBN 0-07-032370-4, págs. 2172-2177). Cualquiera o una combinación de estas terapias convencionales pueden usarse en combinación con el procedimiento de tratamiento usando el Componente Activo como se enseña en este documento. Por ejemplo, en un procedimiento para tratar la osteoporosis, los compuestos moduladores del receptor de la Vitamina D de la invención pueden administrarse por vía tópica, de forma separada o simultánea con una terapia convencional. Como alternativa, el Componente Activo pueden combinarse con agentes terapéuticos convencionales en una formulación aplicada por vía tópica para el tratamiento de la osteoporosis, tal como se expone a continuación:

30 Una formulación para tratar la osteoporosis que comprende:

Componente (A2)

35 Componente Activo,

Componente (B2)

40 Uno o más coagentes convencionales para el tratamiento de la psoriasis seleccionados del grupo constituido por:

- a. glucocorticoides tópicos,
- 45 b. ácido salicílico, o
- c. alquitrán de hulla bruto.

Componente (C2)

50 Opcionalmente, un vehículo o diluyente.

55 Las formulaciones típicamente útiles son aquellas en las que la proporción en peso de (A2) a (B2) es desde 1:10 hasta 1:100000 y de preferencia desde 1:100 hasta 1:10000.

Procedimientos de uso de los compuestos de la invención

60 Los estados de enfermedad genéricos que se benefician por medio del tratamiento con el Componente Activo incluyen, pero no se limitan a:

- estados de enfermedad caracterizados por la regulación anormal del calcio
- estados de enfermedad caracterizados por la proliferación celular anormal
- 65 estados de enfermedad caracterizados por la respuesta inmune anormal

ES 2 327 629 T3

estados de enfermedad caracterizados por afecciones dermatológicas anormales

estados de enfermedad caracterizados por la afección neurodegenerativa

5 estados de enfermedad caracterizados por la inflamación

estados de enfermedad caracterizados por la sensibilidad a la vitamina D

estados de enfermedad caracterizados por trastornos hiperproliferativos.

10 Los estados de enfermedad específicos beneficiados por medio del tratamiento con el Componente Activo incluyen, pero no se limitan a:

Absceso

15 Acné

Adhesión

Queratosis actínica

20 Alopecia

Enfermedad de Alzheimer

25 Mantenimiento de los huesos en gravedad cero

Curación de fracturas de hueso

Cáncer de mama

30 Cáncer de piel

Enfermedad de Crohn

Cáncer de colon

35 Diabetes tipo I

Rechazo del injerto por el receptor

Hipercalcemia

40 Diabetes tipo II

Leucemia

45 Esclerosis múltiple

Síndrome mielodisplásico

Secreción insuficiente de sebo

50 Osteomalacia

Osteoporosis

Firmeza dérmica insuficiente

55 Hidratación dérmica insuficiente

Artritis psoriásica

60 Cáncer de próstata

Psoriasis

Osteodistrofia renal

65 Artritis reumatoide

Escleroderma

Lupus eritematoso sistémico

Colitis ulcerosa

Arrugas

5

Resulta particularmente de preferencia el tratamiento de la psoriasis y la osteoporosis por medio de la administración a un mamífero (incluido un ser humano) de una cantidad terapéuticamente eficaz del Componente Activo. Por “cantidad terapéuticamente eficaz” se entiende la cantidad de un compuesto de la invención que evita, elimina o reduce significativamente los efectos deletéreos de un estado de enfermedad en mamíferos, incluidos los seres humanos.

10

La dosis específica de Componente Activo administrado según esta invención para obtener efectos terapéuticos o profilácticos se determinará, por supuesto, por las circunstancias particulares que rodeen el caso, incluidas, por ejemplo, el compuesto administrado, la ruta de administración y la afección que se está tratando. Las dosis diarias típicas contendrán una cantidad farmacéuticamente eficaz típicamente en el intervalo desde aproximadamente 0,0001 mg/kg/día hasta aproximadamente 50 mg/kg/día de peso corporal de un compuesto activo de esta invención. De preferencia, la dosis de los compuestos de la invención será desde 0,0001 hasta 5 mg/kg/día del peso corporal.

15

De preferencia, el Componente Activo o las formulaciones farmacéuticas que contienen el Componente Activo están en formas de monodosis para la administración a un mamífero. La forma de monodosis puede ser una misma cápsula o comprimido, o el número adecuado de cualquiera de éstos. La cantidad de Componente Activo en una monodosis de composición puede variarse o ajustarse desde aproximadamente 0,0001 hasta aproximadamente 1000 miligramos o más de acuerdo con el tratamiento particular implicado. Se apreciará que es necesario realizar variaciones rutinarias a la dosificación dependiendo de la edad y condición del paciente. Los compuestos de la invención pueden administrarse por medio de una diversidad de rutas incluidas la oral, en aerosol, rectal, transdérmica, sublingual, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. La dosificación dependerá también de la ruta de administración.

20

25

30

Ejemplos

Condiciones experimentales generales

35

El material/intermedio de partida es el compuesto del experimento inmediatamente precedente, a no ser que se indique de otra manera.

40

Todas las reacciones se llevan a cabo bajo atmósfera de nitrógeno/argón, en un recipiente de reacción agitado y a temperatura ambiente a no ser que se indique de otra manera.

45

A menos que se indique de otra manera, la capa orgánica se seca con $\text{MgSO}_4/\text{Na}_2\text{SO}_4$ se define como agitar la disolución con un desecante durante 5-15 minutos y a continuación eliminar por filtración el desecante para dar un filtrado anhidro.

50

Para procedimientos de reacción análogos multietapa, el rendimiento se da tanto para la etapa final o para las múltiples etapas en conjunto, según se indica.

Las disoluciones se “concentran” a un intervalo de 25-75°C con presión reducida. En vacío 25-75°C; 0,05 hasta 1 mm.

55

A menos que se indique de otra manera “el residuo se somete a cromatografía” se define como cromatografía en gel de sílice del residuo con presión moderada de nitrógeno (cromatografía de resolución rápida) o un sistema de cromatografía con presión intermedia usando una relación de gel de sílice a producto bruto de aproximadamente 10-100.

60

La cromatografía en capa fina se lleva a cabo con placas de gel de sílice con UV y/o una disolución de tinción adecuada.

65

Los espectros de RMN se obtienen con un espectrómetro de 300 ó 400 mHz.

RMN - significa que el espectro de RMN es coherente con la estructura asignada.

EMAR: espectro de masas de alta resolución.

EM-EV: espectro de masas con electrovaporización.

ES 2 327 629 T3

Abreviaturas

	Ac. - acuoso
5	d - día
	eq. - equivalente
	h - hora
10	m - minuto
	sat. - saturada
15	disp. - dispersión
	cuant. - cuantitativo
	tr para tiempo de retención (ambas en minúscula para minimizar la confusión con TA)
20	TA - temperatura ambiente

Definiciones químicas

25	BBr ₃ - tribromuro de boro
	BF ₃ -OEt ₂ - eterato de trifluoruro de boro
	BnBr - bromuro de bencilo
30	CH ₂ Cl ₂ - diclorometano
	CH ₃ CN - acetonitrilo
	CO - monóxido de carbono
35	Reactivo de Dess-Martin - 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3-(1H)-ona
	DIBALH - Hidruro de diisobutil aluminio
40	DMAP - 4-(dimetilamino)piridina
	DMF - N,N-dimetilformamida
	DMSO - dimetilsulfóxido
45	DPPB - 1,4-bis(difenilfosfino)butano
	DPPF - dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]
	EDCI - clorhidrato de 3-etil-1-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida
50	Et ₃ N - trietilamina
	EtMgBr - bromuro de etil magnesio
	EtOAc - acetato de etilo
55	EtOH - etanol
	H ₂ NCH ₂ CO ₂ Me - glicinato de metilo
60	Hept - heptano
	Hex - hexanos
	HN(OMe)Me - N-metil-O-metil hidroxilamina
65	HNMe ₂ - dimetilamina
	HATU - hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

ES 2 327 629 T3

	HOAT - 7-aza-1-hidroxibenzotriazol
	HOBT - 1-hidroxibenzotriazol
5	K ₂ CO ₃ - carbonato de potasio
	KOH - hidróxido de potasio
	LAH - hidruro de litio y aluminio
10	LiHMDS - hexametildisilazida de litio
	mCPBA - ácido meta-cloroperbenzoico
	MeI - yoduro de metilo
15	MeOH - metanol
	NaBH ₄ - borohidruro de sodio
20	MgSO ₄ - sulfato de magnesio
	NaH - hidruro de sodio
	NaHCO ₃ - bicarbonato de sodio
25	NaI - yoduro de sodio
	Na ₂ SO ₄ - sulfato de sodio
	NH ₄ Cl - cloruro de amonio
30	NMO - N-óxido de 4-metilmorfolina
	NMP - N-metilpirrolidin-2-ona
35	Na-S-R3 - alquilmcaptida de sodio
	PBr ₃ - tribromuro de fósforo
	Pd(DPPF) - dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio
40	Pd(OAc) ₂ - acetato de paladio (II)
	Pd(TPP) ₄ - tetrakistrifenilfosfina paladio
	Pd-C - paladio sobre carbono
45	(PhO) ₂ P(O)N ₃ - difenil azida de fósforo
	pTSA - ácido para-toluensulfónico
	Pyr - piridina
50	Red-Al - hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio
	R2MgBr - bromuro de alquil magnesio
55	R3MgBr - bromuro de alquil magnesio
	R5MgBr - bromuro de alquil magnesio
	R2S(O) ₂ NH ₂ - alquilsulfonamida
60	TBAF - fluoruro de tetrabutilamonio
	TBSCl - tercloruro de t-butildimetilsililo
	tBuC(O)CH ₂ Br - 1-bromopinacolona
65	Tf ₂ O - anhídrido tríflico

TFA - ácido trifluoroacético

THF - tetrahidrofurano

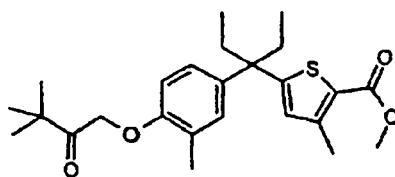
TPAP - perrutenato de tetrapropilamonio

Zn(OTf)₂ - trifluorometano sulfonato de cinc.

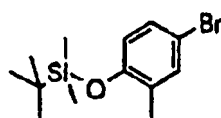
El Ejemplo 68 se proporciona para fines de referencia.

Ejemplo 1

Preparación de 3'-[4-(2-oxo-3,3-dimetilbutoxi-3-metilfenil)-3-metilfenil]-3'-[5-metoxycarbonil-4-metiltiofen-2-il] pentano



A. 2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-5-bromotolueno

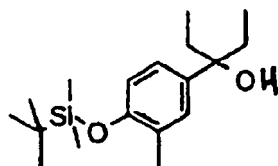


A una mezcla de 2-hidroxi-5-bromotolueno (48,63 g, 260 mmol), DMF (260 ml), imidazol (18,58 g, 273 mmol) a 0°C se le añade cloruro de *t*-butildimetilsililo (41,15 g, 273 mol) en porciones. Tras agitar durante 30 m, se calienta la reacción hasta TA y se agita durante 16 h. Se vierte la mezcla de reacción en hielo/agua (1,25 l) y se extrae con Et₂O. La fase orgánica se lava con agua (2 X 100 ml), NaOH 1N (2 X 5 ml), agua, salmuera, se seca con MgSO₄, se concentra, se somete a cromatografía (hex) y se azeotropa con tolueno para dar el compuesto del título como un aceite (75,7 g, 97%)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,21 (s, 6H), 0,99 (s, 9H), 2,15 (s, 3H), 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 6,8, 8,3 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H).

EM-IE: 300,302.

B. 3'-[4-(*t*-Butildimetilsililoxi)-3-metilfenil] pentan-3-ol



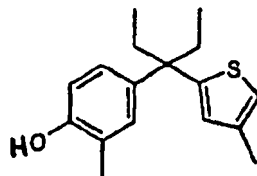
Se agitan vigorosamente virutas de magnesio (6 g, 248 mmol) bajo nitrógeno durante 18 h. A las virutas de magnesio se les añade THF (600 ml) e I₂ (100 mg, 0,39 mmol). A esto le sigue la adición gota a gota de 2-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-bromotolueno (60 g, 200 mmol) en THF (500 ml) y al mismo tiempo se calienta la reacción gradualmente ajustando el baño de aceite hasta 70°C. Tras completar la mitad de la adición del 2-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-bromotolueno/THF, se calienta la mezcla hasta 90°C durante 2,5 h. La mezcla se deja enfriar hasta TA y a continuación se enfría hasta 0°C. A esta mezcla se le añade 3-pentanona (21,2 ml, 200 mmol), se calienta hasta TA y a continuación se calienta hasta 50°C durante 3 h. Tras enfriar, se diluye la reacción con Et₂O y agua, y se extingue con HCl 1N hasta pH 7. Se reparte la mezcla y la fase orgánica se lava con agua, se seca con Na₂SO₄, se concentra, se somete a cromatografía (gel de sílice 1,25 kg, CH₂Cl₂ al 40%/Hex hasta CH₂Cl₂ al 70%/Hex; fr: 0,3) para dar el compuesto del título como un aceite (44,3 g, 72%).

ES 2 327 629 T3

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0,20 (s, 6H), 0,64 (t, $J = 7,8$ Hz, 6H), 1,00 (s, 9H), 1,67 (m, 4H), 2,15 (9s, 3H), 4,38 (s, 1H), 6,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

EM-IE: 308,37.

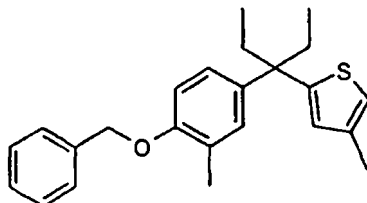
C. 3'-[4-(Hidroxi)-3-metilfenil]-3'-[4-metiltiofen-2-il]pentano



A una mezcla de 3'-[4-(t-butildimetilsililo)-3-metilfenil]pentan-3-ol (44 g, 142 mmol) y 3-metiltiofeno (83 ml, 854 mmol) a -78°C se le añade $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (180 ml, 1,42 mol). Tras agitar durante 45 m, se coloca la reacción en un baño a 0°C , se deja calentar hasta TA y se agita durante 6 h. Se vierte la reacción en Et_2O /agua y se lava con HCl 5N. Se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na_2SO_4 , se concentra, y se somete a cromatografía (SiO_2 1,5 kg, CHCl_3 al 70%/hex) para dar el compuesto del título (37 g, 95%).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0,63 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 2,01 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 6,67 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,93 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 9,10 (s, 1H). EM-IE de alta resolución: 274,1389; calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{OS}$: 274,1391.

D. 3'-[4-(Benciloxi)-3-metilfenil]-3'-[4-metiltiofen-2-il]pentano

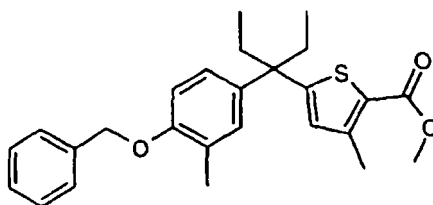


A una mezcla de 3'-[4-(hidroxi)-3-metilfenil]-3'-[4-metiltiofen-2-il]pentano (7,1 g, 25,9 mmol) y DMF (60 ml) a 0°C se le añade una dispersión de NaH al 60% (1,1 g, 28,5 mmol) y se agita durante 15 m. Se añade bromuro de bencilo a la reacción (3,4 ml, 28,5 mmol), se calienta hasta TA y se agita durante la noche. La reacción se concentra en vacío y se reparte entre Et_2O / HCl 1N. La fase orgánica se lava con agua, se seca con Na_2SO_4 , se concentra y se somete a cromatografía (CHCl_3 al 20%/hex hasta CHCl_3 al 30%/hex) para dar el compuesto del título (8,7 g, 92%).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0,61 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H), 1,95-2,07 (m, 4H), 2,13 (s, 6H), 5,05 (s, 2H), 6,65 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,86 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,31 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H).

EM-IE de alta resolución: 364,1875; calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{OS}$: 364,1861.

E. 3'-[4-(Benciloxi)-3-metilfenil]-3'-[5-metoxycarbonil-4-metiltiofen-2-il]pentano



A una mezcla de 3'-[4-(benciloxi)-3-metilfenil]-3'-[4-metiltiofen-2-il]pentano (7,7 g, 21 mmol) y THF (50 ml) a -78°C se le añade $n\text{-BuLi}$ 1,6 M/hex (1,6 ml, 25,3 mmol) y se calienta hasta 0°C durante 2 m. La reacción se enfría hasta -78°C , se le añade cloroformato de metilo (1,7 ml, 25 mmol) y se calienta hasta TA durante 2 h. Se añade Et_2O a la reacción, se extingue con HCl 1N y se reparte. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca con Na_2SO_4 , se concentra y se somete a cromatografía (EtOAc al 10%/hex) para dar el compuesto del título (4,8 g, 54%).

ES 2 327 629 T3

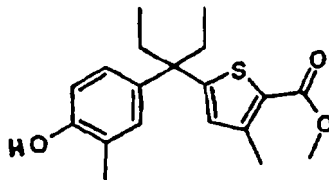
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,62 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H), 2,02-2,07 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 5,06 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,31 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,44 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H).

5 EM-EV de alta resolución: 423,2011; calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{S}+\text{H}$: 423,1994.

F. 3'-[4-(Hidroxi)-3-metilfenil]-3'-[5-metoxycarbonil-4-metiltiofen-2-il]pentano

10

15



20

Se hidrogena una mezcla de 3'-[4-(benciloxi)-3-metilfenil]-3'-[5-metoxycarbonil-4-metiltiofen-2-il]pentano (290 mg, 0,686 mmol), Pd al 10%/C (1,6 g, 1,5 mmol), EtOH (3 ml) y EtOAc (3 ml) durante la noche a presión atmosférica. La reacción se filtra a través de tierra de diatomeas con lavado de EtOH/EtOAc, se concentra y se somete a cromatografía (CH_2Cl_2 hasta EtOAc al 10%/CH $_2\text{Cl}_2$) para dar el compuesto del título (220 mg, cuant.).

25

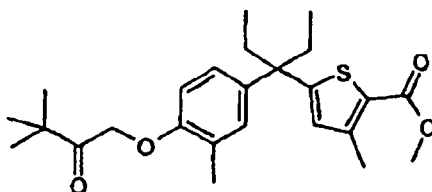
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,61 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H), 1,98-2,07 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 6,66 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,86 (dd, $J = 8,3, 2,4$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 9,15 (s, 1H).

EM-EV de alta resolución: 333,1528; calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{S}+\text{H}$: 333,1524.

30

G. 3'-[4-(2-Oxo-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-metoxycarbonil-4-metiltiofen-2-il]pentano

35



40

A una mezcla de 3'-[4-(hidroxi)-3-metilfenil]-3'-[5-metoxycarbonil-4-metiltiofen-2-il]pentano (210 mg, 0,63 mmol) y DMF (2 ml) se le añade dispersión de NaH al 60% (25 mg, 0,63 mmol) y se calienta hasta TA. La reacción se enfría hasta 0°C, se añade 3,3-dimetil-1-bromo-2-butanona (85 μl , 0,63 mmol), se calienta hasta TA y se agita durante la noche. La mezcla se concentra y se reparte entre Et $_2\text{O}$ /HCl 1N. La fase orgánica se lava con agua, se seca con Na_2SO_4 y se somete a cromatografía (EtOAc al 10%/hex hasta EtOAc al 20%/hex) para dar el compuesto del título (230 mg, 85%).

45

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,61 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H), 1,15 (s, 9H), 2,01-2,08 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 5,08 (s, 2H), 6,60 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,97 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,00 (s, 1H).

50

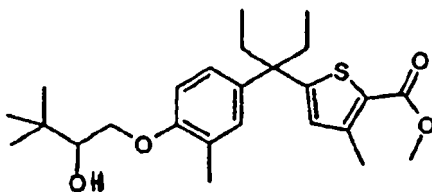
EM-EV de alta resolución: 453,2072; calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{S}+\text{Na}$: 453,2076.

Ejemplo 2

55

Preparación de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-metoxycarbonil-4-metiltiofen-2-il]pentano

60



65

A una mezcla de 3'-[4-(2-oxo-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-metoxycarbonil-4-metiltiofen-2-il]pentano (215 mg, 0,5 mmol) y MeOH (2 ml) a 0°C se le añade NaBH_4 (28 mg, 0,75 mmol) y se calienta hasta TA. La re-

ES 2 327 629 T3

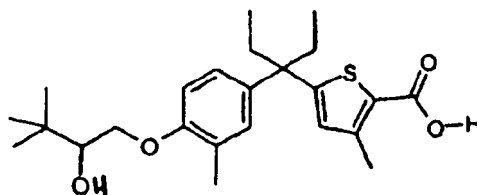
acción se concentra y se reparte entre Et₂O/HCl 1N. La fase orgánica se lava con agua, se seca con Na₂SO₄ y se concentra para dar el compuesto del título (220 mg, cuant.).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,62 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 0,90 (s, 9H), 1,99-2,08 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,75 (dd, J = 7,3, 10,2 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 3,4, 10,2 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

EM-EV de alta resolución: 450,2674; calculado para C₂₅H₃₆O₄S+NH₄: 450,2678.

Ejemplo 3

Preparación de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-carboxil-4-metiltiofen-2-il]pentano



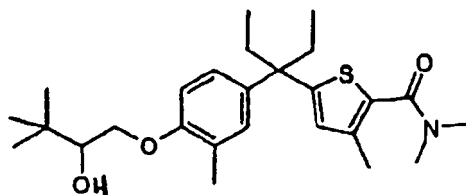
A una mezcla de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-metoxycarbonil-4-metiltiofen-2-il]pentano (200 mg, 0,46 mmol), EtOH (1,5 ml) y agua (0,5 ml) se le añade KOH (200 mg, 3,56 mmol). La reacción se calienta hasta 70°C durante 4 h. La mezcla se concentra, se reparte entre 1:1 Et₂O:EtOAc y HCl 1N. Se lava la fase orgánica con HCl 1N, se seca con Na₂SO₄ y se concentra para dar el compuesto del título (200 mg, cuant.).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,62 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 0,90 (s, 9H), 1,97-2,09 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,74 (dd, J = 7,3, 10,2 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 3,4, 10,2 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 12,58 (s a, 1H).

EM-EV de alta resolución: 436,2518; calculado para C₂₅H₃₆O₄S+NH₄: 436,2521.

Ejemplo 4

Preparación de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-(dimetilamino-carbonil)-4-metiltiofen-2-il]pentano



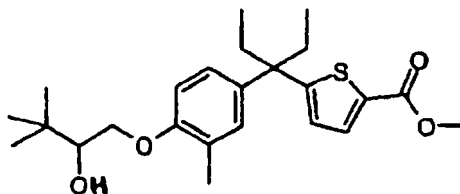
A una mezcla de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-carboxil-4-metiltiofen-2-il]pentano (175 mg, 0,42 mmol) y Et₃N (61 μl, 0,44 mmol) a 0°C se le añade (PhO)₂P(O)N₃ (92 μl, 0,43 mmol). Se calienta la reacción hasta TA y se agita durante 30 m. Tras enfriar hasta 0°C, se añade DMAP (56 mg, 0,46 mmol) y HNMe₂ 2M/THF (0,46 ml, 0,92 mmol) a la reacción. La mezcla se calienta hasta TA y se agita durante 2 h. La reacción se concentra y se reparte entre Et₂O/HCl 1N. La fase orgánica se lava con HCl 1N, se seca con Na₂SO₄ y se somete a cromatografía (CH₂Cl₂ hasta EtOAc al 15%/CH₂Cl₂) para dar el compuesto del título (110 mg, 59%).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,62 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 1,96-2,06 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,90 (s, 6H), 3,44 (m, 1H), 3,73 (dd, J = 7,3, 10,2 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 3,4, 10,2 Hz, 1H), 4,79 (s a, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,02 (m, 2H).

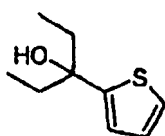
EM-EV de alta resolución: 446,2738; calculado para C₂₆H₃₉NO₃S+H: 446,2729.

Ejemplo 5

Preparación de 3'-[4-(2-oxo-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-metoxycarbonil-tiofen-2-il]pentano



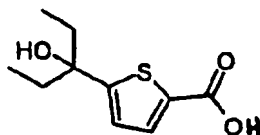
A. 2-(3-Hidroxi-3-pentil)tiofeno



A una mezcla agitada de tiofen-2-carboxilato de etilo (3,12 g, 20,0 mmol) en éter dietílico (100 ml) a 0°C se le añade bromuro de etil magnesio 1M (60 ml, 60 mmol). La reacción se deja calentar hasta TA y se agita durante 3 días. La reacción se reparte entre Et₂O y NaHO₃ 1N. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto del título (3,4 g, 99%).

RMN de ¹H (ppm, CDCl₃): 7,98 (1H, d, 4,2 Hz), 6,95 (1H, m), 6,85 (1H, d, 3,0 Hz), 1,86 (4H, q, 7,5 Hz), 0,86 (6H, t, 7,5 Hz).

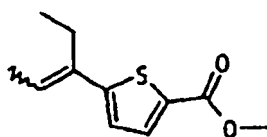
B. Ácido 5-(3-hidroxi-3-pentil) tiofen-2-carboxílico



A una mezcla de 2-(3-hidroxi-3-pentil)tiofeno (0,34 g, 2,0 mmol) en THF (2 ml) a -78°C se le añade n-butil litio 1,6 M en Hex (2,75 ml, 4,4 mmol). La mezcla se deja calentar hasta TA y se le añade hielo seco en polvo (CO₂). Tras una hora, se reparte la mezcla entre éter dietílico y NaHCO₃ 1N. La fase acuosa se lava con éter, se acidifica con HCl conc. y se extrae con éter. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra para dar el compuesto del título (0,236 g, 53%).

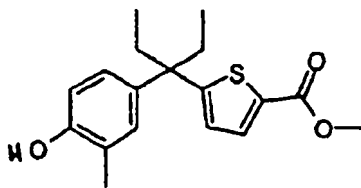
RMN de ¹H (ppm, CDCl₃): 7,75 (1H, d, 3,0 Hz), 6,87 (1H, d, 3,0 Hz), 1,86 (4H, q, 5,7 Hz), 0,86 (6H, t, 5,7 Hz).

C. 5-(E/Z-2-penten-3-il)tiofen-2-carboxilato de metilo



A una mezcla de ácido 5-(3-hidroxi-3-pentil)tiofen-2-carboxílico 0,236 g (1,05 mmol) y metanol (15 ml) se le burbujea gas HCl durante unos pocos minutos. La mezcla se calienta a reflujo durante 2 h y a continuación se concentra bajo vacío. El residuo se reparte entre Et₂O y NaHCO₃ 1N. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ y se concentra para dar el compuesto del título (0,106 g, 62%).

D. 3'-[4-(Hidrox)-3-metilfenil]-3'-[5-metoxycarbonil-4-metiltiofen-2-il]pentano

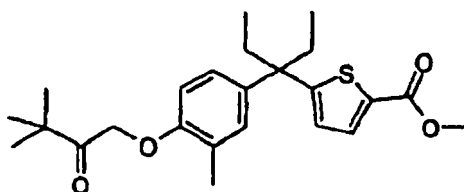


A una mezcla de 5-(E/Z-2-penten-3-il)tiofen-2-carboxilato de metilo (0,106 g, 0,65 mmol) y o-cresol (0,282 g, 2,61 mmol) en unas pocas gotas de cloruro de metileno se le añade eterato de BF_3 (37 mg, 0,26 mmol). La mezcla se agita durante la noche y se reparte entre Et_2O y NaHCO_3 1N. La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 , se concentra y se elimina por destilación el exceso de o-cresol (73°C/0,10 mm). El residuo se somete a cromatografía (EtOAc al 7,5% hasta 10%/hex) para dar el compuesto del título (0,104 g, 50%).

RMN de ^1H (ppm, CDCl_3): 7,62 (1H, d, 3,0 Hz), 6,96 (1H, s), 6,94 (1H, d, 6,0 Hz), 6,78 (1H, d, 3,0 Hz), 6,65 (1H, d, 6,0 Hz), 4,60 (1H, s), 3,82 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,10 (4H, q, 5,7 Hz), 0,69 (6H, t, 5,7 Hz).

CL/EM: 319,2 (M+1).

E. 3'-[4-(2-Oxo-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-metoxycarbonil-tiofen-2-il]pentano

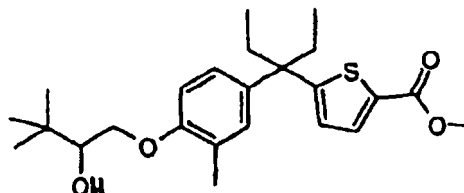


A una mezcla agitada de dispersión de NaH al 60% (15,7 mg, 0,39 mmol, lavada con hex) a 0°C se le añade 3'-[4-(hidrox)-3-metilfenil]-3'-[5-metoxycarbonil-4-metiltiofen-2-il]pentano (100 mg, 0,31 mmol) en DMF (2: 0 ml). A la mezcla resultante se le añade 1-cloropinacolona (46 mg, 0,34 mmol) con un cristal de KI. La reacción se deja calentar hasta TA y se agita durante la noche. Se reparte la mezcla entre Et_2O y NaHCO_3 1N. La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 , se filtra, se concentra y se somete a cromatografía (en 4 g de gel de sílice con EtOAc al 5%/hex) para dar el compuesto del título (0,114 g, 87%).

RMN de ^1H (ppm, CDCl_3): 7,62 (1H, d, 3,0 Hz), 6,99 (1H, s), 6,97 (1H, d, 6,0 Hz), 6,77 (1H, d, 3,0 Hz), 6,50 (1H, d, 6,0 Hz), 4,83 (2H, s), 3,82 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,10 (4H, q, 5,7 Hz), 1,24 (9H, s), 0,68 (6H, t, 5,7 Hz).

CL/EM: 417,3 (M+1).

F. 3'-[4-(2-Hidrox-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-metoxycarbonil-tiofen-2-il]pentano



A una mezcla de 3'-[4-(2-oxo-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-metoxycarbonil-tiofen-2-il]pentano (28 mg, 0,067 mmol) y EtOH al 95% (1 ml) se le añade NaBH_4 (3,8 mg, 0,1 mmol). Tras agitar durante la noche, se añade acetona (varias gotas) a la reacción y se reparte entre CH_2Cl_2 y NaHCO_3 1N. La fase orgánica se lava con agua, se seca con Na_2SO_4 y se concentra para dar el compuesto del título (23 mg, 82%).

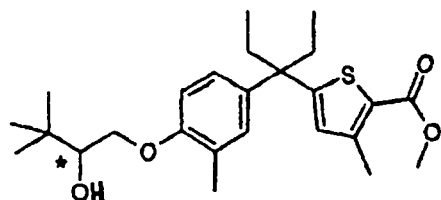
RMN de ^1H (ppm, CDCl_3): 7,62 (1H, d, 2,7 Hz), 7,02 (1H, d, 6,0 Hz), 6,98 (1H, s), 6,78 (1H, d, 2,6 Hz), 6,71 (1H, d, 6,0 Hz), 4,06 (1H, d, 8,2 Hz), 3,86 (1H, d, 8,4 Hz), 3,82 (3H, s), 3,70 (1H, d, 8,2 Hz), 2,18 (3H, s), 2,10 (4H, q, 6,0 Hz), 1,00 (9H, s), 0,69 (6H, t, 5,8 Hz).

CL/EM: 418,2 (M+).

ES 2 327 629 T3

Ejemplo 6A y Ejemplo 6B

Preparación de enantiómeros de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-metoxycarbonil-4-metiltiofen-2-il]pentano



Una mezcla de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-metoxycarbonil-4-metiltiofen-2-il]pentano racémico (1,4 g, 3,25 mmol) se somete a cromatografía con una columna ChiralPak AD para dar el enantiómero 1, Ejemplo 6A (666 mg, 48%) y el enantiómero 2, Ejemplo 6B (686 mg, 49%).

Enantiómero 1, Ejemplo 6A

HPLC: ChiralPak AD (4,6 X 250 mm); IPA al 15%/heptano al 85%; 1 ml/m (caudal);

tr = 5,8 m.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) equivalente al Ejemplo 2.

EM-EV de alta resolución: 455,2231; calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{S}+\text{Na}$: 455,2232.

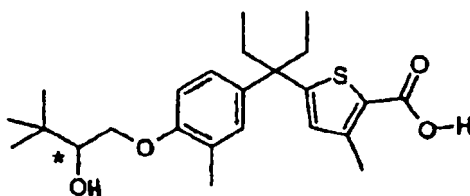
Enantiómero 2, Ejemplo 6B

HPLC: ChiralPak AD (4,6 X 250 mm); IPA al 15%/heptano al 85%; 1 ml/m (caudal); tr = 9,8 m RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) equivalente al Ejemplo 2.

EM-EV de alta resolución: 433,2427; calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{S}+\text{H}$: 433,2413.

Ejemplo 7

Preparación del enantiómero 1 de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-carboxi-4-metiltiofen-2-il]pentano



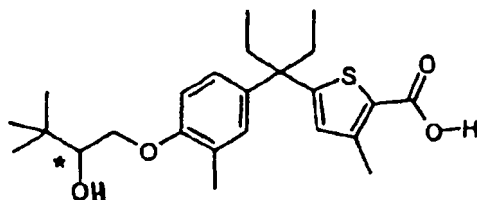
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 3, el enantiómero 1 de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-metoxycarbonil-4-metiltiofen-2-il]pentano (Ejemplo 6A) da el compuesto del título como un sólido blanco espumoso (440 mg, cuant.).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) equivalente al Ejemplo 3.

EM-EV de alta resolución: 441,2073; calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{S}+\text{Na}$: 441,2076.

Ejemplo 8

Preparación del enantiómero 2 de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-carboxi-4-metiltiofen-2-il]pentano



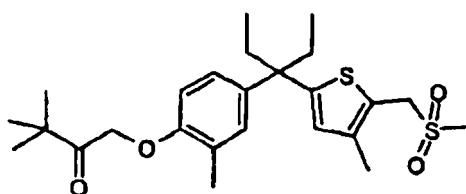
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 3, el enantiómero 2 (Ejemplo 6B) de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-metoxycarbonil-4-metiltiofen-2-il]pentano da el compuesto del título como un sólido blanco espumoso (440 mg, cuant.).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) equivalente al Ejemplo 3.

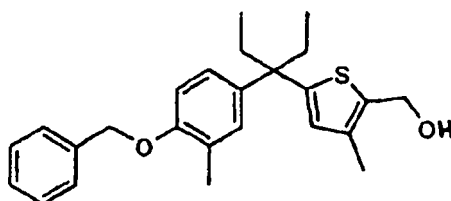
EM-EV de alta resolución: 441,2074; calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{S}+\text{Na}$: 441,2076.

Ejemplo 9

Preparación de 3'-[4-(2-oxo-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-metilsulfonilmetil-4-metiltiofen-2-il]pentano



A. 3'-[4-(Benciloxi)-3-metilfenil]-3'-[4-metil-5-(hidroximetil) tiofen-2-il]pentano



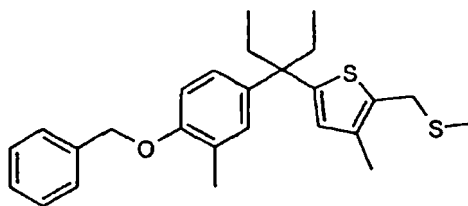
A una mezcla de 3'-[4-(benciloxi)-3-metilfenil]-3'-[5-metoxycarbonil-4-metiltiofen-2-il]pentano (1,55 g, 3,66 mmol) y THF (15 ml) a 0°C se le añade LAH (417 mg, 11 mmol) y se calienta hasta TA. La reacción se calienta hasta 45°C durante la noche y a continuación se enfría hasta 0°C . La mezcla se extingue con Na_2SO_4 saturado, se diluye con Et_2O , se seca con Na_2SO_4 y se filtra. Tras concentrar, se somete el residuo a cromatografía (CHCl_3) para dar el compuesto del título (1,1 g, 76%).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,64 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H), 1,96-2,05 (m, 4H), 2,06 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 5,06 (m, 3H), 6,55 (s, 1 H), 6,89 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,26 (s a, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H).

EM-EV de alta resolución: 377,1950; calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{S}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$: 377,1939.

ES 2 327 629 T3

B. 3'-[4-(Benciloxi)-3-metilfenil]-3'-[4-metil-5-(metilmercaptilmetil)tiofen-2-il]pentano

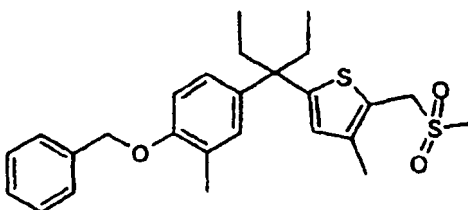


A una mezcla de 3'-[4-(benciloxi)-3-metilfenil]-3'-[4-metil-5-(hidroximetil)tiofen-2-il]pentano (450 mg, 1,1 mmol) y Et₂O (3 ml) a 0°C se le añade PBr₃ (113 µl, 1,2 mmol) y se agita durante 1 h. Se diluye la reacción con Et₂O, se lava con agua (1 X 5 ml), salmuera (1 X 5 ml), se seca con Na₂SO₄ y se concentra. El sólido resultante se disuelve en DMF, se enfría hasta 0°C, se añade NaSMe (330 mg, 4,8 mmol) y se deja calentar hasta TA. Tras agitar durante 2 h, la reacción se concentra y se somete a cromatografía (EtOAc al 5%/hex) para dar el compuesto del título (280 mg, 60%).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,63 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 1,94-2,05 (m, 4H), 1,97 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,90 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,44 (d, J = 6,8 Hz, 2H).

EM-EV de alta resolución: 425,1964; calculado para C₂₆H₃₂OS₂+H: 425,1973.

C. 3'-[4-(Benciloxi)-3-metilfenil]-3'-[4-metil-5-(metilsulfonilmetil)tiofen-2-il]pentano

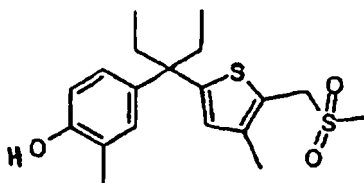


A una mezcla de 3'-[4-(benciloxi)-3-metilfenil]-3'-[4-metil-5-(metilmercaptil-metil)tiofen-2-il]pentano (260 mg, 0,611 mmol) y CHCl₃ (3 ml) a 0°C se le añade m-CPBA al 50% (465 mg, 1,35 mmol) y se agita durante 1,5 h. Se diluye la reacción con CHCl₃, se lava con Na₂CO₃ sat., se seca con Na₂SO₄, se concentra y se somete a cromatografía (CHCl₃ hasta EtOAc al 5%/CHCl₃) para dar el compuesto del título como un sólido blanco espumoso (250 mg, 90%).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,64 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 1,99-2,07 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,91 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,44 (d, J = 7,3 Hz, 2H).

EM-EV de alta resolución: 474,2126; calculado para C₂₆H₃₂O₃S₂+NH₄: 474,2137.

D. 3'-[4-(Hidroxil)-3-metilfenil]-3'-[4-metil-5-(metilsulfonilmetil)tiofen-2-il]pentano



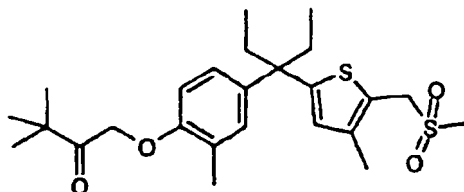
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 1F, 3'-[4-(benciloxi)-3-metilfenil]-3'-[4-metil-5-(metilsulfonilmetil)tiofen-2-il]pentano da el compuesto del título como un sólido blanco espumoso (160 mg, 81%).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,63 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 1,94-2,03 (m, 4H), 2,06 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 6,65 (m, 2H), 6,85 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H).

EM-EV de alta resolución: 384,1648; calculado para C₁₉H₂₆O₃S₂+NH₄: 384,1667.

ES 2 327 629 T3

E. 3'-[4-(2-Oxo-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-metilsulfonilmetil-4-metiltiofen-2-il]pentano



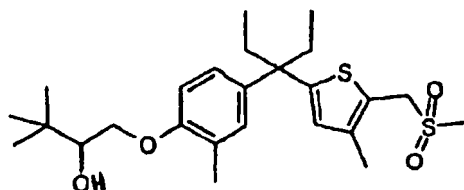
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 1G, 3'-[4-(hidroxi)-3-metilfenil]-3'-[4-metil-5-(metilsulfonilmetil) tiofen-2-il]pentano da el compuesto del título (160 mg, 84%).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,63 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H), 1,16 (s, 9H), 2,00-2,08 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,60 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,97 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H).

EM-EV de alta resolución: 482,2397; calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{S}_2 + \text{NH}_4$: 482,2399.

Ejemplo 10

Preparación de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-metilsulfonil-metil-4-metiltiofen-2-il]pentano



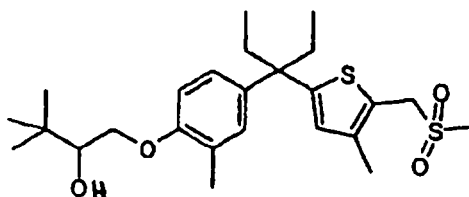
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 2, 3'-[4-(2-oxo-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-metilsulfonil-metil-4-metiltiofen-2-il]pentano da el compuesto del título como un sólido blanco espumoso (440 mg, cuant.).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,62 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H), 0,92 (s, 9H), 1,97-2,08 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 3,76 (dd, $J = 7,3, 9,8$ Hz, 1H), 4,02 (dd, $J = 2,9, 9,8$ Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,78 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,82 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,01 (m, 2H).

EM-EV de alta resolución: 484,2553; calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{S}_2 + \text{NH}_4$: 484,2555.

Ejemplo 11A y 11B

Preparación de enantiómeros de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-metilsulfonilmetil-4-metiltiofen-2-il]pentano



Se somete una mezcla racémica de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-metilsulfonilmetil-4-metiltiofen-2-il]pentano a cromatografía con una columna Chiralcel AD para dar el enantiómero 1, Ejemplo 11A (205 mg, aproximadamente 50%) y el enantiómero 2, Ejemplo 11B (150 mg, 38%).

ES 2 327 629 T3

Enantiómero 1, Ejemplo 11A

HPLC: Chiralcel AD (4,6 X 250 mm); IPA al 40%/hept. al 60%; 1 ml/m (caudal); tr = 9,86 m; 260 nm.

RMN de ^1H equivalente al Ejemplo 10.

EM-EV de alta resolución: 489,2127; calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{S}_2+\text{Na}$: 489,2109.

Enantiómero 2, Ejemplo 11B

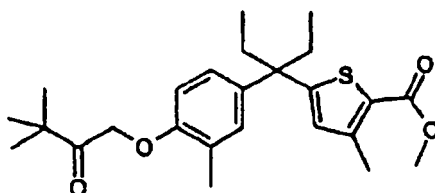
HPLC: Chiralcel AD (4,6 X 250 mm); IPA al 40%/hept. al 60%; 1 ml/m (caudal); tr = 12,64 m; 260 nm.

RMN de ^1H equivalente al Ejemplo 10.

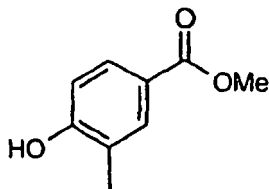
EM-EV de alta resolución: 489,2132; calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{S}_2+\text{Na}$: 489,2109.

Ejemplo 12

Preparación alternativa de 3'-[4-(2-oxo-3,3-dimetilbutoxi-3-metilfenil)-3-metilfenil]-3'-[5-metoxycarbonil-4-metil-tiofen-2-il]pentano (Ejemplo 1)



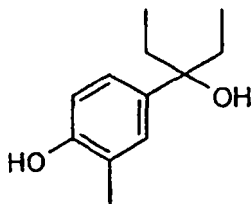
A. Metiléster del ácido 4-hidroxi-3-metilbenzoico



A una mezcla de ácido 3-metil-4-hidroxibenzoico (342 g, 2,24 mol) en MeOH (3,5 l) se le burbujea HCl (g) durante 5 m. La mezcla se agita durante 12 h a TA. La reacción se concentra para dar el compuesto del título (372 g, cuant.).

RMN de ^1H (ppm, CDCl_3): 7,82 (1H, s), 7,78 (1H, dd), 6,80 (1H, d), 3,86 (3H, s), 2,22 (3H, s).

B. 3'-[4-Hidroxi-3-metilfenil]pentan-3-ol]

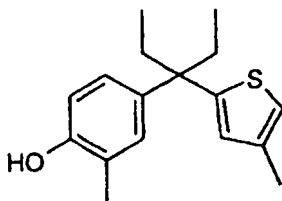


A una mezcla de metiléster del ácido 4-hidroxi-3-metilbenzoico (373 g, 2,24 mol) en THF (6 l) a 0°C se le añade EtMgBr 3,0 M/ Et_2O (2,3 l, 6,93 mol) durante 3 h. La mezcla se calienta hasta 40°C durante 2 h y se enfría hasta 0°C . Se añade lentamente NaHCO_3 saturado hasta que cesa la evolución de gas y se reparte la reacción entre EtOAc/agua.

ES 2 327 629 T3

La fase orgánica se lava con salmuera, agua, se seca con MgSO_4 y se concentra. El residuo se disuelve en CH_2Cl_2 , se seca con Na_2SO_4 y se concentra para dar el compuesto del título (440 g, cuant.). RMN de ^1H (ppm, CDCl_3): 7,06 (1H, s), 7,02 (1H, dd), 6,78 (1H, d), 4,60 (1H, s), 2,24 (3H, s), 1,80 (4H, m), 0,77 (6H, t).

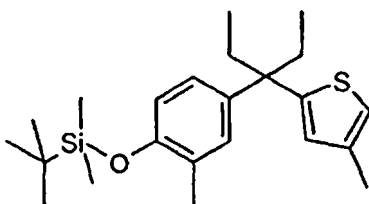
C. 3'-[4-(Hidroxi)-3-metilfenil]-3'-[4-metiltiofen-2-il]pentano



A una mezcla de 3'-[4-hidroxi-3-metilfenil]pentan-3-ol (415 g, 2,13 mol), 3-metiltiofeno (627 g, 6,39 mol) y CH_2Cl_2 (6 l) a -78°C se le añade $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (1,81 kg, 12,8 mol), manteniendo la temperatura por debajo de -75°C . Se calienta la reacción hasta TA durante 3 h y se enfría hasta 0°C . Se añade lentamente NaHCO_3 saturado hasta que cesa la evolución de gas y se reparte la mezcla con agua. La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 , se concentra y se somete a cromatografía (EtOAc/hex) para dar el compuesto del título (425 g, 73%).

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0,63 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 2,01 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 6,67 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,93 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 9,10 (s, 1H). EM-IE de alta resolución: 274,1389; calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{OS}$: 274,1391.

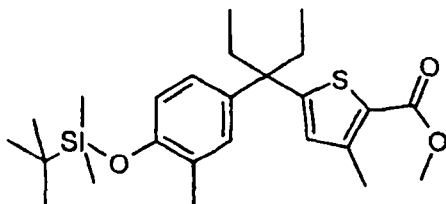
D. 3'-[4-(t-Butildimetilsililo)-3-metilfenil]-3'-[4-metiltiofen-2-il]pentano



A una mezcla de 3'-[4-(hidroxi)-3-metilfenil]-3'-[4-metiltiofen-2-il]pentano (5,00 g, 187,2 mmol) y cloruro de t-butildimetilsililo (2,75 g, 18,2 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se le añade imidazol (1,24 g, 18,2 mmol). La reacción se agita durante 24 h a TA. La mezcla se diluye con Hex (100 ml), se filtra y se concentra. El concentrado se suspende en Hex (100 ml), se filtra y se concentra para dar el compuesto del título como un aceite (6,91 g, 98%).

RMN de ^1H (ppm, CDCl_3): 7,05 (1H, d, 2,0 Hz), 6,97 (1H, d, 9,0 Hz), 6,72 (1H, d, 1,1 Hz), 6,68 (1H, d, 8,3 Hz), 6,62 (1H, d, 1,3 Hz), 2,23 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,10 (4H, m), 1,03 (9H, s), 0,72 (6H, t, 7,3 Hz), 0,23 (6H, s).

E. 3'-[4-(t-Butildimetilsililo)-3-metilfenil]-3'-[5-metoxycarbonil-4-metiltiofen-2-il]pentano



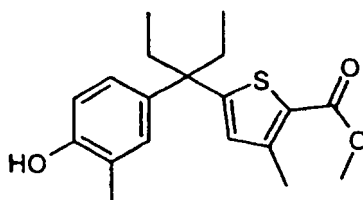
A una mezcla de 3'-[4-(t-butildimetilsililo)-3-metilfenil]-3'-[4-metiltiofen-2-il]pentano (6,75 g, 17,4 mmol) y THF (100 ml) a -78°C se le añade n-BuLi 2,5 M/hex (7,64 ml, 19,1 mmol). La mezcla se agita durante 25 m y se calienta hasta 0°C durante 15 m. La reacción se enfría hasta -78°C , se añade cloroformato de metilo (1,48 ml, 19,1

ES 2 327 629 T3

mmol) y se calienta hasta TA durante la noche. Se añade agua a la reacción (25 ml). La mezcla se concentra y se reparte con CH₂Cl₂/agua. La fase orgánica se concentra para dar el compuesto del título (7,8 g, cuant.).

RMN de ¹H (ppm, CDCl₃): 6,99 (1H, d, 2,0 Hz), 6,94 (1H, dd, 2,3, 8,5 Hz), 6,67 (1H, d, 8,5 Hz), 6,62 (1H, s), 3,77 (3H, s), 2,49 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,09 (4H, m), 1,01 (9H, s), 0,70 (6H, t, 7,3 Hz), 0,22 (6H, s).

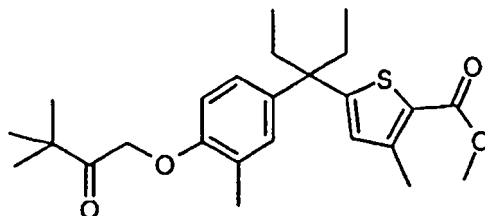
F. 3'-[4-Hidroxi-3-metilfenil]-3'-[5-metoxycarbonil-4-metiltiofen-2-il]pentano



A una mezcla de 3'-[4-(t-butildimetilsililo)-3-metilfenil]-3'-[5-metoxycarbonil-4-metiltiofen-2-il]pentano (130 g, 292 mmol) y THF (1 l) a 0°C se le añade TBAF 1,0 M/THF (292 ml, 292 mmol) durante 20 m. Se calienta la reacción hasta TA y se agita durante 1 d. La mezcla se concentra y se reparte con CH₂Cl₂/agua. La fase orgánica se concentra y se somete a cromatografía (EtOAc/hex) para dar el compuesto del título (40,2 g, 41%).

RMN de ¹H (ppm, CDCl₃): 6,97 (1H, s), 6,95 (1H, d, 7,5 Hz), 6,69 (1H, d, 8,2 Hz), 6,61 (1H, s), 4,95 (1H, s a), 3,80 (3H, s), 2,47 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,08 (4H, m), 0,91 (3H, s), 0,70 (6H, t, 7,3 Hz).

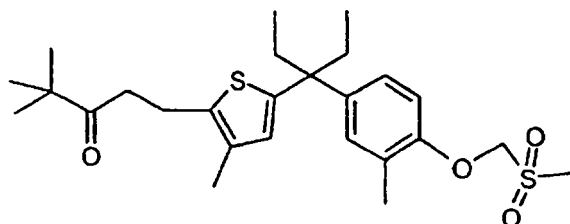
G. 3'-[4-(2-Oxo-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-metoxycarbonil-4-metiltiofen-2-il]pentano



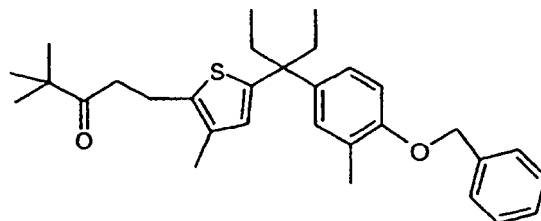
A una mezcla de 3'-[4-hidroxi-3-metilfenil]-3'-[5-metoxycarbonil-4-metiltiofen-2-il]pentano (14,5 g, 43,6 mmol), acetona (200 ml) y K₂CO₃ (12,1 g, 87,2 mmol) se le añade 3,3-dimetil-1-cloro-2-butanona (5,73 ml, 43,6 mmol). La mezcla se agita durante la noche, se somete a reflujo durante 9 h y se enfría hasta TA durante la noche. La reacción se filtra y se concentra para dar el compuesto del título (18,8 g, cuant.). RMN de ¹H (ppm, CDCl₃): 6,99 (2H, m), 6,60 (1H, s), 6,51 (1H, d, 8,5 Hz), 4,84 (2H, s), 3,79 (3H, s), 2,47 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,08 (4H, m), 1,25 (9H, s), 0,70 (6H, t, 7 Hz).

Ejemplo 13

Preparación de 3'-[5-(3-oxo-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(metilsulfonilmetilo)-3-metilfenil]pentano



H. 3'-[5-(3-Oxo-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-benciloxi-3-metilfenil]pentano

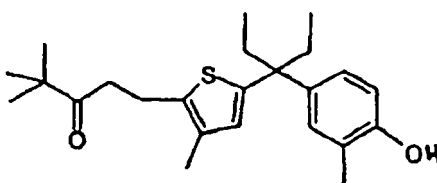


A una mezcla de 3'-[4-(benciloxi)-3-metilfenil]-3'-[4-metil-5-(hidroximetil) tiofen-2-il]pentano (900 mg, 2,3 mmol) y Et₂O (7 ml) a 0°C se le añade PBr₃ (240 ul, 2,5 mmol) y se agita durante 1,5 h. Se diluye la reacción con Et₂O, se lava con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se seca con Na₂SO₄ y se concentra. El residuo resultante se disuelve en THF (4 ml) y se enfría hasta -78°C para dar la disolución de bromuro/THF. Se carga un matraz separado con LiHMDS 1M (4,6 ml, 4,6 mmol), se enfría hasta -78 C y se añade pinacolona (570 ul, 4,6 mmol). La reacción se agita durante 1,5 h, se calienta hasta -50°C y se transfiere (por medio de una jeringa) a la disolución de bromuro/THF a -78°C. Se calienta la reacción hasta TA con un baño de agua fría. Tras agitar durante 15 m, se diluye la reacción con Et₂O y se lava con HCl 1N. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ y se somete a cromatografía (CHCl₃ al 30%/hex hasta CHCl₃ al 80%/hex) para dar el compuesto del título (900 mg, 82%).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,62 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 1,00 (s, 9H), 1,93-2,04 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,71 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,34 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 2H).

EM-EV de alta resolución: 477,2830; calculado para C₃₁H₄₀O₂S+H: 477,2827.

I. 3'-[5-(3-Oxo-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-hidroxi-3-metilfenil]pentano

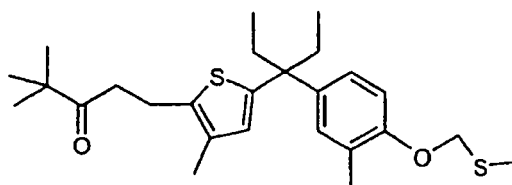


Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 1F, 3'-[5-(3-oxo-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-benciloxi-3-metilfenil]pentano da el compuesto del título (600 mg, 97%).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,59 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 0,99 (s, 9H), 1,91-1,98 (m, 4H), 2,03 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,71 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 9,04 (s, 1H).

EM-EV de alta resolución: 409,2167; calculado para C₂₄H₃₄O₂S+Na: 409,2177.

J. 3'-[5-(3-Oxo-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(metilmercaptilmetiloxi)-3-metilfenil]pentano



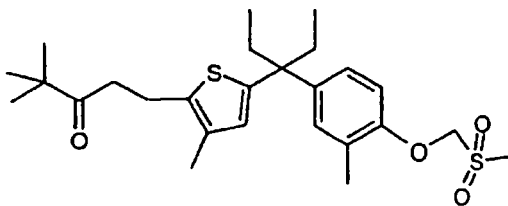
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 1D, 3'-[5-(3-oxo-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-hidroxi-3-metilfenil]pentano y cloruro de metilmercaptilmetilo dan el compuesto del título (440 mg, 73%).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,61 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 0,98 (s, 9H), 1,93-2,01 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,71 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,98 (m, 2H).

EM-EV de alta resolución: 469,2230; calculado para C₂₆H₃₈O₂S₂+Na: 469,2211.

ES 2 327 629 T3

K. 3'-[5-(3-Oxo-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(metilsulfonilmetiloxi)-3-metilfenil]pentano



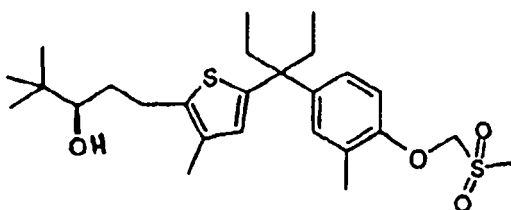
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 9C, 3'-[5-(3-oxo-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(metilmercaptilmetiloxi)-3-metilfenil]pentano da el compuesto del título (140 mg, 33%).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,61 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H), 0,99 (s, 9H), 1,95-2,02 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,71 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 5,24 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 7,01 (m, 3H).

EM-EV de alta resolución: 501,2129; calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{S}_2+\text{Na}$: 501,2109.

Ejemplo 14

Preparación de 3'-[5-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(metilsulfonilmetiloxi)-3-metilfenil]pentano



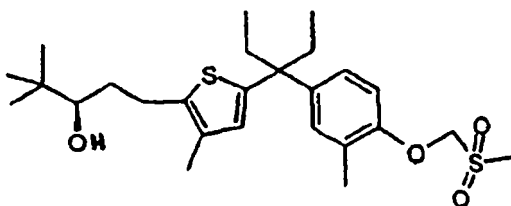
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 2, 3'-[5-(3-oxo-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(metilsulfonilmetiloxi)-3-metilfenil]pentano da el compuesto del título (100 mg, cuant.).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,62 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H), 0,77 (s, 9H), 1,11-1,38 (m, 1H), 1,56-1,63 (m, 1H), 1,94-2,01 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,52-2,60 (m, 1H), 2,77-2,83 (m, 1H), 2,94-2,97 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 4,38 (d, $J = 5,9$, 1H), 5,25 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 7,01 (m, 3H).

EM-EV de alta resolución: 503,2268; calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{S}_2+\text{Na}$: 503,2266.

Ejemplo 15A y 15B

Preparación de enantiómeros de 3'-[5-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(metilsulfonilmetiloxi)-3-metilfenil]pentano



Se somete una mezcla de 3'-[5-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(metilsulfonilmetiloxi)-3-metilfenil]pentano racémico a cromatografía con una columna Chiralcel OD para dar el enantiómero 1.

Ejemplo 3A (54 mg, 43%) y enantiómero 2, Ejemplo 3B (55 mg, 44%).

ES 2 327 629 T3

Enantiómero 1, Ejemplo 3A

HPLC: Chiralcel OD (4,6 X 250 mm); IPA al 40%/heptano al 60%; 1 ml/m (caudal); tr = 8,9 m; 225 nm.

RMN de ^1H equivalente al Ejemplo Yee-2.

EM-EV de alta resolución: 503,2269; calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{S}_2+\text{Na}$: 503,2266.

Enantiómero 2, Ejemplo 3B

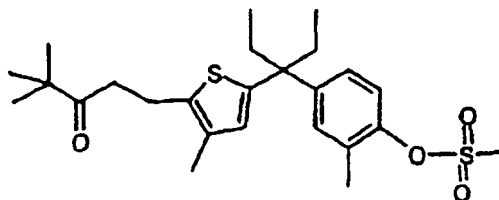
HPLC: Chiralcel OD (4,6 X 250 mm); IPA al 40%/heptano al 60%; 1 ml/m (caudal); tr = 11,3 m; 225 nm.

RMN de ^1H equivalente al Ejemplo 2.

EM-EV de alta resolución: 503,2280; calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{S}_2+\text{Na}$: 503,2266.

Ejemplo 17

Preparación de 3'-[5-(3-oxo-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(metilsulfonilo)-3-metilfenil]pentano



Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 1D, 3'-[5-(3-oxo-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(hidroxi)-3-metilfenil]pentano da el compuesto del título (425 mg, 65%).

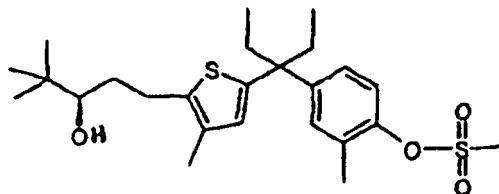
TLC: CHCl_3 ; Fr = 0,4.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0,62 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 0,98 (s, 9H), 1,93-2,15 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 6,57 (s, 1H), 7,11 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,19 (m, 2H).

EM-EV de alta resolución: 487,1940; calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{S}_2+\text{Na}$: 487,1940.

Ejemplo 18

Preparación de 3'-[5-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(metilsulfonilo)-3-metilfenil]pentano



Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 2, 3'-[5-(3-oxo-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(metilsulfonilo)-3-metilfenil]pentano da el compuesto del título (300 mg, 96%).

TLC: EtOAc al 5%/ CHCl_3 ; Fr = 0,35.

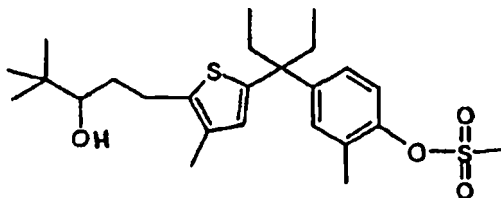
RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0,62 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 0,77 (s, 9H), 1,35 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,95-2,12 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 4,37 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 2,2, 8,8 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H).

EM-EV de alta resolución: 484,2539; calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{S}_2+\text{NH}_4$: 484,2555.

ES 2 327 629 T3

Ejemplo 19A y 19B

Preparación de enantiómeros de 3'-[5-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(metilsulfonilo)-3-metilfenil]pentano



Se somete una mezcla de 3'-[5-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(metilsulfonilo)-3-metilfenil]pentano racémico a cromatografía con una columna Chiralcel AD para dar el enantiómero 1, Ejemplo 19A (108 mg, 43%) y el enantiómero 2, Ejemplo 19B (109 mg, 44%).

Enantiómero 1, Ejemplo 19A

HPLC: Chiralcel AD (4,6 X 250 mm); IPA al 10%/heptano; 1 ml/m (caudal); tr = 6,85 m; 250 nm.

RMN de ^1H equivalente al Ejemplo 18.

EM-EV de alta resolución: 489,2106; calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{S}_2+\text{Na}$: 489,2109.

Enantiómero 2, Ejemplo 19B

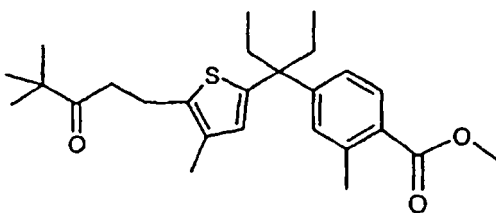
HPLC: Chiralcel AD (4,6 X 250 mm); IPA al 10%/heptano; 1 ml/m (caudal); tr = 8,00 m; 250 nm.

RMN de ^1H equivalente al Ejemplo 18.

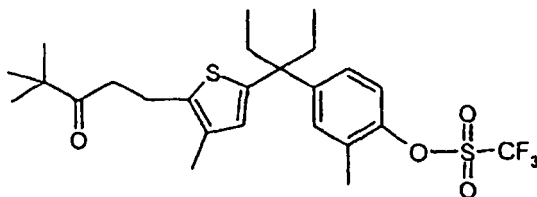
EM-EV de alta resolución: 489,2112; calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{S}_2+\text{Na}$: 489,2109.

Ejemplo 20

Preparación de 3'-[5-(3-oxo-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-metoxycarbonil-3-metilfenil]pentano



A. 3'-[5-(3-Oxo-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(trifluorometilsulfonilo)-3-metilfenil]pentano



A una mezcla de 3'-[5-(3-oxo-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-hidroxi-3-metilfenil]pentano (2,7 g, 7,0 mmol) y piridina (8 ml) a 0°C se le añade TF_2O (1,3 ml, 7,7 mmol). Se calienta la reacción hasta TA y se agita durante la noche. Se diluye la reacción con Et_2O , se lava con HCl 1N y salmuera, se seca con Na_2SO_4 , y se concentra. El residuo se somete a cromatografía (30/hex) para dar el compuesto del título (2,9 g, 80%).

ES 2 327 629 T3

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,61 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H), 0,97 (s, 9H), 1,95-2,11 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 7,19 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

EM-EV de alta resolución: 519,1838; calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}_2+\text{H}$: 519,1851.

B. 3'-[5-(3-Oxo-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-metoxycarbonil-3-metilfenil]pentano

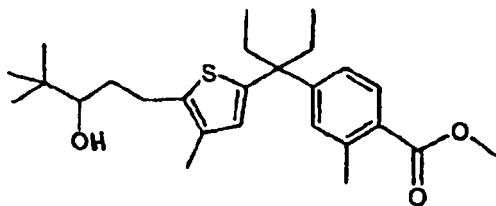
Se calienta una mezcla de 3'-[5-(3-oxo-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(trifluorometilsulfonilo)-3-metilfenil]pentano (2,65 g, 5,1 mmol), DPPF (554 mg, 1,0 mmol), Pd (OAc) $_2$ (120 mg, 0,51 mmol), DMF (10 ml), MeOH (2,1 ml) y Et $_3$ N (2,1 ml, 15,3 mmol) en un autoclave a 110°C bajo presión de CO (68 atmósferas (1000 psi)). Tras 48 h, la reacción se enfría hasta TA y se diluye con Et $_2$ O. La mezcla se lava con HCl 5N, agua, y se seca con Na $_2$ SO $_4$ y se concentra. El residuo se somete a cromatografía (EtOAc al 10%/hex) para dar el compuesto del título (1,86 g, 85%).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,61 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H), 0,98 (s, 9H), 1,96-2,12 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,71 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,56 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,71 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H).

EM-EV de alta resolución: 446,2741; calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{S}+\text{NH}_4$: 446,2729.

Ejemplo 21

Preparación de 3'-[5-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-metoxycarbonil-3-metilfenil]pentano



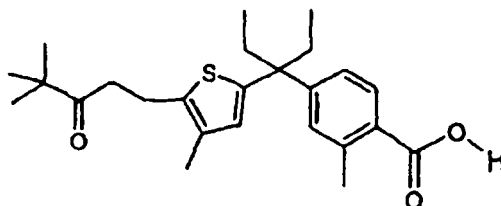
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 2, 3'-[5-(3-oxo-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-metoxycarbonil-3-metilfenil]pentano da el compuesto del título (785 mg, 98%).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,63 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H), 0,77 (s, 9H), 1,35 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,98-2,13 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,37 (br s, d, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,72 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H).

EM-EV de alta resolución: 431,2630; calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{S}+\text{H}$: 431,2620.

Ejemplo 22

Preparación de 3'-[5-(3-oxo-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-carboxil-3-metilfenil]pentano



Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 3, 3'-[5-(3-oxo-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-metoxycarbonil-3-metilfenil]pentano da el compuesto del título (800 mg, 92%).

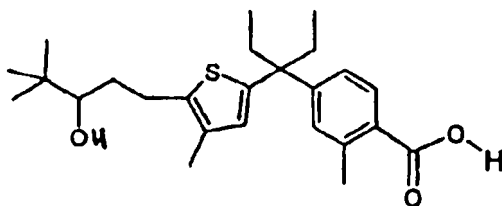
ES 2 327 629 T3

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,62 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H), 0,98 (s, 9H), 1,96-2,11 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,71 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,71 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 12,64 (s, 1H).

EM-EV de alta resolución: 415,2297; calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{S}+\text{H}$: 415,2307.

Ejemplo 23

Preparación de 3'-[5-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-carboxil-3-metilfenil]pentano



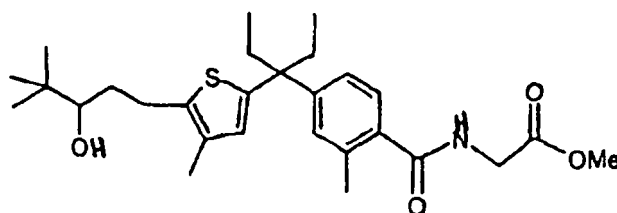
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 3, 3'-[5-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-metoxicarbonil-3-metilfenil]pentano da el compuesto del título (700 mg, 99%).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,62 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H), 0,77 (s, 9H), 1,36 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,96-2,11 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 4,37 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,73 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 12,65 (s, 1H).

EM-EV de alta resolución: 439,2322; calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{S}+\text{Na}$: 439,2283.

Ejemplo 24

Preparación de 3'-[5-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(metoxicarbonilmetilaminocarbonil)-3-metilfenil]pentano



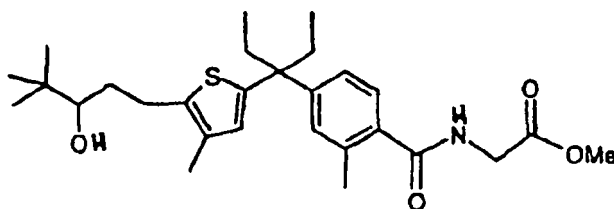
A una mezcla de DMAP (256 mg, 2,1 mmol), clorhidrato de glicinato de metilo (123 mg, 1,01 mmol), EDCI (193 mg, 1,01 mmol) y CH_2Cl_2 (4 ml) se le añade 3'-[5-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-carboxil-3-metilfenil]pentano (350 mg, 0,84 mmol). Se añade CH_2Cl_2 (2 ml) y DMF (1 ml) a la reacción. La mezcla se agita durante 16 h y se concentra. El residuo se diluye con Et_2O , HCl 1N (3X), salmuera y se seca con Na_2SO_4 . Se concentra la disolución orgánica y se somete a cromatografía (EtOAc al 20%/ CHCl_3 hasta EtOAc al 50%/ CHCl_3) para dar el compuesto del título (320 mg, 78%).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,64 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H), 0,77 (s, 9H), 1,35 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,98-2,12 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,53-2,61 (m, 1H), 2,77-2,84 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,94 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,39 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,26 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,62 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H).

EM-EV: 488,2 (M+H).

Ejemplo 25A y 25B

Preparación de enantiómeros de 3'-[5-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(metoxicarbonilmetilaminocarbonil)-3-metilfenil]pentano



Se somete una mezcla racémica de 3'-[5-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(metoxicarbonilmetilaminocarbonil)-3-metilfenil]pentano a cromatografía con una columna Chiralcel AD para dar el enantiómero 1, Ejemplo 25A (110 mg, 37%) y el enantiómero 2, Ejemplo 25B (102 mg, 34%).

Enantiómero 1, Ejemplo 25A

HPLC: Chiralcel AD (4,6 X 250 mm); IPA al 10%/heptano; 1 ml/m (caudal); tr = 16,90 m; 240 nm.

RMN de ^1H equivalente al Ejemplo 24.

EM-EV de alta resolución: 488,2812; calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{S}+\text{H}$: 488,2835.

Enantiómero 2, Ejemplo 25B

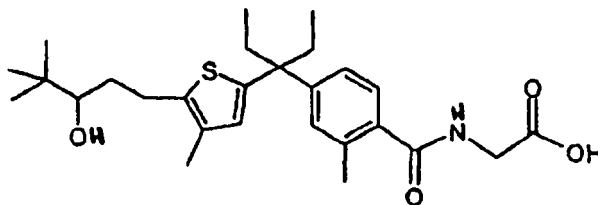
HPLC: Chiralcel AD (4,6 X 250 mm); IPA al 10%/heptano; 1 ml/m (caudal); tr = 20,00 m; 240 nm.

RMN de ^1H equivalente al Ejemplo 24.

EM-EV de alta resolución: 488,2831; calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{S}+\text{H}$: 488,2835.

Ejemplo 26

Preparación del isómero 1 de 3'-[5-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil) 4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(carboxilmetilaminocarbonil)-3-metilfenil]pentano



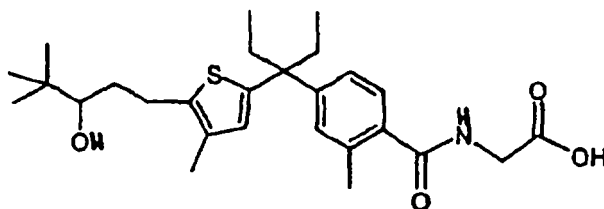
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 3 pero llevando a cabo la reacción a 50°C, el isómero 1 de 3'-[5-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(metoxicarbonilmetilaminocarbonil)-3-metilfenil]pentano (Ejemplo 13A) da el compuesto del título (95 mg, 98%).

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0,64 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 0,77 (s, 9H), 1,34 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,97-2,12 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,57 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,84 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,38 (s a, 1H), 6,56 (s, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,48 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 12,47 (s a, 1H).

EM-EV de alta resolución: 474,2689; calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{S}+\text{H}$: 474,2678.

Ejemplo 27

Preparación del isómero 2 de 3'-[5-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil) 4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(carboximetilaminocarbonil)-3-metilfenil]pentano



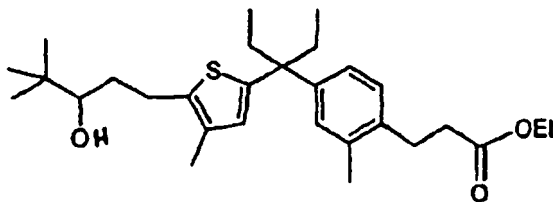
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 3 excepto por el uso de LiOH a 60°C, el isómero 2 de 3'-[5-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(metoxycarbonilmetilaminocarbonil)-3-metilfenil]pentano da el compuesto del título (79 mg, 94%).

RMN de ¹H equivalente al Ejemplo 26.

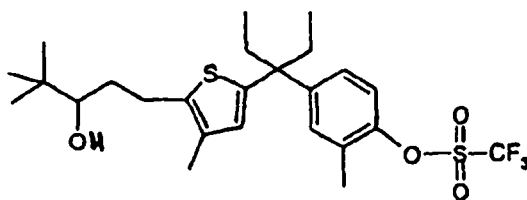
EM-EV de alta resolución: 474,2672; calculado para C₂₇H₃₉NO₄S+H: 474,2678.

Ejemplo 28

Preparación de 3'-[5-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(etoxycarboniletil)-3-metilfenil]pentano



3'-[5-(3-Hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3-metilfenil]pentano



Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 8A, el isómero 1 de 3'-[5-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-hidroxi-3-metilfenil]pentano da el compuesto del título (1,1 g, 64%).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,63 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 0,77 (s, 9H), 1,35 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,97-2,12 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 4,38 (s a, 1H), 6,59 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

EM-IE de alta resolución: 520,1927; calculado para C₂₅H₃₅F₃O₄S₂: 520,1929,

A. 3'-[5-(3-Hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(etoxycarboniletil)-3-metilfenil]pentano

A una mezcla de 3'-[5-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3-metilfenil]pentano (1,08 g, 2,07 mmol), Pd(Dppf)₂Cl₂ (170 mg, 0,207 mmol), LiCl (350 mg, 8,3 mmol) y THF (1 ml) a 0°C se le añade 0,5 M de bromuro de 2-(etoxycarbonil)etilcinc/THF (12,4 ml, 6,21 mmol). La reacción se calienta hasta 60°C durante 1 h y se concentra (hasta un volumen de aproximadamente 8 ml) con una corriente de nitrógeno. La reacción se calienta bajo nitrógeno durante otras 15 h. Tras enfriar, se diluye la reacción con Et₂O, se extingue con HCl 2,5N, se lava con agua, se seca con Na₂SO₄ y se concentra. El residuo se somete a cromatografía (CHCl₃ al 100%) para dar el compuesto del título (550 mg, 56%).

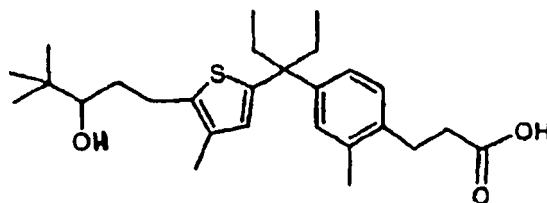
ES 2 327 629 T3

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,61 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H), 0,77 (s, 9H), 1,14 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,33 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,93-2,19 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,51-2,59 (m, 3H), 2,75-2,83 (m, 3H), 2,95 (m, 1H), 4,02 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,38 (s a, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,98 (m, 3H).

EM-EV de alta resolución: 495,2926; calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{S}+\text{Na}$: 495,2909.

Ejemplo 29

Preparación de 3'-[5-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(2-carboxietil)-metilfenil]pentano



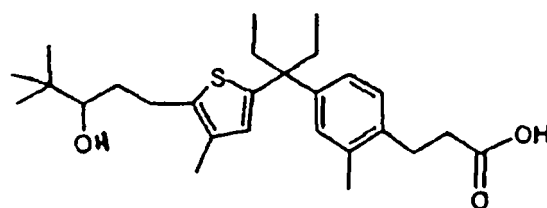
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 3 pero llevando a cabo la reacción a TA durante 45 m, 3'-[5-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(2-etoxicarbonietil)-3-metilfenil]pentano da el compuesto del título (450 mg, 95%).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,62 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H), 0,77 (s, 9H), 1,34 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,97-2,19 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,45 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,74 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 4,38 (s a, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,99 (m, 3H), 12,09 (s a, 1H).

EM-EV: 445,3 (M+H).

Ejemplo 30A y 30B

Preparación de enantiómeros de 3'-[5-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(2-carboxietil)-3-metilfenil]pentano



Una mezcla racémica de 3'-[5-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(2-carboxietil)-3-metilfenil]pentano se somete a cromatografía con una columna Chiralcel AD para dar el enantiómero 1, Ejemplo 30A (108 mg, 43%) y el enantiómero 2, Ejemplo 30B (109 mg, 44%).

Enantiómero 1, Ejemplo 30A

HPLC: Chiralcel AD (4,6 X 250 mm); TFA al 0,1% en EtOH al 5%/hept; 1 ml/m (caudal); $t_r = 8,20$ m; 210 nm.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,62 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H), 0,77 (s, 9H), 1,35 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,97-2,10 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,47 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,77 (m, 3 H), 2,95 (m, 1H), 4,37 (d, $J=6,2$ Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 7,02 (m, 3H), 12,12 (s a, 1H).

EM-EV de alta resolución: 462,3054; calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{NO}_3\text{S}+\text{NH}_4$: 462,3042.

ES 2 327 629 T3

Enantiómero 2, Ejemplo 30B

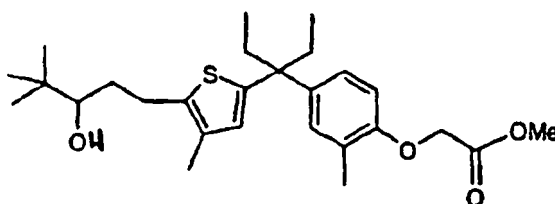
HPLC: Chiralcel AD (4,6 X 250 mm); TFA al 0,1% en EtOH al 5%/hept; 1 ml/m (caudal); tr = 10,09 m; 210 nm.

RMN de ^1H equivalente al Ejemplo 29.

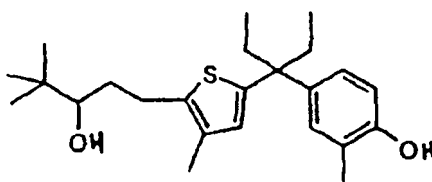
EM-EV de alta resolución: 462,3057; calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{NO}_3\text{S}+\text{NH}_4$: 462,3042.

Ejemplo 31

Preparación de 3'-[5-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(metoxicarbonilmetoxi)-3-metilfenil]pentano



A. 3'-[5-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-hidroxi-3-metilfenil]pentano

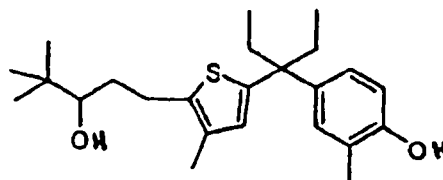


Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 2, 3'-[5-(3-oxo-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-hidroxi-3-metilfenil]pentano da el compuesto del título (4,6 g, 98%).

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0,61 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H), 0,78 (s, 9H), 1,35 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,87-2,11 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,96 (dd, $J = 6,2, 9,1$ Hz, 1H), 4,36 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,65 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 2,2, 8,4$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 9,03 (s, 1H).

EM-EV de alta resolución: 389,2502; calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{S}+\text{H}$: 389,2514.

B. 3'-[5-(3-Hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(metoxicarbonilmetoxi)-3-metilfenil]pentano



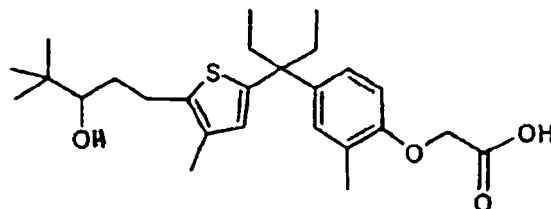
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 1D, se hace reaccionar 3'-[5-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-hidroxi-3-metilfenil]pentano con NaH y cloroacetato de metilo para dar el compuesto del título (1,85 g, 92%).

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0,62 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H), 0,78 (s, 9H), 1,35 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,92-2,02 (m, 4H); 2,04 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 4,38 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,69 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,98 (m, 2H).

EM-EV de alta resolución: 461,2738; calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{S}+\text{H}$: 461,2726.

Ejemplo 32

Preparación de 3'-[5-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(carboxilmetoxi)-3-metilfenil]pentano



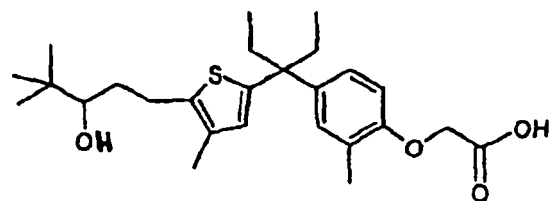
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 3, 3'-[5-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(metoxycarbonilmetoxi)-3-metilfenil]pentano da el compuesto del título (1,4 g, 80%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,62 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 0,78 (s, 9H), 1,59 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,90-2,07 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 4,37 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,68 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,00 (m, 2H), 12,92 (s a, 1H).

EM-EV de alta resolución: 469,2392; calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{S}+\text{Na}$: 469,2389.

Ejemplo 33A y 33B

Preparación de enantiómeros de 3'-[5-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(carboxilmetoxi)-3-metilfenil]pentano



Una mezcla racémica de 3'-[5-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(carboxilmetoxi)-3-metilfenil]pentano se somete a cromatografía con una columna Chiralcel OJ para dar el enantiómero 1, Ejemplo 33A (600 mg, 46%) y el enantiómero 2, Ejemplo 33B (600 mg, 46%).

Enantiómero 1, Ejemplo 33A

HPLC: Chiralcel OJ (4,6 X 250 mm); TFA al 0,1% en (MeOH al 2% y EtOH al 5% en hept); 0,6 ml/m (caudal); tr = 7,10 m; 240 nm.

RMN de ^1H equivalente al Ejemplo 32.

EM-EV de alta resolución: 469,2393; calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{S}+\text{Na}$: 469,2389.

Enantiómero 2, Ejemplo 33B

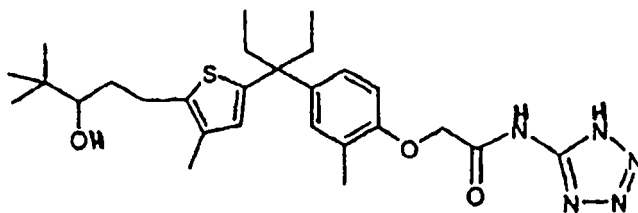
HPLC: Chiralcel OJ (4,6 X 250 mm); TFA al 0,1% en (MeOH al 2% y EtOH al 5% en hept); 0,6 ml/m (caudal); tr = 10,50 m; 240 nm.

RMN de ^1H equivalente al Ejemplo 32.

EM-EV de alta resolución: 469,2385; calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{S}+\text{Na}$: 469,2389.

Ejemplo 34

Preparación del isómero 1 de 3'-[5-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(tetrazol-5-il-aminocarbo-



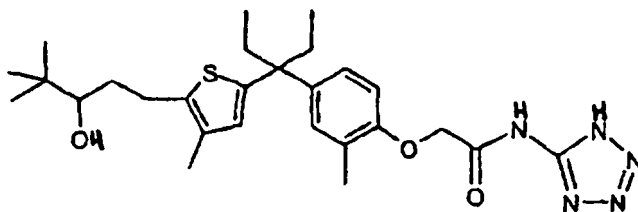
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 24 y cristalización desde Et₂O/hex, el enantiómero 1 de 3'-[5-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(carboxilmetoxi)-3-metilfenil]pentano (Ejemplo 33A) y 5-amino-

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,62 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 0,77 (s, 9H), 1,33 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,92-2,00 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 4,38 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,99 (m, 2H), 12,21 (s a, 1H), 15,97 (s a, 1H).

EM-EV de alta resolución: 536,2677; calculado para C₂₇H₃₉O₃N₅S+Na: 536,2671.

Ejemplo 35

Preparación del isómero 2 de 3'-[5-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(tetrazol-5-il-aminocarbor-



Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 24 con cristalización desde Et₂O/hex, el enantiómero 2 de 3'-[5-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metiltiofen-2-il]-3'-[4-(carboxilmetoxi)-3-metilfenil]pentano (Ejemplo 33B) y 5-aminotetrazol dan el compuesto del título como un sólido blanco (70 mg, 32%).

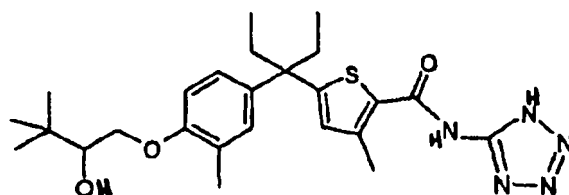
RMN de ¹H equivalente al Ejemplo 34.

EM-EV de alta resolución: 536,2690; calculado para C₂₇H₃₉O₃N₅S+Na: 536,2671.

Añadir la preparación de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-(tetrazol-5-il-aminocarbonil)-4-metiltiofen-2-il]pentano racémico.

Ejemplo 36

Preparación del isómero 1 de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-(tetrazol-5-il-aminocarbonil)-4-metiltiofen-2-il]pentano



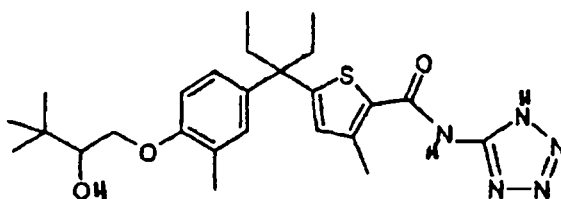
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 24 y cristalización desde CH₂Cl₂, el enantiómero 1 de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-carboxil-4-metiltiofen-2-il]pentano (Ejemplo 7) y 5-aminotetrazol dan el compuesto del título como un sólido blanco (335 mg, 77%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0,67 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H), 0,93 (s, 9H), 2,00-2,15 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,77 (dd, $J = 7,3, 9,9$ Hz, 1H), 4,04 (dd, $J = 2,9, 10,2$ Hz, 1H), 4,80 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 6,87 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 11,80 (s, 1H), 15,92 (s a, 1H).

5 EM-EV de alta resolución: 486,2556; calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{N}_5\text{S}+\text{H}$: 486,2539.

Ejemplo 37

10 *Preparación del isómero 2 de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-(tetrazol-5-il-aminocarbonil)-4-metiltiofen-2-il]pentano*



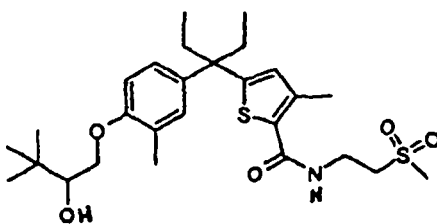
25 Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 24 y cristalización desde CH_2Cl_2 , el enantiómero 2 de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-carboxil-4-metiltiofen-2-il]pentano (Ejemplo 8) y 5-aminotetrazol dan el compuesto del título como un sólido blanco (335 mg, 77%).

30 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0,67 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H), 0,93 (s, 9H), 2,00-2,15 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,77 (dd, $J = 7,3, 9,9$ Hz, 1H), 4,04 (dd, $J = 2,9, 10,2$ Hz, 1H), 4,80 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 6,87 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 11,80 (s, 1H), 15,92 (s a, 1H).

35 EM-EV de alta resolución: 486,2545; calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{N}_5\text{S}+\text{H}$: 486,2539.

Ejemplo 38

40 *Preparación de (2-metilsulfonyl-etil) amida del ácido 5-[1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metilfenil]propil]-3-metil-tiofen-2-carboxílico*

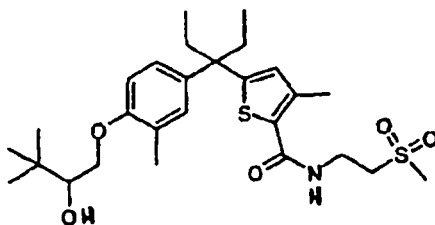


55 A una mezcla de ácido 5-[1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butiloxi)3-metil-fenil]-propil]-3-metil-tiofen-2-carboxílico (0,6344 g, 1,52 mmol) y CH_2Cl_2 (10 ml) se le añade Et_3N (0,85 ml, 6,07 mmol), seguido por sal clorhidrato de 2-aminoetilmetilsulfona (0,2416 g, 1,52 mmol), EDCI (0,320 g, 1,67 mmol) y HOBT (0,226 g, 1,67 mmol). Se agita la disolución resultante a TA durante la noche, se diluye con CH_2Cl_2 (30 ml), se lava con HCl 1,0 M (3 x 20 ml), salmuera (20 ml), se seca sobre MgSO_4 y se concentra. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía (EtOAc al 50%/Hex) para dar el compuesto del título (0,4042 g, 0,77 mmol, 51%). RMN de ^1H (ppm, CDCl_3), d 0,71 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H), 1,03 (s, 9H), 2,09 (q, $J = 7,3$ Hz, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,42 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,32 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,71 (dt, $J = 8,9, 2,9$ Hz, 1H), 3,84-3,94 (m, 3H), 4,10 (dd, $J = 9,3, 2,5$ Hz, 1H), 6,44 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H). CL/EM (m/z): calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{NO}_5\text{S}_2$

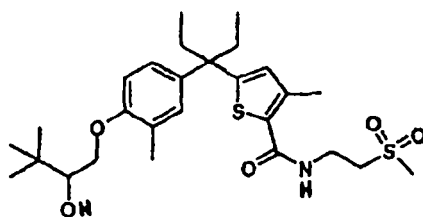
($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 524,8; hallado: 524,2.

Ejemplo 39 y Ejemplo 40

Preparación de enantiómeros de (2-metilsulfonyl-etil) amida del ácido 5-[1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metilfenil]propil]-3-metiltiofen-2-carboxílico



Enantiómero 1



Enantiómero 2

Una mezcla racémica de (2-metilsulfonyl-etil)amida del ácido 5-[1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metilfenil]propil]-3-metiltiofen-2-carboxílico (247mg) se somete a cromatografía (columna CHIRALPAK AD, i-PrOH al 40%/Hept) para dar el enantiómero 1, Ejemplo 39 (100 mg, 40%) y el enantiómero 2, Ejemplo 40 (80 mg, 32%).

Ejemplo 39, Enantiómero 1

tr = 6,0 m.

RMN y CL/EM: Idénticos al material racémico, Ejemplo 38.

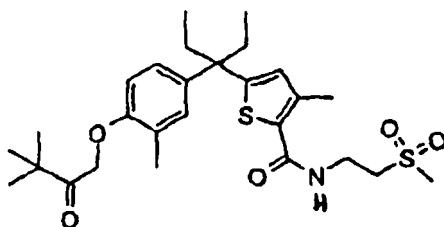
Ejemplo 40, Enantiómero 2

tr = 10,2 m.

RMN y CL/EM: Idénticos al material racémico, Ejemplo 38.

Ejemplo 41

Preparación de [2-metansulfonyl-etil]-amida del ácido 5-[1-[4-(3,3-Dimetil-2-oxo-butoxi)3-metil-fenil]-1-etil-propil]-3-metil-tiofen-2-carbólico



A una disolución de (2-metilsulfonyl-etil)amida del ácido 5-[1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metilfenil]propil]-3-metiltiofen-2-carboxílico, Ejemplo 38 (0,1096 g, 0,21 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añade NMO (37 mg, 0,31 mmol) y TPAP (3,7 mg, 0,01 mmol). Se agita la disolución resultante a TA durante 5 m, a continuación se filtra a través de una columna de gel de sílice y se lava con una cantidad en exceso de EtOAc. La concentración del disolvente dio como resultado el compuesto del título (62 mg, 0,12 mmol, 57%).

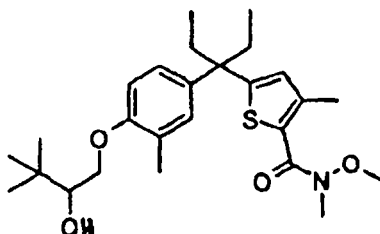
ES 2 327 629 T3

RMN de ^1H (EDCl_3), δ 0,70 (t, $J = 8,0$ Hz, 6H), 1,27 (s, 9H), 1,99 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 3,24 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,82 (m, 2H), 6,36 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,85-6,95 (m, 2H).

CL/EM (m/z): 522,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 42

Preparación de metoxi-metil-amida del ácido 5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butioxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico



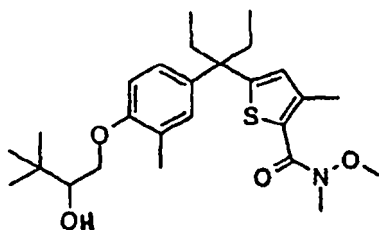
Usando el procedimiento análogo al Ejemplo 38, a partir del ácido 5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butioxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico (0,34 g, 0,81 mmol) y sal clorhidrato de N-metoxi-N-metilamina (0,087 g, 0,89 mmol) se obtuvo el compuesto del título (0,2083 g, 0,45 mmol, 56%).

RMN de ^1H (CD_3OD), δ 0,65 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H), 0,95 (s, 9H), 2,07 (q, $J = 7,4$ Hz, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,57 (dd, $J = 7,8, 2,9$ Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,82 (dd, $J = 9,7, 7,8$ Hz, 1H), 4,07 (dd, $J = 9,7, 2,9$ Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,73 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H). CL/EM (m/z): calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{NO}_4\text{S}$.

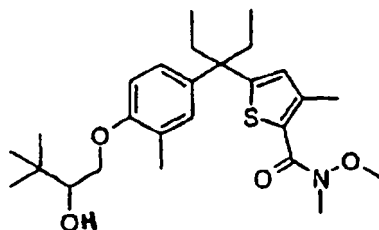
($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 462,2; hallado: 462,2.

Ejemplo 43 y Ejemplo 44

Preparación de enantiómeros de metoxi-metil-amida del ácido 5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butioxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico



Enantiómero 1



Enantiómero 2

Una mezcla racémica de metoxi-metil-amida del ácido 5-{1-Etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butioxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico (92 mg) se somete a cromatografía (columna CHIRALPAK AD, i-PrOH al 40%/Hept) para dar el enantiómero 1, Ejemplo 43 (42 mg, 46%) y el enantiómero 2, Ejemplo 44 (34,5 mg, 38%).

ES 2 327 629 T3

Ejemplo 43, Enantiómero 1

tr = 4,4 m.

5 RMN y CL/EM: Idénticos al material racémico, Ejemplo 42.

Ejemplo 44, Enantiómero 2

10 tr = 7,3 m.

RMN y CL/EM: Idénticos al material racémico, Ejemplo 42.

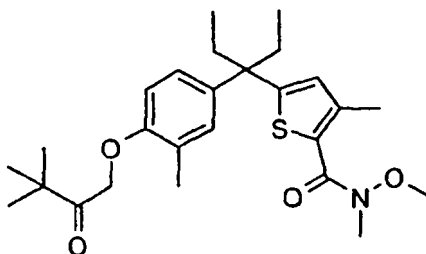
15 Ejemplo 45

Preparación de metoxi-metil-amida del ácido 5-{1-[4-(3,3-dimetil-2-oxo-butioxi)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico

20

25

30



35

Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 41, a partir de metoxi-metil-amida del ácido 5-{1-Etil-1-[4-(2-hidrox-3,3-dimetil-butioxi)-3-metilfenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico (Ejemplo 42) (110 mg, 0,245 mmol) se obtuvo el compuesto del título (107,9 mg, 98%). RMN de ^1H (CDCl_3), δ 0,71 (t, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,27 (s, 9H), 2,09 (q, $J = 6,4$ Hz, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 4,85 (s, 2H), 6,52 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,00 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H). CL/EM (m/z): calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{NO}_4\text{S}$ (M+H) $^+$: 460,2; hallado: 460,2.

40

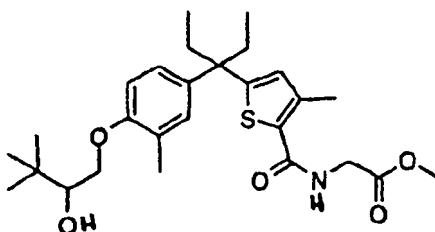
Ejemplo 46

Preparación de metiléster del ácido 2-[5-{1-etil-1-[4-(2-hidrox-3,3-dimetil-butioxi)-3-metil-fenil-propil]-3-metil-tiofen-2-carbonil]-amino]-acético

45

50

55



60

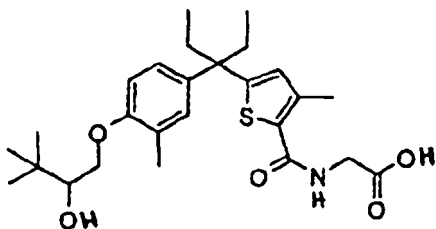
Usando el procedimiento análogo al Ejemplo 38, a partir del ácido 5-{1-etil-1-[4-(2-hidrox-3,3-dimetil-butioxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico (0,4307 g, 1,03 mmol) y clorhidrato de metiléster de glicina (0,129 g, 1,03 mmol) se obtuvo el compuesto del título (0,2535 g, 50%). RMN de ^1H (CDCl_3), δ 0,71 (t, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,03 (s, 9H), 2,09 (q, $J = 6,8$ Hz, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,44 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 3,72 (dt, $J = 8,3, 2,5$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,87 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,11 (dd, $J = 9,2, 2,5$ Hz, 1H), 4,17 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 6,20 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,99-7,01 (m, 1H), 7,04 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H).

65

CL/EM (m/z): 490,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 47

Preparación de ácido 2-[5-{1-etil-1-{4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butioxi)-3-metil-fenil-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil}-amino]-acético

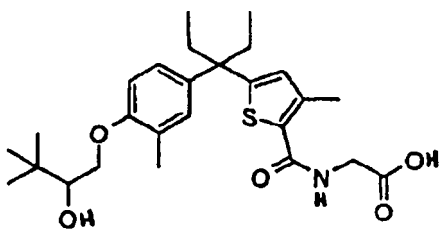


Se disuelve metiléster del ácido 2-[5-{1-etil-1-{4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butioxi)-3-metil-fenil-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil}-amino]-acético (Ejemplo 46) (0,24 g, 0,49 mmol) en THF (5 ml), se trata con H₂O (1 ml) y LiOH (59 mg, 2,46 mmol) y se agita la mezcla resultante a TA durante la noche. La disolución se diluye con H₂O (10 ml), se ajusta el valor del pH hasta ca. 3-4 usando HCl 1M, se la extrae con EtOAc (2 x 40 ml), se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra para dar el compuesto del título (0,233 g, 0,49 mmol, 99%). RMN de ¹H (CD₃OD), δ 0,75 (t, J = 7,4 Hz, 6H), 1,05 (s, 9H), 2,17 (q, J = 7,4 Hz, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,66 (dd, J = 7,8 2,9 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 9,6, 7,8 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 4,16 (dd, J = 9,6, 2,9 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,03-7,06 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H). CL/EM (m/z): calculado para C₂₆H₃₈NO₅S.

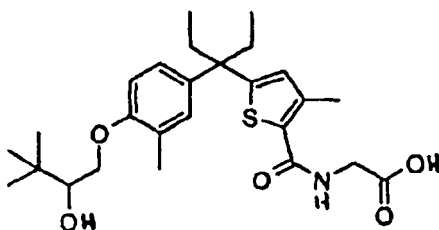
(M+H)⁺: 476,2; hallado: 476,2.

Ejemplo 48 y Ejemplo 49

Preparación de enantiómeros del ácido 2-[5-{1-etil-1-{4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butioxi)-3-metil-fenil-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil}-amino]-acético



Enantiómero 1



Enantiómero 2

Una mezcla racémica del ácido 2-[5-{1-etil-1-{4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butioxi)-3-metil-fenil-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil}-amino]-acético, Ejemplo 47 (130 mg) se somete a cromatografía (columna CHIRALPAK AD, i-PrOH al 20%/Hept, TFA al 0,2%) para dar el enantiómero 1, Ejemplo 48 (47,9 mg, 37%) y el enantiómero 2, Ejemplo 49 (39 mg, 30%).

Ejemplo 48, Enantiómero 1

tr = 6,5 m.

RMN y CL/EM: Idénticos al material racémico, Ejemplo 47.

Ejemplo 49, Enantiómero 2

tr =15,2 m

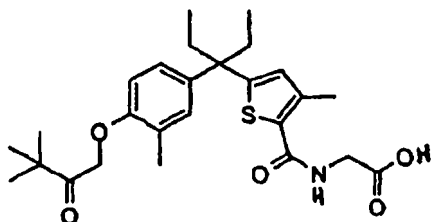
5 RMN y CL/EM: Idénticos al material racémico, Ejemplo 47.

Ejemplo 50

10 *Preparación del ácido 2-[5-{1-[4-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-acético*

15

20



25

30

Se disuelve ácido 2-[5-{1-etil-1-{4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenilpropil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-acético (Ejemplo 47) (99 mg, 0,21 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml), se trata con el reactivo de Dess-Martin (97 mg, 0,23 mmol). La mezcla resultante se agita 2 horas a TA. Se diluye con EtOAc (25 ml), se lava con Na_2SO_3 al 10% (2 x 20 ml) junto con HCl 0,1 M (20 ml); se seca con MgSO_4 , se filtra y se concentra. La purificación del producto bruto resultante por medio de cromatografía de resolución rápida, eluido con CH_3OH al 15%/EtOAc con HOAc al 0,5% dio el compuesto del título (56,2 mg, 0,11 mmol, 53%). RMN de ^1H (CD_3OD), δ 0,75 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 1,29 (s, 9H), 2,19 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,00-7,11 (m, 2H), 7,96 (sa, 1H).

35

CL/EM (m/z): calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{NO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 474,2; hallado: 474,2.

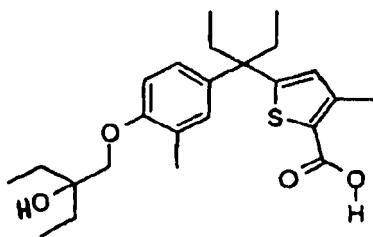
Ejemplo 51

40

Preparación del ácido (5-{1-etil-1-[4-(2-etil-2-hidroxi-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico

45

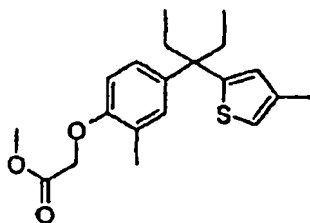
50



A. Metiléster del ácido 2-[4-[1-etil-1-(4-metil-tiofen-2-il)-propil]-2-metil-fenoxi]-acético

55

60



65

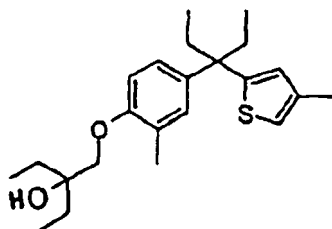
Se hace reaccionar 4-[1-etil-1-(4-metil-tiofen-2-il)-propil]-2-metil-fenol (10,66 g, 38,9 mmol) con bromoacetato de metilo (4,4 ml, 46,7 mmol) y K_2CO_3 (10,70 g, 77,81 mmol), en acetona (100 m) a temperatura de reflujo durante

ES 2 327 629 T3

la noche. La reacción se enfría hasta TA, se filtra y se lava con Et₂O y se concentra. El producto bruto se purifica por medio de cromatografía para dar el compuesto del título (12,15 g, 35,1 mmol, 90%).

RMN de ¹H (CD₃Cl₃), δ 0,70 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 2,04-2,12 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,63 (s, 2H), 6,57-6,61 (m, 2H), 6,69-6,71 (m, 1H), 7,02-7,06 (m, 2H). CL/EM (m/z): calculado para C₂₀H₂₇O₃S (M+H)⁺: 347,5; hallado: 347,1.

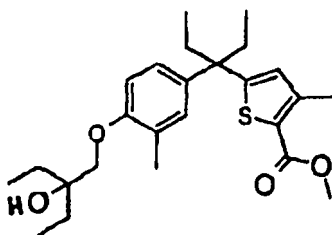
B. 3-{4-[1-Etil-1-(4-metil-tiofen-2-il)-propil]-2-metil-fenoximetil}-pentan-3-ol



Se disuelve metiléster del ácido {4-[1-etil-1-(4-metil-tiofen-2-il)-propil]-2-metil-fenoxi}acético (5,52 g, 15,95 mmol) en THF (50 ml). La disolución se enfría hasta 0°C y se trata con bromuro de etil magnesio (3,0 M, 13,3 ml) gota a gota. La reacción se agita a 0°C durante 10 m, y se somete a reflujo durante 3 h. Se la enfría hasta 0°C, se extingue con NH₄Cl sat. (50 ml), a continuación se añade HCl 1,0 M (30 ml). Se extrae con EtOAc (2 x 100 ml), se seca y se concentra. El producto bruto se purifica por medio de cromatografía para dar el compuesto del título (5,22 g, 13,96 mmol, 87%).

RMN de ¹H (CD₃Cl₃), δ 0,71 (t, J = 7,4 Hz, 6H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 1,62-1,73 (m, 4H), 2,04-2,14 (m, 4H), 2,21 (s, 6H), 3,81 (s, 2H), 6,59-6,61 (m, 1H), 6,69-6,74 (m, 2H), 7,02-7,08 (m, 2H). CL/EM (m/z): calculado para C₂₃H₃₅O₂S (M+H)⁺: 375,6; hallado: 375,3.

C. Metiléster del ácido 5-{1-etil-1-[4-(2-etil-2-hidroxi-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico

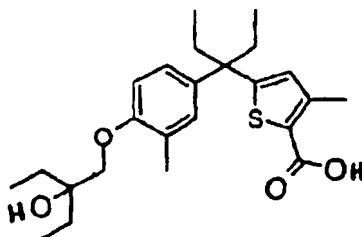


Se disuelve 3-{4-[1-etil-1-(4-metil-tiofen-2-il)-propil]-2-metil-fenoximetil}-pentan-3-ol, Ejemplo 51B (0,50 g, 1,34 mmol) en THF (10 ml). La disolución se enfría hasta 0°C, se trata con nBuLi (1,6 M, 1,8 ml, 2,95 mmol). Se la agita a 0°C durante 20 min, y se añade cloroformato de metilo (113 μL, 1,47 mmol). La reacción se agita a 0°C durante 10 min y a TA durante 20 m antes de extinguir con NH₄Cl sat. (5 ml). Se diluye con H₂O (10 ml), se trata con HCl 0,1 M (10 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 15 ml), se seca y se concentra. El producto bruto se purifica por medio de cromatografía para dar el compuesto del título (0,24 g, 0,56 mmol, 41%).

RMN de ¹H (CD₃Cl₃), δ 0,71 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 0,95 (t, J = 7,9 Hz, 6H), 1,64-1,72 (m, 4H), 2,11 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,61 (s, 1H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,85-7,01 (m, 2H). CL/EM (m/z): calculado para C₂₅H₄₀NO₄S (M+NH₄)⁺: 450,3; hallado: 450,3.

ES 2 327 629 T3

D. Ácido 5-{1-etil-1-[4-(2-etil-2-hidroxi-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico



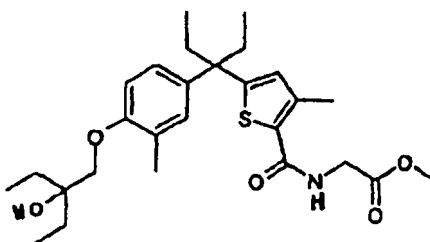
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 47, el metiléster del ácido 5-{1-etil-1-[4-(2-etil-2-hidroxi-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico (0,23 g, 0,53 mmol) da el compuesto del título (0,20 g, 0,48 mmol, 91%).

RMN de ^1H (CD_3Cl_3), δ 0,72 (t, J = 7,6 Hz, 6H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 1,64-1,72 (m, 4H), 2,11 (q, J = 7,6 Hz, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,62 (s, 1H), 6,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,99-7,06 (m, 2H). CL/EM (m/z): calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{S}$.

(M-H) $^+$: 417,6; hallado: 417,2.

Ejemplo 52

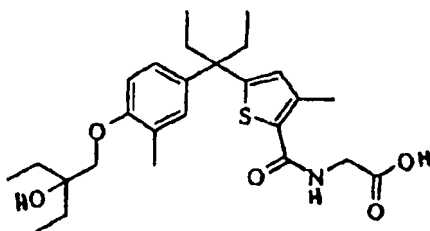
Preparación de metiléster del ácido 2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-etil-2-hidroxi-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-acético



Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 38, el ácido 5-{1-etil-1-[4-(2-etil-2-hidroxi-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico (Ejemplo 51) (0,3 g, 0,72 mmol), clorhidrato de metiléster de glicina y DMF (2 ml) como disolvente de reacción dan el compuesto del título (0,34 g, 0,69 mmol, 97%). RMN de ^1H (CDCl_3), δ 0,71 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 1,63-1,72 (m, 4H), 2,04-2,14 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,15 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 6,20 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98-7,01 (m, 1H), 7,01-7,06 (m, 1H). CL/EM m/z: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{NO}_5\text{S}$ (M-H) $^-$: 488,7; hallado: 488,5.

Ejemplo 53

Preparación del ácido 2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-etil-2-hidroxi-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-acético

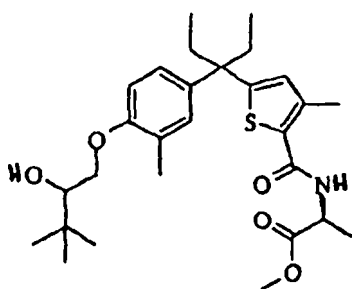


Se disuelve metiléster del ácido 2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-etil-2-hidroxi-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-acético (Ejemplo 52) (0,34 g, 0,69 mmol) en MeOH (2 ml), se trata con H_2O (0,5 ml) y NaOH (0,14 g, 3,47 mmol) y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante dos horas, se enfría hasta temperatura ambiente

y se agita durante la noche. La disolución se diluye con H₂O (10 ml), el valor del pH se ajusta hasta aproximadamente 3-4 usando HCl 1 M, se extrae con EtOAc (40 ml). Se lava la fase de EtOAc con salmuera (20 ml), se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra para dar el compuesto del título (0,244 g, 0,51 mmol, 74%). RMN de ¹H (CD₃OD), δ 0,72 (t, J = 7,4 Hz, 6H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 6H), 1,64-1,74 (m, 4H), 2,03-2,20 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,97-3,99 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,99-7,02 (m, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 7,88-7,94 (t, J = 5,7 Hz, 1H). CL/EM (m/z): calculado para C₂₆H₃₆NO₅S (M-H)⁻: 475,6; hallado: 474,3.

Ejemplo 54

Preparación del epímero 2 del metiléster del ácido L-2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)amino]propiónico

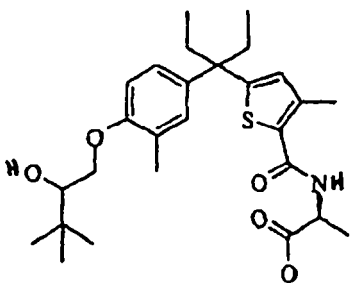


L-Epímero 2

Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 52, el enantiómero 2 del ácido 5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico (Ejemplo 8) (0,50 g, 1,2 mmol) y la sal clorhidrato de metiléster de L-alanina (0,18 g, 1,3 mmol) dan el compuesto del título (0,44 g, 0,87 mmol, 73%). RMN de ¹H (CDCl₃), δ 0,71 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 1,02 (s, 9H), 1,47 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,04-2,14 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,71 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,88 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 4,67-4,75 (m, 1H), 6,26 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,97-7,06 (m, 2H). CL/EM (m/z): calculado para C₂₈H₄₂NO₅S (M+H)⁺: 504,7; hallado: 504,4.

Ejemplo 55

Preparación del epímero 2 del ácido L-2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-propiónico



L-Epímero 2

Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 53, el epímero 2 del metiléster del ácido L-2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-propiónico (0,42 g, 1,0 mmol) da el compuesto del título (0,37 g, 0,76 mmol, 73%). RMN de ¹H (CDCl₃), δ 0,71 (t, J = 7,4 Hz, 6H), 1,02 (s, 9H), 1,51 (d, J = 7,7 Hz, 3H), 2,04-2,14 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,72 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 3,87 (t, J = 8,7, 1H),

ES 2 327 629 T3

4,10 (dd, $J = 9,3, 2,8$ Hz, 1 H), 4,64-4,72 (m, 1H), 6,22 (d, $J = 7,4$, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,97-7,06 (m, 2H). CL/EM (m/z): calculado para $C_{27}H_{40}NO_5S$ (M+H)⁺: 490,7; hallado: 490,4.

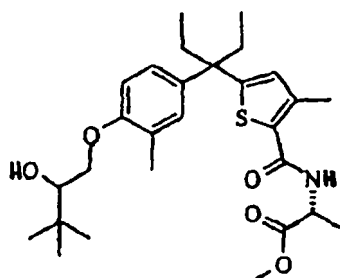
5 Ejemplo 56

Preparación del epímero 2 del metiléster del ácido D-2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-propiónico

10

15

20



D-Epímero 2

25

30

Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 52, el enantiómero 2 del ácido 5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico (Ejemplo 8) (0,40 g, 0,96 mmol) y la sal clorhidrato de metiléster de *D*-alanina (0,15 g, 1,05 mmol) dan el compuesto del título (0,48 g, 0,95 mmol, 71%). RMN de ¹H (CDCl₃), δ 0,71 (t, $J = 7,5$ Hz, 6H), 1,02 (s, 9H), 1,47 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 2,04-2,15 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,71 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,87 (t, $J = 9,2$, 1 H) 4,10 (dd, $J = 9,1, 2,7$ Hz, 1H), 4,66-4,76 (m, 1H), 6,26 (d, $J = 7,6$, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,73 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,98-7,07 (m, 2H). CL/EM (m/z): calculado para $C_{28}H_{42}NO_5S$ (M+H)⁺: 504,7; hallado: 504,4.

35

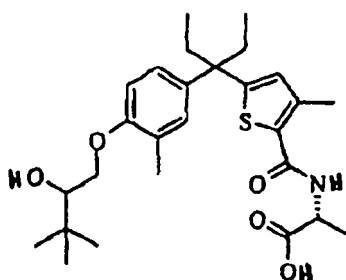
Ejemplo 57

Preparación del epímero 2 del ácido D-2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-propiónico

40

45

50



D-Epímero 2

55

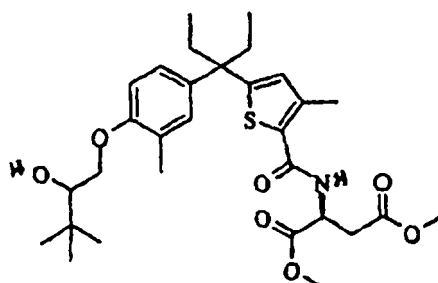
60

Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 53, el epímero 2 del metiléster del ácido *D*-2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-propiónico (0,34g, 0,68 mmol) da el compuesto del título (0,33 g, 0,66 mmol, 79%). RMN de ¹H (CDCl₃), δ 0,71 (t, $J = 7,5$ Hz, 6H), 1,02 (s, 9H), 1,52 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 2,04-2,14 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,71 (dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz, 1 H), 3,88 (t, $J = 8,8$, 1H), 4,10 (dd, $J = 9,2, 2,7$ Hz, 1H), 4,64-4,73 (m, 1H), 6,21 (d, $J = 6,9$, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,73 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,98-7,06. (m, 2H). CL/EM (m/z): calculado para $C_{27}H_{40}NO_5S$ (M+H)⁺: 490,7; hallado: 490,2.

65

Ejemplo 58

Preparación de dimetiléster del ácido L-2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-succínico

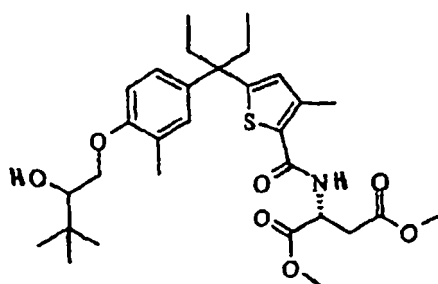


L-Epímero 2

Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 52, el enantiómero 2 del ácido 5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico (Ejemplo 8) (0,4 g, 0,96 mmol) y la sal clorhidrato de dimetiléster del ácido *L*-aspártico (0,21 g, 1,05 mmol) dan el compuesto del título (0,42 g, 0,758 mmol, 78%). RMN de ^1H (CDCl_3), δ 0,71 (t, $J = 7,7$ Hz, 6H), 1,02 (s, 9H), 2,04-2,14 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,93 (dd, $J = 17,2$, 4,5 Hz, 1H), 3,10 (dd, $J = 17,2$, 4,3 Hz, 1H), 3,69-3,73 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,87 (t, $J = 9,1$, 1H), 4,10 (dd, $J = 9,1$, 2,6 Hz, 1H), 4,96-5,01 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,72 (d, $J = 7,7$, 1H), 6,78 (d, $J = 7,8$, 1H), 7,00 (d, $J = 1,7$, 1H), 7,04 (dd, $J = 2,7$, 8,5 Hz, 1H). CL/EM (m/z): calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{NO}_7\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 562,7; hallado: 562,4.

Ejemplo 60

Preparación del epímero 2 de dimetiléster del ácido D-2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-succínico

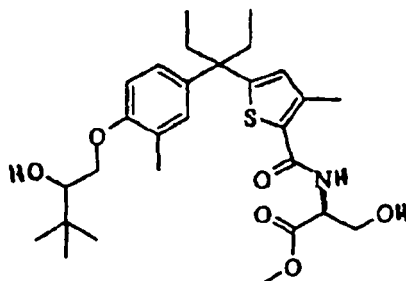


D-Epímero 2

Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 52, el enantiómero 2 del ácido 5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico (Ejemplo 8) (0,4 g, 0,96 mmol) y la sal clorhidrato de dimetiléster del ácido *D*-aspártico (0,21 g, 1,05 mmol) dan el compuesto del título (0,42 g, 0,75 mmol, 78%), RMN de ^1H (CDCl_3), δ 0,71 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H), 1,02 (s, 9H), 2,04-2,14 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,94 (dd, $J = 17,0$, 4,6 Hz, 1H), 3,10 (dd, $J = 17,0$, 4,6 Hz, 1H), 3,69-3,74 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,87 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,10 (dd, $J = 9,1$, 3,0 Hz, 1H), 4,96-5,02 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 2,7$, 8,4 Hz, 1H). CL/EM (m/z): calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{NO}_7\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 562,7; hallado: 562,4.

Ejemplo 62

Preparación del epímero 2 de metiléster del ácido *L*-2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-3-hidroxi-propiónico

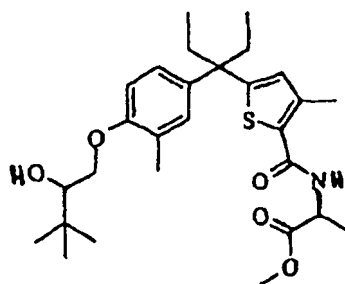


L-Epímero 2

Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 52, el enantiómero 2 del ácido 5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico (Ejemplo 8) (0,4 g, 0,96 mmol) y la sal clorhidrato de metiléster de *L*-serina (0,16 g, 1,05 mmol) dan el compuesto del título (0,41 g, 0,79 mmol, 82%). RMN de ^1H (CDCl_3), δ 0,71 (t, $J = 7,7$ Hz, 6H), 1,02 (s, 9H), 2,04-2,14 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,71 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,87 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,01 (d, $J = 3,5$ Hz, 2H), 4,09 (dd, $J = 5,0, 2,7$ Hz, 1H), 4,77-4,81 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,65 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 8,9, 2,6$ Hz, 1H). CL/EM (m/z): calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{NO}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 520,7; hallado: 520,2.

Ejemplo 64

Preparación del epímero 1 de metiléster del ácido *L*-2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-3-hidroxi-propiónico

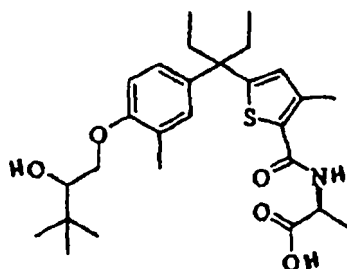


L-Epímero 1

Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 52, el enantiómero 1 del ácido 5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico (Ejemplo 1) (0,50 g, 1,19 mmol) y la sal clorhidrato de metiléster de *L*-alanina (0,18 g, 1,31 mmol) dan el compuesto del título (0,3 g, 0,60 mmol, 50%). RMN de ^1H y CL/EM: Idénticos al (*D*-epímero-2), Ejemplo 56.

Ejemplo 65

Preparación del epímero 1 del ácido L-2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-propiónico

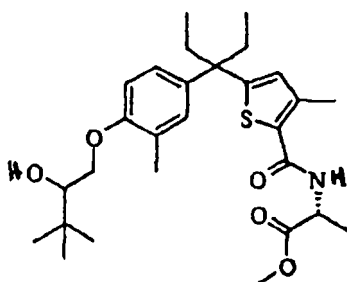


L-Epímero 1

Usando un procedimiento análogo al 53, el epímero 1 de metiléster del ácido L-2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-propiónico (0,3 g, 0,60 mmol) da el compuesto del título (0,27 g, 0,55 mmol, 93%). RMN de ^1H y CL/EM: idénticos al (*D*-epímero-2), Ejemplo 57.

Ejemplo 66

Preparación del epímero 1 de metiléster del ácido D-2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-propiónico

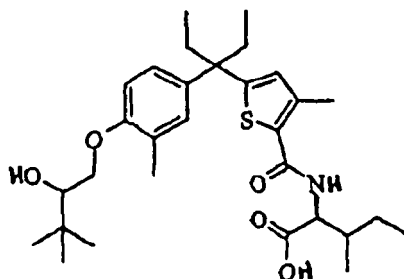


D-Epímero 1

Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 52, el enantiómero 1 del ácido 5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico (Ejemplo 7) (0,5 g, 1,19 mmol) y la sal clorhidrato de metiléster de *D*-alanina (0,18 g, 1,31 mmol) dan el compuesto del título (0,4 g, 0,79 mmol, 66%). RMN de ^1H y CL/EM: idénticos al 2133006 (*L*-Epímero-2), Ejemplo 54.

Ejemplo 69

Preparación del epímero 1 del ácido L-2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-3-metil-pentanoico



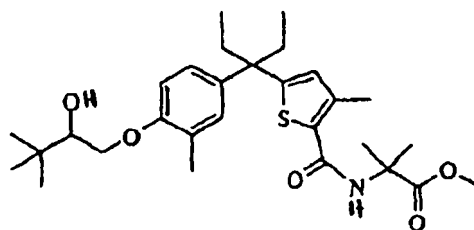
L-Epímero 1

ES 2 327 629 T3

Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 53, el epímero 1 de metiléster del ácido *L*-2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-3-metil-pentanoico (0,2 g, 0,37 mmol) da el compuesto del título (0,16 g, 0,30 mmol, 84%). RMN de ^1H (CDCl_3), δ 0,71 (t, $J = 7,5$ Hz, 6H), 0,94-1,02 (m, 6H), 1,03 (s, 9H), 1,21-1,32 (m, 1H), 1,48-1,62 (m, 1H), 1,98-2,16 (m, 5H), 2,21 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,72 (dd, $J = 8,5, 2,6$ Hz, 1H), 3,88 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,10 (dd, $J = 9,3, 2,7$ Hz, 1H), 4,73 (dd, $J = 7,8, 4,8$ Hz, 1H), 6,18 (d, $J = 8,7$, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H). CL/EM (m/z): calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{NO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 531,8; hallado: 532,1.

10 Ejemplo 70

Preparación del enantiómero 1 de metiléster del ácido 2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico

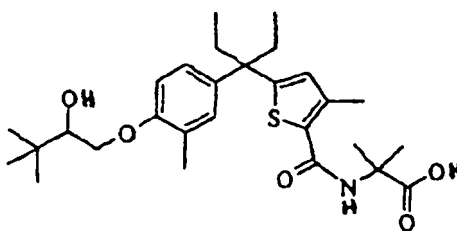


Enantiómero 1

Usando el procedimiento análogo al Ejemplo 52, el enantiómero 1 del ácido 5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico (Ejemplo 7) (0,2 g, 0,48 mmol) y la sal clorhidrato de metiléster del ácido 2-amino-2-metil-propiónico (0,018 g, 0,53 mmol) dan el compuesto del título (0,20 g, 0,39 mmol, 71%). RMN de ^1H (CDCl_3), δ 0,69 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H), 1,01 (s, 9H), 1,60 (s, 6H), 2,02-2,13 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,70 (dd, $J = 8,9, 2,6$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,86 (t, $J = 8,7$, 1H), 4,09 (dd, $J = 9,4, 2,6$ Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H). CL/EM (m/z): calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{NO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 518,7; hallado: 518,2.

40 Ejemplo 71

Preparación del enantiómero 1 del ácido 2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico

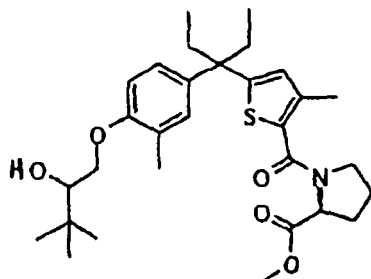


Enantiómero 1

Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 53, el enantiómero 1 de metiléster del ácido 2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico (0,20 g, 0,39 mmol) da el compuesto del título (0,17 g, 0,34 mmol, 84%). RMN de ^1H (CDCl_3), δ 0,71 (t, $J = 7,5$ Hz, 6H), 1,02 (s, 9H), 1,65 (s, 6H), 2,03-2,14 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,71 (dd, $J = 8,6, 2,5$ Hz, 1H), 3,87 (t, $J = 8,6$, 1H), 4,09 (dd, $J = 9,2, 2,5$ Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H). CL/EM (m/z): calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{NO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 504,7; hallado: 504,2.

Ejemplo 72

Preparación del epímero 1 de metiléster del ácido *L*-1-(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico

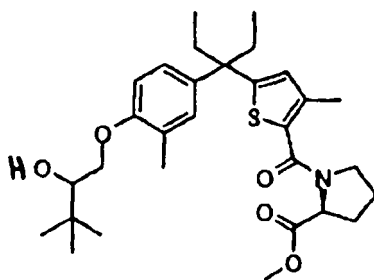


L-Epímero 1

Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 52, el enantiómero 1 del ácido 5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico (Ejemplo 7) (0,20 g, 0,4778 mmol) y la sal clorhidrato del metiléster de *L*-prolina (0,09 g, 0,53 mmol) dan el compuesto del título (0,14 g, 0,26 mmol, 56%). RMN de ^1H (CDCl_3), δ 0,69 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,70 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,00 (s, 9H), 1,85-2,14 (m, 7H), 2,19 (s, 3H), 2,21-2,36 (m, 4H), 3,60-3,78 (m, 6H), 3,86 (t, $J = 9,3$, 1H), 4,09 (dd, $J = 9,3$, 2,8 Hz, 1H), 4,53-4,65 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,71 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,96-7,06 (m, 2H). CL/EM (m/z): calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{NO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 530,8; hallado: 530,2.

Ejemplo 74

Preparación del epímero 2 de metiléster del ácido *L*-1-(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-pirrolidin-2-carboxílico

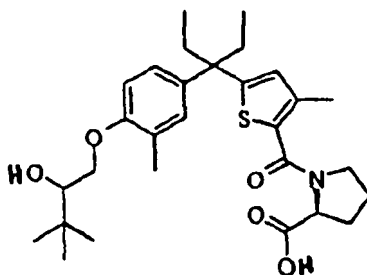


L-Epímero 2

Usando el procedimiento análogo al Ejemplo 52, el enantiómero 2 del ácido 5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico (Ejemplo 8) (0,50 g, 1,19 mmol) y la sal clorhidrato de metiléster de *L*-prolina (0,22 g, 1,3 mmol) dan el compuesto del título (0,31 g, 0,59 mmol, 49%). RMN de ^1H (CDCl_3), δ 0,70 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,71 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 1,02 (s, 9H), 1,87-2,15 (m, 7H), 2,20 (s, 3H), 2,22-2,38 (m, 4H), 3,60-3,78 (m, 6H), 3,87 (t, $J = 9,3$, 1H), 4,09 (dd, $J = 9,3$, 2,7 Hz, 1H), 4,53-4,65 (m, 1 H), 6,54 (s, 1H), 6,71 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,96-7,06 (m, 2H). CL/EM (m/z): calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{NO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 530,8; hallado: 530,2.

Ejemplo 75

Preparación del epímero 2 del ácido L-1-(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-pirrolidin-2-carboxílico

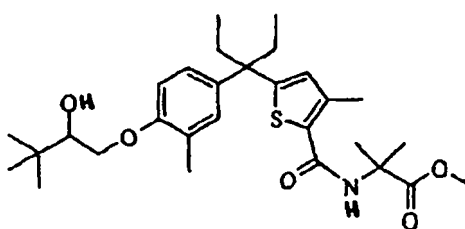


L-Epímero 2

Usando el procedimiento análogo al Ejemplo 53, el epímero 2 del metiléster del ácido 2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico, (0,31 g, 0,59 mmol) da el compuesto del título (0,29 g, 0,56 mmol, 97%). RMN de ^1H (CDCl_3), δ 0,71 (t, $J = 7,5$ Hz, 6H), 1,02 (s, 9H), 1,92-2,15 (m, 8H), 2,20 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,41 (sa, 1H), 3,63-3,76 (m, 3H), 3,90 (t, $J = 8,9$, 1H), 4,10 (dd, $J = 8,9$, 2,5 Hz, 1H), 4,68-4,75 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,5$, 2,3 Hz, 1H). CL/EM (m/z): calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{NO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 516,7; hallado: 516,3.

Ejemplo 76

Preparación del enantiómero 2 del metiléster del ácido 2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico

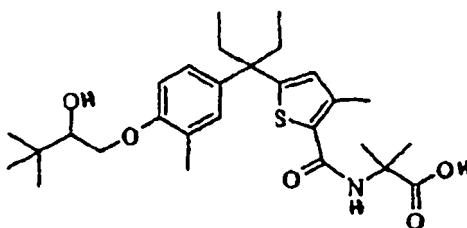


Enantiómero 2

Usando el procedimiento análogo al Ejemplo 52, el enantiómero 2 del ácido 5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico (Ejemplo 8) (0,5 g, 1,19 mmol) y la sal clorhidrato de metiléster del ácido 2-amino-2-metil-propiónico (0,2 g, 1,31 mmol) dan el compuesto del título (0,44 g, 0,85 mmol, 71%). RMN de ^1H y CL/EM: idénticos al (enantiómero-1), Ejemplo 70.

Ejemplo 77

Preparación del enantiómero del ácido 2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico



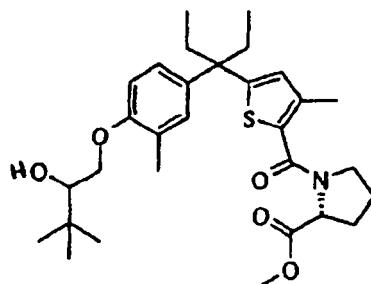
Enantiómero 2

Usando el procedimiento análogo al Ejemplo 53, el enantiómero 2 de metiléster del ácido 2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)amino]-2-metil-propiónico (0,44 g, 0,85

mmol) da el compuesto del título (0,35 g, 0,69 mmol, 81%). RMN de ^1H y CL/EM: idénticos al (enantiómero-1), Ejemplo 71.

5 Ejemplo 78

Preparación de metiléster del ácido D-1-(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metilfenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-pirrolidin-2-carboxílico

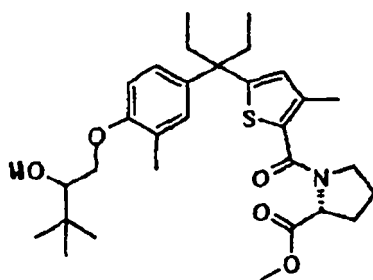


D-Racémico

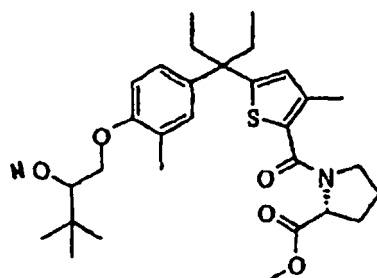
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 52, una mezcla racémica del ácido 5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico (0,6 g, 1,39 mmol) y la sal clorhidrato del metiléster de D-prolina (0,28 g, 1,53 mmol) dan el compuesto del título (0,54 g, 1,02 mmol, 73%). RMN de ^1H (CDCl_3), δ 0,70 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,71 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H) 1,02 (s, 9H), 1,88-2,16 (m, 7H), 2,20 (s, 3H), 2,22-2,38 (m, 4H), 3,61-3,79 (m, 6H), 3,87 (t, $J = 8,8$, 1H), 4,09 (dd, $J = 9,1$, 2,6 Hz, 1H), 4,56-4,65 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,98-7,06 (m, 2H). CL/EM (m/z): calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{NO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 530,8; hallado: 530,2.

Ejemplo 79 y 80

Preparación de epímeros de metiléster del ácido D-1-(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-pirrolidin-2-carboxílico



D-Epímero 1



D-Epímero 2

Se somete una mezcla racémica de metiléster del ácido D-1-(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metiltiofen-2-carbonil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,54 g) a cromatografía (columna CHIRALPAK AD, i-PrOH al 40%/Hept) para dar el epímero 1, Ejemplo 79 (0,244 g, 45%) y el epímero 2, Ejemplo 80 (0,283 g, 52%).

Ejemplo 79, Epímero 1

tr = 10,2 m.

5 RMN y CL/EM: Idénticos al 2158904 (*L*-epímero-2), Ejemplo 78.

Ejemplo 80, Epímero 2

10 tr = 18,1 m.

RMN y CL/EM: Idénticos al (*L*-epímero-1), Ejemplo 78.

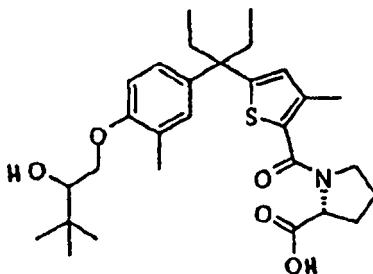
15 Ejemplo 81

Preparación del epímero 1 del ácido D-1-(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-pirrolidin-2-carboxílico

20

25

30



D-Epímero 1

35

Usando el procedimiento análogo al Ejemplo 53, el epímero 1 de metiléster del ácido *D*-2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico (Ejemplo 79) (0,24 g, 0,46 mmol) da el compuesto del título (0,15 g, 0,29 mmol, 63%). RMN de ^1H y CL/EM: Idénticos al (*L*-enantiómero-2), Ejemplo 75.

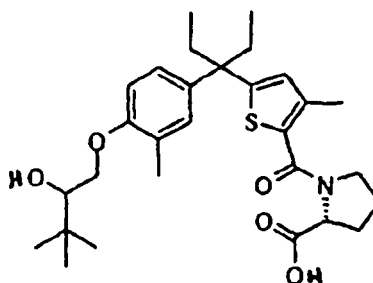
40

Ejemplo 82

45 *Preparación del epímero 2 del ácido D-1-(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-pirrolidin-2-carboxílico*

50

55



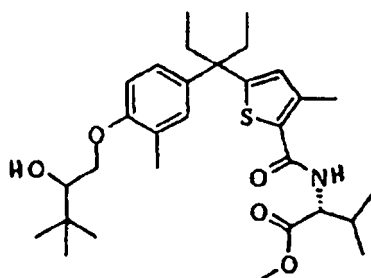
D-Enantiómero 2

60

65 Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 53, el epímero-2 de metiléster del ácido *D*-1-(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-pirrolidin-2-carboxílico (Ejemplo 80) (0,28 g, 0,53 mmol) da el compuesto del título (0,22 g, 0,43 mmol, 79%). RMN de ^1H y CL/EM: idénticos al (*L*-epímero-1); Ejemplo 73.

Ejemplo 83

Preparación de metiléster del ácido *D*-2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-3-metil-butírico

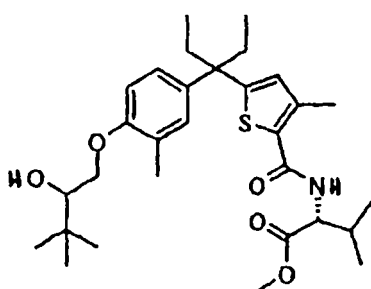


D-Racémico

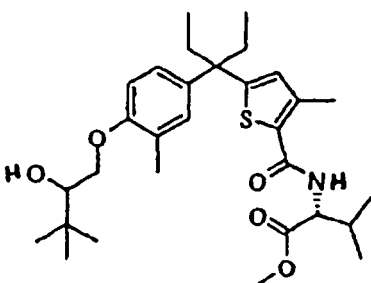
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 52, una mezcla racémica del ácido 5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico (Ejemplo 3) (0,60 g, 1,39 mmol) y la sal clorhidrato de metiléster de *D*-valina (0,29 g, 1,53 mmol) dan el compuesto del título (0,54 g, 1,02 mmol, 73%). CL/EM (m/z): calculado para $C_{30}H_{46}NO_5S$ (M+H)⁺: 532,8; hallado: 532,2.

Ejemplo 84 y 85

Preparación de epímeros de metiléster del ácido *D*-2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-3-metil-butírico



D-Epímero 1



D-Epímero 2

Se somete una mezcla racémica de metiléster del ácido *D*-2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-3-metil-butírico (Ejemplo 83) (0,54 g) a cromatografía (columna CHIRALPAK AD, i-PrOH al 40%/Hept) para dar el epímero 1, Ejemplo 84 (0,36 g, 48%) y el epímero 2, Ejemplo 85 (0,33 g, 45%).

ES 2 327 629 T3

Ejemplo 84, Epímero 1

tr = 6,8 m RMN de ^1H (CDCl_3), δ 0,71 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H), 0,96 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,99 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,02 (s, 9H), 2,04-2,15 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,20-2,21 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 3,71 (dd, $J = 8,8$, 2,6 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,88 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,11 (dd, $J = 9,2$, 2,6 Hz, 1H), 4,69 (dd, $J = 8,4$, 4,9 Hz, 1H), 6,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,90-7,06 (m, 2H). CL/EM (m/z): calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{NO}_5\text{S}$.

(M+H) $^+$: 532,8; hallado: 532,2.

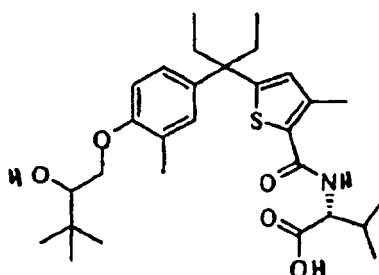
Ejemplo 85, Epímero 2

tr = 10,6 m.

RMN de ^1H y CL/EM: Idénticos al (*D*-enantiómero-1), ejemplo 33.

Ejemplo 86

Preparación del epímero 1 del ácido D-2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-3-metil-butírico

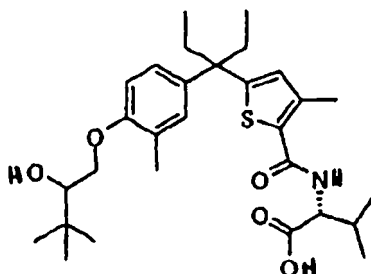


D-Epímero 1

Usando el procedimiento análogo al Ejemplo 53, el epímero 1 de metiléster del ácido *D*-2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico (Ejemplo 84) (0,28 g, 0,53 mmol) da el compuesto del título (0,22 g, 0,43 mmol, 79%). RMN de ^1H (CDCl_3), δ 0,71 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H), 1,00 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,03 (s, 9H), 1,04 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 2,04-2,14 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,25-2,35 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 3,72 (dd, $J = 8,4$, 2,6 Hz, 1H), 3,88 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,10 (dd, $J = 9,2$, 2,6 Hz, 1H), 4,69 (dd, $J = 8,0$, 4,4 Hz, 1H), 6,19 (d, $J = 8,0$ Hz), 6,60 (s, 1H), 6,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 8,4$, 2,6 Hz, 1H). CL/EM (m/z): calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{NO}_5\text{S}$ (M+H) $^+$: 518,7; hallado: 518,2.

Ejemplo 87

Preparación del epímero 2 del ácido D-2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-3-metil-butírico

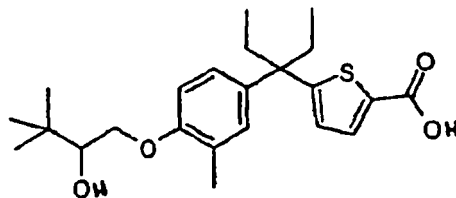


D-Epímero 2

Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 53, el epímero 2 de metiléster del ácido *D*-2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico (Ejemplo 85) (0,33 g, 0,62 mmol) da el compuesto del título (0,23 g, 0,44 mmol, 79%). RMN de ^1H y CL/EM: equivalentes al (*D*-epímero-1), Ejemplo 86.

Ejemplo 88

Preparación de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-carboxi-tiofen-2-il]pentano



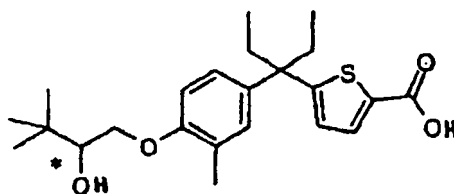
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 3, 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-metoxi-carbonil-tiofen-2-il]pentano (0,23 g, 0,55 mmol) e hidróxido de sodio 5N (220 ul, 1,1 mmol) dan el compuesto del título (0,18 g, 81%).

RMN de ^1H (ppm, CDCl_3): 7,68 (1H, d, 4,0 Hz), 7,03 (1H, d, 8,2 Hz), 6,98 (1H, s), 6,79 (1H, d, 4,0 Hz), 6,72 (1H, d, 8,2 Hz), 4,09 (1H, d, 9,3 Hz), 3,85 (1H, t, 9,3 Hz), 3,73 (1H, d, 9,3 Hz), 2,19 (3H, s), 2,13 (4H, q, 7,0 Hz), 1,02 (9H, s), 0,71 (6H, t, 7,0 Hz).

EM/EV: 403,2 (M+1) 422,2 (M + NH_4).

Ejemplo 89 y 90

Preparación de enantiómeros de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-carboxi-tiofen-2-il]pentano



Se somete una mezcla de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-carboxi-tiofen-2-il]pentano racémico (166 mg) a cromatografía con una columna ChiralPak AD (IPA al 10%/hept hasta IPA al 15%/hept) para dar el enantiómero 1 (63 mg), Ejemplo 89 y el enantiómero 2 (67 mg), Ejemplo 90.

Enantiómero 1, Ejemplo 89

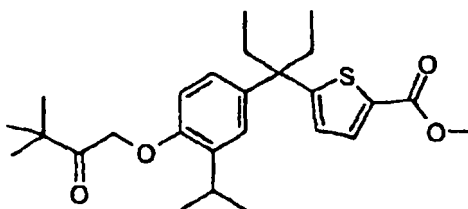
HPLC: ChiralPak AD (4,6 X 250 mm); IPA al 15%/heptano al 85%; 1 ml/m (caudal); tr = 4,9 m; 225 nm.

Enantiómero 2, Ejemplo 90

HPLC: ChiralPak AD (4,6 X 250 mm); EPA al 15%/heptano al 85%; 1 ml/m (caudal); tr = 6,9 m; 225 nm.

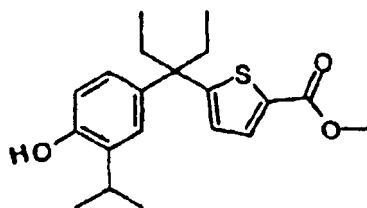
Ejemplo 91

Preparación de 3'-[4-(2-oxo-3,3-dimetilbutoxi)-3-(1-metiletil)fenil]-3'-[5-metoxycarbonil-tiofen-2-il]pentano



ES 2 327 629 T3

A. 3'-[4-(Hidroxi)-3-(1-metiletil)fenil]-3'-[5-metoxicarbonil-4-metiltiofen-2-il]pentano

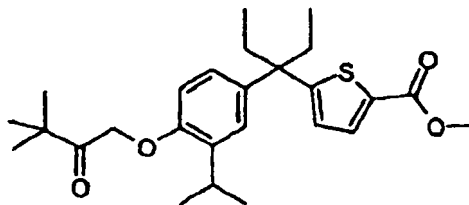


Se hace reaccionar 5-(E/Z-2-penten-3-il)tiofen-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 5C) (0,21 g, 1,0 mmol), o-iso-propilfenol (1,09 g, 4,0 mmol), y eterato de BF₃ (58 mg, 0,2 mmol) y se purifica como se describió en el Ejemplo 5D para dar el compuesto del título (0,28 g, 81%).

RMN de ¹H (ppm, CDCl₃): 7,62 (1H, d, 4,0 Hz), 7,05 (1H, s), 6,90 (1H, d, 8,8 Hz), 6,78 (1H, d, 4,0 Hz), 6,63 (1H, d, 8,8 Hz), 4,58 (1H, s), 3,83 (3H, s), 3,15 (1H, m), 2,11 (4H, q, 7,2 Hz), 1,21 (6H, d, 6,8 Hz), 0,71 (6H, t, 7,4 Hz).

EM/EV: 347,2 (M+1).

B. 3'-[4-(2-Oxo-3,3-dimetilbutoxi)-3-(1-metiletil)fenil]-3'-[5-metoxicarbonil-tiofen-2-il]pentano



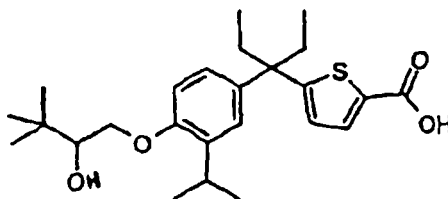
Se hace reaccionar 3'-[4-(hidroxi)-3-(1-metiletil)fenil]-3'-[5-metoxicarbonil-4-metiltiofen-2-il]pentano (0,18 g, 0,52 mmol), hidruro de sodio al 60% (23 mg, 0,56 mmol) y 1-cloropinacolona (71 mg, 0,52 mmol) con una cantidad catalítica de yoduro de potasio (7 mg, 0,04 mmol) y se purifica como se describe en el Ejemplo 5E para dar el compuesto del título (0,13 g, 56%).

RMN de ¹H (ppm, CDCl₃): 7,61 (1H, d, 4,0 Hz), 7,08 (1H, s), 6,93 (1H, d, 6,0 Hz), 6,77 (1H, d, 4,0 Hz), 6,52 (1H, d, 6,0 Hz), 4,84 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,38 (1H, m), 2,11 (4H, q, 7,2 Hz), 1,26 (9H, s), 1,19 (6H, d, 7,2 Hz), 0,71 (6H, t, 7,4 Hz).

EM/EV: 445,2 (M+H) 462,2 (M + NH₄).

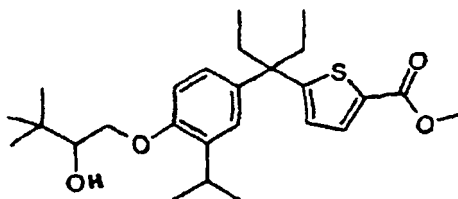
Ejemplo 92

3'-[4-(2-Hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-(1-metiletil)fenil]-3'-[5-carboxi-tiofen-2-il]pentano



ES 2 327 629 T3

A. 3'-[4-(2-Hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-(1-metiletil)fenil]-3'-[5-metoxycarbonil-tiofen-2-il]pentano

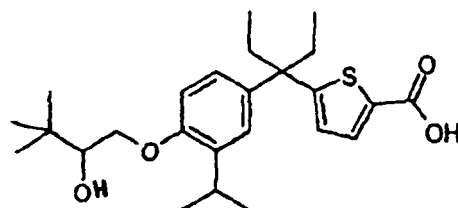


Se hace reaccionar 3'-[4-(2-oxo-3,3-dimetilbutoxi)-3-(1-metiletil)fenil]-3'-[5-metoxycarbonil-tiofen-2-il]pentano (16 mg 0,26 mmol) y borohidruro de sodio (9,8 mg, 0,26 mmol) en metanol y se purifica como se describe en el Ejemplo 5F para dar el compuesto del título (93 mg, 80%).

RMN de ^1H (ppm, CDCl_3): 7,63 (1H, d, 4,0 Hz), 7,08 (1H, s), 6,99 (1H, d, 9,0 Hz), 6,78 (1H, d, 4,0 Hz), 6,74 (1H, d, 9,0 Hz), 4,09 (1H, d, 8,2 Hz), 3,85 (1H, t, 8,2 Hz), 3,83 (3H, s), 3,72 (1H, d, 8,2 Hz), 3,25 (1H, m), 2,40 (1H, s), 2,12 (4H, q, 7,2 Hz), 1,17 (6H, d, 6,8 Hz), 1,02 (9H, s), 0,71 (6H, t, 7,2 Hz).

ESMS: 447,2 (M+1).

B. 3'-[4-(2-Hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-(1-metiletil)fenil]-3'-[5-carboxi-tiofen-2-il]pentano



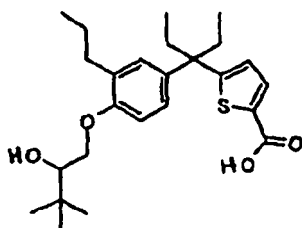
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 3, se hace reaccionar 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-(1-metiletil)fenil]-3'-[5-metoxycarbonil-tiofen-2-il]pentano (93 mg, 0,21 mmol) e hidróxido de sodio 5N (1 ml, 5 mmol) y se purifica para dar el compuesto del título (66 mg, 73%).

RMN de ^1H (ppm, CDCl_3): 7,69 (1H, d, 4,0 Hz), 7,08 (1H, s), 6,99 (1H, d, 6,0 Hz), 6,80 (1H, d, 4,0 Hz), 6,74 (1H, d, 6,0 Hz), 4,08 (1H, d, 8,0 Hz), 3,84 (1H, t, 8,0 Hz), 3,73 (1H, d, 8,0 Hz), 3,25 (1H, m), 2,13 (4H, q, 6,8 Hz), 1,17 (6H, d, 6,0 Hz), 1,02 (9H, s), 0,72 (6H, t, 7,0 Hz).

EM/EV: 431,2 (M-1) 450,2 (M + NH_4).

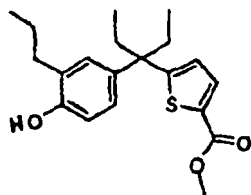
Ejemplo 93

Preparación de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-n-propilfenil]-3'-[5-carboxi-tiofen-2-il]pentano



ES 2 327 629 T3

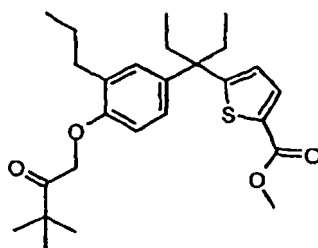
A. 3'-(4-Hidroxi-3-n-propilfenil)-3'-[5-metoxycarbonil-tiofen-2-il]pentano



A una mezcla de o-propilfenol (1,09 g, 8,0 mmol) y 5-(z/e-2-penten-3-il)tiofen-2-carboxilato de metilo (0,21 g, 1,0 mmol) en cloruro de metileno (1 ml) se le añade eterato de BF₃ (56 mg, 0,2 mmol) bajo nitrógeno y se agita durante 16 h. Se reparte la mezcla entre NaHCO₃ sat. y dietiléter. La fase orgánica se lava con agua, se seca con Na₂SO₄ y se concentra. Se elimina el exceso de fenol del residuo mediante destilación en vacío a 70°C/0,04 mm. El residuo se somete a cromatografía (EtOAc al 4%/hex) para dar el compuesto del título como un aceite (0,27 g, 78%).

RMN DE ¹H (CDCl₃): 7,62 (d, 1H, J = 3,6 Hz); 6,96 (s, 1H); 6,94 (d, 1H, J = 7,3 Hz); 6,77 (d, 1H, J = 3,6 Hz); 6,66 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 4,61 (s, 1H); 3,83 (s, 3H); 2,55 (t, 2H, J = 7,3 Hz); 2,11 (q, 4H, J = 7,2 Hz); 1,60 (m, 2H); 0,93 (t, 3H, J = 7,3 Hz); 0,71 (t, 6H, J = 7,2 Hz). EM-BAR: 347 M+1.

B. 3'-[4-(2-Oxo-3,3-dimetilbutoxi)-3-n-propilfenil]-3'-[5-metoxycarbonil-tiofen-2-il]pentano

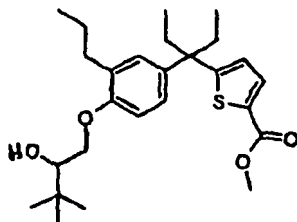


Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 91B, 3'-(4-hidroxi-3-n-propilfenil)-3'-[5-metoxycarbonil-tiofen-2-il]pentano (0,27 g, 0,78 mmol) da el compuesto del título como un aceite (0,21 g, 60%).

RMN DE ¹H (CDCl₃): 7,61 (d, 1H, J = 4,4 Hz); 6,97 (s, 1H); 6,95 (d, 1H, J = 7,3 Hz); 6,77 (d, 1H, J = 4,4 Hz); 6,50 (d, 1H, J = 7,3 Hz); 4,83 (s, 2H); 3,83 (s, 3H); 2,61 (t, 2H, J = 7,3 Hz); 2,10 (q, 4H, J = 7,3 Hz); 1,59 (m, 2H); 1,26 (s, 9H); 0,90 (t, 3H, 7,3 Hz); 0,70 (t, 6H, 7,3 Hz).

EM-BAR: 444,3 ión molecular.

C. 3'-[4-(2-Hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-n-propilfenil]-3'-[5-metoxycarbonil-tiofen-2-il]pentano



A una mezcla de 3'-[4-(2-oxo-3,3-dimetilbutoxi)-3-n-propilfenil]-3'-[5-metoxycarbonil-tiofen-2-il]pentano (0,199 g, 0,45 mmol) y MeOH (5 ml) se le añade NaBH₄ (17 mg, 0,45 mmol) en porciones. Tras agitar durante 4,5 h a temperatura ambiente, la reacción se concentra y se reparte entre NaHCO₃ sat. y dietiléter. Se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na₂SO₄ y se concentra para dar el compuesto del título como un aceite (0,18 g, 90%).

RMN de ¹H (CDCl₃): 7,62 (d, 1H, J = 3,6 Hz); 7,02 (1H, d, J = 7,5 Hz); 6,98 (s, 1H); 6,78 (d, 1 H, 3,6 Hz); 6,73 (d, 1H, 7,5 Hz); 4,08 (1H, d, J = 9,0); 3,85 (t, 1H, J = 9,0); 3,83 (s, 3H); 3,71 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 2,55 (t, 2H, 7,5 Hz); 2,40 (s, 1H); 2,12 (q, 4H, J = 7,6 Hz); 1,55 (m, 2H); 1,02 (s, 9H); 0,90 (t, 3H, J = 7,6 Hz); 0,71 (t, 6H, J = 7,2 Hz).

CL/EM: 447,2 M+1.

ES 2 327 629 T3

D. 3'-[4-(2-Hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-n-propilfenil]-3'-[5-carboxi-tiofen-2-il]pentano

Se calienta una mezcla de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-n-propilfenil]-3'-[5-metoxicarbonil-tiofen-2-il] pentano (0,18 g, 0,4 mmol), metanol (3 ml) y NaOH 5N (161 μ l, 0,8 mmol) hasta 50°C durante 16 h. Se concentra la
5 mezcla de reacción y el residuo se disuelve en agua (4 ml). A la disolución se le añade HCl conc., se filtra con lavado de agua, y se seca con aire para dar el compuesto del título (0,16 g, 92%).

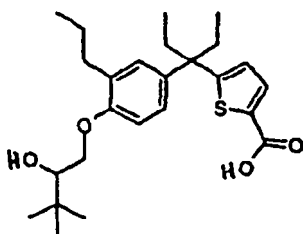
RMN de ^1H (CDCl_3): 7,69 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 7,02 (d, 1 H, J = 7,5 Hz); 6,98 (s, 1H); 6,79 (d, 1 H, J = 4,0 Hz);
6,75 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 5,29 (s, 1 H); 4,08 (d, 1 H, J = 9,0); 3,85 (t, 1H, J = 9,0 Hz); 3,70 (d, 1 H, J = 9,0 Hz); 2,55
10 (t, 2H, J = 7,5 Hz); 2,13 (q, 4H, J = 7,2 Hz); 1,55 (m, 1H); 1,02 (s, 9H); 0,90 (t, 3H, H = 7,4 Hz); 0,72 (t, 6H, J = 7,4 Hz).

CL/EM: 413,2 M-1.

15 Ejemplo 94 y 95

Preparación de enantiómeros de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-n-propilfenil]-3'-[5-carboxi-tiofen-2-il]penta-
20 no

25



30

35 Se somete una mezcla de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-n-propilfenil]-3'-[5-carboxi-tiofen-2-il]pentano ra-
cémico (200 mg) a cromatografía en una columna ChiralPak AD con IPA/heptano. El enantiómero 1 se somete a otra
cromatografía sobre 4 g de gel de sílice desde EtOAc al 0%/Hex hasta EtOAc al 50%/Hex durante 38 minutos a 12
ml/minutos para dar el enantiómero 1 puro (66 mg), Ejemplo 94. El enantiómero 2 de ChiralPak se somete a otra
40 cromatografía sobre 4 g de gel de sílice desde EtOAc al 0%/Hex hasta EtOAc al 50%/Hex durante 38 minutos a 12
ml/minuto, para dar el enantiómero 2 puro (66 mg), Ejemplo 95.

Enantiómero 1, Ejemplo 94

45 HPLC: ChiralPak AD (4,6 X 250 mm); IPA al 15%/heptano al 85%; 1 ml/m (caudal); tr = 6,22 m; 225 nm.

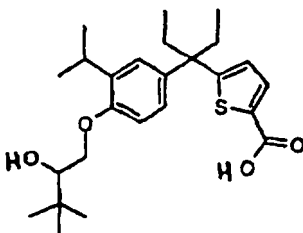
Enantiómero 2, Ejemplo 95

50 HPLC: ChiralPak AD (4,6 X 250 mm); IPA al 15%/heptano al 85%; 1 ml/m (caudal); tr = 9,0 m; 225 nm.

Ejemplo 96

55 Preparación de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-i-propilfenil]-3'-[5-carboxi-tiofen-2-il]pentano

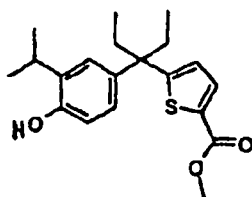
60



65

ES 2 327 629 T3

A. 3'-(4-hidroxi-3-*i*-propilfenil)-3'-[5-metoxicarbonil-tiofen-2-il]pentano

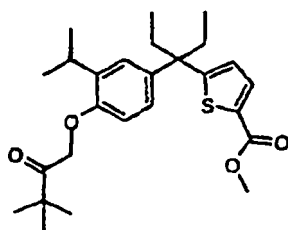


Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 93A, o-isopropilfenol (1,09 g, 8 mol) y 5-(E/Z-2-penten-3-il)tiofen-2-carboxilato de metilo (0,21 g, 1,0 mol) dan el compuesto del título como un aceite (0,28 g, 81%).

RMN de ^1H (CDCl_3): 7,62 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz); 7,05 (s, 1H); 6,90 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 6,78 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz); 6,63 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz); 4,58 (s, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,15 (m, 1H); 2,11 (q, 4H, $J = 7,2$ Hz); 1,21 (d, 6H, $J = 6,1$ Hz); 0,71 (t, 6H, $J = 7,4$ Hz).

CL/EM: 347,2 M+1.

B. 3'-[4-(2-Oxo-3,3-dimetilbutoxi)-3-*i*-propilfenil]-3'-[5-metoxicarbonil-tiofen-2-il]pentano



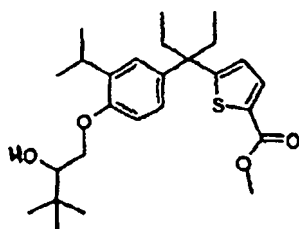
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 91B, 3'-(4-hidroxi-3-*i*-propilfenil)-3'-[5-metoxicarbonil-tiofen-2-il]pentano (0,28 g, 0,81 mmol) da el compuesto del título como un aceite (0,13 g, 56%).

RMN de ^1H (CDCl_3): 7,61 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz); 7,09 (s, 1H); 6,94 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 6,77 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz); 6,53 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 4,84 (s, 2H); 3,83, (s, 3H); 3,38 (m, 2H); 2,11 (q; 4H, $J = 7,2$ Hz); 1,26 (s, 9H); 1,19 (d, 6H, $J = 7,2$ Hz); 0,70 (t, 6H, 7,2 Hz).

EM-BAR: 444,3 ión molecular.

CL/EM: 445,2 M+1 y 462,2 M+ NH_4 .

C. 3'-[4-(2-Hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-*i*-propilfenil]-3'-[5-metoxicarbonil-tiofen-2-il]pentano



Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 2, 3'-[4-(2-oxo-3,3-dimetilbutoxi)-3-*i*-propilfenil]-3'-[5-metoxicarbonil-tiofen-2-il]pentano da el compuesto del título como un aceite (0,09 g, 80%).

ES 2 327 629 T3

RMN de ^1H (CDCl_3): 7,62 (d, 1H, J = 3,6 Hz); 7,08 (s, 1H); 6,99 (1H, d, J = 8,8 Hz); 6,78 (d, 1H, 3,6 Hz); 6,73 (d, 1H, 8,8 Hz); 4,08 (1H, d, J = 8,8); 3,85 (t, 1H, J = 8,8); 3,83 (s, 3H); 3,71 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 3,28 (m, 1H); 2,12 (q, 4H, J = 7,2 Hz); 1,17 (d, 6H; J = 6,8 Hz); 1,02 (s, 9H); 0,71 (t, 6H, J = 7,2 Hz).

CL/EM: 447,2 M+1.

D. 3'-[4-(2-Hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-i-propilfenil]-3'-[5-carboxil-tiofen-2-il]pentano

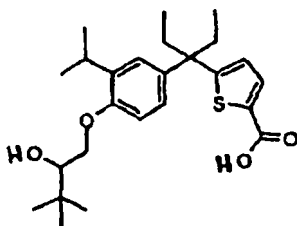
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 3, 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-i-propilfenil]-3'-[5-metoxi-carbonil-tiofen-2-il]pentano (0,93 g, 0,21 mmol) y NaOH 5N ac. (1 ml, 5 mmol) dan el compuesto del título como un aceite (66 mg, 73%).

RMN de ^1H (CDCl_3): 7,69 (d, 1H, J = 3,6 Hz); 7,08 (s, 1H); 6,98 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 6,79 (d, 1H, J = 3,6 Hz); 6,74 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 4,08 (d, 1H, J = 7,4); 3,85 (t, 1H, J = 7,4 Hz); 3,72 (d, 1H, J = 7,4 Hz); 3,25 (m, 1H); 2,13 (q, 4H, J = 6,8 Hz); 1,17 (d, 6H, J = 6,0 Hz); 1,02 (s, 9H); 0,72 (t, 6H, J = 6,8 Hz).

CL/EM: 450,2 M+NH₄.

Ejemplo 97 y Ejemplo 98

Preparación de enantiómeros de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-i-propilfenil]-3'-[5-carboxi-tiofen-2-il]pentano



Se somete una mezcla de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-i-propilfenil]-3'-[5-carboxi-tiofen-2-il]pentano racémico (22 mg) a cromatografía en una columna ChiralPak AD con IPA/heptano) para dar el enantiómero 1 (8 mg), Ejemplo 97 y el enantiómero 2 (7 mg), Ejemplo 98.

Enantiómero 1, Ejemplo 97

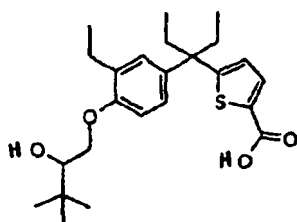
HPLC: ChiralPak AD (4,6 X 250 mm); IPA al 15%/heptano al 85%; 1 ml/m (caudal); tr.

Enantiómero 2, Ejemplo 98

HPLC: ChiralPak AD (4,6 X 250 mm); IPA al 15%/heptano al 85%; 1 ml/m (caudal); tr= 6,53 m; 225 nm.

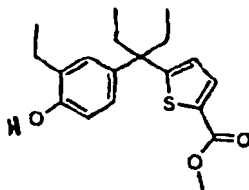
Ejemplo 99

Preparación de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-etilfenil]-3'-[5-carboxi-tiofen-2-il]pentano



ES 2 327 629 T3

A. 3'-(4-hidroxi-3-etilfenil)-3'-[5-metoxycarbonil-tiofen-2-il]pentano

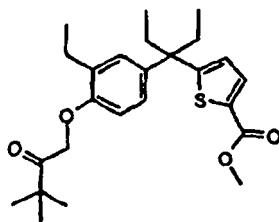


Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 93A, o-etilfenol (0,98 g, 8,0 mol) y 5-(E/Z-2-penten-3-il)tiofen-2-carboxilato de metilo (0,21g, 1,0 mol) dan el compuesto del título como un aceite (0: 26 g, 78%).

RMN de ^1H (CDCl_3): 7,62 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz); 6,98 (s, 1H); 6,94 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz); 6,78 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz); 6,66 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz); 4,60 (s, 1H); 3,83 (s, 3H); 2,59 (q, 2H, $J = 7,7$ Hz); 2,11 (q, 4H, $J = 7,2$ Hz); 1,19 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz); 0,71 (t, 6H, $J = 7,2$ Hz).

EM-BAR: 333 M+1.

B. 3'-[4-(2-Oxo-3,3-dimetilbutoxi)-3-etilfenil]-3'-[5-metoxycarbonil-tiofen-2-il]pentano

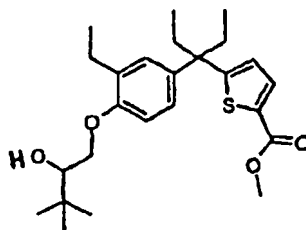


Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 91B, 3'-(4-hidroxi-3-etilfenil)-3'-[5-metoxycarbonil-tiofen-2-il]pentano (0,26 g, 0,78 mmol) da el compuesto del título como un aceite (0,24 g, 71%).

RMN de ^1H (CDCl_3): 7,61 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz); 7,02 (s, 1H); 6,96 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz); 6,77 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz); 6,52 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz); 4,83 (s, 2H); 3,83 (s, 3H); 2,66 (q, 2H, $J = 7,3$ Hz); 2,12 (q, 4H, $J = 7,6$ Hz); 1,21 (s, 9H); 1,18 (t, 3H, 7,3 Hz); 0,70 (t, 6H, 7,6 Hz).

CL/EM: 431,2M+1.

C. 3'-[4-(2-Hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-etilfenil]-3'-[5-metoxycarbonil-tiofen-2-il]pentano



Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 2, 3'-[4-(2-oxo-3,3-dimetilbutoxi)-3-etilfenil]-3'-[5-metoxycarbonil-tiofen-2-il]pentano (0,22 g, 0,5 mmol) da el compuesto del título como un aceite (0,16 g, 75%).

RMN de ^1H (CDCl_3): 7,62 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz); 7,01 (1H, d, $J = 7,4$ Hz); 7,00 (s, 1H); 6,78 (d, 1H, 3,2 Hz); 6,73 (d, 1H, 7,4 Hz); 4,08 (1H, d, $J = 8,1$); 3,85 (t, 1H, $J = 8,1$); 3,83 (s, 3H); 3,70 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 2,60 (t, 2H, 7,6 Hz); 2,40 (s, 1H); 2,12 (q, 4H, $J = 7,2$ Hz); 1,49 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz); 1,02 (s, 9H); 0,71 (t, 6H, $J = 7,2$ Hz).

CL/EM mostró un M+1 de 433,2.

ES 2 327 629 T3

D. 3'-[4-(2-Hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-etilfenil]-3'-[5-carboxil-tiofen-2-il]pentano

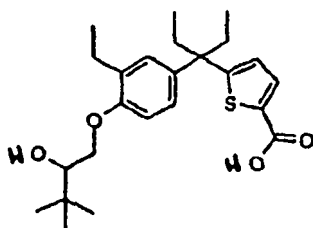
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 3, 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-etilfenil]-3'-[5-metoxycarbonil-tiofen-2-il]pentano, metanol y NaOH 5N a 50°C durante 16 h dan el compuesto del título (0,15 g, 94%).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): 7,53 (d, 1H, J = 3,6 Hz); 7,01 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 7,00 (s, 1H); 6,90 (d, 1H, J = 3,6 Hz); 6,85 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 4,04 (d, 1H, J = 9,4); 3,86 (t, 1H, J = 9,4 Hz); 3,44 (d, 1H, J = 9,4 Hz); 2,56 (m, 2H); 2,09 (m, 4H); 1,08 (t, 3H, J = 8,0 Hz); 0,93 (s, 9H); 0,65 (t, 6H, J = 7,4 Hz).

CL/EM: 417,2 M-1.

Ejemplo 100 y Ejemplo 101

Preparación de enantiómeros de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-etilfenil]-3'-[5-carboxi-tiofen-2-il]pentano



Se somete una mezcla de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-etilfenil]-3'-[5-carboxi-tiofen-2-il]pentano racémico (140 mg) a cromatografía en una columna ChiralPak AD con IPA/heptano para dar el enantiómero 1 (59 mg), Ejemplo 100 y el enantiómero 2 (51 mg), Ejemplo 101.

Enantiómero 1, Ejemplo 100

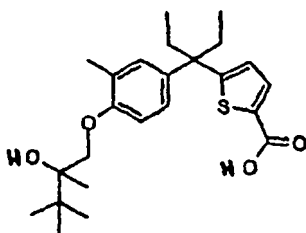
HPLC: ChiralPak AD (4,6 X 250 mm); IPA al 15%/heptano al 85%; 1 ml/m (caudal); tr = 4,42 m; 225 nm.

Enantiómero 2, Ejemplo 101

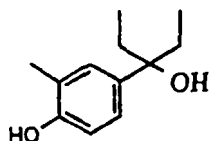
HPLC: ChiralPak AD (4,6 X 250 mm); IPA al 15%/heptano al 85%; 1 ml/m (caudal); tr = 6,61 m; 225 nm.

Ejemplo 103

Preparación de 3'-[4-(2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-carboxi-tiofen-2-il]pentano



A. 3'-[4-Hidroxi-3-metilfenil]pentan-3-ol



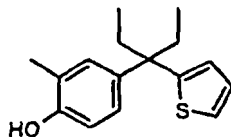
A una mezcla de 4-hidroxi-3-metilbenzoato de metilo (21,8 g (0,13 mol) y 200 ml de THF se le añade bromuro de etilmagnesio 1M/THF (432 ml, 0,43 mol) bajo nitrógeno. La mezcla se agita durante 60 h y se extingue con NaHCO_3 sat. Se tritura la mezcla cinco veces con éter y las fases orgánicas combinadas se lavan con NaHCO_3 sat. y salmuera. La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 , se filtra y se concentra para dar 27 g (99%) del compuesto del título.

ES 2 327 629 T3

RMN DE ^1H (CDCl_3): 7,12 (s, 1H); 7,03 (d, 1H, 8,0 Hz); 6,72 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 4,69 (s, 1 H); 2,26 (s, 3H); 1,80 (m, 4H); 0,79 (t, 6H, 7,4 Hz).

EM/EV: 193 (M-1).

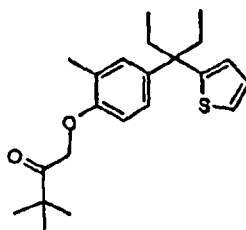
B. 3'-[4-Hidroxi-3-metilfenil]-3'-(tiofen-2-il)pentano



A una mezcla de tiofeno (6 ml) y 3'-[4-hidroxi-3-metilfenil]pentan-3-ol (0,92 g, 5 mmol) se le añade eterato de trifluoruro de boro (100 μl , 0,8 mmol). La mezcla se agita durante 96 h y se reparte entre éter dietílico y NaHCO_3 sat. La fase orgánica se lava con NaHCO_3 sat., salmuera, se seca con Na_2SO_4 y se concentra. El residuo se somete a cromatografía (12 g de SiO_2 , Hex hasta EtOAc al 8%/Hex) para dar el compuesto del título (0,53 g, 41%).

[EM/VE 259,1 (M-1)].

C. 3'-[4-(2-Oxo-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-(tiofen-2-il)pentano

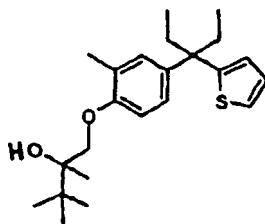


Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 91B, 3'-[4-hidroxi-3-metilfenil]-3'-(tiofen-2-il)pentano (0,53 g, 2,2 mmol) da el compuesto del título como un aceite (0,47 g, 64%).

RMN de ^1H (CDCl_3): 7,14 (d, 1H, J = 6,3 Hz); 7,03 (s, 1H); 6,98 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 6,90 (m, 1H), 6,79 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 6,52 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 4,83 (s, 2H); 2,26 (s, 3H); 2,09 (m, 4H); 1,24 (s, 9H), 0,68 (t, 6H, 7,0 Hz).

EM/EV: 359,2 (M+1) 376,2 (M+ NH_4).

D. 3'-[4-(2-Hidroxi-2,3,3-trimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-(tiofen-2-il)pentano

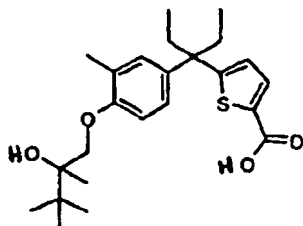


A una mezcla de 3'-[4-(2-oxo-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-(tiofen-2-il)pentano (0,47 g (1,3 mmol) y éter dietílico (15 ml) se le añade yoduro de metil magnesio 3 M/THF (1,3 ml, 3,9 mmol). Tras agitar durante 2 h, la mezcla se extingue con NaHCO_3 sat. y se tritura cinco veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se seca con Na_2SO_4 y se concentra para dar el compuesto del título (0,6 g, 99%).

RMN de ^1H (CDCl_3): 7,13 (d, 1H, J = 5,0 Hz); 7,02 (s, 1H); 7,03 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 6,90 (m, 1H), 6,80 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 6,70 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,00 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 3,83 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 2,27 (s, 1H); 2,21 (s, 3H); 2,11 (m, 4H); 1,32 (s, 3H); 1,05 (s, 9H), 0,70 (t, 6H, 7,2 Hz).

EM-EV: 375,2 (M+1) 357,2 (M- H_2O).

E. 3'-[4-(2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-carboxi-tiofen-2-il]pentano



A una mezcla de 3'-[4-(2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-(tiofen-2-il)pentano (0,6 g, 1,3 mmol) y cicloHex (20 ml) y éter (2 ml) a 0°C se le añade sec-butil litio 1,4 M/cicloHex (2,85 ml, 3,2 mmol). La mezcla se deja calentar hasta TA y se hace burbujear gas CO₂ en exceso. Tras dos horas, se reparte la mezcla entre NaHCO₃ sat. y éter dietílico. Se acidifica la fase acuosa con ácido perclórico conc. y se extrae en éter dietílico. La fase orgánica se lava con agua, salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra. El residuo se somete a cromatografía (EtOAc al 2%/Hex hasta EtOAc al 50%/Hex) para dar el compuesto del título (0,3 g (44%).

RMN de ¹H (CDCl₃): 7,69 (d, 1H, J = 3,6 Hz); 6,99 (s, 1H); 7,03 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 6,80 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,00 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 3,83 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 2,22 (s, 3H); 2,13 (q, 4H, J = 7,2 Hz); 1,33 (s, 3H); 1,04 (s, 9H), 0,72 (t, 6H, 7,2 Hz).

EM-EV: 417,3 (M-1) 436,3 (M+NH₄).

Ejemplo 104 y Ejemplo 105

Preparación de enantiómeros de 3'-[4-(2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-carboxi-tiofen-2-il]pentano

Se somete una mezcla de 3'-[4-(2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-carboxi-tiofen-2-il]pentano racémico (aproximadamente 290 mg) a cromatografía en una columna ChiralPak AD con IPA/heptano para dar el enantiómero 1 (125 mg, 43%), Ejemplo 104 y el enantiómero 2 (140 mg, 48%), Ejemplo 105.

Enantiómero 1, Ejemplo 104

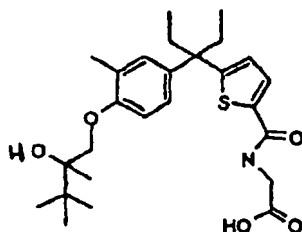
HPLC: ChiralPak AD (4,6 X 250 mm); IPA al 20%/heptano al 80%; 1 ml/m (caudal); tr = 6,09 m; 225 nm.

Enantiómero 2, Ejemplo 105

HPLC: ChiralPak AD (4,6 X 250 mm); IPA al 20%/heptano al 80%; 1 ml/m (caudal); tr = 8,00 m; 225 nm.

Ejemplo 106

Preparación del enantiómero 1 de 3'-[4-(2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-(carboximetilamino)carbonil-tiofen-2-il]pentano



A. Preparación de 3'-[4-(2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-(metilcarbonil-metilamino)carbonil-tiofen-2-il]pentano

A una mezcla del enantiómero 1 de 3'-[4-(2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-carboxi-tiofen-2-il]pentano y DMSO (1 ml) se le añade EDCI (55 mg, 0,29 mmol), HOAT 0,5 M (523 μl, 0,26 mmol), clorhidrato de ácido metil aminoacético (33 mg, 0,26 mmol) y trietilamina (136 μl, 1 mmol). La mezcla se agita durante 72 h a TA, se reparte entre éter dietílico y NaHCO₃ sat. La fase orgánica se lava con agua, HCl 2M, agua, NaHCO₃ sat., a

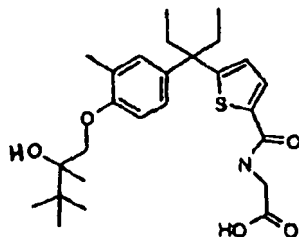
ES 2 327 629 T3

continuación se seca con Na_2SO_4 y se concentra. El residuo se somete a cromatografía (Hex hasta EtOAc al 30%/Hex) para dar el compuesto del título (60 mg, 51%).

RMN de ^1H (CDCl_3): 7,40 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz); 7,04 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz); 6,98 (s, 1H); 6,77 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 6,71 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 4,00 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz); 6,53 (m, 1H); 4,18 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz); 4,00 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz); 3,84 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz); 3,78 (s, 3H); 2,21 (s, 3H); 2,11 (q, 4H, $J = 7,2$ Hz); 1,33 (s, 3H); 1,04 (s, 9H), 0,70 (t, 6H, 7,2 Hz).

EM-EV: 490,4 (M+1) 488,4 (M-1).

B. 3'-[4-(2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-(carboximetilamino) carbonil-tiofen-2-il]pentano, enantiómero 1



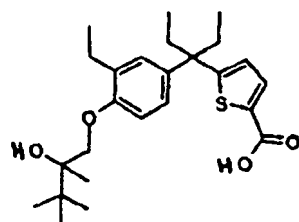
A una mezcla del enantiómero 1 de 3'-[4-(2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-(metilcarbonilmetilamino)carbonil-tiofen-2-il]pentano (60 mg, 0,12 mmol) y metanol al 50%/agua (0,5 ml) se le añade hidróxido de litio (6 mg, 0,24 mmol). Se calienta la mezcla hasta 40°C durante una hora y se concentra. Se añade hielo al residuo y se acidifica con HCl conc. (pH aproximadamente 1). Se filtra la suspensión, se lava con agua y se seca con aire para dar el compuesto del título como un sólido (50 mg, 86%).

RMN de ^1H (CDCl_3): 7,45 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz); 7,04 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 6,97 (s, 1H); 6,79 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 6,70 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 4,00 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz); 6,59 (m, 1H); 4,17 (s, 1H); 4,00 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz); 3,83 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz); 3,02 (m, 1H); 2,20 (s, 3H); 2,11 (q, 4H, $J = 7,2$ Hz); 1,33 (s, 3H); 1,01 (s, 9H), 0,70 (t, 6H, 7,2 Hz).

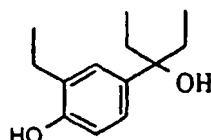
EM/EV: 476,3 (M+1) 474,3 (M-1).

Ejemplo 107

Preparación de 3'-[4-(2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutoxi)-3-etilfenil]-3'-[5-carboxi-tiofen-2-il]pentano



A. 3'-[4-Hidroxi-3-etilfenil]pentan-3-ol

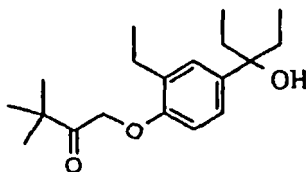


Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 103A, 4-hidroxi-3-etilbenzoato de metilo (7,7 g, 43 mmol) da el compuesto del título como un aceite (9,2 g, 99%).

RMN de ^1H (CDCl_3): 7,13 (s, 1H); 7,04 (d, 1H, 8,0 Hz); 6,71 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 4,65 (s, 1H); 2,64 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz); 1,81 (m, 4H); 1,23 (m, 3H); 0,77 (t, 6H, 7,2 Hz).

EM/EV: 207,1 (M-1).

B. 3'-[4-(2-oxo-3,3-dimetilbutoxi)-3-etilfenil]pentan-3-ol

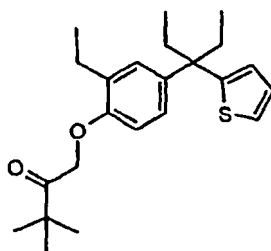


Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 91B, 3'-[4-hidroxi-3-etilfenil]pentan-3-ol (9,2 g, 43 mmol) da el compuesto del título (11,9 g, 91%).

RMN de ^1H (CDCl_3): 7,14 (s, 1H); 7,10 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,58 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 4,85 (s, 2H); 2,71 (q, 2H, $J = 7,6$ Hz); 1,80 (m, 4H); 1,25 (s, 9H); 1,23 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz); 0,76 (t, 6H, 7,2 Hz).

EM/EV: 289,1 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$).

C. 3'-[4-(2-Oxo-3,3-dimetilbutoxi)-3-etilfenil]-3'-(tiofen-2-il)pentano

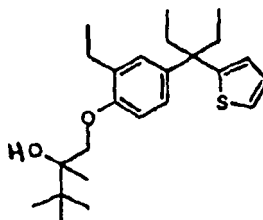


Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 103B, 3'-[4-(2-oxo-3,3-dimetilbutoxi)-3-etil]fenil]pentan-3-ol (10,9 g, 36 mmol) da el compuesto del título (6,1 g, 46%).

RMN de ^1H (CDCl_3): 7,14 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz); 7,06 (s, 1H); 6,96 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 6,90 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz); 6,80 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz); 6,52 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 4,83 (s, 2H); 2,67 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz); 2,10 (q, 4H, $J = 7,4$); 1,25 (s, 9H); 1,20 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz); 0,70 (t, 6H, 7,4 Hz).

EM/EV: 373,2 ($\text{M}+1$) 390,2 ($\text{M}+\text{NH}_4$).

D. 3'-[4-(2-Hidroxi-2,3,3-trimetilbutoxi)-3,etilfenil]-3'-(tiofen-2-il)pentano



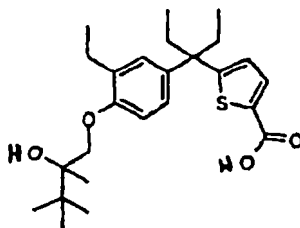
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 103D, 3'-[4-(2-oxo-3,3-dimetilbutoxi)-3-etilfenil]-3'-(tiofen-2-il)pentano (3,7 g, 10 mmol) da el compuesto del título tras someter a cromatografía en gel de sílice (1,8 g, 46%).

RMN de ^1H (CDCl_3): 7,15 (d, 1H, $J = 6,3$ Hz); 7,04 (s, 1H); 7,03 (d, 1H, subyacente); 6,90 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz); 6,81 (m, 1H); 6,53 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 4,00 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 3,84 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 2,62 (q, 2H, $J = 7,6$ Hz); 2,11 (q, 4H, $J = 7,6$); 1,33 (s, 3H); 1,16 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz); 1,04 (s, 9H); 0,71 (t, 6H, 7,6 Hz).

EM/EV: 371,2 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+1$) 389,2 ($\text{M}+1$).

ES 2 327 629 T3

E. 3'-[4-(2-Hidroxi-2,3,3-trimetilbutoxi)-3-etilfenil]-3'-[5-carboxi-tiofen-2-il]pentano



Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 103E, 3'-[4-(2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutoxi)-3-etilfenil]-3'-(tiofen-2-il)pentano (1,45 g, 3,7 mmol) da el compuesto del título (0,75 g, 46%).

RMN de ^1H (CDCl_3): 7,70 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz); 7,02 (s, 1H); 7,03 (d, 1H, subyacente); 6,80 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz); 6,73 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 4,00 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz); 3,85 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz); 2,62 (q, 2H, $J = 7,6$ Hz); 2,14 (q, 4H, $J = 7,2$); 1,33 (s, 3H); 1,17 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz); 1,04 (s, 9H); 0,72 (t, 6H, 7,2 Hz).

EM/EV: 431,5 (M-1).

Ejemplo 108 y Ejemplo 109

Preparación de enantiómeros de 3'-[4-(2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutoxi)-3-etilfenil]-3'-[5-carboxi-tiofen-2-il]pentano

enantiómero 1

enantiómero 2

Se somete una mezcla de 3'-[4-(2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutoxi)-3-etilfenil]-3'-[5-carboxi-tiofen-2-il]pentano racémico (0,93 g) a cromatografía (columna ChiralPak AD; alcohol etílico al 5%/Hept al 95% para dar el enantiómero 1 (453 mg), Ejemplo 108 y el enantiómero 2 (438 mg), Ejemplo 109.

Enantiómero 1, Ejemplo 108

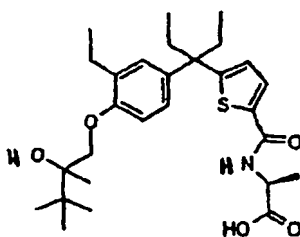
HPLC: ChiralPak AD (4,6 X 250 mm); IPA al 5%/heptano al 95%; 1 ml/m (caudal); $t_r = 10,2$ m; 225 nm.

Enantiómero 2, Ejemplo 109

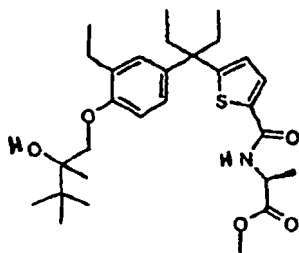
HPLC: ChiralPak AD (4,6 X 250 mm); IPA al 5%/heptano al 95%; 1 ml/m (caudal); $t_r = 13,0$ m; 225 nm.

Ejemplo 110

Preparación de enantiómero 1 de d-3'-[4-(2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutoxi)-3-etilfenil]-3'-[5-(carboxi-1-etilamino)carboxil-tiofen-2-il]pentano



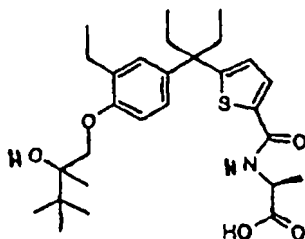
A. Enantiómero 1 de *d*-3'-[4-(2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutoxi)-3-etilfenil]-3'-[5-(metoxycarbonil-1-etilamino)carbonil-tiofen-2-il]pentano



Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 106A, el enantiómero 1 de 3'-[4-(2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutoxi)-3-etilfenil]-3'-[5-carboxi-tiofen-2-il]pentano (310 mg, 0,71 mmol) y HCl de metiléster de *d*-alanina dan el compuesto del título (173 mg, 47%).

RMN de ^1H (CDCl_3): 7,39 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz); 7,01 (s, 1H); 7,02 (d, 1H, subyacente); 6,78 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz); 6,64 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,38 (d, 1H, $J = 6,5$ Hz); 4,74 (m, 1H); 4,00 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz); 3,85 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz); 3,77 (s, 3H); 2,62 (q, 2H, $J = 7,6$ Hz); 2,22 (s, 1H); 2,11 (q, 4H, $J = 7,6$); 1,48 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz); 1,33 (s, 3H); 1,17 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz); 1,04 (s, 9H); 0,71 (t, 6H, 7,2 Hz).

B. Enantiómero 1 de *d*-3'-[4-(2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutoxi)-3-etilfenil]-3'-[5-(carboxi-1-etilamino)carbonil-tiofen-2-il]pentano



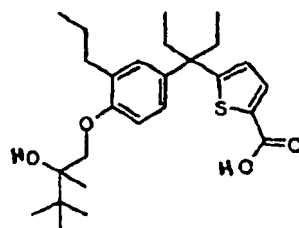
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 106B, el enantiómero 1 de 3'-[4-(2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutoxi)-3-etilfenil]-3'-[5-(metoxycarbonil-1-etilamino)carbonil-tiofen-2-il]pentano (173 mg, 0,33 mmol) da el compuesto del título como un sólido (147 mg, 87%).

RMN de ^1H (CDCl_3): 7,43 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz); 7,01 (s, 1H); 7,02 (d, 1H, subyacente); 6,79 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz); 6,73 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,35 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 4,70 (m, 1H); 4,00 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz); 3,84 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz); 2,61 (q, 2H, $J = 7,6$ Hz); 2,10 (q, 4H, $J = 7,2$); 1,52 (d, 3H, $J = 7,6$ Hz); 1,32 (s, 3H); 1,15 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz); 1,03 (s, 9H); 0,70 (t, 6H, 7,2 Hz).

EM/EV: 504,2 (M+1) 502,3 (M-1).

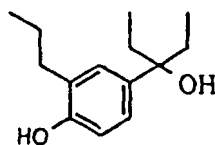
Ejemplo 111

Preparación de 3'-[4-(2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutoxi)-3-*n*-propilfenil]-3'-[5-carboxi-tiofen-2-il]pentano



ES 2 327 629 T3

A. 3'-[4-Hidroxi-3-n-propilfenil]pentan-3-ol

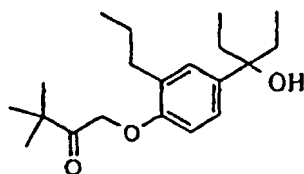


Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 103A, 4-hidroxi-3-n-propilbenzoato de etilo (5,0, 24 mmol) da el compuesto del título como un aceite (5,7 g, 99%).

RMN de ^1H (CDCl_3): 7,09 (s, 1H); 7,04 (d, 1H, 8,4 Hz); 6,71 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 4,62 (s, 1H); 3,75 (m, 1H); 2,59 (t, 2H, J = 7,4 Hz); 1,80 (m, 4H); 1,64 (m, 2H); 0,94 (t, 3H, J = 7,4 Hz); 0,76 (t, 6H, 7,6 Hz).

EM/EV: 205,1 (M+H-H₂O).

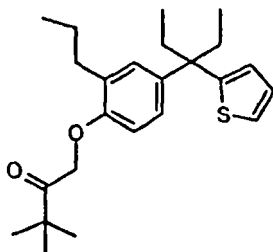
B. 3'-[4-(2-oxo-3,3-dimetilbutoxi)-3-n-propilfenil]pentan-3-ol



Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 91B, 3'-[4-hidroxi-3-n-propilfenil]pentan-3-ol (5,7 g, 24 mmol) da el compuesto del título (7,1 g, 93%). RMN de ^1H (CDCl_3): 7,11 (s, 1H); 7,09 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 6,57 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 4,84 (s, 2H); 2,66 (t, 2H, J = 7,6 Hz); 1,80 (m, 4H); 1,65 (m, 2H); 1,26 (s, 9H); 0,95 (t, 3H, J = 7,2 Hz); 0,76 (t, 6H, 7,4 Hz).

EM/EV: 303,1 (M-H₂O+1).

C. 3'-[4-(2-Oxo-3,3-dimetilbutoxi)-3-n-propilfenil]-3'-(tiofen-2-il)pentano



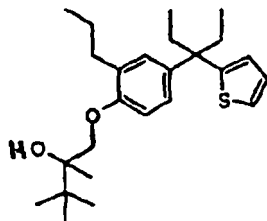
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 103B, 3'-[4-(2-oxo-3,3-dimetilbutoxi)-3-n-propilfenil]pentan-3-ol (7,1 g, 22 mmol) da el compuesto del título tras someter a cromatografía en gel de sílice (4,0 g, 47%).

RMN de ^1H (CDCl_3): 7,12 (d, 1H, J = 1,2 Hz); 7,03 (s, 1H); 6,97 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 6,90 (t, 1H, J = 5,2 Hz); 6,80 (d, 1H, J = 1,2 Hz); 6,51 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 4,82 (s, 2H); 2,62 (t, 2H, J = 7,8 Hz); 2,09 (q, 4H, J = 7,6); 1,59 (m, 2H); 1,25 (s, 9H); 0,90 (m, 3H); 0,71 (t, 6H, 7,6 Hz).

EM/EV: 387,2 (M+1) 404,2 (M+NH₄).

ES 2 327 629 T3

D. 3'-[4-(2-Hidroxi-2,3,3-trimetilbutoxi)-3-n-propilfenil]-3'-(tiofen-2-il)pentano

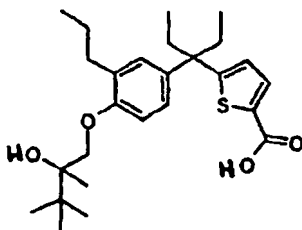


Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 103D, 3'-[4-(2-oxo-3,3-dimetilbutoxi)-3-n-propilfenil]-3'-(tiofen-2-il)pentano (1,3 g, 3,4 mmol) da el compuesto del título (1,2 g, 86%).

RMN de ^1H (CDCl_3): 7,13 (d, 1H, J = 6,0 Hz); 7,03 (s, 1H); 7,04 (d, 1H, pico subyacente); 6,90 (t, 1H, J = 5,2 Hz); 6,8 (d, 1H, J = 6,0 Hz); 6,73 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 3,99 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 3,84 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 2,57 (q, 2H, J = 7,6 Hz); 2,32 (s, 1H); 2,11 (q, 4H, J = 7,6); 1,56 (m, 2H); 1,32 (s, 3H); 1,04 (s, 9H); 0,90 (t, 3H, J = 7,4 Hz); 0,71 (t, 6H, 7,6 Hz).

EM/EV: 403,2 (M+1).

E. 3'-[4-(2-Hidroxi-2,3,3-trimetilbutoxi)-3-n-propilfenil]-3'-[5-carboxi-tiofen-2-il]pentano



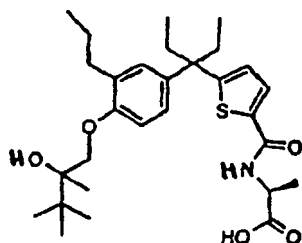
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 103E, 3'-[4-(2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutoxi)-3-n-propilfenil]-3'-(tiofen-2-il)pentano (1,2 g, 2,9 mmol) da el compuesto del título (0,53 g, 41%).

RMN de ^1H (CDCl_3): 7,70 (d, 1H, J = 3,6 Hz); 7,03 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 6,98 (s, 1H); 6,80 (d, 1H, J = 3,6 Hz); 6,74 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 4,00 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 3,84 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 2,57 (t, 2H, J = 8,0 Hz); 2,13 (q, 4H, J = 7,0); 1,57 (m, 2H); 1,33 (s, 3H); 1,05 (s, 9H); 0,92 (t, 3H, J = 7,2 Hz); 0,72 (t, 6H, 7,0 Hz).

EM/EV: 445,5 (M-1).

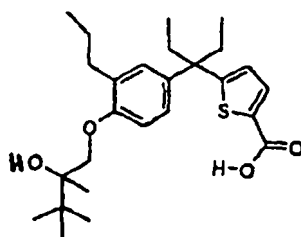
Ejemplo 114

Preparación de enantiómero 1 de d-3'-[4-(2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutoxi)-3-n-propilfenil]-3'-[5-(carboxi-1-etilamino)carbonil-tiofen-2-il]pentano



ES 2 327 629 T3

A. Enantiómeros de 3'-[4-(2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutoxi)-3-n-propilfenil]-3'-[5-carboxi-tiofen-2-il]pentano



enantiómero 1

enantiómero 2

Se somete una mezcla racémica de 3'-[4-(2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutoxi)-3-n-propilfenil]-3'-[5-carboxi-tiofen-2-il]pentano (0,265 g) a cromatografía (columna ChiralPak AD; TFA al 0,1% en IPA/heptano para dar el enantiómero 1 (130 mg; ocluido por TFA, aproximadamente 49%), Ejemplo 112 y el enantiómero 2 (105 mg; ocluido por TFA, aproximadamente 40%), Ejemplo 113.

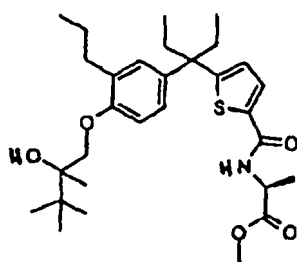
Enantiómero 1, Ejemplo 112

HPLC: ChiralPak AD (4,6 X 250 mm); IPA al 20%/heptano al 80%; 1 ml/m (caudal); tr = 5,3 m; 225 nm.

Enantiómero 2, Ejemplo 113

HPLC: ChiralPak AD (4,6 X 250 mm); IPA al 20%/heptano al 80%; 1 ml/m (caudal); tr = 6,7 m; 225 nm.

B. Enantiómero 1 de d-3'-[4-(2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutoxi)-3-n-propilfenil]-3'-[5-(metoxicarbonil-1-etilamino) carbonil-tiofen-2-il]pentano

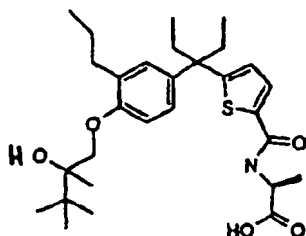


Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 106A, el enantiómero 1 de 3'-[4-(2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutoxi)-3-n-propilfenil]-3'-[5-carboxi-tiofen-2-il]pentano (130 mg, 0,3 mmol) y HCl de metiléster de d-alanina dan el compuesto del título (49 mg, 32%).

RMN de ^1H (CDCl_3): 7,39 (d, 1H, J = 3,6 Hz); 6,99 (s, 1H); 7,02 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 6,76 (d, 1H, J = 3,6 Hz); 6,73 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 6,38 (d, 1H, J = 7,0 Hz); 4,73 (m, 1H); 4,00 (d, 1H, J = 7,6 Hz); 3,85 (d, 1H, J = 7,6 Hz); 3,77 (s, 3H); 2,55 (t, 2H, J = 8,0 Hz); 2,21 (s, 1H); 2,11 (q, 4H, J = 7,2); 1,56 (m, 2H); 1,47 (d, 3H, J = 6,8 Hz); 1,33 (s, 3H); 1,03 (s, 9H); 0,91 (t, 3H, J = 7,6 Hz); 0,71 (t, 6H, 7,4 Hz).

EM/EV: 532,2 (M+1) 530,3 (M-1).

C. Enantiómero 1 de *d*-3'-[4-(2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutoxi)-3-*n*-propilfenil]-3'-[5-(carboxi-1-etilamino)carbonil-tiofen-2-il]pentano



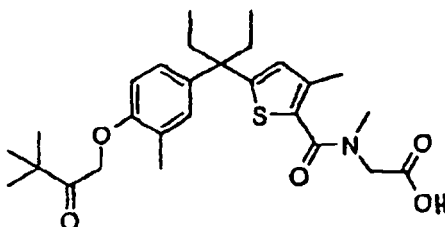
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 106B, el enantiómero 1 de 3'-[4-(2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutoxi)-3-*n*-propilfenil]-3'-[5-(metoxicarbonil-1-etilamino)carbonil-tiofen-2-il]pentano (48 mg, 0,1 mmol) da el compuesto del título como un sólido (38 mg, 81%).

RMN de ^1H (CDCl_3): 7,43 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz); 6,97 (s, 1H); 7,02 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 6,79 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz); 6,73 (d, 1, $J = 8,4$ Hz); 6,28 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz); 4,70 (m, 1H); 3,99 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz); 3,84 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz); 2,56 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz); 2,11 (q, 4H, $J = 8,0$); 1,56 (m, 2H); 1,53 (d, 3H, $J = 7,6$ Hz); 1,33 (s, 3H); 1,04 (s, 9H); 0,91 (t, 3H, $J = 7,8$ Hz); 0,71 (t, 6H, 8,0 Hz).

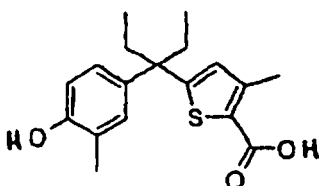
EM/EV: 518,2 (M+1) 516,2 (M-1).

Ejemplo 118

Preparación de ácido *N*-metil-2-[(5-{1-[4-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-metilamino]-acético



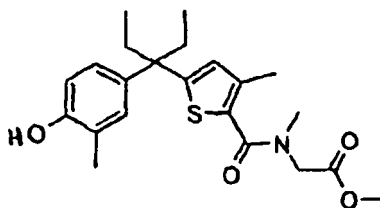
A. Ácido 5-[1-etil-1-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-propil]-3-metil-tiofen-2-carboxílico



Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 47, el metiléster del ácido 5-[1-etil-1-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-propil]-3-metil-tiofen-2-carboxílico, (Ejemplo 1F) (6,68 g, 20,12 mmol) da el compuesto del título (6,30 g, 19,81 mmol, 90%). RMN de ^1H (CDCl_3), δ 0,71 (t, $J = 6,9$ Hz, 6H), 2,11 (q, $J = 6,9$ Hz, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 6,61 (s, 1H), 6,69 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,94-7,00 (m, 2H). CL/EM (m/z): calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}$: 318,1; hallado: 318,1.

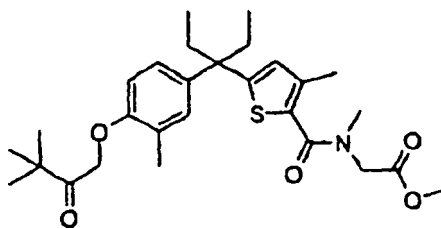
ES 2 327 629 T3

B. Metiléster del ácido N-metil-2-{5-[1-etil-1-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-propil]-3-metil-tiofen-2-carbonil}-metilamino)-acético



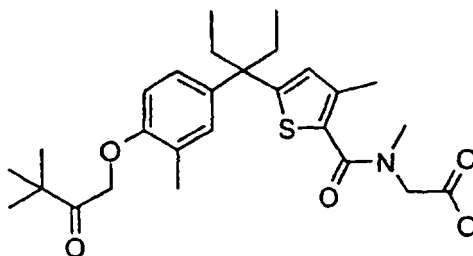
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 38, a partir del ácido [1-etil-1-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-propil]-3-metiltiofen-2-carboxílico (1,90 g, 5,96 mmol) y clorhidrato de metiléster de sarcosina (0,89 g, 6,55 mmol) se obtiene el compuesto del título (1,99 g, 4,94 mmol, 83%). RMN de ^1H (CDCl_3), δ 0,70 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 2,01-2,09 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,20 (sa, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,90-7,01 (m, 2H). CL/EM (m/z): calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 404,2; hallado: 404,2.

C. Metiléster del ácido N-metil-2-[(5-{1-[4-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-metilamino]-acético



Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 1G, a partir de metiléster del ácido 2-({5-[1-etil-1-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-propil]-3-metil-tiofen-2-carbonil}-metilamino)-acético (1,99 g, 4,94 mmol) se obtiene el compuesto del título (1,14 g, 2,28 mmol, 46%). RMN de ^1H (CDCl_3), δ 0,70 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H), 1,27 (s, 9H), 2,00-2,14 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,16-4,24 (sa, 2H), 4,84 (s, 2H), 6,49-6,53 (m, 2H), 6,90-7,03 (m, 2H). CL/EM (m/z): calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{NO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 502,7; hallado: 502,2.

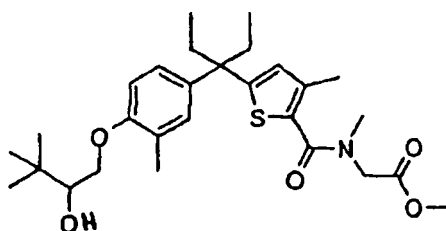
D. Ácido N-metil-2-[(5-{1-[4-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-metilamino]-acético



A una mezcla de metiléster del ácido 2-[(5-{1-[4-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-metilamino]-acético (0,16 g, 0,32 mmol) y THF (2 ml) se le añade H_2O (2 ml) y NaOH 1,0 M (0,35 ml, 0,35 mmol). La reacción se agita a TA durante la noche, se acidifica con HCl 0,1 M hasta pH 3-4 y se extrae con EtOAc (2 x 30 ml). La fase orgánica se seca con MgSO_4 y se concentra para dar el compuesto del título (0,14 g, 90%). RMN de ^1H (CDCl_3), δ 0,71 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H), 1,27 (s, 9H), 2,02-2,10 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 4,21 (sa, 2H), 4,86 (s, 2H), 6,49-6,55 (m, 2H), 6,96-7,03 (m, 2H). CL/EM (m/z): calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{NO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 488,7; hallado: 488,2.

Ejemplo 119

Preparación de metiléster del ácido N-metil-2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-metilamino]-acético

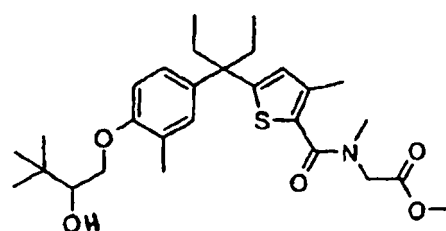


Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 2, el metiléster del ácido N-metil-2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-metilamino]-acético (0,96 g, 1,92 mmol) da el compuesto del título (0,75 g, 1,49 mmol, 78%). RMN de ^1H (CDCl_3), δ 0,71 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 1,03 (s, 9H), 2,04-2,14 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,71 (dd, J = 8,4,2,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,87 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 4,20 (sa, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,72 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,00-7,07 (m, 2H). CL/EM (m/z): calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{NO}_5\text{S}$

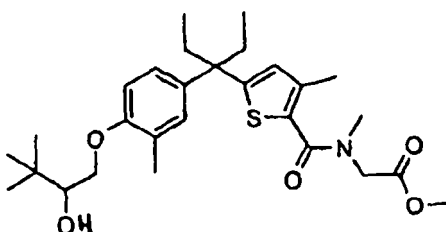
(M+H) $^+$: 504,7; hallado: 504,2.

Ejemplo 120 y 121

Preparación de enantiómeros de metiléster del ácido N-metil-2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-metilamino]-acético



Enantiómero 1



Enantiómero 2

Se somete una mezcla racémica de metiléster del ácido N-metil-2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-metil-amino]-acético (740 mg) a cromatografía (columna CHIRAL-PAK AD, i-PrOH al 40%/Hept) para dar el enantiómero 1 del compuesto del título (Ejemplo 120) (205 mg, 28%) y el enantiómero 2 del compuesto del título (Ejemplo 121) (179 mg, 24%).

Enantiómero 1, Ejemplo 120

tr = 7,1 m.

RMN y CL/EM: Idénticos al material racémico, Ejemplo 119.

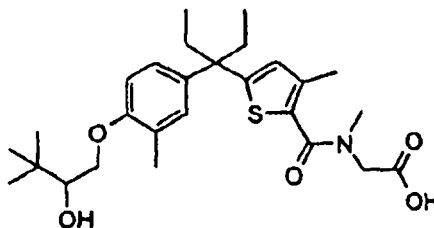
Enantiómero 2, Ejemplo 121

tr = 22,8 m.

5 RMN y CL/EM: Idénticos al material racémico, Ejemplo 119.

Ejemplo 122

10 *Preparación del enantiómero 1 del ácido N-metil-2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-metilamino]-acético*

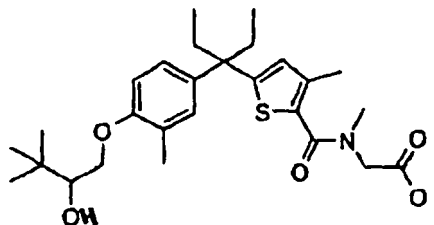


Enantiómero 1

25 Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 47, el enantiómero 1 de metiléster del ácido N-metil-2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-metilamino]-acético (200 mg) da el compuesto del título (189 mg, 97%). RMN de ^1H (CDCl_3), δ 0,71 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 1,02 (s, 9H), 2,01-2,13 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,72 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 3,88 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,00-7,06 (m, 2H). CL/EM (m/z): calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{NO}_5\text{S}$ (M+H) $^+$: 490,7; hallado: 490,3.

Ejemplo 123

35 *Preparación del enantiómero 2 del ácido N-2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil]-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-metilamino]-acético*

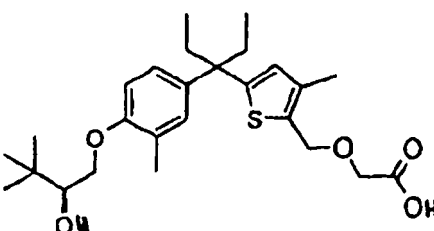


Enantiómero 2

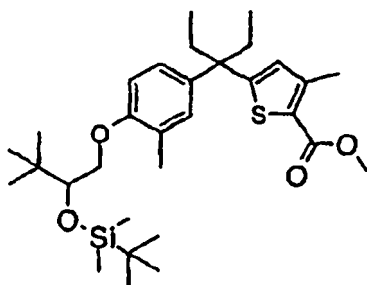
50 Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 47, el enantiómero 2 de metiléster del ácido N-metil-2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-metilamino]-acético (172 mg, 0,34 mmol) da el compuesto del título (168,8mg, 98%). RMN de ^1H y CL/EM: Idénticos al Ejemplo 122.

55 Ejemplo 124

Preparación del ácido 2-(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-il-meto-xi)acético

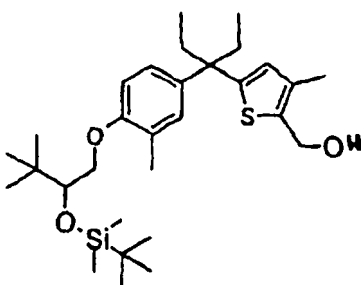


A. Metiléster del ácido 5-(1-{4-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-3,3-dimetil-butoxi]-3-metil-fenil}-1-etil-propil)-3-metil-tiofen-2-carboxílico



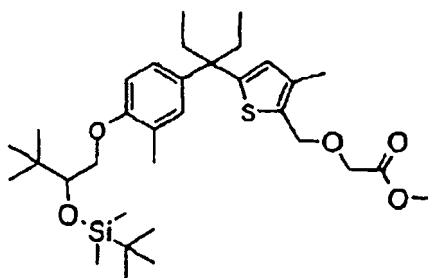
A una mezcla de metiléster del ácido 5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico (Ejemplo 2) (1,15 g, 2,66 mmol), imidazol (0,27 g, 4,00 mmol) y DMF (15 ml) se le añade TBSCl (0,54 g, 2,80 mmol). La reacción se agita durante 24 h. Se diluye la reacción con Et₂O (120 ml) y se lava con HCl 0,1 M (3 x 40 ml). La fase orgánica se seca con MgSO₄ y se concentra. El residuo resultante se somete a cromatografía para dar el compuesto del título (0,94 g, 64%). RMN de ¹H (CDCl₃), δ 0,01 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,65 (t, J = 7,4 Hz, 6H), 0,85 (s, 9H), 0,91 (s, 9H), 2,00-2,14 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,67 (dd, J = 5,8, 3,4 Hz, 1H), 3,74 (s; 3H), 3,85 (dd, J = 9,8, 5,8 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 9,8, 3,4 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,96-7,03 (m, 2H). CL/EM (m/z): calculado para C₃₁H₅₁O₄SSi (M+H)⁺: 547,9; hallado: 547,2.

B. 5-(1-{4-[2-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-3,3-dimetil-butoxi]-3-metil-fenil}-1-etil-propil)-3-metil-tiofen-2-il-metanol



A una disolución de metiléster del ácido 5-(1-{4-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-3,3-dimetil-butoxi]-3-metil-fenil}-1-etilpropil)-3-metil-tiofen-2-carboxílico (0,94 g, 1,71 mmol) y THF (50 ml) a 0°C se le añade LAH (71 mg, 1,89 mmol). La mezcla se agita durante 10 m, se calienta hasta TA y se agita durante 2 h. La reacción se extingue con H₂O (70 ul), NaOH al 15% (70 ul) y H₂O (210 ul) y se diluye con EtOAc (50 ml). La mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas y se concentra para dar el compuesto del título (0,89 g, 1,72 mmol, 100%). RMN de ¹H (CDCl₃), δ 0,07 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), 0,72 (t, J = 7,4 Hz, 6H), 0,91 (s, 9H), 0,98 (s, 9H), 2,01-2,14 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 3,68 (dd, J = 5,3, 3,4 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 9,0, 5,3 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 9,0, 3,4 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,00-7,06 (m, 2H). CL/EM (m/z): calculado para C₃₀H₅₀O₃SSi M⁺: 518,9; hallado: 518,0.

C. Metiléster del ácido 2-[5-(1-{4-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-3,3-dimetil-butoxi]-3-metil-fenil}-1-etil-propil)-3-metil-tiofen-2-il-metoxi]-acético

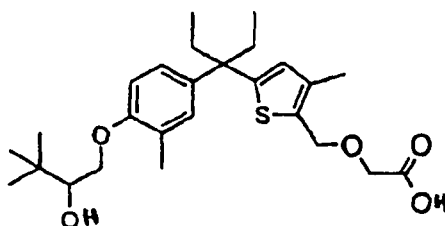


A una disolución de 5-(1-{4-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-3,3-dimetil-butoxi]-3-metil-fenil}-1-etilpropil)-3-metil-tiofen-2-il-metanol (0,96 g, 1,85 mmol) en THF (10 ml) a 0°C se le añade NaH al 60% (81 mg, 2,0 mmol) y se agita durante 20 m. Se añade bromoacetato de metilo (0,21 ml, 2,22 mmol) a la mezcla, se calienta hasta TA y

ES 2 327 629 T3

se agita durante la noche. La reacción se extingue con NH_4Cl sat. (10 ml), se diluye con H_2O (10 ml), y se extrae con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan con MgSO_4 y se concentra. El residuo resultante se somete a cromatografía para dar el compuesto del título (0,33 g, 0,57 mmol, 31%). RMN de ^1H (CDCl_3), δ 0,06 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), 0,70 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H), 0,91 (s, 9H), 0,97 (s, 9H), 2,01-2,10 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,67 (dd, $J = 5,8,3,4$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,85 (dd, $J = 9,8, 5,8$ Hz, 1H), 3,98 (dd, $J = 9,8, 3,4$ Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,67 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,00-7,06 (m, 2H). CL/EM (m/z): calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{58}\text{NO}_5\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$: 608,9; hallado: 608,3.

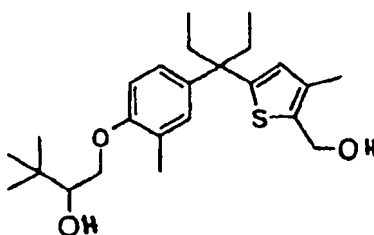
D. Ácido 2-(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-il-metoxi)-acético



Se somete a reflujo una disolución de metiléster del ácido 2-[5-(1-{4-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-3,3-dimetil-butoxi]-3-metil-fenil}-1-etil-propil)-3-metil-tiofen-2-il-metoxi]-acético (0,33 g, 0,57 mmol), TBAF 1,0 M/THF (0,62 ml, 0,62 mmol) y THF (4 ml) durante 3 h. La mezcla se filtra a través de gel de sílice, se lava con EtOAc y se concentra. El residuo resultante se hidroliza usando un procedimiento análogo al Ejemplo 47 para dar el compuesto del título (0,13 g, 0,28 mmol) en un rendimiento total del 49%. RMN de ^1H (EDCl_3), δ 0,71 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H), 1,02 (s, 9H), 2,01-2,10 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,21 (sa, 2H), 3,72 (dd, $J = 8,8, 2,9$ Hz, 1H), 3,87 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,08-4,1 (m, 2H), 4,16 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 6,54 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,01-7,08 (m, 2H). CL/EM (m/z): calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{S}$ (M-H) $^-$: 461,7; hallado: 461,2.

Ejemplo 125

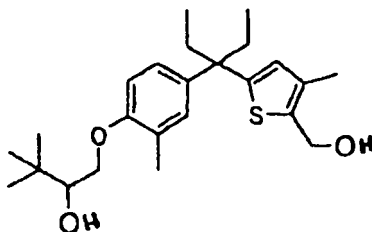
Preparación de 1-{4-[1-etil-1-(5-hidroximetil-4-metil-tiofen-2-il)-propil]-2-metil-fenoxi}-3,3-dimetil-butan-2-ol



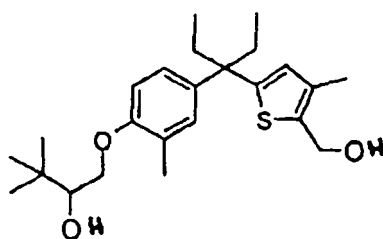
Se trata una disolución de 1-{4-[1-etil-1-(5-hidroximetil-4-metil-tiofen-2-il)-propil]-2-metil-fenoxi}-3,3-dimetil-butan-2-ol, Ejemplo B (71,5 mg, 0,14 mmol) en THF (3 ml) con TBAF 1,0 M (0,15 ml, 0,15 mmol). La reacción se somete a reflujo durante 14 h, se diluye con EtOAc (20 ml), se lava con H_2O (10 ml), se seca con MgSO_4 y se concentra. El residuo resultante se somete a cromatografía para dar el compuesto del título (41,1 mg, 0,10 mmol, 71%). RMN de ^1H (CDCl_3), δ 0,71 (t, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,02 (s, 9H), 2,02-2,11 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,44 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 3,71 (dt, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 3,87 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,10 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 4,66 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,72 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,02-7,08 (m, 2H). CL/EM (m/z): calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{NaO}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 427,6; hallado: 427,2.

Ejemplo 126 y 127

Preparación de enantiómeros de 1-{4-[1-etil-1-(5-hidroximetil-4-metil-tiofen-2-il)-propil]-2-metil-fenoxi}-3,3-dimetil-butan-2-ol



Enantiómero 1



Enantiómero 2

Se somete una mezcla racémica de 1-{4-[1-etil-1-(5-hidroximetil-4-metil-tiofen-2-il)-propil]-2-metil-fenoxi}-3,3-dimetil-butan-2-ol (37,5 mg) a cromatografía (columna CHIRALPAK AD, i-PrOH al 40%/Hept) para dar el enantiómero 1 del compuesto del título, Ejemplo 126 (3,6 mg, 10%) y el enantiómero 2 del compuesto del título, Ejemplo 127 (2,8 mg, 7%).

Ejemplo 126, Enantiómero 1

tr = 5,3 m.

RMN y CL/EM: Idénticos al material racémico, Ejemplo 125.

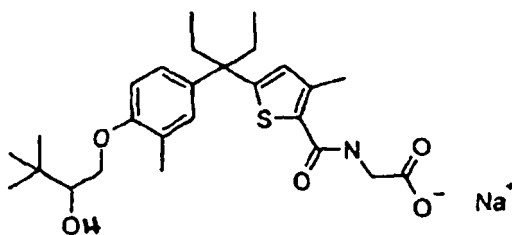
Ejemplo 127, Enantiómero 2

tr = 8,5 m.

RMN y CL/EM: Idénticos al material racémico, Ejemplo 125.

Ejemplo 128

Preparación de sal de sodio del enantiómero 1 del ácido 2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-acético



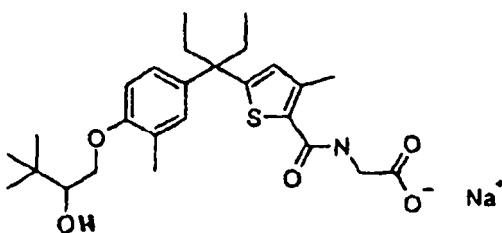
Enantiómero 1

ES 2 327 629 T3

Se trata una disolución del enantiómero 1 del ácido 2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-acético, Ejemplo 48 (597 mg, 1,26 mmol) en CH₃OH (5 ml) con NaOCH₃ 0,5 M (2,7 ml, 1,4 mmol) y se agita durante 5 m. La mezcla se concentra para dar el compuesto del título (626 mg, 1,26 mmol, 100%). RMN de ¹H (CD₃OD), δ 0,75 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 1,05 (s, 9H), 2,10-2,20 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,66 (dd, J = 7,9, 3,0 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,90-3,95 (m, 1H), 4,16 (dd, J = 10,1, 3,0 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,02-7,12 (m, 2H). CL/EM (m/z): calculado para C₂₆H₃₈NO₅S (M+H)⁺: 476,2; hallado: 476,2.

10 Ejemplo 129

Preparación de sal de sodio del enantiómero 2 del ácido [(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-acético

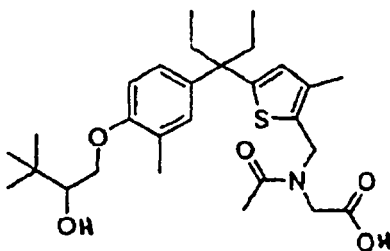


Enantiómero 2

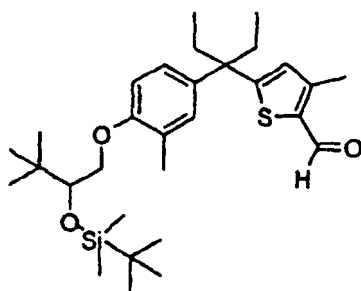
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 128, el enantiómero 2 del ácido 2-[(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-acético (Ejemplo 49) (0,69 g, 1,15 mmol) da el compuesto del título (0,69 g, 1,15 mmol, 100%). RMN de ¹H y CL/EM: idénticos al Ejemplo 128.

Ejemplo 130

Preparación del ácido 2-[N-acetil-(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-ilmetil)-amino]-acético



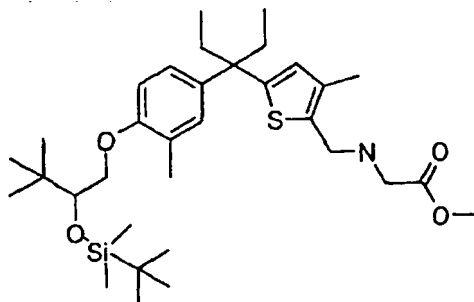
A. Preparación de 5-(1-{4-[2-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-3,3-dimetil-butoxi]-3-metil-fenil}-1-etil-propil)-3-metil-tiofen-2-carbaldehído



Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 41, 1-{4-[1-etil-1-(5-hidroximetil-4-metil-tiofen-2-il)-propil]-2-metil-fenoxi}-3,3-dimetil-butan-2-ol (Ejemplo 124B) (0,88 g, 1,69 mmol) da el compuesto del título (0,77 g, 1,49 mmol, 88%). RMN de ¹H (CDCl₃), δ 0,07 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), 0,72 (t, J = 7,4 Hz, 6H), 0,91 (s, 9H), 0,98 (s, 9H), 2,12 (q, J

= 7,4 Hz, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,68 (dd, J = 5,4, 3,5 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 9,9, 5,4 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 9,9, 3,5 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,68 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,95-7,03 (m, 2H), 9,92 (s, 1H). CL/EM (m/z): calculado para $C_{30}H_{49}O_3SSi$ (M+H)⁺: 517,9; hallado: 517,2.

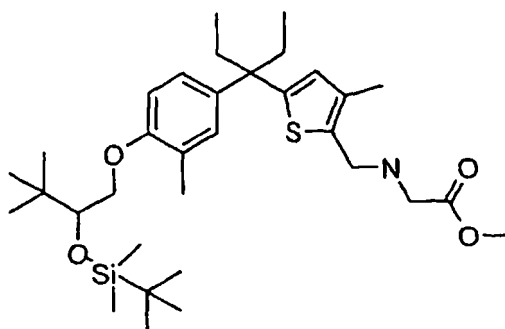
B. Metiléster del ácido 2-[[5-(1-{4-[2-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-3,3-dimetil-butoxi]-3-metil-fenil}-1-etil-propil)-3-metil-tiofen-2-ilmetil]-amino]-acético



Una mezcla de 5-(1-{4-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-3,3-dimetil-butoxi]-3-metil-fenil}-1-etil-propil)-3-metil-tiofen-2-carbaldehído (2,11 g, 4,09 mmol) y clorhidrato de metiléster de glicina (0,56 g, 4,50 mmol) con Et₃N (0,74 ml, 5,3 mmol) se trata con Ti (Oi-Pr)₄ (1,6 ml, 5,3 mmol) a TA durante 1h. Se diluye con CH₃OH (20 ml), se trata con NaB(CN)H₃ (282 mg, 4,5 mmol). La reacción se agita durante la noche. A continuación se extingue con H₂O (3 ml) y se agita a TA durante 1h, se filtra a través de gel de sílice, se lava con EtOAc (100 ml) y se concentra. La purificación por cromatografía da el compuesto del título (1,54 g, 2,61 mmol, 64%).

RMN de ¹H (CDCl₃), δ 0,06 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), 0,70 (t, J = 6,9 Hz, 6H), 0,91 (s, 9H), 0,97 (s, 9H), 2,02-2,10 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,67 (dd, J = 5,4, 3,4 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,82-3,87 (m, 3H), 3,98 (dd, J = 9,6, 3,4 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H). CL/EM (m/z): calculado para $C_{33}H_{55}NO_4SSi$ (M)⁺: 589,9; hallado: 589,0.

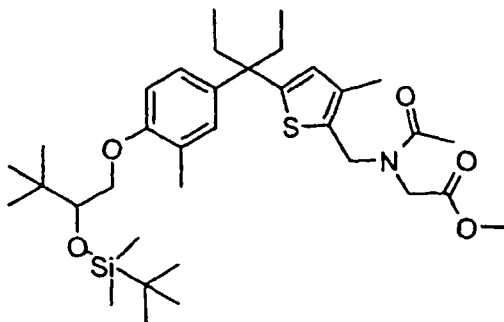
C. Metiléster del ácido 2-[[5-(1-{4-[2-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-3,3-dimetil-butoxi]-3-metil-fenil}-1-etil-propil)-3-metil]-tiofen-2-ilmetil]-amino]-acético



Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 41, 5-(1-{4-[2-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-3,3-dimetil-butoxi]-3-metil-fenil}-1-etil-propil)-3-metil-tiofen-2-carbaldehído (ejemplo adicional Lu-13-A) (2,11 g, 4,09 mmol) y clorhidrato de metiléster de glicina (0,56 g, 4,50 mmol) dan el compuesto del título (1,54 g, 2,61 mmol, 64%). RMN de ¹H (CDCl₃), δ 0,06 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), 0,70 (t, J = 6,9 Hz, 6H), 0,91 (s, 9H), 0,97 (s, 9H), 2,02-2,10 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,67 (dd, J = 5,4, 3,4 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,82-3,87 (m, 3H), 3,98 (dd, J = 9,6, 3,4 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H). CL/EM (m/z): calculado para $C_{33}H_{55}NO_4SSi$ (M)⁺: 589,9; hallado: 589,0.

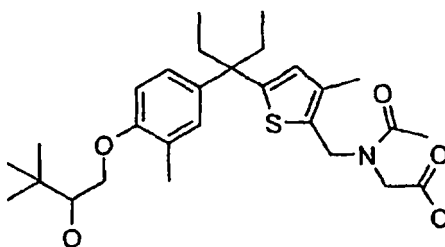
ES 2 327 629 T3

D. Metiléster del ácido 2-[N-acetil-[5-(1-{4-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-3,3-dimetil-butoxi]-3-metil-fenil]-1-etil-propil)-3-metil-tiofen-2-ilmetil]-amino]-acético



A una disolución de metiléster del ácido 2-[[5-(1-{4-[2-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-3,3-dimetil-butoxi]-3-metil-fenil]-1-etil-propil)-3-metil-tiofen-2-ilmetil]-amino]-acético (1,54 g, 2,61 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a 0°C se le añade cloruro de acetilo (0,20 ml, 2,88 mmol). La reacción se agita a TA durante 1 h, se diluye con CH_2Cl_2 (100 ml), se lava con HCl 1,0 M (2 x 30 ml), H_2O (25 ml); se seca con Na_2SO_4 , y se concentra. El residuo resultante se somete a cromatografía para dar el compuesto del título (1,32 g, 2,09 mmol, 80%). RMN de ^1H (CDCl_3), δ 0,06 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), 0,69 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 0,91 (s, 9H), 0,97 (s, 9H), 2,00-2,05 (m, 4H), 2,06 (s, 3H), 2,07 (s, 1,11 H), 2,10 (s, 1,89 H), 2,21 (s, 1,89 H), 2,24 (s, 1,11 H), 3,66-3,71 (m, 4H), 3,83-3,89 (m, 1H), 3,95 (s, 0,74 H), 3,96-4,01 (m, 1H), 4,04 (1,26 H), 4,60 (1,26 H), 4,68 (0,74H), 6,49 (s, 0,37H), 6,51 (s, 0,63H), 6,65-6,69 (m, 1H), 6,97-7,03 (m, 2H). CL/EM (m/z): calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{58}\text{NO}_5\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 632,4; hallado: 632,3.

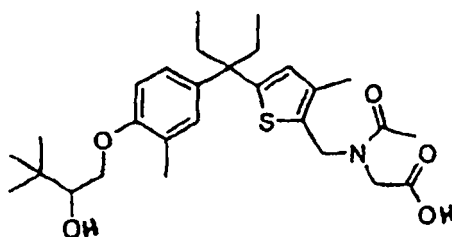
E. Ácido 2-[N-acetil-(5-[1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil]-3-metil-tiofen-2-ilmetil)-amino]-acético



Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 124D, el metiléster del ácido 2-{N-acetil-[5-(1-{4-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-3,3-dimetil-butoxi]-3-metil-fenil]-1-etil-propil)-3-metil-tiofen-2-ilmetil]-amino}-acético (1,32 g, 2,09 mmol) da el compuesto del título (0,95 g, 1,83 mmol, 88%). RMN de ^1H (CD_3OD), δ 0,72 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,73 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,05 (s, 9H), 2,03 (s, 3H), 2,05-2,14 (m, 4H), 2,16 (s, 1,5H), 2,18 (s, 1,5 H), 2,22 (s, 1,5 H), 2,24 (s, 1,5 H), 3,66 (dd, $J = 7,6, 2,7$ Hz, 1H), 3,91 (dd, $J = 10,1, 7,6$ Hz, 1H), 3,98 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 4,16 (dd, $J = 10,1, 2,7$ Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 6,59 (s, 0,5H), 6,63 (s, 0,5H), 6,80 (d, $J = 3,1$ Hz, 0,5H), 6,82 (d, $J = 2,7$ Hz, 0,5H), 7,01-7,10 (m, 2H). CL/EM (m/z): calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{NO}_5\text{Si}$ ($\text{M}-\text{H}^-$): 502,7; hallado: 502,2.

Ejemplo 131 y 132

Preparación de enantiómeros del ácido 2-[N-acetil-(5-[1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil]-fenil]-propil]-3-metil-tiofen-2-ilmetil)-amino]-acético



Enantiómero 1

ES 2 327 629 T3

Enantiómero 2

Se somete una mezcla racémica del ácido 2-[N-acetil-(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-ilmetil)-amino]-acético (560 mg) a cromatografía (CHIRALPAK AD, TFA al 0,1% en i-PrOH/MeOH/Hept (20/5/75),) para dar la fracción 1 (338 mg, tr = 6,4 m), y la fracción 2, (343 mg, tr = 13,7 m). La fracción 1 se somete a cromatografía para dar el componente de Fr bajo (TLC: (EtOAc/CH₃OH/HOAc, 85/15/0,5; Fr = 0,5). El componente de Fr bajo se disuelve en CH₃OH (5 ml), se trata con NaOCH₃ 0,5 M (1,2 ml, 0,59 mmol) y se agita a TA durante 10 m. La reacción se concentra y se reparte entre HCl 1,0 M (2 ml)/H₂O (10 ml)/EtOAc (3 x 15 ml). La fase orgánica se seca con MgSO₄ y se concentra para dar el enantiómero 1 del compuesto del título (Ejemplo 131) (153,7 mg, 27%).

La fracción 2 de la resolución quiral se manipula como se describió para la fracción 1 para dar el enantiómero 2 del compuesto del título (Ejemplo 132) (149,9 mg, 27%).

Ejemplo 131, Enantiómero 1

CHIRALPAK AD, TFA al 0,1% en i-PrOH/MeOH/Hept (20/5/75); tr = 6,4 m.

RMN y CL/EM: Idénticos al material racémico, Ejemplo 130.

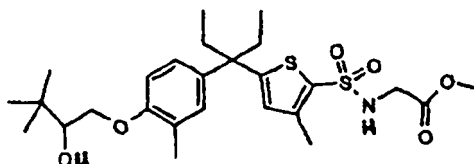
Ejemplo 132, Enantiómero 2

CHIRALPAK AD, TFA al 0,1% en i-PrOH/MeOH/Hept (20/5/75); tr = 13,7 m.

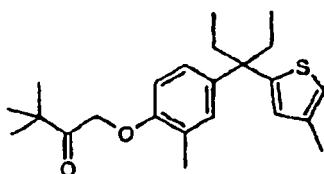
RMN y CL/EM: Idénticos al material racémico, Ejemplo 130.

Ejemplo 134

Preparación de metiléster del ácido (5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-il-sulfonilamino)-acético



A. 1-{4-[1-Etil-1-(4-metil-tiofen-2-il)-propil]-2-metil-fenoxi}-3,3-dimetil-butan-2-ona

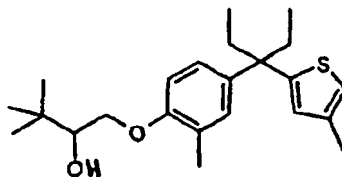


Se somete una mezcla de 3'-[4-(hidroxi)-3-metilfenil]-3'-[4-metiltiofen-2-il]pentano (4,4 g, 16,4 mmol), 1-cloro-3,3-dimetil-butan-2-ona (2,37 ml, 18,1 mmol) y K₂CO₃ (3,39 g, 24,6 mmol) en acetona (40 ml) a reflujo durante la noche. Tras enfriar, se filtra la reacción, se concentra y se reparte entre EtOAc y HCl 1N. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ y se concentra para dar el compuesto del título (6,2 g, cuantitativo).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,05 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,02 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,70 (s, 1H), 6,60 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 6,52 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,84 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,09 (q, 4H), 1,27 (s, 9H), 0,70 (t, 6H).

ES 2 327 629 T3

B. 1-{4-[1-Etil-1-(4-metil-tiofen-2-il)-propil]-2-metil-fenoxi}-3,3-dimetil-butan-2-ol

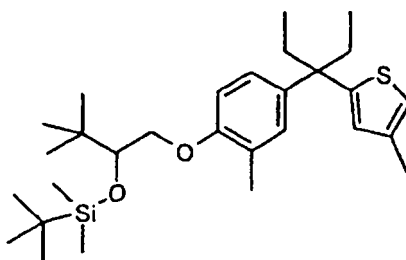


A una disolución agitada de 1-{4-[1-etil-1-(4-metil-tiofen-2-il)-propil]-2-metil-fenoxi}-3,3-dimetil-butan-2-ona (5,2 g, 14 mmol) en THF/MeOH (40 ml/10 ml) a 0°C se le añade NaBH₄ (528 mg, 14 mmol), se calienta hasta TA y se agita durante 1 h. La reacción se concentra y el residuo se reparte entre EtOAc y HCl 0,2 N. La fase orgánica se seca con MgSO₄ y se concentra para dar el compuesto del título (5,4 g, cuantitativo).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,05 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,09 (dd, 1H, J = 8,1, 2,4 Hz), 3,87 (dd, 1H, J = 8,1, 8,9 Hz), 3,70 (dd, 1H, J = 8,9, 2,4 Hz), 2,20 (s, 6H), 2,07 (q, 4H), 1,01 (s, 9H), 0,70 (t, 6H);

EM-EV: 375 (M+1).

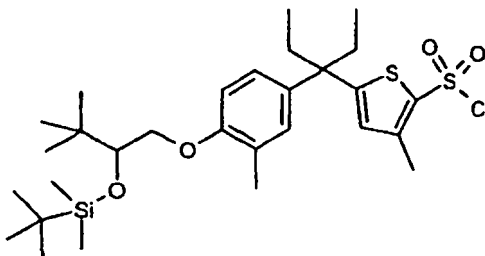
C. 1-{4-[1-Etil-1-(4-metil-tiofen-2-il)-propil]-2-metil-fenoxi}-2-(t-butildimetilsililo)-3,3-dimetil-butano



A una disolución de 1-{4-[1-etil-1-(4-metil-tiofen-2-il)-propil]-2-metil-fenoxi}-3,3-dimetil-butan-2-ol (7,5 g, 20 mmol) en diclorometano (100 ml) a -78°C se le añade 2,6-dimetilpiridina (5,8 ml, 50 mmol) seguido por trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo (6,0 ml, 26 mmol). Tras agitar a TA durante 2 h, la reacción se diluye con diclorometano y se lava sucesivamente con HCl 1N seguido por NaHCO₃ sat. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra para dar el producto del título (9,5 g, 97%).

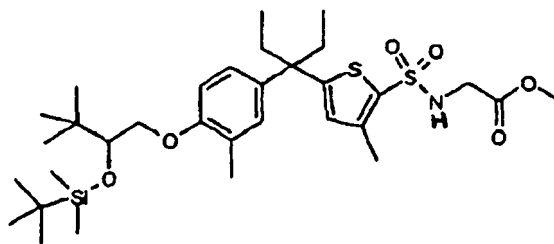
RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,02, 7,06 (m, 2H), 6,61, 6,71 (m, 3H), 3,98 (dd, 1H, J = 3,5, 9,9 Hz), 3,84 (dd, 1H, J = 5,8, 9,9 Hz), 3,66 (dd, 1H, J = 3,5, 5,8 Hz), 2,20 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,08 (q, 4H), 0,96 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,70 (t, 6H), 0,10 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

D. Cloruro de 5-(1-{4-[2-(terc-butil-dimetil-silanoloxi)-3,3-dimetil-butoxi]-3-metil-fenil}-1-etil-propil)-3-metil-tiofen-2-sulfonilo



Añadir n-BuLi (6 ml, 9,6 mmol, 1,6 M/Hex) a una disolución de 1-{4-[1-etil-1-(4-metil-tiofen-2-il)-propil]-2-metil-fenoxi}-2-(t-butildimetilsililo)-3,3-dimetil-butano (3,9 g, 8 mmol) en THF (20 ml) a 0°C. Tras 1 h, la mezcla se transfiere a través de una cánula en una disolución de SO₂Cl₂ (0,65 ml, 8 mmol) en pentano (30 ml) a -78°C. Se agita a TA durante 2 h y se concentra. El residuo se disuelve en diclorometano (20 ml) y se usa para la siguiente reacción sin otra purificación.

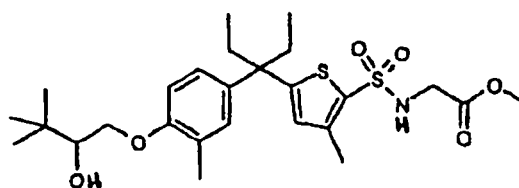
E. Metiléster del ácido [5-(1-{4-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-3,3-dimetil-butoxi]-3-metil-fenil}-1-etil-propil)-3-metil-tiofen-2-sulfonilamino]-acético



Se añade una alícuota de cloruro de 5-(1-{4-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-3,3-dimetil-butoxi]-3-metil-fenil}-1-etil-propil)-3-metil-tiofen-2-sulfonilo (etapa D) (4 ml, 1,5 mmol a una suspensión de clorhidrato de metiléster de glicina (565 mg, 4,5 mmol) y Et₃N (0,94 ml, 6,75 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0°C. Se agita a TA durante la noche, se concentra y se reparte entre EtOAc y HCl 1N. La fase orgánica se concentra y se somete a cromatografía (Hex hasta EtOAc al 20%/Hex) para dar el producto del título (3,80 mg, 40%).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,01 (dd, 1H, J = 2,0, 8,3 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,59 (s, 1H), 5,10 (t, 1H), 3,98 (dd, 1H, J = 3,5, 9,9 Hz), 3,84, 3,88 (m, 3H), 3,65, 3,69 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,09 (q, 4H), 0,97 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,70 (t, 6H), 0,11 (s, 3H), 0,05 (s, 3H); EM-EV: 640 (M+1).

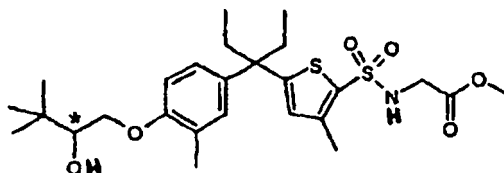
F. Metiléster del ácido (5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-acético



A una disolución de metiléster del ácido [5-(1-{4-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-3,3-dimetil-butoxi]-3-metil-fenil}-1-etil-propil)-3-metil-tiofen-2-sulfonilamino]-acético (380 mg, 0,59 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a 0°C se le añade disolución de fluorhidrato (3 ml, 48% en agua). Tras agitar a TA durante 2 h, la reacción se concentra y se reparte entre EtOAc y HCl 1N. La fase orgánica se lava sucesivamente con HCl 1N y salmuera. La fase orgánica se concentra y se somete a cromatografía (Hex hasta EtOAc al 25%/Hex) para dar el compuesto del título (250 mg, 82%). RMN de ¹H (EDCl₃): δ 7,02 (dd, 1H, J = 2,5, 8,3 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,73 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,58 (s, 1H), 5,12 (t, 1H), 4,10 (dd, 1H, J = 2,5, 8,6 Hz), 3,87 (dd, 1H, J = 8,6, 8,8 Hz), 3,84 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 3,71 (dd, 1H, J = 2,5, 8,8 Hz), 3,66 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,07 (q, 4H), 1,02 (s, 9H), 0,69 (t, 6H); EMAR: Calculado para C₂₆H₄₃N₂O₆S₂ (M+18), 543,2563, hallado, 543,2550.

Ejemplo 135 y Ejemplo 136

Preparación de enantiómeros de metiléster del ácido (5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-acético



Se somete una mezcla racémica de metiléster del ácido (5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-acético (750 mg) a cromatografía en columna Chiralpak AD para dar el enantiómero 1, Ejemplo 135 (400 mg, 53%) y el enantiómero 2, Ejemplo 136 (320 mg, 43%).

HPLC: Chiralpak AD (4,6 x 150 mm); heptano al 35%, EtOH al 65%; caudal: 0,6 ml/m; UV: 260 nm

ES 2 327 629 T3

Enantiómero 1, Ejemplo 135

tr = 4,5 m;

5 RMN de ^1H (CDCl_3): equivalente al Ejemplo 134.

Enantiómero 2, equivalente al Ejemplo 136

10 tr = 5,6 m.

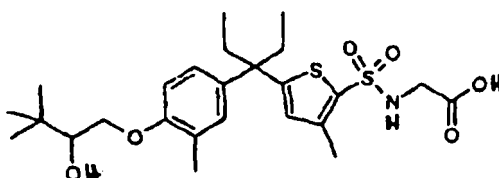
RMN de ^1H (CDCl_3): equivalente al Ejemplo 134.

15 Ejemplo 137

Preparación del ácido (5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-acético

20

25



30

A una disolución de metiléster del ácido de (5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-acético (210 mg, 0,4 mmol) en dioxano (10 ml) se le añade disolución de LiOH 2N/ H_2O (10 ml) y se agita a TA durante la noche. La reacción se concentra y se reparte entre EtOAc/HCl 1N. La fase orgánica se concentra para dar el compuesto del título (180 mg, 88%).

35

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,01 (dd, 1H, J = 2,5, 8,3 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,73 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,60 (s, 1H), 5,16 (t, 1H), 4,12 (dd, 1H, J = 2,9, 9,3 Hz), 3,88 (dd, 1H, J = 8,8, 9,3 Hz), 3,86 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 3,72 (dd, 1H, J = 2,9, 8,8 Hz), 2,40 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,05 (q, 4H), 1,01 (s, 9H), 0,70 (t, 6H); EMAR: Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{NO}_6\text{S}_2$ (M+1), 512,2146, hallado, 512,2141.

40

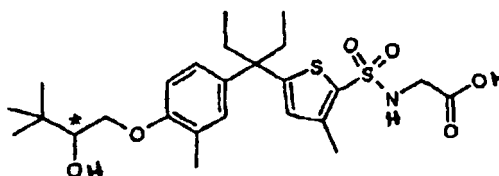
Ejemplo 138

45

Preparación de enantiómeros del ácido (5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-acético

50

55



60

Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 136, el enantiómero 1 del metiléster del ácido (5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-acético (390 mg, 0,74 mmol) (Ejemplo 135) da el compuesto del título (250 mg, 66%).

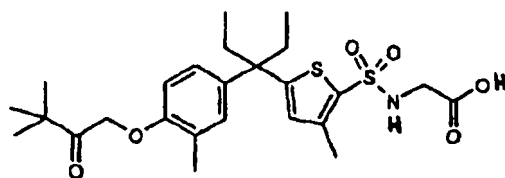
65

RMN de ^1H (CDCl_3): equivalente al Ejemplo 134;

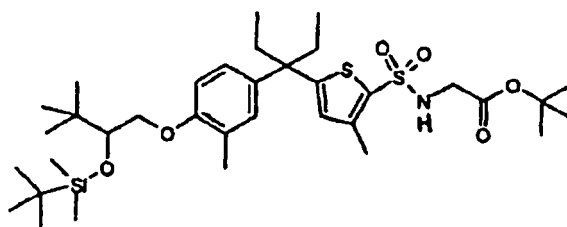
EM-EV: 512 (M+1).

Ejemplo 139

Preparación del ácido (5-{1-[4-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-acético



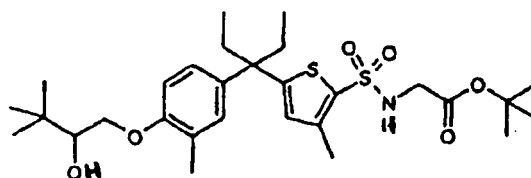
A. Terc-butiléster del ácido [5-(1-{4-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-3,3-dimetil-butoxi]-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-acético



Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 134E, el cloruro de 5-(1-{4-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-3,3-dimetil-butoxi]-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonilo y terc-butiléster del ácido 2-amino-acético (787 mg, 6 mmol) dan el compuesto del título (670 mg, 20%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,01 (dd, 1H, $J = 2,5, 8,8$ Hz), 6,97 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 6,68 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,57 (s, 1H), 5,09 (t, 1H), 3,98 (dd, 1H, $J = 3,5, 9,8$ Hz), 3,86 (dd, 1H, $J = 5,9, 9,8$ Hz), 3,71 (d, 2H, $J = 5,4$ Hz), 3,67 (dd, 1H, $J = 3,5, 5,9$ Hz), 2,40 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,08 (q, 4H), 1,40 (s, 9H), 0,97 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,70 (t, 6H), 0,11 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

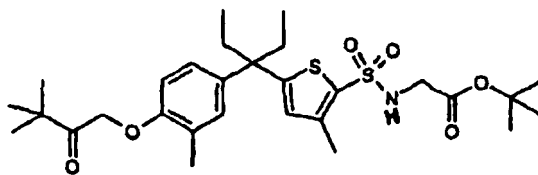
B. Terc-butiléster del ácido (5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-acético



Se agita una mezcla de terc-butiléster del ácido [5-(1-{4-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-3,3-dimetil-butoxi]-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-acético (667 mg, 1 mmol) y fluoruro de tetra-n-butilamonio (6 ml, 1M en THF) a TA durante 3 días. Se diluye con EtOAc y se lava con NH_4Cl . La fase orgánica se concentra y se somete a cromatografía (Hex hasta EtOAc al 15%/Hex) para dar el compuesto del título (360 mg, 63%).

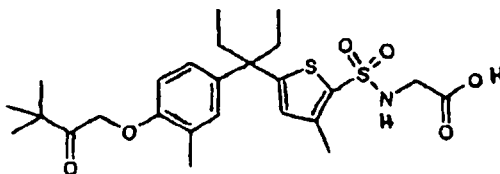
EM-EV: 568 (M+1).

C. Terc-butiléster del ácido (5-{1-[4-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-acético



Se somete una mezcla de terc-butiléster del ácido (5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-acético (360 mg, 0,63 mmol), dicromato de piridinio (179 mg, 0,48 mmol) y Ac_2O (66 μl , 0,7 mmol) en diclorometano (10 ml) a reflujo durante 3 h. La reacción se concentra y se somete a cromatografía (Hex hasta EtOAc al 15%/Hex) para dar el compuesto del título (330 mg, 92%); RMN de ^1H (CDCl_3): δ 6,96, 7,23 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,51 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 6,57 (s, 1H), 5,08 (t, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,71 (d, 2H, $J = 5,4$ Hz), 2,40 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,07 (q, 4H), 1,40 (s, 9H), 1,26 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,70 (t, 6H); EMAR: calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ ($M+18$), 583,2876, hallado, 583,2876.

D. Ácido (5-{1-[4-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-acético



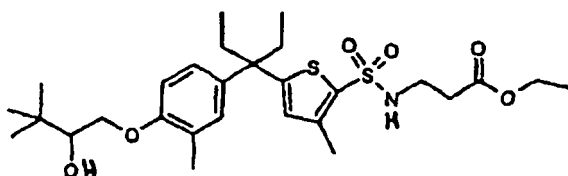
Se agita una disolución de terc-butiléster del ácido (5-{1-[4-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-acético (320 mg, 0,57 mmol) en HCl 4N/dioxano (10 ml) a TA durante la noche. La reacción se concentra y se somete a cromatografía (Hex hasta AcOH al 0,5% en EtOAc al 50%/Hex) para dar el compuesto del título (250 mg, 87%).

RMN de ^1H (EDCl_3): δ 7,01 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 6,92 (dd, 1H, $J = 2,5, 8,8$ Hz), 6,62 (s, 1H), 6,45 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 5,10 (t, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,86 (d, 2H, $J = 5,4$ Hz), 2,41 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,04 (q, 4H), 1,25 (s, 9H), 0,71 (t, 6H);

EMAR: Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ ($M+18$), 527,2250, hallado, 527,2245.

Ejemplo 140

Preparación de etiléster del ácido 3-(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-propiónico



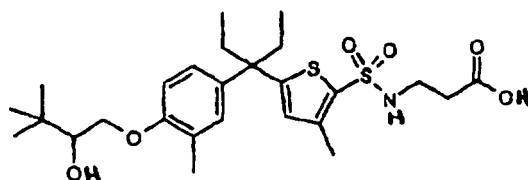
Usando procedimientos análogos al Ejemplo 134E y Ejemplo 134F, una alícuota de cloruro de 5-(1-[4-[2-(terc-butildimetilsilanilo)-3,3-dimetil-butoxi]-3-metil-fenil]-1-etil-propil)-3-metil-tiofen-2-sulfonilo (Ejemplo 134D) y clorhidrato de etiléster del ácido 3-amino-propiónico dan el compuesto del título (rendimiento total 19%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,02 (dd, 1H, $J = 2,5, 8,8$ Hz), 6,98 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 6,73 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,58 (s, 1H), 5,26 (t, 1H), 4,14 (q, 2H), 4,10 (dd, 1H, $J = 2,9, 8,9$ Hz), 3,87 (dd, 1H, $J = 8,8, 8,9$ Hz), 3,71 (dd, 1H, $J = 2,9, 8,8$ Hz), 3,25 (m, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (q, 4H), 1,02 (s, 9H), 0,70 (t, 6H);

EMAR: Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{NO}_6\text{S}_2$ ($M+1$), 554,2610, hallado, 554,2590.

Ejemplo 141

Preparación del ácido 3-(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-propiónico



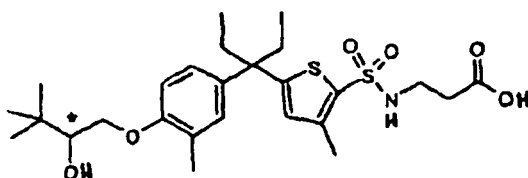
El compuesto del título se obtiene a partir del etiléster del ácido 3-(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-propiónico usando un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 137.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,02 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 6,98 (s, 1H), 6,73 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 6,60 (s, 1H), 5,50 (t, 1H), 4,13 (d, 1H), 4,12 (dd, 1H, $J = 2,0, 8,9$ Hz), 3,88 (dd, 1H, $J = 8,8, 8,9$ Hz), 3,72 (dd, 1H, $J = 2,0, 8,8$ Hz), 3,26 (m, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (q, 4H), 1,02 (s, 9H), 0,70 (t, 6H);

EMAR: Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{NO}_6\text{S}_2$ ($M+1$), 526,2297, hallado, 526,2275.

Ejemplo 142 y Ejemplo 143

Preparación de enantiómeros del ácido 3-(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-propiónico



Se somete una mezcla racémica del ácido 3-(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-propiónico (200 mg) a cromatografía en una columna Chiralpak AD para dar el enantiómero 1, ejemplo 142 (79 mg, 40%) y el enantiómero 2, Ejemplo 143 (79 mg, 40%).

HPLC: Chiralpak AD (4,6 x 250 mm); TFA al 0,1% en EtOH al 15%/Hept al 85%; caudal: 1,0 ml/m; UV: 260 nm

Enantiómero 1

tr = 12 m;

RMN de ^1H (CDCl_3): equivalente al Ejemplo 141;

EM-EV: 526 ($M+1$)

Enantiómero 2

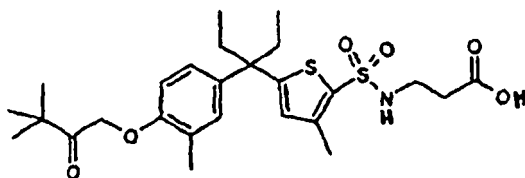
TA = 21 m;

RMN de ^1H (CDCl_3): equivalente al Ejemplo 141;

EM-EV: 526 ($M+1$).

Ejemplo 144

Preparación del ácido 3-(5-{1-[4-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-propiónico



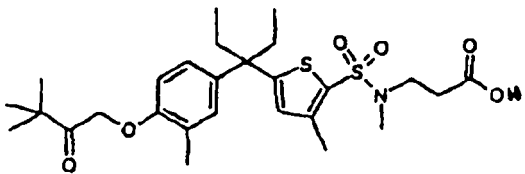
El compuesto del título se obtiene a partir de cloruro de 5-(1-{4-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-3,3-dimetil-butoxi]-3-metilfenil}-1-etil-propil)-3-metil-tiofen-2-sulfonilo y terc-butiléster del ácido 2-amino-acético y clorhidrato de t-butiléster del ácido 3-aminopropiónico usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 139A hasta el Ejemplo 139D.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 6,99 (s, 1H), 6,97 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,59 (s, 1H), 6,50 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,61 (t, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (q, 4H), 1,26 (s, 9H), 0,69 (t, 6H);

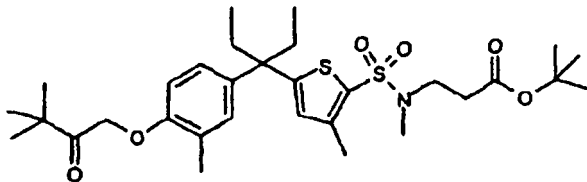
EM-EV: 524 (M+1).

Ejemplo 145

Preparación del ácido 3-[(5-{1-[4-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonil)-metil-amino]-propiónico



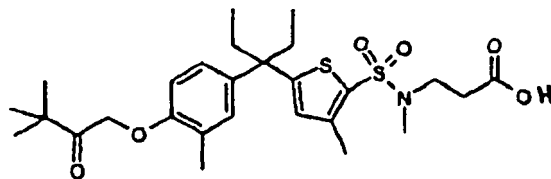
A. Terc-butiléster del ácido 3-[(5-{1-[4-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonil)-metil-amino]-propiónico



A una mezcla de terc-butiléster del ácido 3-(5-{1-[4-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-propiónico (Ejemplo 143C) (400 mg, 0,69 mmol) y THF (15 ml) se le añade PPh_3 (272 mg, 1,04 mmol), azodicarboxilato de dietilo (163 μl , 1,04 mmol) y metanol (42 μl , 1,04 mmol). La reacción se agita a TA durante la noche, se concentra y se somete a cromatografía (Hex hasta EtOAc al 20%/Hex) para dar el compuesto del título (240 mg, 59%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 6,99 (s, 1H), 6,97 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,57 (s, 1H), 6,52 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 4,85 (s, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,51 (t, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,06 (q, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,26 (s, 9H), 0,69 (t, 6H).

B. *Ácido 3-[(5-{1-[4-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonyl)-metil-amino]-propiónico*



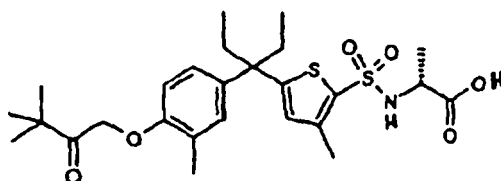
El compuesto del título se prepara a partir de terc-butiléster del ácido 3-[(5-{1-[4-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonyl)-metil-amino]-propiónico usando un procedimiento análogo al Ejemplo 139D.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 6,99 (s, 1H), 6,97 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$), 6,60 (s, 1H), 6,50 (d, 1H, $J = 8,4\text{ Hz}$), 4,87 (s, 2H), 3,4] (t, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,06 (q, 4H), 1,26 (s, 9H), 0,69 (t, 6H).

EMAR: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{NO}_6\text{S}_2$, 538,2297, hallado, 538,2296.

Ejemplo 146

Ácido 2-(R)-(5-{1-[4-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonylamino)-propiónico



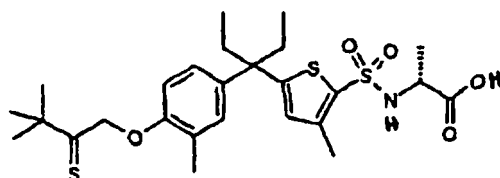
El compuesto del título se prepara a partir de clorhidrato de terc-butiléster del ácido 2-(R)-amino-propiónico siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 139.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 6,96 (d, 1H, $J = 2,5\text{ Hz}$), 6,97 (dd, 1H, $J = 2,0, 8,8\text{ Hz}$), 6,61 (s, 1H), 6,44 (d, 1H, $J = 8,5\text{ Hz}$), 5,26 (d, 1H, $J = 8,3\text{ Hz}$), 4,92 (s, 2H), 4,11 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (q, 4H), 1,42 (d, 3H, $J = 7,4\text{ Hz}$), 1,25 (s, 9H), 0,69 (t, 6H);

EM-EV: 524 (M+1).

Ejemplo 147

Ácido 2-(R)-(5-{1-[4-(3,3-dimetil-2-tioxo-butoxi)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonylamino)-propiónico



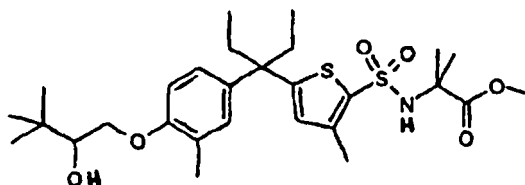
Se somete una mezcla del ácido 2-(R)-(5-{1-[4-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonylamino)-propiónico (125 mg, 0,2 mmol) y reactivo de Lawesson (236 mg, 0,5 mmol) en dicloroetano (7 ml) a reflujo durante 3 d. El disolvente se concentra y se somete a cromatografía (AcOH al 0,1% en EtOAc al 50%/Hex) para dar el compuesto del título (67 mg, 52%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 6,97 (s, 1H), 6,96 (d, 1H, $J = 8,4\text{ Hz}$), 6,60 (s, 1H), 6,50 (d, 1H, $J = 8,4\text{ Hz}$), 5,19 (d, 1H, $J = 8,8\text{ Hz}$), 4,86 (s, 2H), 4,14 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (m, 4H), 1,38 (d, 3H), 1,26 (s, 9H), 0,69 (t, 6H);

EMAR: calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{NO}_5\text{S}_3$, 540,1912, hallado, 540,1908.

Ejemplo 148

Preparación de metiléster del ácido 2-(5-[1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil]-3-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-2-metil-propiónico



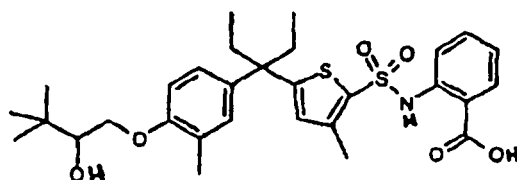
Usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 134D hasta el Ejemplo 134F, el clorhidrato de metiléster del ácido 2-amino-2-metil-propiónico da el compuesto del título (rendimiento total 20%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,03 (dd, 1H, $J = 2,4, 8,4$ Hz), 6,96 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 6,72 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,53 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,10 (dd, 1H, $J = 2,6, 9,2$ Hz), 3,87 (dd, 1H, $J = 8,8, 9,2$ Hz), 3,69 (dd, 1H, $J = 2,6, 8,8$ Hz), 3,67 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,06 (q, 4H), 1,48 (s, 6H), 1,02 (s, 9H), 0,69 (t, 6H);

EMAR: Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{NO}_6\text{S}_2$ ($M+1$), 554,2610, hallado, 554,2610.

Ejemplo 149

Preparación de ácido 2-(5-[1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil]-3-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-benzoico



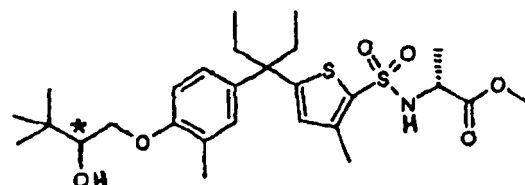
Usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 134D hasta el Ejemplo 134F y Ejemplo 137, el metiléster del ácido 2-aminobenzoico da el compuesto del título (rendimiento total 8%).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ 10,54 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,71 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,48 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,09 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 6,93 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 6,86 (s, 1H), 6,70 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,48 (s, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 3,89 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz), 3,72 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 2,30 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,04-1,93 (m, 4H), 1,02 (s, 9H), 0,60 (t, 6H, $J = 7,3$ Hz).

EM-IE de alta resolución: 574,2305; calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{NO}_6\text{S}_2 + \text{H}$: 574,2297.

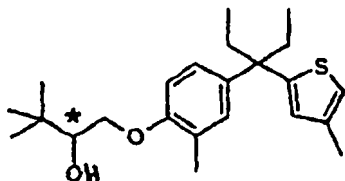
Ejemplo 150

Preparación del epímero 1 de metiléster del ácido 2-(R)-(5-[1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil]-3-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-propiónico



ES 2 327 629 T3

A. Enantiómero 1 de 1-{4-[1-etil-1-(4-metil-tiofen-2-il)-propil]-2-metil-fenoxi}-3,3-dimetil-butan-2-ol



A una mezcla de (R)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (0,1 ml, 0,1 mmol, 1 M en tolueno), borano-N, complejo de N-dimetil anilina (0,18 ml, 1 mmol) en THF (5 ml) se le añade una disolución de 1-{4-[1-etil-1-(4-metil-tiofen-2-il)-propil]-2-metil-fenoxi}-3,3-dimetil-butan-2-ona (372 mg, 1 mmol) en THF (5 ml) durante un período de 40 m. La reacción se agita a TA durante 2 h y se añade MeOH (2 ml) seguido por ácido clorhídrico 1N. La mezcla se extrae con EtOAc y la fase orgánica se concentra y se somete a cromatografía (Hex hasta EtOAc al 25%/Hex) para dar el compuesto del título (305 mg, 82%).

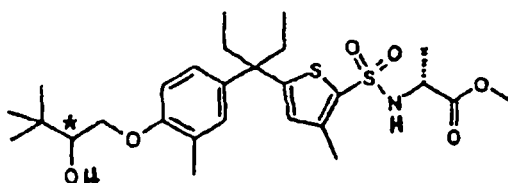
HPLC: Chiralpak AD (0,46 x 25 cm); 2-propanol al 20%, heptano al 80%; caudal: 1,0 ml/m; UV: 225 nm;

Enantiómero 1

ee 91%; tr: 4,03 m.

RMN de ^1H (CDCl_3) equivalente al Ejemplo 134B.

B. Epímero 1 de metiléster del ácido 2-(R)-(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-propiónico



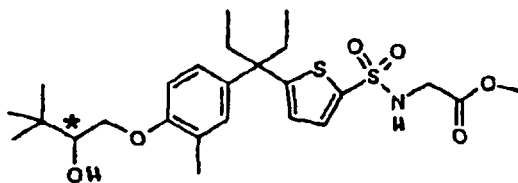
Usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 134C hasta el Ejemplo 134F, el enantiómero 1 de 1-{4-[1-etil-1-(4-metil-tiofen-2-il)-propil]-2-metil-fenoxi}-3,3-dimetil-butan-2-ol y clorhidrato de metiléster del ácido 2-(R)-amino-propiónico dan el compuesto del título (rendimiento total 27%).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ 7,01 (d, 1H; J = 8,4 Hz), 6,96 (s, 1H), 6,72 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,56 (s, 1H), 5,26 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,10-4,03 (m, 2H), 3,86 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 3,71 (dd, JH, J = 8,8, 2,2 Hz), 3,59 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,11-2,03 (m, 4H), 1,38 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 1,01 (s, 9H), 0,68 (t, 6H, J = 7,3 Hz).

EM-IE de alta resolución: 540,24556; calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_6\text{S}_2+\text{H}$: 540,2454

Ejemplo 152

Preparación del enantiómero 1 de metiléster del ácido (5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-tiofen-2-sulfonilamino)-acético



Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 150A, 1-[4-(1-etil-1-tiofen-2-il-propil)-2-metil-fenoxi]-3,3-dimetil-butan-2-ona da el compuesto del título (18%).

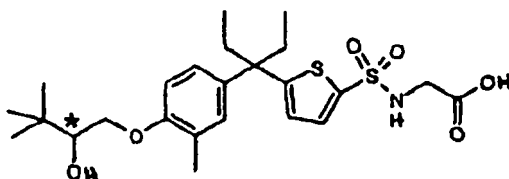
ES 2 327 629 T3

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,43 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 7,02 (dd, 1H, $J = 2,0, 8,5$ Hz), 6,98 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,73 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 5,11 (t, 1H), 4,10 (dd, 1H, $J = 2,6, 9,2$ Hz), 3,88 (dd, 1H, $J = 8,8, 9,2$ Hz), 3,85 (d, 2H, $J = 4,8$ Hz), 3,71 (dd, 1H, $J = 2,6, 8,8$ Hz), 3,66 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,07 (m, 4H), 1,01 (s, 9H), 0,70 (t, 6H);

EMAR: Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ ($M+18$), 529,2406, hallado, 529,2413.

Ejemplo 153

Preparación del enantiómero 1 del ácido (5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-tiofen-2-sulfonilamino)-acético



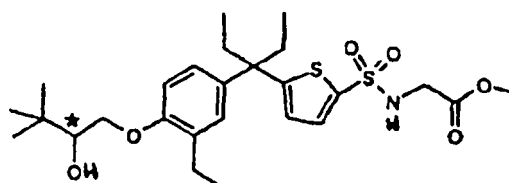
Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 137, el enantiómero 1 de metiléster del ácido (5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-tiofen-2-sulfonilamino)-acético da el compuesto del título (cuant.).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,44 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 7,0 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,98 (s, 1H), 6,78 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 6,74 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,11 (t, 1H), 4,10 (dd, 1H, $J = 2,5, 9,2$ Hz), 3,88 (dd, 1H, $J = 8,8, 9,2$ Hz), 3,85 (d, 2H, $J = 4,4$ Hz), 3,71 (dd, 1H, $J = 2,5, 8,8$ Hz), 2,19 (s, 3H), 2,07 (m, 4H), 1,01 (s, 9H), 0,70 (t, 6H);

EMAR: Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ ($M+18$), 515,2249, hallado, 515,2267.

Ejemplo 154

Preparación del enantiómero 1 de metiléster del ácido (5-{1-etil-1-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-fenil]-propil}-tiofen-2-sulfonilamino)-acético



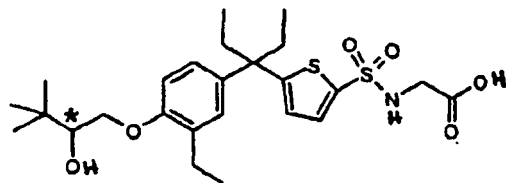
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 150A, 1-[2-etil-4-(1-etil-1-tiofen-2-il-propil)-fenoxi]-3,3-dimetil-butan-2-ona da el compuesto del título (34%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,43 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz), 7,02 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,00 (s, 1H), 6,76 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz), 6,75 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 5,06 (t, 1H), 4,10 (dd, 1H, $J = 2,6, 9,3$ Hz), 3,88 (dd, 1H, $J = 8,8, 9,3$ Hz), 3,85 (d, 2H, $J = 5,8$ Hz), 3,71 (dd, 1H, $J = 2,6, 8,8$ Hz), 3,67 (s, 3H), 2,60 (q, 2H), 2,06 (q, 4H), 1,14 (t, 3H), 1,01 (s, 9H), 0,70 (t, 6H);

EMAR: Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{NO}_6\text{S}_2$ ($M+1$), 526,2297, hallado, 526,2285.

Ejemplo 155

Preparación del enantiómero 1 del ácido (5-{1-etil-1-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-fenil]-propil}-tiofen-2-sulfonilamino)-acético



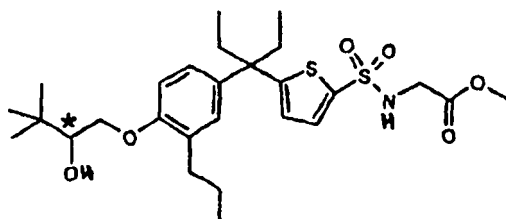
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 137, el enantiómero 1 de metiléster del ácido (5-{1-etil-1-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-fenil]-propil}-tiofen-2-sulfonilamino)-acético da el compuesto del título (cuant.).

RMN de ^1H (EDCl_3) δ 7,44 (d, 1H, $J=4,0$ Hz), 6,98, 7,01 (m, 2H), 6,74, 6,79 (m, 2H), 5,11 (t, 1H), 4,13 (dd, 1H, $J=3,0, 9,4$ Hz), 3,90 (dd, 1H, $J=8,9, 9,4$ Hz), 3,86 (d, 2H, $J=5,3$ Hz), 3,73 (dd, 1H, $J=3,0, 8,9$ Hz), 2,60 (q, 2H), 2,09 (m, 4H), 1,16 (t, 3H), 1,03 (s, 9H), 0,72 (t, 6H);

EMAR: Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ ($M+18$), 529,2406, hallado, 529,2397.

Ejemplo 156

Preparación del enantiómero 1 de metiléster del ácido (5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-propil-fenil]-propil}-tiofen-2-sulfonilamino)-acético



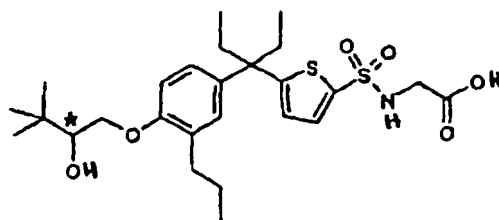
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 150, 1-[4-(1-etil-1-tiofen-2-il-propil)-2-propil-fenoxi]-3,3-dimetilbutan-2-ona da el compuesto del título (25%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,43 (d, 1H, $J=4,0$ Hz), 7,02 (dd, 1H, $J=1,8, 8,8$ Hz), 7,00 (d, 1H, $J=1,8$ Hz), 6,77 (d, 1H, $J=4,0$ Hz), 6,75 (d, 1H, $J=8,8$ Hz), 5,05 (t, 1H), 4,10 (dd, 1H, $J=2,4, 8,8$ Hz), 3,88 (dd, 1H, $J=8,8, 9,2$ Hz), 3,85 (d, 2H, $J=5,2$ Hz), 3,71 (dd, 1H, $J=2,4, 8,8$ Hz), 3,67 (s, 3H), 2,55 (t, 2H), 2,06 (q, 4H), 1,56 (m, 2H), 1,02 (s, 9H), 0,89 (t, 3H), 0,70 (t, 6H);

EMAR: Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ ($M+18$), 557,2719, hallado, 557,2698.

Ejemplo 157

Preparación del ácido (5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-propil-fenil]-propil}-tiofen-2-sulfonilamino)-acético



Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 137, el metiléster del ácido (5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-propil-fenil]-propil}-tiofen-2-sulfonilamino)-acético da el compuesto del título (cuant.).

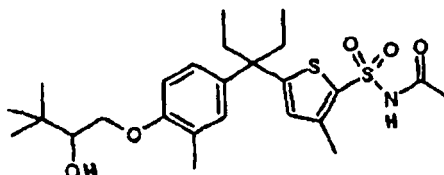
ES 2 327 629 T3

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,43 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 6,99 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,98 (s, 1H), 6,78 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 6,75 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,09 (t, 1H), 4,10 (dd, 1H, $J = 2,4, 9,4$ Hz), 3,88 (dd, 1H, $J = 8,8, 9,4$ Hz), 3,86 (d, 2H, $J = 5,3$ Hz), 3,72 (dd, 1H, $J = 2,4, 8,8$ Hz), 2,55 (t, 2H), 2,07 (m, 4H), 1,56 (m, 2H), 1,01 (s, 9H), 0,89 (t, 3H), 0,71 (t, 6H);

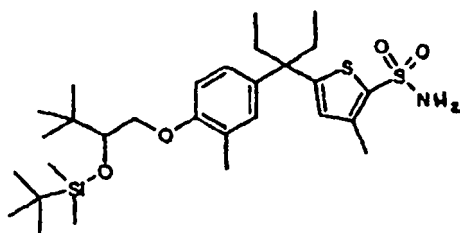
EMAR: Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ (M+18), 543,2563, hallado, 543,2541.

Ejemplo 158

Preparación de acetilamida del ácido 5-(1-{4-[2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfónico



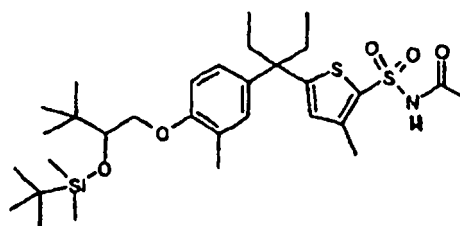
A. Amida del ácido 5-(1-{4-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-3,3-dimetil-butoxi]-3-metil-fenil}-1-etil-propil)-3-metil-tiofen-2-sulfónico



Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 134E, el cloruro de 5-(1-{4-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-3,3-dimetil-butoxi]-3-metil-fenil}-1-etil-propil)-3-metil-tiofen-2-sulfonilo y NH_4OH dan el compuesto del título (39%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,02 (dd, 1H, $J = 2,9, 8,6$ Hz), 6,96 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 6,68 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 6,60 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,98 (dd, 1H, $J = 3,3, 9,9$ Hz), 3,85 (dd, 1H, $J = 5,5, 9,9$ Hz), 3,67 (dd, 1H, $J = 3,3, 5,5$ Hz), 2,43 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (q, 4H), 0,96 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,70 (t, 6H), 0,11 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

B. Acetilamida del ácido 5-(1-{4-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-3,3-dimetil-butoxi]-3-metil-fenil}-1-etil-propil)-3-metil-tiofen-2-sulfónico

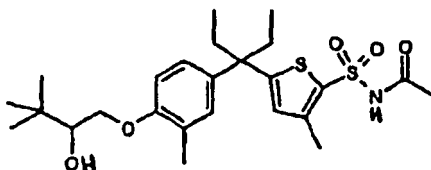


Se agita una mezcla de amida del ácido 5-(1-{4-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-3,3-dimetil-butoxi]-3-metil-fenil}-1-etil-propil)-3-metil-tiofen-2-sulfónico (227 mg, 0,4 mmol), EDCI (92 mg, 0,48 mmol), ácido acético (27 μl , 0,48 mmol) y DMAP (50 mg) en diclorometano (10 ml) a TA durante la noche. Se diluye la reacción con diclorometano y se lava con HCl 1N. La fase orgánica se concentra y se somete a cromatografía (Hex hasta EtOAc al 20%/Hex) para dar el compuesto del título (240 mg, 98%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,99 (s, 1H), 7,02 (d 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,96 (s, 1H), 6,69 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,59 (s, 1H), 3,98 (dd, 1H, $J = 3,4, 9,8$ Hz), 3,85 (dd, 1H, $J = 5,8, 9,8$ Hz), 3,67 (dd, 1H, $J = 3,4, 5,8$ Hz), 2,43 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,06 (q, 4H), 0,96 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,70 (t, 6H), 0,11 (s, 3H), 0,05 (s, 3H);

EM-EV: 610 (M+1).

C. Acetilamida del ácido 5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfónico



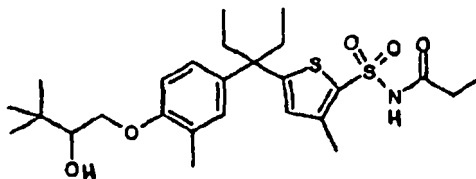
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo-TWM-1F, la acetilamida del ácido 5-(1-{4-[2-(terc-butildimetil-silanilo)-3,3-dimetil-butoxi]-3-metil-fenil}-1-etil-propil)-3-metil-tiofen-2-sulfónico da el compuesto del título (240 mg, 62%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,97 (s, 1H), 7,02 (dd, 1H, $J = 2,4, 8,3$ Hz), 6,99 (s, 1H), 6,74 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 6,58 (s, 1H), 4,10 (dd, 1H, $J = 2,4, 9,3$ Hz), 3,88 (dd, 1H, $J = 8,8, 9,3$ Hz), 3,72 (dd, 1H, $J = 2,4, 8,8$ Hz), 2,46 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,07 (m, 4H), 1,02 (s, 9H), 0,70 (t, 6H).

EMAR: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{NO}_5\text{S}_2$ (M+1), 496,2191, hallado, 496,2188.

Ejemplo 159

Preparación de propionilamida del ácido 5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfónico



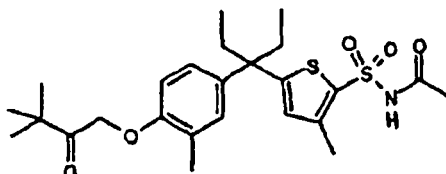
Usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 158B y Ejemplo 158C, la amida del ácido 5-(1-{4-[2-(terc-butildimetil-silanilo)-3,3-dimetil-butoxi]-3-metil-fenil}-1-etil-propil)-3-metil-tiofen-2-sulfónico y el ácido propiónico dan el compuesto del título (66%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,56 (s, 1H), 7,02 (dd, 1H, $J = 2,4, 8,3$ Hz), 6,98 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 6,73 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 6,56 (s, 1H), 4,10 (dd, 1H, $J = 3,0, 9,3$ Hz), 3,88 (dd, 1H, $J = 8,8, 9,3$ Hz), 3,71 (dd, 1H, $J = 3,0, 8,8$ Hz), 2,47 (s, 3H), 2,33 (q, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,07 (m, 4H), 1,08 (t, 3H), 1,02 (s, 9H), 0,68 (t, 6H);

EMAR: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{NO}_5\text{S}_2$ (M+1), 510,2348, hallado, 510,2359.

Ejemplo 160

Preparación de acetilamida del ácido 5-{1-[4-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfónico



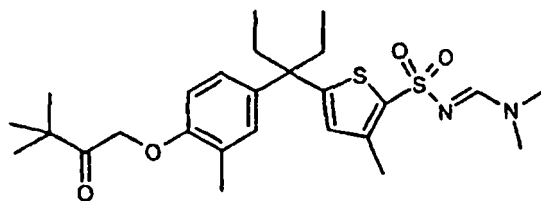
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 138C, la acetilamida del ácido 5-{1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfónico da el compuesto del título (84%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,05 (s, 1H), 6,91, 6,99 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,51 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 4,86 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,07 (m, 4H), 1,26 (s, 9H), 0,69 (t, 6H).

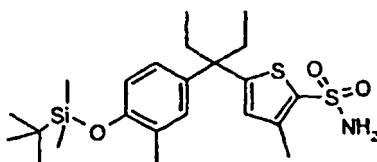
EMAR: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{NO}_5\text{S}_2$ (M+1), 494,2035, hallado, 494,2040.

Ejemplo 161

Preparación de dimetilaminametenamida del ácido 5-{1-[4-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfónico



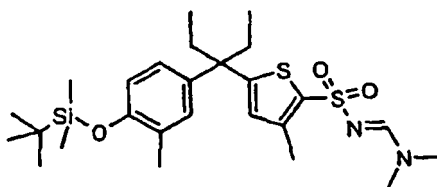
A. Amida del ácido 5-{1-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfónico



A una disolución de terc-butil-{4-[1-etil-1-(4-metil-tiofen-2-il)-propil]-2-metil-fenoxi}-dimetil-silano (28,37 g, 72,99 mmol) en THF (360 ml) a 0°C se le añade gota a gota n-butilitio (47,90 ml, 76,64 mmol, 1,6 M en Hex) y se agita a 0°C durante 30 m. La mezcla de reacción se vierte por medio de una cánula en una disolución de cloruro de sulfurilo (11,73 ml, 145,98 mmol) en pentano (360 ml) a -78°C y la reacción se calienta hasta TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se disuelve en acetona (100 ml) y se añade a una mezcla de acetona (1 l) a 0°C y NH₄OH concentrado (150 ml) y se agita a 0°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se reparte entre EtOAc (700 ml) y NH₄Cl acuoso sat. (200 ml). La fase orgánica se seca con MgSO₄, se concentra y se somete a cromatografía (330 g SiO₂, EtOAc al 50%/Hex) para dar el compuesto del título (5,34 g, 16%).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ 6,97 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,91 (dd, 1H, J = 8,6, 2,4 Hz), 6,66 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,58 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,09-2,04 (m, 4H), 1,00 (s, 9H), 0,69 (t, 6H, J = 7,3 Hz), 0,21 (s, 6H).

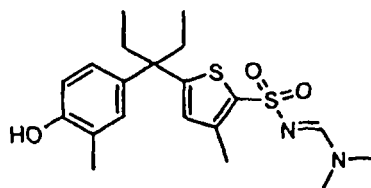
B. Dimetilaminametenamida del ácido 5-{1-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfónico



A una disolución de amida del ácido 5-{1-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfónico (5,34 g, 11,42 mmol) en THF (200 ml) se le añade dimetilacetamida y dimetilformamida (1,52 ml, 11,42 mmol) y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc (500 ml) y se lava con HCl 0,2 N (100 ml). La fase orgánica se seca con MgSO₄, se concentra y se somete a cromatografía (120 g SiO₂, EtOAc al 50%/Hex) para dar el compuesto del título (6,0 g, cuant.).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ 8,10 (s, 1H), 6,98 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,92 (dd, 1H, J = 8,4, 2,6 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,52 (s, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,09-1,99 (m, 4H), 1,00 (s, 9H), 0,68 (t, 6H, J = 7,3 Hz), 0,20 (s, 6H).

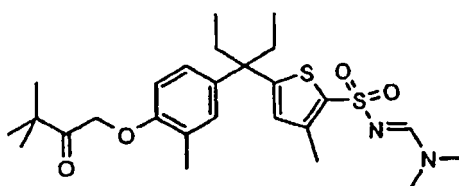
C. Dimetilaminametilnamida del ácido 5-[1-etil-1-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-propil]-3-metiltiofen-2-sulfónico



A una disolución de dimetilaminametilnamida del ácido 5-{1-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfónico (6,1 g, 11,68 mmol) en THF (150 ml) a 0°C se le añade gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (15,62 ml, 15,62 mmol, 1,0 M en THF) y se calienta hasta TA durante 1 h. La reacción se extingue con NH_4Cl acuoso sat. (100 ml) y se extrae con Et_2O (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan con MgSO_4 , se concentran y se somete a cromatografía (120 g SiO_2 , EtOAc al 50%/Hex) para dar el compuesto del título (4,63 g, 97%).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ 8,09 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,95 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,68 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,52 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,08-2,01 (m, 4H), 0,68 (t, 6H, $J = 7,3$ Hz).

D. Dimetilaminametilnamida del ácido 5-{1-[4-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfónico



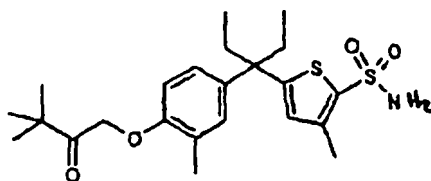
A una disolución de dimetilaminametilnamida del ácido 5-[1-etil-1-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-propil]-3-metil-tiofen-2-sulfónico (5,1 g, 12,48 mmol) en 2-butanona (50 ml) se le añade carbonato de potasio (2,59 g, 18,72 mmol) y cloropinacolona (3,28 ml, 24,91 mmol). La reacción se somete a reflujo durante la noche, se filtra y se concentra. El residuo se reparte entre EtOAc (400 ml) y HCl 0,2N (100 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (100 ml), se seca con MgSO_4 , se concentra y se somete a cromatografía (120 g SiO_2 , EtOAc al 50%/Hex) para dar el compuesto del título (6,11 g, 97%).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ 8,10 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,98 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 6,52 (s, 1H), 6,50 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 4,85 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,09-2,01 (m, 4H), 1,26 (s, 9H), 0,68 (t, 6H, $J = 7,3$ Hz).

EMAR: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (M+1), 507,2351, hallado, 507,2349.

Ejemplo 162

Preparación de amida del ácido 5-{1-[4-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfónico



Se somete una solución de dimetilaminametilnamida del ácido 5-{1-[4-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfónico (6,11 g, 12,06 mmol) en HCl 5N/MeOH (180/200 ml) a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentra y el residuo disuelve nuevamente en EtOAc (500 ml) y se lava con agua

ES 2 327 629 T3

(100 ml), salmuera (100 ml), se seca (MgSO_4), se concentra y se somete a cromatografía (120 g SiO_2 , EtOAc al 60%/Hex) para dar el compuesto del título (5,50 g, cuant.).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ 7,01-6,95 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,51 (d, 1H, $J=7,9$ Hz), 4,92 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,09-2,03 (m, 4H), 1,25 (s, 9H), 0,69 (t, 6H, $J=7,3$ Hz).

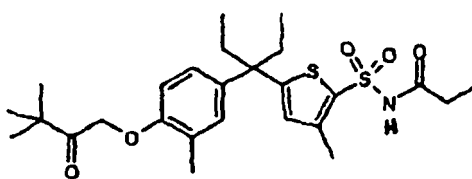
EM-IE: 507,3 (M+1).

10 Ejemplo 163

Preparación de propionilamida del ácido 5-{1-[4-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfónico

15

20



25

30 Se agita una mezcla de amida del ácido 5-{1-[4-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-3-metil]-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfónico (330 mg, 0,73 mmol), EDCI (210 mg, 1,1 mmol), ácido propiónico (82 μl 1,1 mmol) y DMAP (50 mg) en diclorometano (10 ml) durante la noche. Se diluye la reacción con diclorometano y se lava con HCl 1N. La fase orgánica se concentra y se somete a cromatografía (Hex hasta EtOAc al 30%/Hex) para dar el compuesto del título (92%).

35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,10 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,97 (d, 1H, $J=8,3$ Hz), 6,56 (s, 1H), 6,51 (d, 1H, $J=8,3$ Hz), 4,86 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,34 (q, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,06 (m, 4H), 1,26 (s, 9H), 1,10 (t, 3H), 0,69 (t, 6H);

EMAR: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ (M+18), 525,2457, hallado, 525,2433.

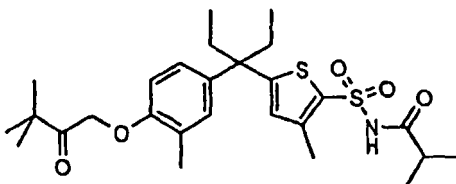
40

Ejemplo 164

Preparación de isobutirilamida del ácido 5-{1-[4-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfónico

45

50



55

60 Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 163, la amida del ácido 5-{1-[4-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-3-metil-fenil]-1-etilpropil}-3-metil-tiofen-2-sulfónico y el ácido 2-metilpropiónico dan el compuesto del título (56%).

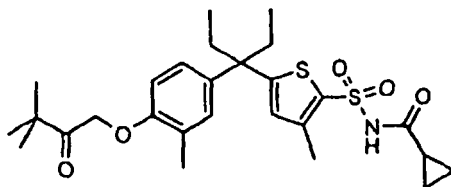
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ 8,00 (s, 1H), 6,99-6,94 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,50 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 4,85 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,44 (sept, 1H, $J=7,0$ Hz), 2,25 (s, 3H), 2,11-2,02 (m, 4H), 1,25 (s, 9H), 1,11 (d, 6H, $J=7,0$ Hz), 0,68 (t, 6H, $J=7,3$ Hz).

65

EM-EV: 522 (M+1)

Ejemplo 165

Preparación de ciclopropanocarbonilamida del ácido 5-{1-[4-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfónico



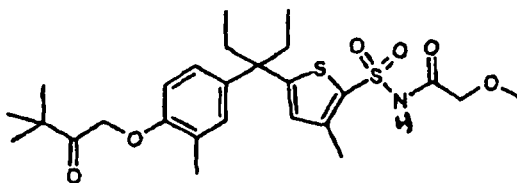
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 163, la amida del ácido 5-{1-[4-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-3-metil-fenil]-1-etilpropil}-3-metil-tiofen-2-sulfónico y el ácido ciclopropanocarboxílico dan el compuesto del título (60%).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ 8,43 (s, 1H), 6,99-6,94 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,51 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 4,86 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,12-2,01 (m, 4H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,26 (s, 9H), 1,05-0,99 (m, 2H), 0,89-0,82 (m, 2H), 0,68 (t, 6H, $J = 7,3$ Hz).

EM-IE: 520,2 (M+H), 518,4 (M-H).

Ejemplo 166

Preparación de (2-metoxi-acetil)-amida del ácido 5-{1-[4-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfónico



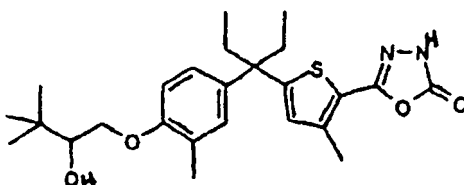
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 163, la amida del ácido 5-{1-[4-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-3-metil-fenil]-1-etilpropil}-3-metil-tiofen-2-sulfónico y el ácido metoxiacético dan el compuesto del título (84%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,9 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,97 (dd, 1H, $J = 2,6, 8,3$ Hz), 6,54 (s, 1H), 6,51 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 4,86 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,06 (m, 4H), 1,26 (s, 9H), 0,69 (t, 6H);

EMAR: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ (M+18), 541,2406, hallado, 541,2400.

Ejemplo 169

Preparación de 5-(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-il)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona



Se agita una mezcla de hidrazida del ácido 5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico (432 mg, 1 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (405 mg, 2,5 mmol) y trietilamina (0,28 ml, 2 mmol) en THF (10 ml) a reflujo durante la noche. Se diluye con EtOAc, se lava con disolución de HCl 1N. La fase orgánica se concentra y se somete a cromatografía (Hex hasta EtOAc al 20%/Hex para dar el compuesto del título (290 mg, 63%).

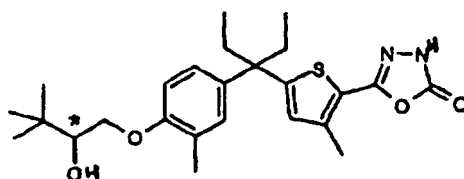
ES 2 327 629 T3

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,51 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H, $J = 2,4, 8,8$ Hz); 7,01 (s, 1H), 6,73 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,62 (s, 1H), 4,09 (dd, 1H, $J = 2,6, 9,2$ Hz), 3,87 (dd, 1H, $J = 8,8, 9,2$ Hz), 3,70 (dd, $J = 2,6, 8,8$ Hz), 2,42 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,08 (m, 4H), 1,01 (s, 9H), 0,69 (t, 6H);

EMAR: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($M+1$), 459,2318, hallado, 459,2325.

Ejemplo 170

Preparación del enantiómero 1 de 5-(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-il)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona



Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 169, el enantiómero 1 de la hidrazida del ácido 5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico (Ejemplo 168) da el compuesto del título (65%).

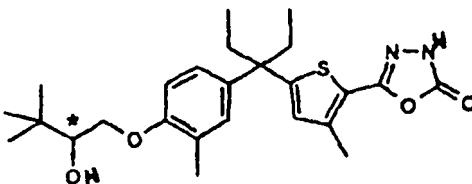
Enantiómero 1

RMN de ^1H (CDCl_3) equivalente al Ejemplo 169;

EMAR: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($M+1$), 459,2318, hallado, 459,2321.

Ejemplo 171

Preparación del enantiómero de 5-(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-il)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona



Usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 168 y Ejemplo 169, el enantiómero 2 de 1-{4-[1-etil-1-(5-metoxycarbonil-4-metil-tiofen-2-il)-propil]-2-metil-fenoxi}-3,3-dimetil-butan-2-ol (Ejemplo 6B) da el compuesto del título (83%).

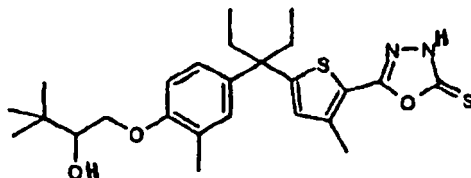
Enantiómero 2

RMN de ^1H (CDCl_3) equivalente al Ejemplo 169;

EMAR: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($M+1$), 459,2318, hallado, 459,2320.

Ejemplo 172

Preparación de 5-(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-il)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-tiona



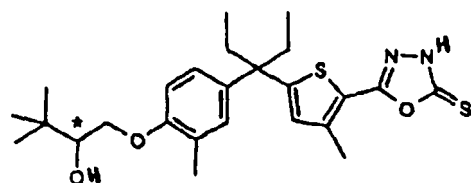
Se somete una mezcla de hidrazida del ácido 5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico (432 mg, 1 mmol), disulfuro de carbono (0,15 ml, 2,5 mmol) y KOH (62 mg, 1,1 mmol) en metanol (15 ml) a reflujo durante la noche. La reacción se concentra y se reparte entre EtOAc y HCl 1N. La fase orgánica se concentra y se somete a cromatografía para dar el compuesto del título (320 mg, 68%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,05 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,00 (s, 1H), 6,74 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,66 (s, 1H), 4,10 (dd, 1H, J = 2,6, 9,2 Hz), 3,87 (dd, 1H, J = 8,8, 9,2 Hz), 3,71 (dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 2,46 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,08 (m, 4H), 1,01 (s, 9H), 0,71 (t, 6H);

EMAR: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ (M+1), 475,2089, hallado, 475,2094.

Ejemplo 173

Preparación del enantiómero 1 de 5-(5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-il)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-tiona



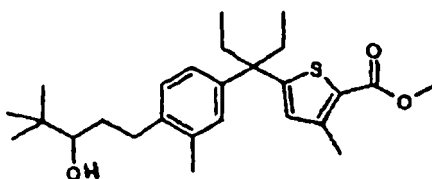
Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 172, el enantiómero 1 de hidrazida del ácido 5-{1-etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico (Ejemplo 168) da el compuesto del título (72%).

RMN de ^1H (CDCl_3): equivalente al Ejemplo 172;

EMAR: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ (M+1), 475,2089, hallado, 475,2084.

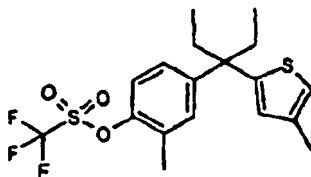
Ejemplo 174

Preparación de metiléster del ácido 5-{1-etil-1-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico



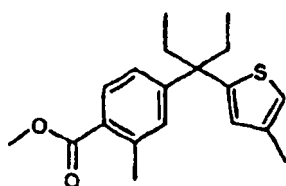
ES 2 327 629 T3

A. 4-[1-Etil-1-(4-metil-tiofen-2-il)propil]-2-metil-feniléster del ácido trifluorometanosulfónico



A una mezcla de 3'-[4-(hidroxi)-3-metilfenil]-3'-[4-metiltiofen-2-il]pentano (8,8 g, 32,2 mmol) y trietilamina (6,8 ml, 48,3 mmol) en diclorometano (200 ml) a 78°C se le añade anhídrido trifluorometanosulfónico (6,5 ml, 38,6 mmol) gota a gota y se calienta hasta TA. La reacción se agita durante 1 h, se diluye con diclorometano y se lava con HCl 0,2 N seguido por salmuera. La fase orgánica se concentra para dar el compuesto del título (12 g, 92%).

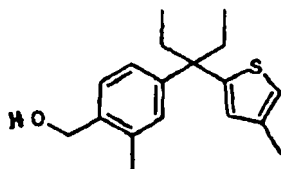
B. Metiléster del ácido 4-[1-etil-1-(4-metil-tiofen-2-il)-propil]-2-metil-benzoico



Se trata una mezcla de 4-[1-etil-1-(4-metil-tiofen-2-il)propil]-2-metil-feniléster del ácido trifluorometanosulfónico (12 g, 29,62 mmol), Pd (OAc)₂ (699 mg, 3 mmol), dppf (3,3 g, 6 mmol), trietilamina (12,5 ml, 90 mmol), metanol (12 ml, 300 mol) y N,N-dimetilformamida (40 ml) con monóxido de carbono (68 atmósferas (1000 psi)) a 110°C en un reactor de Parr durante 48 h. La reacción se concentra, se disuelve y se evapora en EtOAc y se filtra a través de una almohadilla de gel de sílice. El filtrado se concentra y se somete a cromatografía (Hex hasta EtOAc al 10%/Hex) para dar el compuesto del título (6,9 g, 73%).

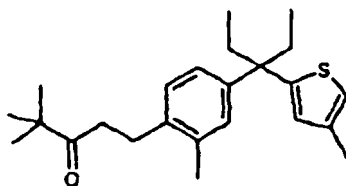
RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,83 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,16 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,13 (m, 4H), 0,71 (t, 6H).

C. {4-[1-Etil-1-(4-metil-tiofen-2-il)-propil]-2-metil-fenil}-metanol



A una disolución del metiléster del ácido 4-[1-etil-1-(4-metil-tiofen-2-il)-propil]-2-metilbenzoico (6,7 g, 21,2 mmol) en THF (100 ml) a 0°C se le añade LiAlH₄ 1M/THF (32 ml, 32 mmol). Tras agitar a TA durante 2 h, la reacción se extingue con agua (1 ml) seguido por disolución de NaOH 5N (1 ml) y agua (3 ml). La mezcla se filtra y el filtrado se concentra para dar el compuesto del título como un aceite transparente (6 g, 98%).

D. 1-{4-[1-Etil-1-(4-metil-tiofen-2-il)-propil]-2-metil-fenil}-4,4-dimetil-pentan-3-ona

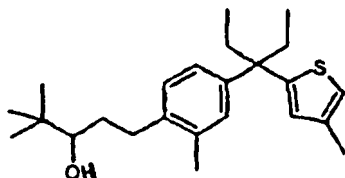


Se trata una disolución de {4-[1-etil-1-(4-metil-tiofen-2-il)-propil]-2-metil-fenil}-metanol (6 g,) en THF (50 ml) a 0°C con PBr₃ (2,2 ml, 23,3 mmol) y se calienta hasta TA. Tras agitar durante 2 h, se reparte la mezcla entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se seca con MgSO₄, se concentra y se disuelve en THF anhidro (30 ml) para dar una disolución de bromuro de {4-[1-etil-1-(4-metil-tiofen-2-il)-propil]-2-metil-fenil}-metano. Por separado, se trata una

ES 2 327 629 T3

disolución de 3,3-dimetil-butan-2-ona (5,3 ml, 42,4 mmol) en THF (15 ml) con LiHMDS (42,4 ml, 42,4 mmol, 1M en THF) a -70°C durante 1h. Esta disolución se transfiere (por medio de cánula) a una disolución de bromuro de {4-[1-etil-1-(4-metil-tiofen-2-il)-propil]-2-metil-fenil}-metano/THF a -70°C. La mezcla se calienta hasta TA y se agita durante 1 h. Se diluye la reacción con EtOAc y se lava con HCl 0,2 N hasta que la fase ac. tiene pH 2. La fase orgánica se concentra para dar el compuesto del título (6,2 g, 79%).

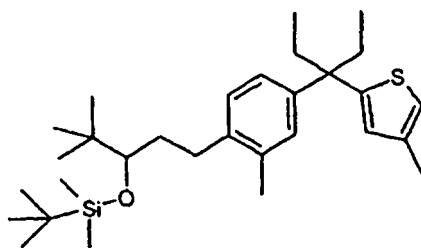
E. 1-{4-[1-Etil-1-(4-metil-tiofen-2-il)-propil]-2-metil-fenil}-4,4-dimetil-pentan-3-ol



Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 134B, 1-{4-[1-etil-1-(4-metil-tiofen-2-il)-propil]-2-metil-fenil}-4,4-dimetil-pentan-3-ona y NaBH₄ dan el compuesto del título (cuant.).

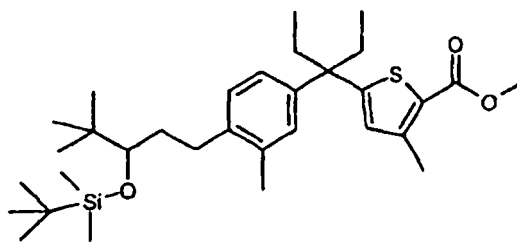
RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,02, 7,07 (m, 3H), 6,71 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,26 (dd, 1H, J = 2,0, 10,3 Hz), 2,88 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,08 (m, 4H), 1,78 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,70 (t, 6H).

F. terc-Butil-[1-(2-{4-[1-etil-1-(4-metil-tiofen-2-il)-propil]-2-metil-fenil}-etil)-2,2-dimetil-propoxi]-dimetil-silano



Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 134C, 1-{4-[1-etil-1-(4-metil-tiofen-2-il)-propil]-2-metil-fenil}-4,4-dimetil-pentan-3-ol da el compuesto del título (cuant.).

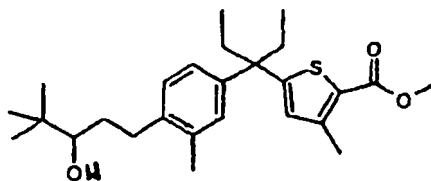
G. Metiléster del ácido 5-(1-{4-[3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4,4-dimetil-pentil]-3-metil-fenil}-1-etil-propil)-3-metil-tiofen-2-carboxílico



A una disolución de terc-butil-[1-(2-{4-[1-etil-1-(4-metil-tiofen-2-il)-propil]-2-metil-fenil}-etil)-2,2-dimetil-propoxi]-dimetil-silano (1,46 g, 3 mmol) en THF (15 ml) a 0°C se le añade n-BuLi 1,6 M/Hex (2 ml, 3,3 mmol). Tras 45 m, la mezcla se transfiere (por medio de cánula) a una disolución de cloroformato de metilo (0,26 ml, 3,3 mmol) en pentano (10 ml) -70°C. La mezcla se calienta hasta TA y se agita durante 3 h. Se diluye la reacción con EtOAc, se lava con HCl 0,2 N hasta que la fase ac. tiene pH 2, posteriormente se lava con bicarbonato de sodio sat. La fase orgánica se concentra y se somete a cromatografía (Hex hasta EtOAc al 5%/Hex) para dar el compuesto del título (1,05 g, 64%).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ 6,99, 7,04 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,35 (dd, 1H, J = 2,9, 7,3 Hz), 2,76 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,41 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,08 (m, 4H), 1,78 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 0,93 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,70 (t, 6H), 0,10 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).

H. Metiléster del ácido 5-{1-etil-1-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico



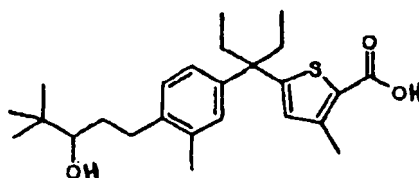
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 134F, el metiléster del ácido 5-(1-{4-[3-(terc-butil-dimetil-silano)-4,4-dimetil-pentil]-3-metil-fenil}-1-etil-propil)-3-metil-tiofen-2-carboxílico da el compuesto del título (94%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,00, 7,07 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,25 (dd, 1H, $J = 1,8, 10,5$ Hz), 2,88 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,08 (m, 4H), 1,79 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,70 (t, 6H);

EMAR: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{NaS}$ ($M+23$), 453,2439, hallado 453,2465.

Ejemplo 175

Preparación del ácido 5-{1-etil-1-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico



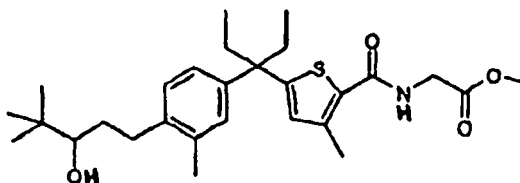
Usando la hidrólisis con LiOH como se describe en el Ejemplo 137, el metiléster del ácido 5-{1-etil-1-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico da el compuesto del título (94%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,00, 7,07 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 3,25 (dd, 1H, $J = 1,8, 10,5$ Hz), 2,88 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,08 (m, 4H), 1,79 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,70 (t, 6H);

EMAR: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{NaS}$ ($M+23$), 439,2283, hallado 439,2283.

Ejemplo 176

Preparación de metiléster del ácido [(5-{1-etil-1-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxil)-amino]-acético



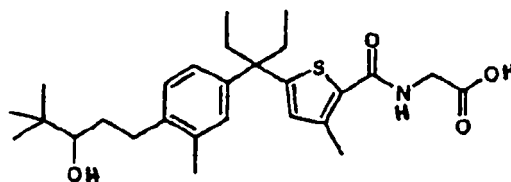
Se agita una mezcla del ácido 5-{1-etil-1-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico (160 mg, 0,38 mmol), clorhidrato de metiléster del ácido 2-amino-acético (53 mg, 0,42 mmol), EDCI (89 mg, 0,46 mmol) y trietilamina (0,134 ml, 0,96 mmol) en diclorometano (5 ml) a TA durante la noche. La reacción se concentra, se reparte entre HCl 1N y EtOAc. La fase orgánica se concentra y se somete a cromatografía (Hex hasta EtOAc al 30%/Hex) para dar el compuesto del título (75 mg, 40%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,07 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,00 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 6,99 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,20 (t, 1H), 4,16 (d, 2H, $J = 5,3$ Hz), 3,78 (s, 3H), 3,26 (da, 1H, $J = 9,3$ Hz), 2,88 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,08 (m, 4H), 1,78 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,70 (t, 6H).

EM-EV: 488 ($M+1$).

Ejemplo 177

Preparación del ácido [(5-{1-etil-1-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amina]-acético



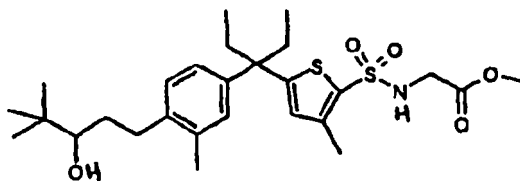
Usando la hidrólisis con LiOH como se describe en el Ejemplo 136, el metiléster del ácido [(5-{1-etil-1-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-carbonil)-amino]-acético da el compuesto del título (cuant.).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,07 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,00 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 6,99 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,21 (t, 1H), 4,20 (d, 2H, $J = 5,3$ Hz), 3,26 (da, 1H, $J = 9,3$ Hz), 2,88 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,08 (m, 4H), 1,78 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,70 (t, 6H);

EMAR: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{NO}_4\text{S}$ ($M+1$), 474,2678, hallado 474,2687.

Ejemplo 178

Preparación de metiléster del ácido (5-{1-etil-1-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil)-pentil]-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-acético



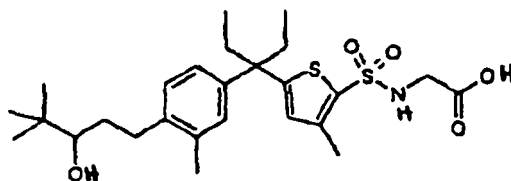
Usando procedimientos análogos al Ejemplo 134D hasta el Ejemplo 134F, a partir de terc-butil-[1-(2-{4-[1-etil-1-(4-metiltiofen-2-il)-propil]-2-metil-fenil}-etil)-2,2-dimetil-propoxi]-dimetil-silano y clorhidrato de metiléster del ácido 2-amino-acético se obtiene el compuesto del título (24%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,07 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,02 (s, 1H), 6,97 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 6,64 (s, 1H), 5,12 (t, 1H), 3,82 (d, 2H, $J = 5,3$ Hz), 3,65 (s, 3H), 3,32 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 2,88 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,08 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 0,87 (s, 9H), 0,72 (t, 6H).

EM-EV: 524 ($M+1$).

Ejemplo 179

Ácido (5-{1-etil-1-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-acético



Usando la hidrólisis con LiOH como se describe en el Ejemplo 136, el metiléster del ácido (5-{1-etil-1-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-acético da el compuesto del título (cuant.).

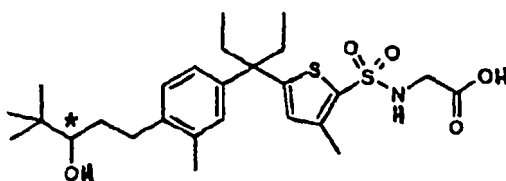
ES 2 327 629 T3

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,08 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,03 (s, 1H), 6,98 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 6,65 (s, 1H), 5,12 (t, 1H), 3,82 (d, 2H, $J = 5,3$ Hz), 3,32 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 2,88 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,08 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 0,87 (s, 9H), 0,72 (t, 6H).

EMAR: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ ($M+18$), 527,2613, hallado 527,2639.

Ejemplo 180 y Ejemplo 181

Preparación de enantiómeros del ácido (5-{1-etil-1-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-acético



Se somete una mezcla racémica del ácido (5-{1-etil-1-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metil-fenil]-propil}-3-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-acético (180 mg) a cromatografía en una columna Chiralpak AD (0,46 x 25 cm) para dar los compuestos del título.

Condición de HPLC: ácido trifluoroacético al 0,1% en isopropanol al 30%/hept; caudal: 1,0 ml/m;

UV: 225 nm.

Enantiómero 1, Ejemplo 179

70 mg (39%); tr: 6,63 m;

RMN de ^1H (CDCl_3) equivalente al Ejemplo 179

EMAR: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{NO}_5\text{S}_2$ ($M+1$), 510,2348, hallado 510,2333.

Enantiómero 2, Ejemplo 180

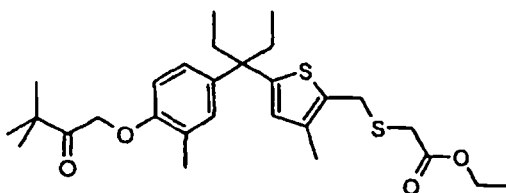
60 mg (33%); tr: 8,60 m.

RMN de ^1H (CDCl_3) equivalente al Ejemplo 179;

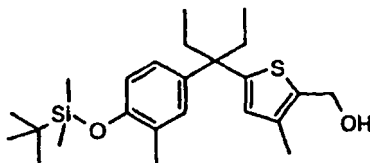
EMAR: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{NO}_5\text{S}_2$ ($M+1$), 510,2348, hallado 510,2359.

Ejemplo 183

Preparación de etiléster del ácido (5-{1-[4-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-ilmetilsulfanil)-acético



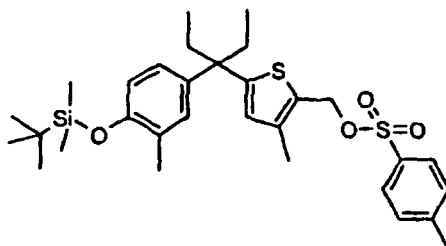
A. (5-{1-[4-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-il)-metanol



A una disolución de metiléster del ácido 5-{1-[4-(terc-butyl-dimetil-silanilo)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-carboxílico (10,0 g, 22,39 mmol) en THF (200 ml) a 0°C se le añade hidruro de litio y aluminio en porciones (1,70 g, 44,78 mmol) y la mezcla de reacción se calienta hasta TA durante 1 h. La reacción se extingue con agua (1,7 ml), NaOH 5N (1,7 ml) y agua (5,1 ml). La mezcla de reacción se filtra, se concentra y se somete a cromatografía (120 g SiO₂, EtOAc al 10%/Hex/Hex) para dar el compuesto del título (7,0 g, 75%).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ 7,01 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,94 (dd, 1H, J = 8,4, 2,2 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,52 (s, 1H), 4,65 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 2,17 (s, 6H), 2,09-1,99 (m, 4H), 1,54 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 1,00 (s, 9H), 0,69 (t, 6H, J = 7,3 Hz), 0,20 (s, 6H).

B. 5-{1-[4-(terc-butyl-dimetil-silanilo)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-ilmetiléster del ácido toluen-4-sulfónico

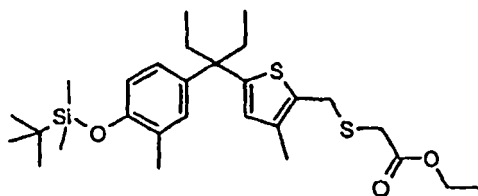


A una disolución de (5-{1-[4-(terc-butyl-dimetil-silanilo)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-il)-metanol (1,0 g, 2,39 mmol) en Et₂O (5 ml) se le añade trietilamina (666 µl, 4,78 mmol). La mezcla se añade a una disolución de cloruro de p-toluenosulfonilo (501 mg, 2,62 mmol) en Et₂O (5 ml) y se agita durante la noche. La reacción se filtra, se concentra y se somete a cromatografía (12 g de SiO₂, EtOAc al 5%/Hex) para dar el compuesto del título (740 mg, 55%).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ 7,93 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,41 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,00 (s, 1H), 6,93 (dd, 1H, J = 8,4, 2,2 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,48 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,05-2,00 (m, 4H), 0,99 (s, 9H), 0,67 (t, 6H, J = 7,3 Hz), 0,19 (s, 6H).

EM-IE: 401,2.

C. Etiléster del ácido (5-{1-[4-(terc-butyl-dimetil-silanilo)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-il)-metil-sulfanil)-acético



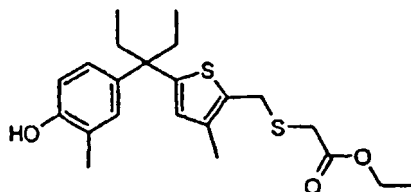
A una disolución de etóxido de sodio 2,68 M (507 µl, 1,36 mmol) en EtOH (2 ml) se le añade 2-mercaptoacetato de etilo (149 µl, 1,36 mmol) y se agita a TA durante 30 m. La mezcla se añade a una disolución de 5-{1-[4-(terc-butyl-dimetil-silanilo)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-ilmetiléster del ácido toluen-4-sulfónico (740 mg, 1,29 mmol) en EtOH (2 ml) y se somete a reflujo durante 15 m. La reacción se concentra y se reparte entre EtOAc (100 ml) y HCl 0,2N (50 ml). La fase orgánica se lava con agua (50 ml), se seca (MgSO₄), se concentra y se somete a cromatografía (12 g de SiO₂, EtOAc al 5%/Hex) para dar el compuesto del título (180 mg, 27%).

ES 2 327 629 T3

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ 7,00 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 6,92 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,2$ Hz), 6,64 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,46 (s, 1H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,92 (s, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,07-1,98 (m, 4H), 1,28 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,00 (s, 9H), 0,68 (t, 6H, $J = 7,3$ Hz), 0,20 (s, 6H).

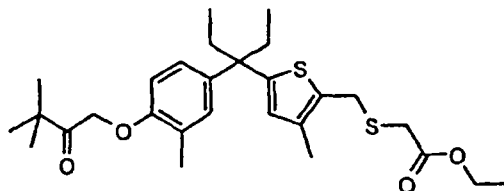
EM-IE: 538,2 ($\text{M}+\text{NH}_4$).

D. Etiléster del ácido {5-[1-etil-1-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-propil]-3-metil-tiofen-2-ilmetilsulfanil}-acético



Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 12F, el etiléster del ácido (5-{1-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-ilmetilsulfanil) acético (180 mg, 0,346 mmol) da el compuesto del título (147 mg, cuant.). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ 7,00 (s, 1H), 6,97 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 6,67 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,47 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,92 (s, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,06-1,99 (m, 4H), 1,28 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz), 0,68 (t, 6H, $J = 7,3$ Hz).

E. Etiléster del ácido (5-{1-[4-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-3-metil-fenil]-1-etil-propil}-3-metil-tiofen-2-ilmetilsulfanil)-acético



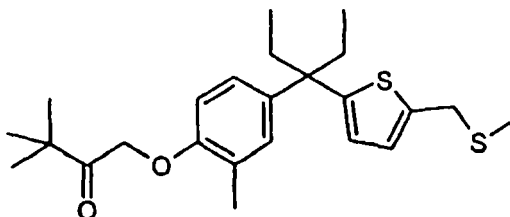
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 134A, el etiléster del ácido {5-[1-etil-1-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-propil]-3-metil-tiofen-2-ilmetilsulfanil}-acético (141 mg, 0,347 mmol) da el compuesto del título (145 mg, 83%).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ 7,02 (s, 1H), 7,00 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,51 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,46 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,92 (s, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,08-1,97 (m, 4H), 1,30-1,19 (m, 12H), 0,67 (t, 6H, $J = 7,3$ Hz).

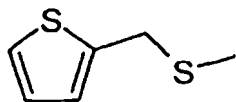
EM-IE: 522,2 ($\text{M}+\text{NH}_4$).

Ejemplo 184

Preparación de 3'-[4-(2-oxo-3,3-dimetilbutoxi-3-metilfenil)]-3'-[5-(metilmercaptilmetil)tiofen-2-il]pentano



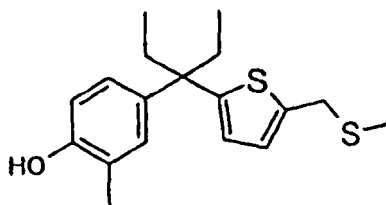
L. 2-(Metilmercaptilmetil)-tiofeno



A una disolución a 25°C de 2-hidroximetil tiofeno (2,28 g, 20 mmol), y yoduro de S-metil-N,N'tetrametiliso-tiouronio (5,48 g, 20 mmol); [S. Fujisaki y col, Bull. Chem. Soc. Jpn., 58, 2429-30 (1985)] en DMF anhidro (10 ml) bajo una atmósfera de N₂, se le añade NaH (1,44 g, 60 mmol, 2,40 g de dispersión de aceite mineral al 60%) en pequeñas porciones. Tras finalizar la liberación vigorosa de hidrógeno resultante, se añade hexano (10 ml). Tras agitar durante 1 h, se enfría la reacción hasta 0°C y se añade agua (10 ml) gota a gota. La mezcla se extrae con hexano (3 X 50 ml). El extracto combinado se concentra con K₂CO₃, y se somete a cromatografía con (Hex hasta CHCl₃ al 20%/Hex) para dar el compuesto del título como un líquido incoloro (2,4 g, 83%).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,10 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 6,95 (m, 2H), 7,23 (1H).

M. 3'-[4-(Hidrox)-3-metilfenil]-3'-[5-(metilmercaptilmetil)tiofen-2-il]pentano

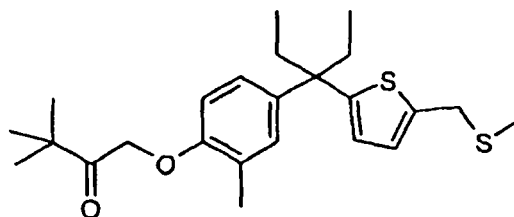


A una mezcla de 3'-[4-(hidroxi)-3-metilfenil]pentan-3-ol (582 mg, 3,0 mmol) y 2-(metilmercaptilmetil)-tiofeno (2,16 g, 15,0 mmol) a 0°C se le añade BF₃-Et₂O (171 mg, 0,15 ml, 1,20 mmol). Tras agitar durante 30 m a 0 hasta 5°C, la reacción se extingue con NaHCO₃ sat. ac. y se extrae con EtOAc (2X). El extracto combinado se lava con salmuera, se seca con Na₂SO₄, se concentra y se somete a cromatografía por medio de cromatografía radial (placa de 4 mm, CHCl₃ al 25% hasta 80%/Hex para dar el compuesto del título como un aceite marrón pálido (695 mg, 72%).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,71 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 2,06 (s, 3H), 2,07 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,52 (s, 1H), 6,60 hasta 6,75 (m, 3H), 6,96-7,05 (m, 2H). TOF (+) MS m/z: 320,2; calculado para C₁₈H₂₄OS₂: 320,20.

EM EV (-) MS m/z 319,1, [M-H]; calculado para C₁₈H₂₃OS₂: 319,24.

C. 3'-[4-(2-Oxo-3,3-dimetilbutoxi-3-metilfenil)]-3'-[5-(metilmercaptilmetil)-tiofen-2-il]pentano



A una mezcla de 3'-[4-(hidroxi)-3-metilfenil]-3'-[5-(metilmercaptilmetil)-tiofen-2-il]pentano (586 mg, 1,83 mmol), KI (122 mg, 0,73 mmol), 3,3-dimetil-1-cloro-2-butanona (370 mg, 2,75 mmol) y DMF (10 ml) a 25°C se le añade dispersión de NaH al 60% (92 mg, 2,29 mmol) en porciones pequeñas. La reacción se agita durante 15 m y se extingue con disolución sat. NaHCO₃ (50 ml). La mezcla se extrae con EtOAc (2 X 50 ml) y la fase orgánica

ES 2 327 629 T3

combinada se lava con salmuera, se seca con Na_2SO_4 y se concentra. El aceite resultante se somete a cromatografía radial (CHCl_3 al 50% hasta 75%/Hex) para dar el producto del título como un aceite amarillo pálido (516 mg, 67%).

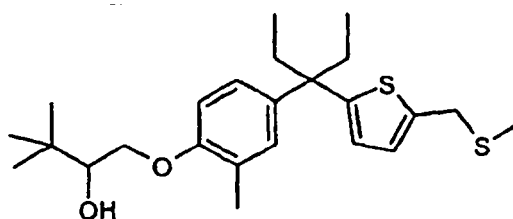
RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0,64 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H), 1,18 (s, 9H), 1,97 (s, 3H), 2,02 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,55 hasta 6,76 (m, 3H), 6,93 hasta 7,04 (m, 2H).

BAR (+) EM m/z [M-H]: 417,3; calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{S}_2$ (-H): 417,20.

IR (CHCl_3): $1724,08\text{ cm}^{-1}$.

Ejemplo 185

Preparación de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-(metilmercaptilmetil)-tiofen-2-il]pentano



A una disolución de 3'-[4-(2-oxo-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-(metilmercaptilmetil)tiofen-2-il]pentano (90 mg, 0,22 mmol) en MeOH (10 ml) a 25°C se le añade NaBH_4 (8,1 mg, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se añade 1 ml de acetona, la reacción se concentra y el residuo se distribuye entre H_2O y CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lava con agua, se seca con Na_2SO_4 anhidro y se concentra para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (90 mg, cuant.).

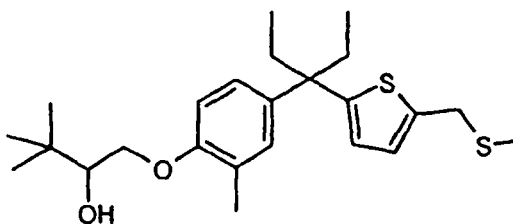
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,63 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H), 0,94 (s, 9H), 1,95-2,08 (m, 4H), 1,97 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,79 (dd, $J = 7,3, 10,2$ Hz, 1H), 4,02 (dd, $J = 3,4, 10,2$ Hz, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,64 (m, 2H), 6,97 (m, 2H).

BAR (+) EM m/z [M-H]: 419,3; calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{S}_2$ (-H): 419,22.

EM EV (+)m/z 438,2, $[\text{MNH}_4^+]$; calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{NO}_2\text{S}_2$: 438,24.

Ejemplo 186A y Ejemplo 186B

Preparación de enantiómeros de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-(metilmercaptilmetil)-tiofen-2-il]pentano



Se somete una mezcla racémica de 3'-[4-(2-oxo-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-(metilmercaptilmetil)tiofen-2-il]pentano (76 mg) a cromatografía con una columna Chiralcel AD para dar el enantiómero 1, Ejemplo 186A (28 mg, 37%) y el enantiómero 2, Ejemplo 186B (22 mg, 29%).

ES 2 327 629 T3

Enantiómero 1, Ejemplo 186A

HPLC: Chiralcel AD (4,6 X 250 mm); IPA al 40%/heptano al 60%; 1 ml/m (caudal); tr = 4,21 m; 225 nm; ee 100% por HPLC.

BAR (+) EM m/z [M-H]: 419,3; calculado para C₂₄H₃₆O₂S₂ (-H): 419,22.

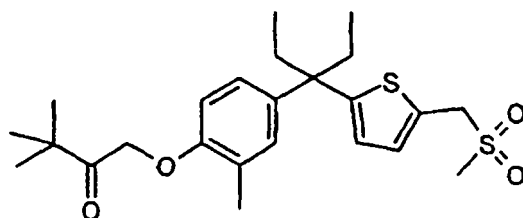
Enantiómero 2, Ejemplo 186B

HPLC: Chiralcel AD (4,6 X 250 mm); IPA al 40%/heptano al 60%; 1 ml/m (caudal); tr = 5,67 m; 225 nm; ee 100% por HPLC.

BAR (+) EM m/z [M-H]: 419,3; calculado para C₂₄H₃₆O₂S₂ (-H): 419,22.

Ejemplo 187

Preparación de 3'-[4-(2-oxo-3,3-dimetilbutoxi-3-metilfenil)]-3'-[5-(metilsulfonilmetil)-tiofen-2-il]pentano



Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 9C, 3'-[4-(2-oxo-3,3-dimetilbutoxi-3-metilfenil)]-3'-[5-(metil-mercaptopentilmetil)-tiofen-2-il]pentano da el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (287 mg, 85%).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,71 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 1,28 (s, 9H), 2,04-2,25 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 6,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,99 hasta 7,02 (m, 3H).

BAR (+) EM m/z: 452,3; calculado para C₂₄H₃₈O₄S₂: 450,19.

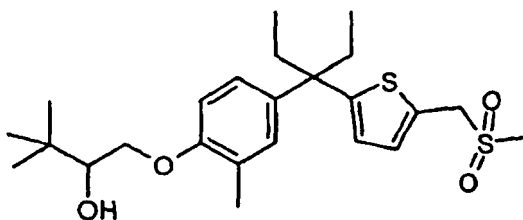
EM EV (+)m/z 468,2, [MNH₄+]; calculado para C₂₄H₃₈NO₄S₂: 468,22.

IR (CHCl₃): 1725,04 cm⁻¹.

UV (EtOH): 227 nm (e = 17500), 255 nm (meseta, e = 10.000).

Ejemplo 188

Preparación de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi-3-metilfenil)]-3'-[5-(metilsulfonilmetil)-tiofen-2-il]pentano



Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 2, 3'-[4-(2-oxo-3,3-dimetilbutoxi-3-metilfenil)]-3'-[5-(metil-sulfonilmetil)-tiofen-2-il]pentano da el compuesto del título como un aceite incoloro (188 mg, 94%).

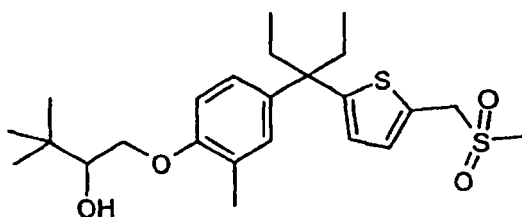
ES 2 327 629 T3

RMN de ^1H (400 MHz, EDCl_3) δ ppm: 0,67 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H), 1,04 (s, 9H), 2,12 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,12 (dd, $J = 2,9, 9,8$ Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 6,74 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,96 hasta 7,08 (m, 3H).

5 BAR (+) EM m/z: 452,3; calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{S}_2$: 452,21.

Ejemplo 189A y Ejemplo 189B

10 *Preparación de enantiómeros de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-(metilsulfonilmetil)-tiofen-2-il]pentano*



25

30 Se somete una mezcla racémica de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-(metilsulfonilmetil)-tiofen-2-il]pentano (174 mg) a cromatografía (columna Chiralcel AD) para dar el enantiómero 1, Ejemplo 189A (78 mg, 43%) y el enantiómero 2, Ejemplo 189B (86 mg, 49%).

Enantiómero 1, Ejemplo 189A

35 HPLC: Chiralcel AD (4,6 X 250 mm); IPA al 40%/heptano al 60%; 1 ml/m (caudal); tr = 5,75 m; 240 nm; ee = 99,8%.

BAR (+) EM m/z: 452,3; calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{S}_2$: 452,21.

40 EM EV (+) m/z 470,1, $[\text{MNH}_4^+]$; calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{NO}_4\text{S}_2$: 470,24.

Enantiómero 2, Ejemplo 189B

45 HPLC: Chiralcel AD (4,6 X 250 mm); IPA al 40%/heptano al 60%; 1 ml/m (caudal); tr = 7,75 m; 260 nm; ee = 99,6%.

BAR (+) MS m/z: 452,3; calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{S}_2$: 452,21.

50 EM EV (+) m/z 470,1, $[\text{MNH}_4^+]$; calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{NO}_4\text{S}_2$: 470,24.

Procedimientos para usar los compuestos de la invención

55 Cuando la administración del componente activo es por vía parenteral, tal como intravenosa y diariamente, pueden prepararse los compuestos farmacéuticos inyectables de forma convencional, como disoluciones líquidas o suspensiones; formas sólidas adecuadas para disolución o suspensión en líquido previo a la inyección; o como emulsiones. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, disolución salina, dextrosa, manitol, lactosa, lecitina, albúmina, glutamato de sodio, clorhidrato de cisteína, o similares. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas inyectables
60 pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes, agentes tamponadores de pH, y similares. Si se desea, pueden utilizarse preparaciones que mejoran la absorción (por ejemplo, liposomas).

65

Resultados experimentales

TABLA 5

Compuesto de prueba ¹	CE ₅₀ de heterodimerización RXR-VDR (nM) (células SaOS-2) ²	CE ₅₀ de VDR CTF (nM) (células Caco-2) ³	CE ₅₀ del promotor de OCN ⁴ (nM)	Hipercalcemia en ratón ⁵ µg/kg/d
Ej. 1		3696	140,5	
Ej. 2		1112	30,65	>1000
Ej. 3			72,675	3000
Ej. 4		374	147,2	1000
Ej. 5		1027	146,1	>3000
Ej. 6A	81,54	599,84	63,8	1000
Ej. 6B	323,06	1056,5	325,57	>6000
Ej. 7	397,36	274,50	112,35	6000
Ej. 8	956,98		367,2	>3000
Ej. 9	295,3	1091,1	46,65	6000
Ej. 10	58,89	80,71	51,31	
Ej. 11A	18,12	206,61	42,75	1500
Ej. 11B	96,14	365,96	150,15	
Ej. 13	-	-	312,7	-
Ej. 14	85,30	264,11	46,65	
Ej. 15A	40,57	361,28	46,82	>1000
Ej. 15B	211,66	244,69	19,72	9000
Ej. 18	9,00	551,78	11,16	
Ej. 19A	14,24	310,59	26,2	>3000
Ej. 19B	186,18	450,04	10,2	>1000
Ej. 20			862	

ES 2 327 629 T3

Compuesto de prueba ¹	CE ₅₀ de heterodimerización RXR-VDR (nM) (células SaOS-2) ²	CE ₅₀ de VDR CTF (nM) (células Caco-2) ³	CE ₅₀ del promotor de OCN ⁴ (nM)	Hipercalcemia en ratón ⁵ µg/kg/d
Ej. 21			139,7	
Ej. 24	560,73		4,7	
Ej. 25A	96,27	699,28	9,9	
Ej. 26	74,54	589,16	7,95	1000
Ej. 27			49,1	>3000
Ej. 28		535,75	0,76	
Ej. 29	269,60	790,90	8,65	
Ej. 30A	24,88	573,73	11,22	1000
Ej. 30B	150,40	1046,08	14,1	2000
Ej. 31	513,63	1919,23	7,8	
Ej. 32	2025,58		9,35	
Ej. 33A	136,16	1697,32	43,55	>9000
Ej. 33B	94,61	778,39	7,55	1000
Ej. 34	735,72	1228,95	96,8	3000
Ej. 35	311,89	1166,83	21,13	3000
Ej. 36	185,38	702,55	67,87	2000
Ej. 37	441,60		239,87	
Ej. 38			379,5	
Ej. 39	189,14		299,66	
Ej. 40	450,82		612,8	
Ej. 41			300,5	
Ej. 42	10,74	1154,56	33,5	
Ej. 43	80,55	598,43	19,7	1000
Ej. 44	584,10	910,97	30,4	1000
Ej. 45	23,76	1671,30	40,95	>1500
Ej. 46	2,495	855,72	43,6	
Ej. 47	10,047		27,7	
Ej. 48	176,42	949,33	12,3	3000
Ej. 49	526,80	798,80	62,34	>3000

Compuesto de prueba ¹	CE ₅₀ de heterodimerización RXR-VDR (nM) (células SaOS-2) ²	CE ₅₀ de VDR CTF (nM) (células Caco-2) ³	CE ₅₀ del promotor de OCN ⁴ (nM)	Hipercalcemia en ratón ⁵ µg/kg/d
Ej. 50	186,85	1480,00	21,63	>3000
Ej. 51			781	
Ej. 53	821,55		267,2	
Ej. 54	465,43	1436,67	27,5	
Ej. 55	170,75	779,46	29,63	1000
Ej. 56			164,1	
Ej. 57			114,95	
Ej. 58			276,7	
Ej. 64	173,87	411,13	4,1	
Ej. 65	23,39	497,97	3,4	300
Ej. 66	313,33	1457,87	28,45	
Ej. 69	558,83		487,1	
Ej. 70	149,36	1377,99	25,8	
Ej. 71	137,79	497,41	3,5	<300
Ej. 72	498,39	1026,70	218,55	
Ej. 74	319,27		478	
Ej. 75	722,03		423,17	
Ej. 76	552,77		57,8	
Ej. 77	53,70	534,56	2	300
Ej. 81	381,62		200	
Ej. 82	1284			
Ej. 86	321,74		204,6	
Ej. 87	744		>1000	
Ej. 88	469,50		168,83	
Ej. 89	286,16	360,27	313,67	
Ej. 90	656	1312		
Ej. 91			212	
Ej. 92			75,35	1000
Ej. 93		598,50	38,5	3000

ES 2 327 629 T3

Compuesto de prueba ¹	CE ₅₀ de heterodimerización RXR-VDR (nM) (células SaOS-2) ²	CE ₅₀ de VDR CTF (nM) (células Caco-2) ³	CE ₅₀ del promotor de OCN ⁴ (nM)	Hipercalcemia en ratón ⁵ µg/kg/d
Ej. 94	51,08	599,40	4,05	1000
Ej. 95	420,73	1176,73	21,45	>6000
Ej. 97	16,67	858,15	22,45	3000
Ej. 98	65,30	1019,59	15,85	4000
Ej. 99			38,1	>1000
Ej. 100	53,13	615,07	5,63	3000
Ej. 101	379,25		29,35	12000
Ej. 103	548,21	1284,03	102,35	3000
Ej. 104	286,18	801,07	90,93	1000
Ej. 105	633,62		735,55	
Ej. 106	83,75	899,38	8,05	>=1000
Ej. 107	372,20	1031,12	42,3	
Ej. 108	159,89	352,20	5,25	300
Ej. 110	18,81	113,37	0,225	<300
Ej. 111	188,97	319,84	34,45	
Ej. 112	485	658	5	
Ej. 113	542		118	
Ej. 114	8,13	85,02	0,28	<300
Ej. 118	384,82		32,25	
Ej. 122	526,60		67,45	
Ej. 123	667,80		474,65	
Ej. 124	453,07		101	
Ej. 125			144,2	
Ej. 126	2,754	358,01	111,4	
Ej. 127	38,19	1503,75	956	
Ej. 128	433,89	2522,75	12,6	
Ej. 129	390,64		68,4	
Ej. 130	336,51	1105,33	49,7	
Ej. 131	461,51	693,30	59,35	3000

ES 2 327 629 T3

Compuesto de prueba ¹	CE ₅₀ de heterodimerización RXR-VDR (nM) (células SaOS-2) ²	CE ₅₀ de VDR CTF (nM) (células Caco-2) ³	CE ₅₀ del promotor de OCN ⁴ (nM)	Hipercalcemia en ratón ⁵ µg/kg/d
Ej. 132	355,90	969,29	51,25	1000
Ej. 134	4,05	1302,99	30,6	
Ej. 135	318,10	620,06	29,9	
Ej. 136	430,68	901,03	145,8	
Ej. 137	409,00		24,2	>3000
Ej. 138	476,09	1060,24	27,13	2000
Ej. 139	479,30		30,97	>3000
Ej. 140	436,81		72,45	
Ej. 141	196,86		43,7	
Ej. 142 2123818	604,77	783,08	113,7	3000
Ej. 143	735,29		687,93	
Ej. 144	687,94	1513,74	29,2	3000
Ej. 145	284,27		221,8	
Ej. 146	676,02		27,7	>3000
Ej. 147	351,94		128,27	
Ej. 148	848,32	1146,189	236,2	
Ej. 149	371,94	1206,25	98,35	
Ej. 150	103,99	1128,4	55,2	
Ej. 152	473,97		110	
Ej. 153	376,02		187	
Ej. 154	171,33	470,46	20,5	
Ej. 155	270,66	799,30	18,4	6000
Ej. 157	235,83	484,31	7,65	>1000
Ej. 158	732,37	2414,37	84,97	
Ej. 159	400,62	1336,75	89,67	
Ej. 160	900,63		40,3	3000
Ej. 161			77	
Ej. 162			131	

ES 2 327 629 T3

Compuesto de prueba ¹	CE ₅₀ de heterodimerización RXR-VDR (nM) (células SaOS-2) ²	CE ₅₀ de VDR CTF (nM) (células Caco-2) ³	CE ₅₀ del promotor de OCN ⁴ (nM)	Hipercalcemia en ratón ⁵ µg/kg/d
Ej. 163	649,14		105,9	
Ej. 164	1054,86		150,4	
Ej. 165	1783,20		137,7	
Ej. 166	1072,82		151	
Ej. 169	80,70	370,91	17,65	<1000
Ej. 170	96,53	589,04	8,4	1000
Ej. 171	229,78	930,62	92,6	
Ej. 172	417,83	781,88	17,2	
Ej. 173	80,93	645,18	25,4	3000
Ej. 174	58,90	1100,63	172	
Ej. 175	687,78		126,9	
Ej. 176	135,98	288,78	174,2	
Ej. 177	362,21		45,97	
Ej. 178			25,5	
Ej. 179	142,50	279,42	27,85	
Ej. 180	394,35	603,53	40,52	>3000
Ej. 181	403,35	645,03	83,57	>3000
Ej. 183	134,13	781,17	38,6	
AA	5,02	16	5	0,06
BB	10,32	169,81	8,24	>=20
CC	2427,7		>1000	
DD	109,44		31,1	1000
EE	429,99	891,16	34'1,25	1000
FF	3	57		

TABLA 6

Resumen de los resultados experimentales		
Compuesto de prueba ¹	Cl ₅₀ Proliferación de queratinocitos (nM)	Cl ₅₀ IL-10 (nM)
Ej. 1		
Ej. 2		
Ej. 3		
Ej. 4	122,5	
Ej. 5		
Ej. 6A	439,0	
Ej. 9	129	98
Ej. 10	25,0	
Ej. 11A		
Ej. 11B	216,0	
Ej. 15A	76	26
Ej. 15B	84,0	66
Ej. 18	24,5	
Ej. 19A	18	60
Ej. 19B	20	48
Ej. 29	4,6	
Ej. 30A	13,0	
Ej. 30B	40	120
Ej. 33B	22,5	
Ej. 35	474,0	
Ej. 39	367,0	
Ej. 48	71,5	
Ej. 49	430,0	
Ej. 55	0,1	
Ej. 65	56	41
Ej. 66	277,0	
Ej. 71	29,0	
Ej. 77	194,0	
Ej. 89	105,0	

Resumen de los resultados experimentales		
Compuesto de prueba ¹	Cl ₅₀ Proliferación de queratinocitos (nM)	Cl ₅₀ IL-10 (nM)
Ej. 93	178,0	
Ej. 100	215,0	
Ej. 106	13,0	
Ej. 108	66,0	597
Ej. 110	9,5	288
Ej. 124	216,3	
Ej. 138	102,0	110
Ej. 142	300,0	
Ej. 145	702,0	
Ej. 155	788,0	
Ej. 158	500,0	
Ej. 159	234,3	
Ej. 160	1095,0	
Ej. 169	522,0	
Ej. 170	36	100
Ej. 173	478,0	
Ej. 176	114,0	
Ej. 177	81,3	
Ej. 179	221,0	
AA	120	1,2
BB	10	28
CC	-	-
DD	1060	
EE		
FF	103	0,5

Explicación de los superíndices numéricos de las columnas de las Tablas 5 y 6

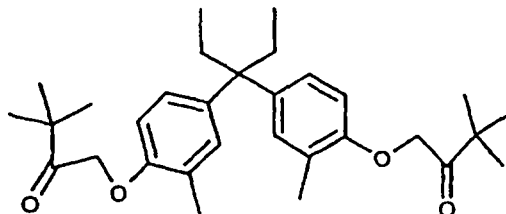
1. Los números de compuesto de prueba se refieren a los productos de los números de Ejemplo correspondiente, es decir, los compuestos dentro del ámbito de la invención. Por ejemplo, el número "Ej. 2" se refiere al compuesto, 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-metoxicarbonil-4-metiltiofen-2-il]pentano, preparado en el Ejemplo 2. Los experimentos de control se realizan con los compuestos codificados con letras dobles identificados de la siguiente manera:

"AA" = 1 α ,25-dihidroxivitamina D₃

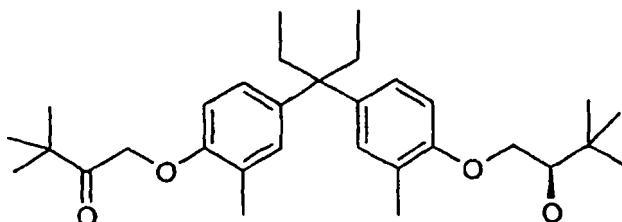
"BB" = 3-(4-{1-Etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-2-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol

“CC” = 1-(4-{1-[4-(3,3-Dimetil-2-oxo-butoxi)-3-metil-fenil]-ciclohexil}-2-metil-fenoxi)-3,3-dimetil-butan-2-ona

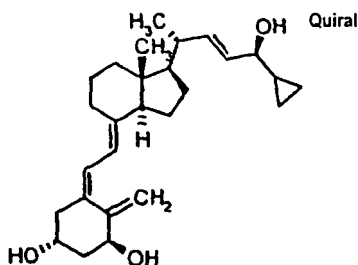
“D” = compuesto representado por la fórmula



“EE” = compuesto representado por la fórmula:



calcipotriol (fórmula estructural a continuación):



2. La prueba de heterodimerización RXR-VDR (células SaOS-2) se describe en la sección “Ensayo” de la Descripción, *infra*.

3. La prueba VDR CTF (células Caco-2) se describe en la sección “Ensayo” de la Descripción, *infra*.

4. La prueba del promotor de OCN se describe en la sección “Ensayo” de la Descripción, *infra*.

5. La prueba de hipercalcemia en ratón se describe en la sección “Ensayo” de la Descripción, *infra*.

6. El ensayo de proliferación de queratinocitos se describe en la sección “Ensayo” de la Descripción, *infra*.

7. El ensayo de inducción de IL-10 se describe en la sección “Ensayo” de la Descripción, *infra*.

Procedimientos de ensayo

Uso de los procedimientos de ensayo

La evaluación de los compuestos nuevos de la invención para la osteoporosis y otras enfermedades relacionadas se lleva a cabo usando una pluralidad de resultados de pruebas. El uso de ensayos múltiples es necesario ya que deben alcanzarse las propiedades combinadas de (i) elevada actividad para el receptor de la vitamina D, y (ii) prevención de la hipercalcemia para tener efecto en el tratamiento de las enfermedades, que son también, aspectos de esta invención.

Se cree que algunas de las pruebas que se describen a continuación están relacionadas con otras pruebas y miden propiedades relacionadas de los compuestos. Por consiguiente, puede considerarse que un compuesto tiene utilidad en la práctica de la invención si cumple la mayoría, si no todos, los criterios de aceptación para las pruebas descritas anteriormente.

La evaluación de los compuestos nuevos de la invención para la psoriasis se realiza usando el ensayo de proliferación de queratinocitos en combinación con otros ensayos que miden la inhibición de la producción de IL-2 y la estimulación de la producción de IL-10 en las células mononucleares de sangre periférica (PBMC).

Breve descripción, utilidad y criterios de aceptación para los procedimientos de ensayo

1. El ensayo del heterodímero RXR-VDR

Este ensayo proporciona la actividad de VDR de un compuesto de prueba. Es deseable tener valores bajos de CE_{50} para un compuesto en este ensayo. Cuanto menor sea el valor de CE_{50} , más activo será el compuesto como agonista de VDR. Los resultados deseados del ensayo son valores de CE_{50} inferiores o iguales a 600 nM. Los resultados de preferencia del ensayo son inferiores a 250 nM y, de más preferencia, inferiores a 150 nM.

2. El ensayo de co-transfección de células Caco-2

El ensayo de células Caco-2 es un indicador para el estado indeseable de hipercalcemia. Este ensayo de cotransfección es un ensayo alternativo de la actividad calcémica en vivo de los ligandos de VDR. Es deseable tener valores de CE_{50} elevados para un compuesto de prueba en este ensayo. Cuanto mayor sea el valor de CE_{50} para un compuesto, menos calcémico será *in vivo*. Los resultados deseados del ensayo tienen un valor de CE_{50} mayor o igual a 300 nM. Los resultados de preferencia del ensayo son superiores a 1000 nM.

3. El ensayo del promotor de OCN (Osteocalcina)

El ensayo del promotor de OCN es un indicador y marcador para la osteoporosis. Los resultados deseados del ensayo tienen un valor de CE_{50} inferior o igual a 325 nM. Los resultados de preferencia del ensayo son inferiores a 50 nM.

4. El ensayo de hipercalcemia en ratón

El ensayo de hipercalcemia en ratón es una prueba de hipercalcemia de seis días para la toxicidad y la selectividad. Los resultados aceptables del ensayo son niveles superiores a 30 $\mu\text{g/kg/día}$. Los resultados de preferencia del ensayo son niveles superiores a 1000 $\mu\text{g/kg/día}$.

5. El ensayo de proliferación de queratinocitos

Este ensayo es indicativo para el tratamiento de la psoriasis. Un resultado de la prueba aceptable es un valor de CI_{50} inferior o igual a 300 nM. Los resultados de preferencia del ensayo son valores de CI_{50} inferiores a 100 nM.

6. El ensayo de inducción de IL-10

Este es un ensayo de eficacia *in vitro* para psoriasis, abscesos y adhesión. La psoriasis incluye tanto a queratinocitos como a células inmunitarias. La IL-10 es una citocina única porque es antiinflamatoria e inmunosupresora. Este ensayo nos dice si un VDRM es o no es capaz de actuar como un agonista en las PBMC (células mononucleares de sangre primaria). Es deseable un valor de CE_{50} más bajo en este ensayo ya que un compuesto con un valor de CE_{50} más bajo será un mejor agonista en las PBMC. Un resultado aceptable de la prueba es un valor de CE_{50} inferior a 200 nM. Los resultados de preferencia del ensayo son valores de CE_{50} inferiores a 100 nM.

Detalles de los procedimientos de ensayo

(1) Materiales y procedimiento para el ensayo de heterodimerización de RXR-VDR

Procedimiento de transfección

- Reactivo de Transfección FuGENE 6 (Roche N° de cat. 1 814 443).

ES 2 327 629 T3

Medio de cultivo

- D-MEM alto en glucosa (Gibco BRL N° de cat. 11054-020), FBS al 10%, antibiótico-antimicótico (Ab-Am) al 1%.

FBS inactivado por calor (Gibco BRL N° de cat. 10092-147).

Ab-Am (Gibco BRL N° de cat. 15240-062).

Células

- Cultivar células SaOS-2 en frascos de cultivo T-152 cm² en medio de cultivo.
- Mantener la densidad en 5-6 X 10⁵ células/ml.
- Pasar las células 1:3 dos veces por semana.
- Añadir EDTA Tripsina (Gibco BRL N° de cat. 25300-020) e incubar.
- Resuspender las células en medio de plaqueado y transferir al medio de cultivo.

Medio de lavado

- HBSS bajo en glucosa sin rojo fenol (Gibco BRL N° de cat. 14175-095), Medio de plaqueado Ab-Am al 1%;
- D-MEM bajo en glucosa sin rojo fenol (Gibco BRL N° de cat. 11054-020), DMEM Ab-Am al 1%.

FBS descomplementado (Hyclone N° de Cat. SH30068,03 Lote N° AHM9371).

Ab-Am

Medio de transfección/tratamiento

- D-MEM bajo en glucosa sin rojo fenol únicamente.

Frasco de cultivo T-152 cm²

- Usar frasco de cultivo Corning Coaster T-152 cm² (N° de cat. 430825) para cultivar las células.

Placas de pocillos planos

- Usar placa de pocillos para plaquear las células.
- Usar placa estéril de pocillos profundos para generar el medio de tratamiento.

Reactivo del ensayo de Luciferasa

- Usar el reactivo de Luciferasa Steady-Glo de Promega (N° de cat. E2550) constituido por:
 - a. sustrato de ensayo E2533, producto liofilizado y
 - b. tampón de ensayo E2543.
- Descongelar a temperatura ambiente.
- Almacenar.

ES 2 327 629 T3

Día 1

Plaqueado de las células

5 Recogida de células

Aspirar el medio desde el frasco de cultivo, lavar las células con HBSS y aspirar.

Añadir tripsina e incubar.

10

Cuando aparezcan células despegadas, resuspender las células en medio de cultivo.

Transferir a un nuevo frasco con medio de cultivo fresco para pasar las células.

15

Plaquear las placas de pocillos y dos placas extra.

B. Conteo de células

20 Mezclar la suspensión celular usando una pipeta.

Usar un hematocitómetro para contar las células.

Cargar la suspensión de células en la cámara del hematocitómetro.

25

Contar las células.

Siembra de las placas

30 Usar medio de plaqueo FBS descomplementado al 10% en DMEM bajo en glucosa, sin rojo fenol, Ab-Am al 1%.

Plaquear 14 placas a 165 μ l/pocillo.

35

En un frasco estéril, añadir la suspensión celular al medio de plaqueado.

Mezclar.

Añadir células a los pocillos.

40

Colocar las células en el incubador.

Las células deben ser aproximadamente 75% confluentes antes de la transfección.

45 Día 2

Transfección

Etapas 1

50

ADN y Medio

Añadir medio DMEM puro a los tubos para mezclar el ADN.

55

Añadir el gen informador pFR-LUC.

Añadir el Gal4-RXR-DEF y VP16-VDR-LBD.

60

Etapas 2

FuGENE y Medio

Preparar medio DMEM puro en tubos para mezclar el FuGENE.

65

Añadir el Reactivo de Transfección FuGENE 6.

Incubar.

ES 2 327 629 T3

Etapa 3

Complejo FuGENE, ADN y medio

5 Añadir el complejo FuGENE medio de la etapa 2 al complejo de ADN medio de la etapa 1.

Incubar.

10 Etapa 4

Complejo FuGENE, ADN y medio a placa de pocillos

Añadir complejo FuGENE-ADN-medio de la etapa 3 a cada placa.

15 Incubar.

Día 3

20 *Dosificación*

Preparación del tratamiento

25 Dejar transcurrir el tiempo de transfección.

Generar una solución madre de los compuestos en DMSO.

Agitar con vórtex hasta que todos los compuestos se hayan disuelto.

30 Diluir además en D-MEM (Bajo en glucosa, sin rojo fenol).

Añadir los compuestos por cuadruplicado para dar el volumen final.

35 Incubar.

Día 4

40 *Ensayo de Luciferasa*

Leer las placas tras el tratamiento con el fármaco.

Eliminar parte del medio de todos los pocillos, y dejar el resto.

45 Añadir la mezcla del reactivo de la Luciferasa Steady-Glo a los pocillos.

Incubar.

50 Contar cada pocillo usando un contador de luminiscencia, Top Count NXT de Packard. Ajustar un retraso entre las placas para reducir el fondo.

(2) *Materiales y procedimiento para el ensayo de células Caco-2*

55 Se transfectaron células Caco-2, cultivadas en medio DMEM (Invitrogen, Carlsbad, CA) sin rojo fenol, que contiene FBS tratado con carbón activado al 10% (Hyclone, Logan, UT), con reactivo Eugene 6 (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN). Se plaquearon las células (5000/pocillo) 18 h antes de la transfección en una placa de 96 pocillos. Las células se transfectaron con pFRLuc informador sensible a Gal4 (150 ng, Stratagene, La Jolla CA) y el vector de expresión del receptor pGal4-VDR-LBD (10 ng), junto con el reactivo Eugene 6 (0,2 μ l/pocillo). El complejo ADN-Eugene se formó incubando la muestra durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las células se transfectaron por triplicado durante 5 h, y se trataron con diversas concentraciones de ligandos de VDR (intervalo de concentración desde 0,01 nM hasta 10.000 nM) 18 h post transfección. La actividad de luciferasa se cuantificó usando el kit de reactivos Steady-Glo (Promega, Madison, WI) según las especificaciones del fabricante.

65

(3) *Materiales y procedimiento para el ensayo del promotor de OCN*

La activación de la osteocalcina por los ligandos de VDR se evaluó en una línea celular análoga a osteoblastos de rata RG-15 (ROS 17/2.8) que expresa de manera estable el promotor de osteocalcina de rata condensado con el gen informador de luciferasa. Las líneas celulares estables se establecieron como se informó anteriormente (Activation of Osteocalcin Transcription involves interaction of protein kinase A- and Protein kinase C-dependent pathways. Boguslawski, G., Hale, L. V., Yu, X.-P., Miles, R. R., Onyia, J. E., Santerre R. F., Chandrasekhar, S. J Biol. Chem. 275, 999-1006, 2000). Se trataron las células RG-15 confluentes mantenidas en medio DMEM/F12 (3:1) que contiene FBS al 5%, G418 300 µg/ml y a 37°C bajo atmósfera de CO₂ al 5%/aire al 95% con tripsina (tripsina al 0,25%) y se plaquearon en placas de cultivo celular de 96 pocillos blancos opacos (25000 células/pocillo). Tras 24 horas, se trataron las células (en medio DMEM/F-12 + FBS al 2%) con diversas concentraciones de compuestos, disueltos en DMSO. La concentración final de DMSO se mantuvo en 0,01% (v/v). Tras 48 horas de tratamiento, se eliminó el medio, se lisaron las células con 50 µl de tampón de lisis (del sistema de ensayo informador de Luciferasa, Roche Diagnostics, Indianapolis, IN) y a continuación se ensayó la actividad de luciferasa usando el kit de ensayo del gen informador de Luciferasa de Boehringer Mannheim según las especificaciones del fabricante.

(4) *Materiales y procedimiento para el ensayo de hipercalcemia en ratones*

En todos los estudios se usan ratones DBF hembra, destetados, libres de anticuerpos para virus, de cinco a seis semanas de edad (Harlan, Indianapolis, IN). Se deja aclimatar los animales a las condiciones del animalario local durante 2 días. Los ratones se mantienen en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas a 22°C con acceso libre al alimento (TD 5001 con Ca al 1,2% y P al 0,9%, Teklad, Madison, WI) y agua. A continuación, se dividen los animales en grupos con 4-5 ratones por grupo. Se administra a los ratones por vía oral por medio de una sonda durante 6 días diferentes dosis de los compuestos de prueba preparados en etanol al 10% y aceite de sésamo al 90%. También se administran 0,5 µg/kg/día de 1α-25(OH)₂D₃ a uno de los grupos de ratones como el control positivo. Se evalúa el calcio ionizado en suero 6 horas después de la última dosificación bajo anestesia de isoflurano por medio de un analizador de Ca⁺⁺/PH Ciba-Corning, (Modelo 634, Chiron Diagnostics Corp., East Walpole, MA). Se evalúan las diferencias de los datos crudos de cada grupo mediante análisis de varianza (ANOVA) usando las diferencias mínimas estadísticamente significativas protegidas de Fisher (PLSD) en el que el nivel de significancia fue P<0,05.

(5) *El ensayo de proliferación de queratinocitos*

Las células KERtr (los queratinocitos de piel humana se transforman con un vector de retrovirus, obtenido de ATCC), se plaquearon en placas de 96 pocillos de fondo plano (3000 células/pocillo) en 100 µl de medio libre de suero de queratinocitos suplementado con extracto de pituitaria bovina en ausencia de EGF (Life Technologies, Rockville, MD) y se incubaron a 37°C durante dos días. Las células se trataron con diversas concentraciones de ligandos de VDR (diluciones de 10 veces en serie desde 10.000 nM hasta 0,1 nM por triplicado), disueltos en 100 µl de medio libre de suero de queratinocitos suplementado con extracto de pituitaria bovina en ausencia de EGF y se incubaron a 37°C durante 72 h. Se analizó la incorporación de BrdU (5-bromo-2'-desoxiuridina) como una medida de la replicación de ADN (kit de proliferación celular ELISA, Roche Diagnostics, Indianapolis, IN) y se midió la absorbancia a 405 nm. Se determinaron los valores de potencia (CI₅₀) en la concentración (nM) del compuesto que provocó una respuesta semimáxima.

(6) *Materiales y procedimiento para el ensayo de inducción de IL-10 humana**Aislamiento de células mononucleares de sangre periférica (PBMC)*

- A. Recoger 50 ml de sangre humana y diluir con medio RPMI-1640.
- B. Preparar tubos estériles con ficol.
- C. Añadir la sangre diluida a los tubos.
- D. Centrifugar.
- E. Desechar la capa superior y recoger las células de la capa central.
- F. Dividir todas las células en cuatro tubos y añadir medio.
- G. Centrifugar.
- H. Desechar el medio por aspiración y resuspender.
- I. Recoger todas las células.

ES 2 327 629 T3

- J. Centrifugar, a 1200 rpm durante 10 minutos.
- K. Resuspender en RPMI-1640 con FBS al 2% y contar las células. Estimulación de PBMC:
- 5 L. Preparar TPA en DMSO.
- M. Disolver la PHA en agua.
- 10 N. Plaquear las PBMC tratadas con TPA/PHA en placas de pocillos.
- O. Incubar.

Tratamiento

- 15 P. Preparar todas las diluciones de compuestos en medio RPMI-1640 puro.
- Q. Añadir el compuesto diluido. I
- 20 R. Incubar.

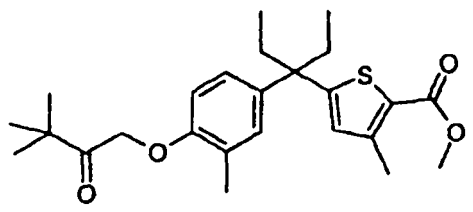
Recogida de la muestra y ensayo

- 25 S. Eliminar todas las células por centrifugación y ensayar en el sobrenadante la IL-10 mediante inmunoensayo.
- T. Realizar el ensayo de IL-10 usando perlas recubiertas con anticuerpos anti-IL-10 humano, como está descrito por el fabricante (Linco Research Inc., St. Charles, MO).
- 30

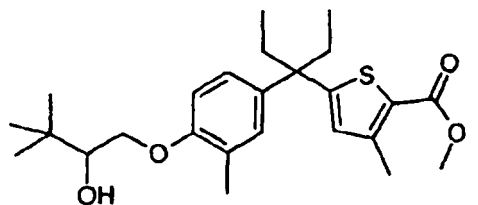
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por una cualquiera de las fórmulas (X1) hasta (X188), una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables:

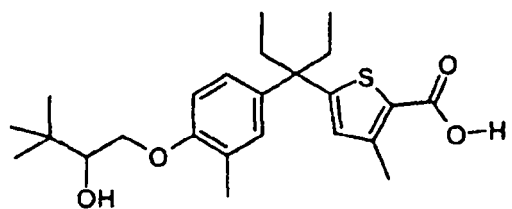
X1)



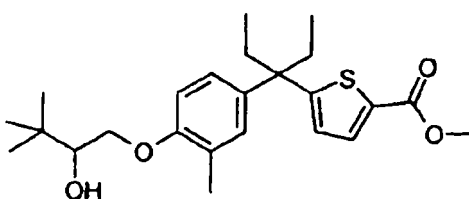
X2)



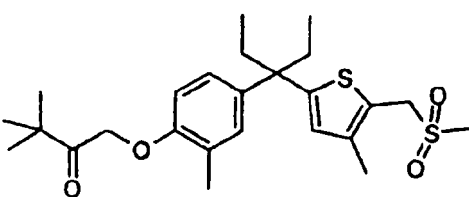
X3)



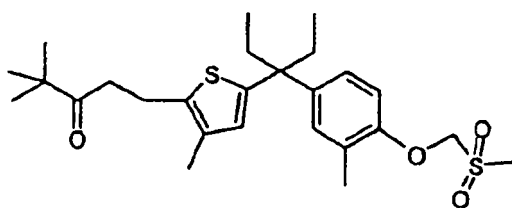
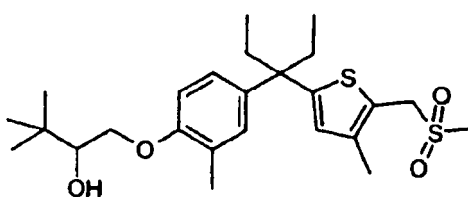
X13)



X9)



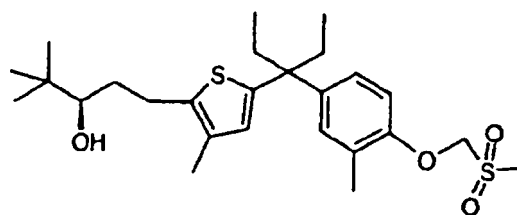
X13)



X14)

5

10

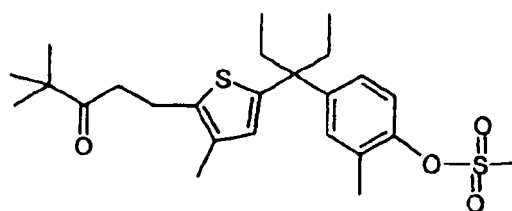


15

X17)

20

25

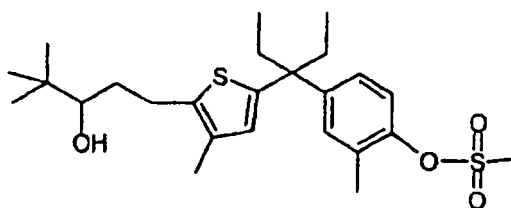


30

X19)

35

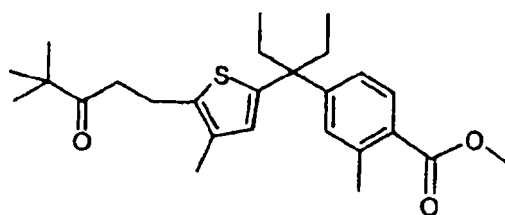
40



45

X20)

50

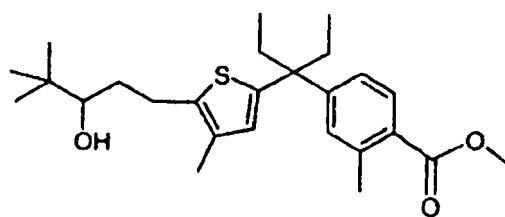


55

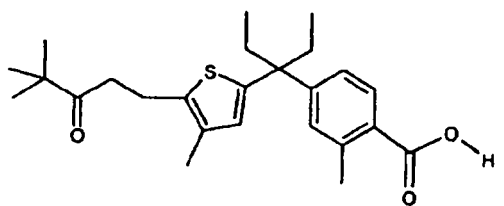
X21)

60

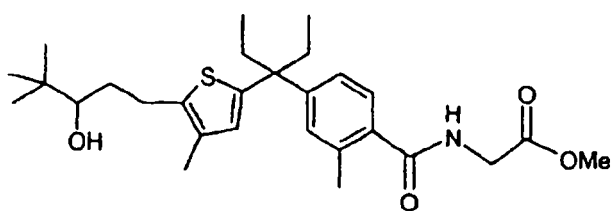
65



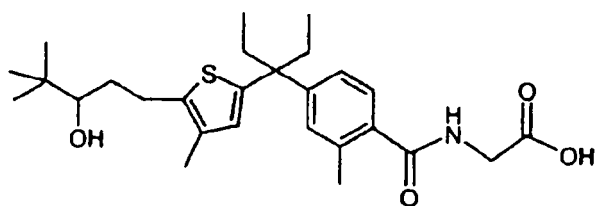
X22)



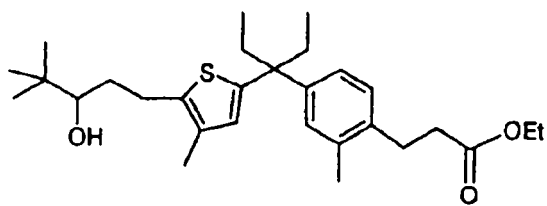
X24)



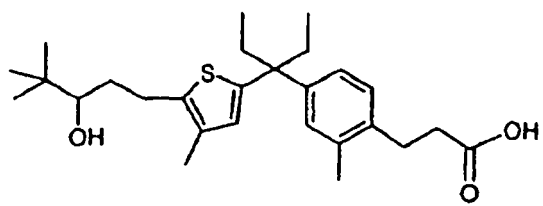
X26)



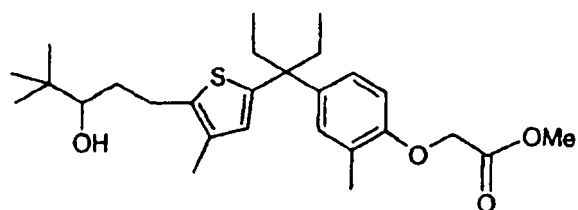
X28)



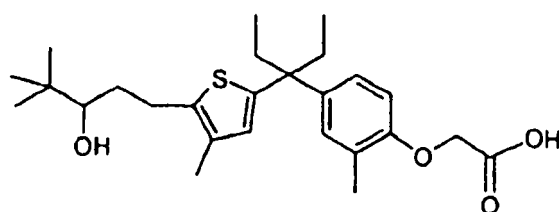
X29)



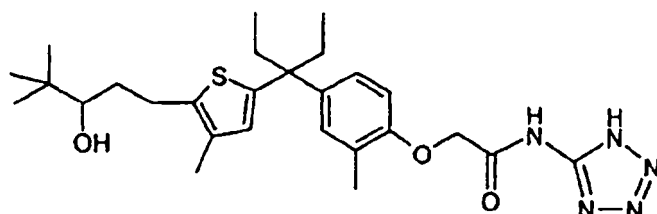
X31)



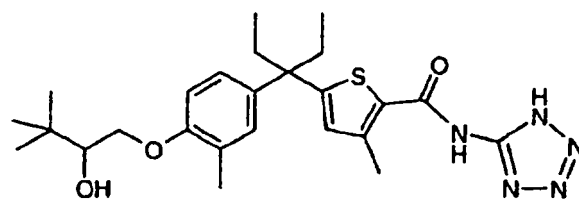
X32)



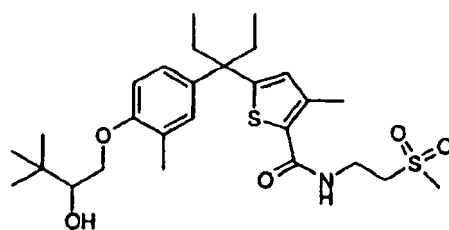
X34)



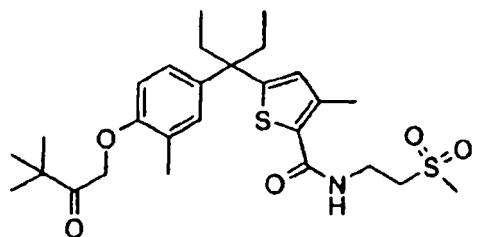
X36)



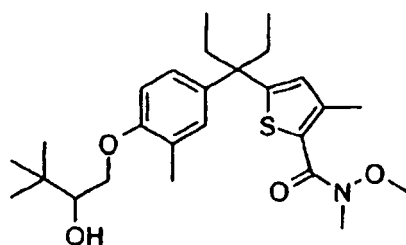
X38)



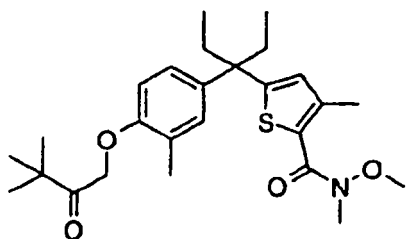
X41)



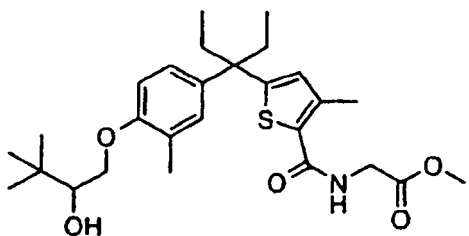
X42)



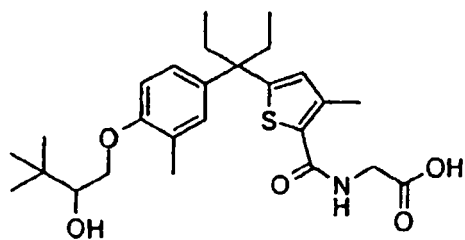
X45)



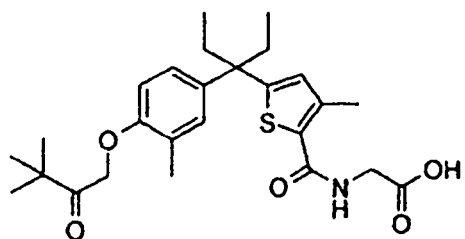
X46)



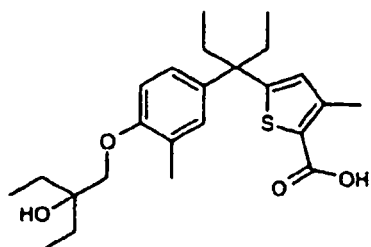
X47)



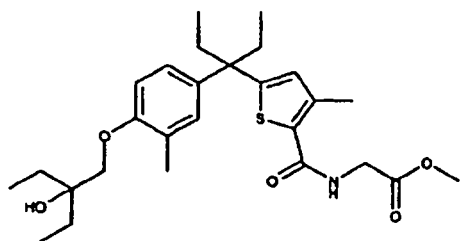
X50)



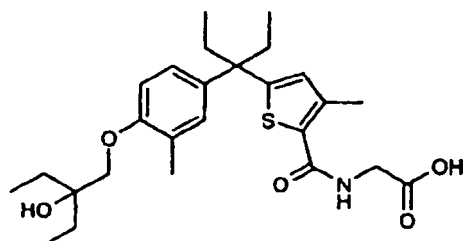
X51)



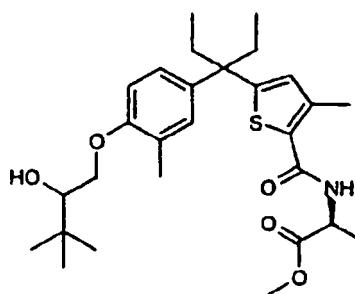
X52)



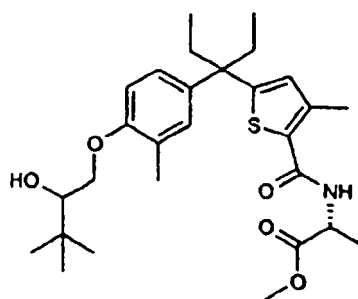
X53)



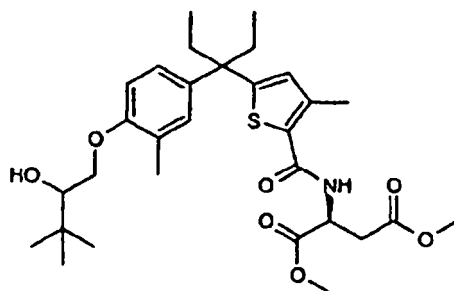
X54)



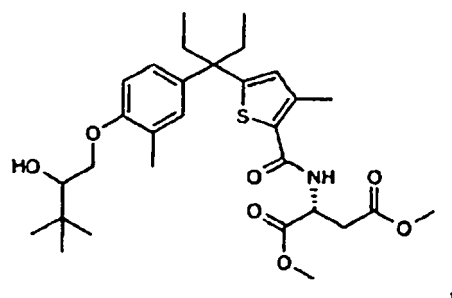
X56)



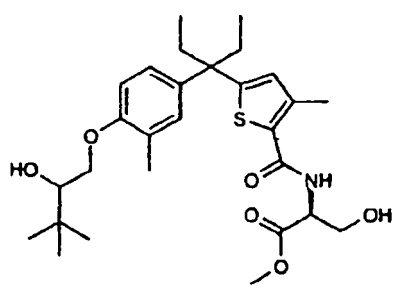
X58)



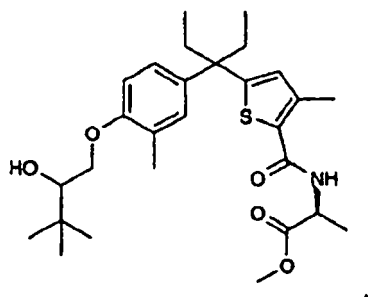
X60)



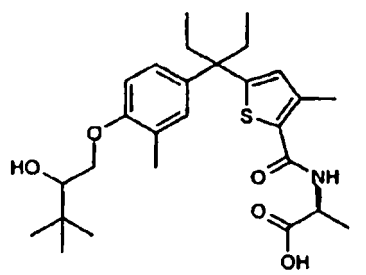
X62)



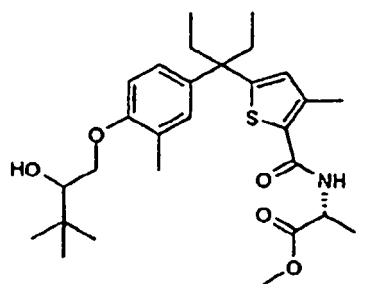
X64)



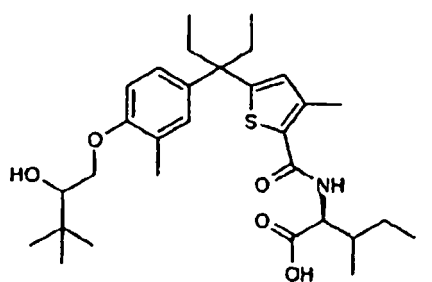
X65)



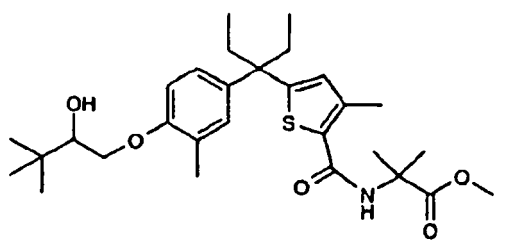
X66)



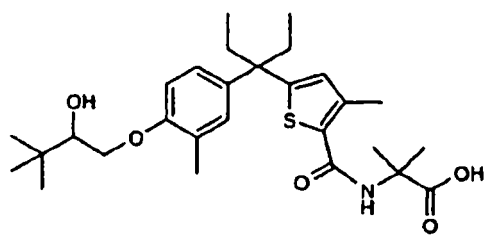
X69)



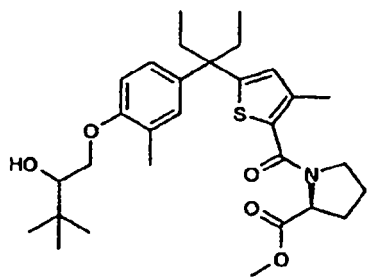
X70)



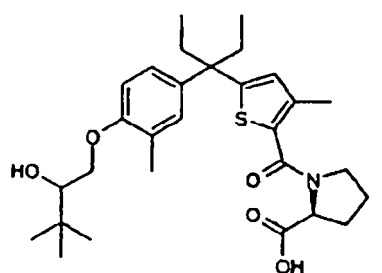
X71)



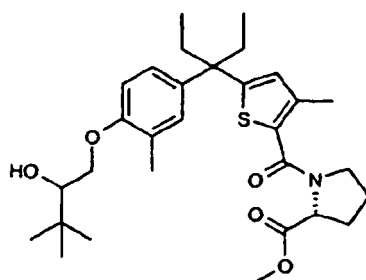
X72)



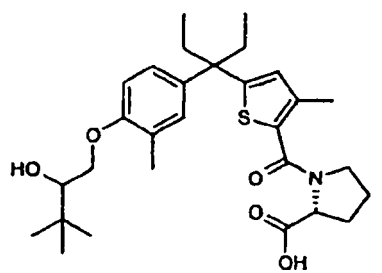
X75)



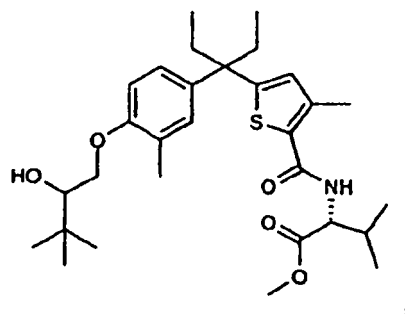
X78)



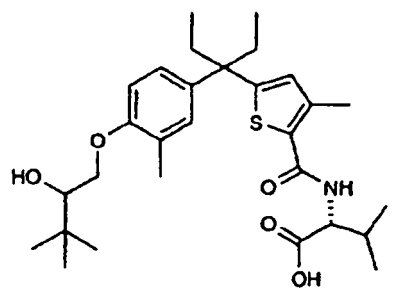
X81)



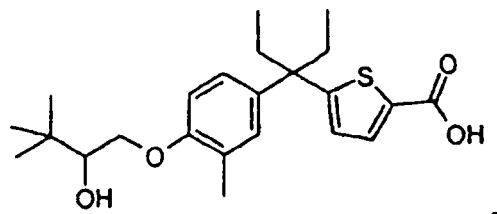
X83)



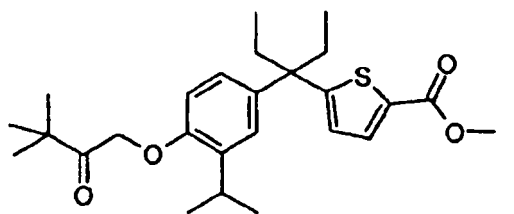
X86)



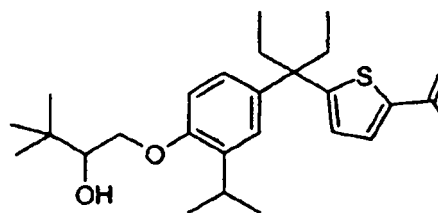
X88)



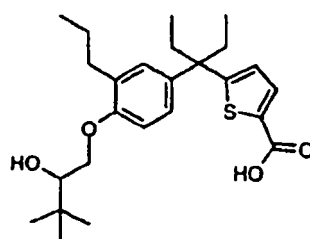
X91)



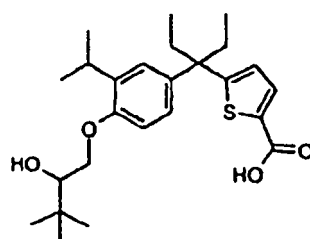
X92)



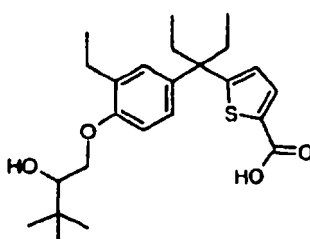
X93)



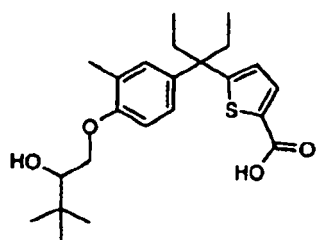
X96)



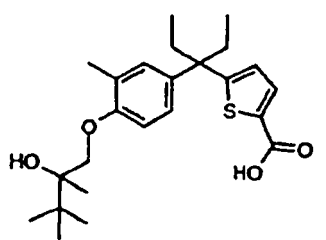
X99)



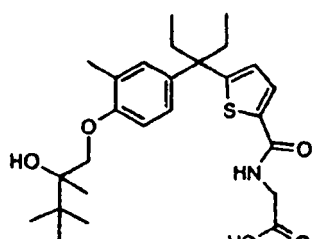
X102)



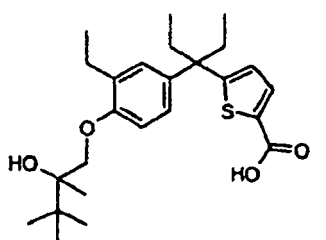
X103)



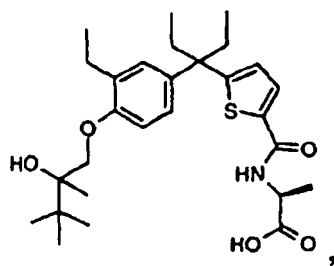
X106)



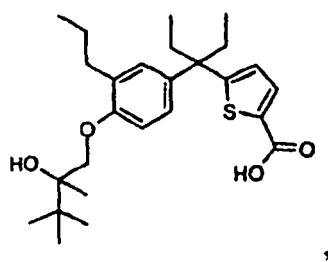
X107)



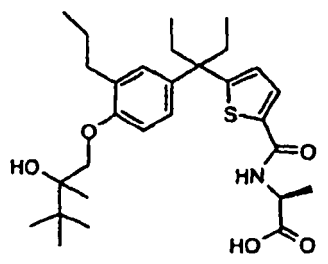
X110)



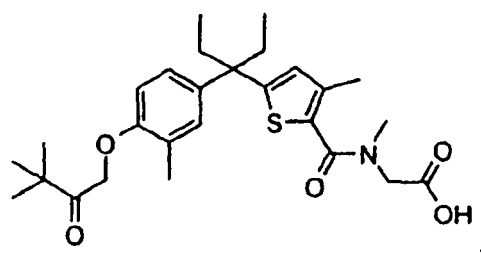
X111)



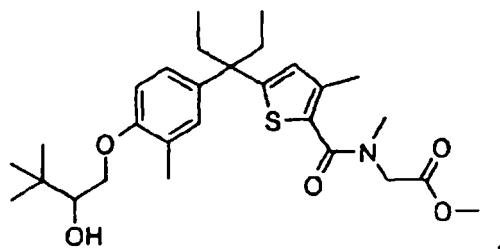
X114)



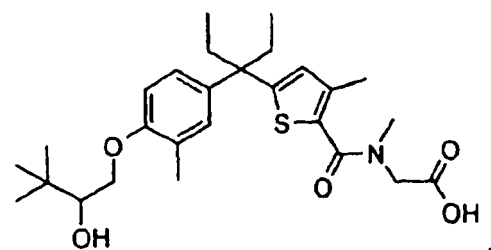
X118)



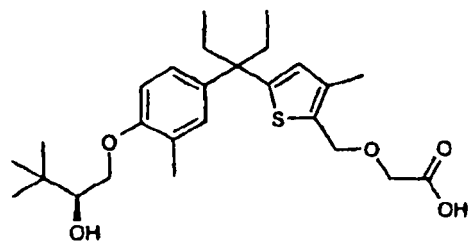
X119)



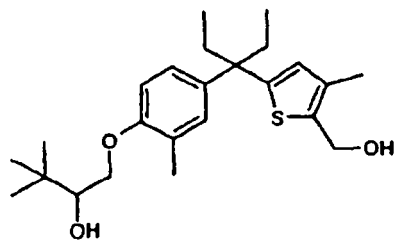
X122)



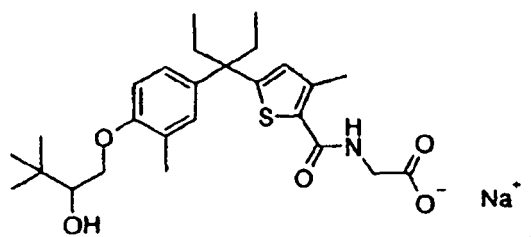
X124)



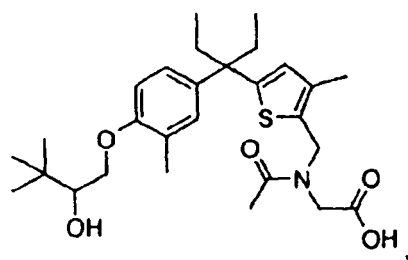
X125)



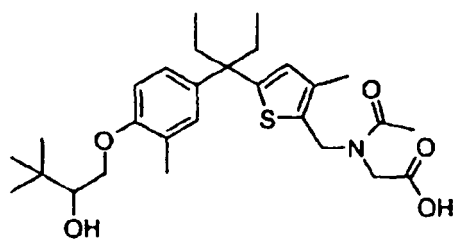
X128)



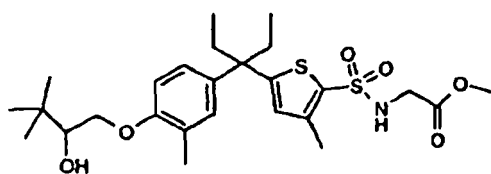
X130)



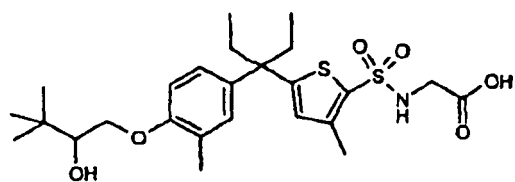
X131)



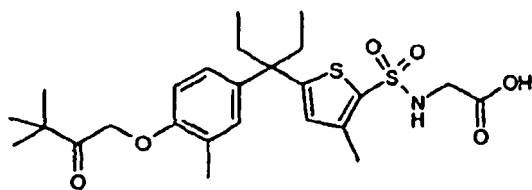
X134)



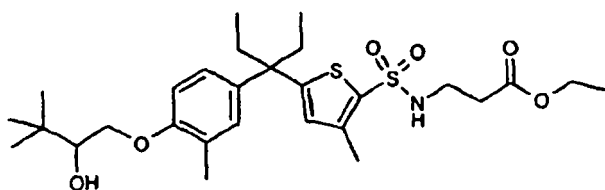
X137)



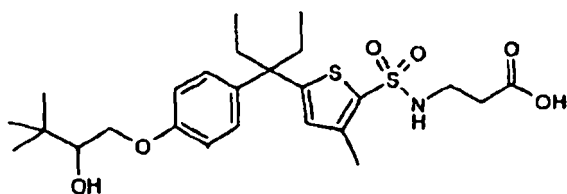
X139)



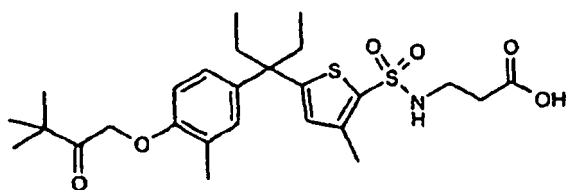
X140)



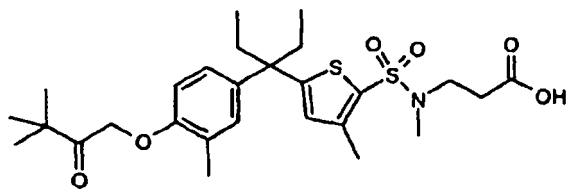
X141)



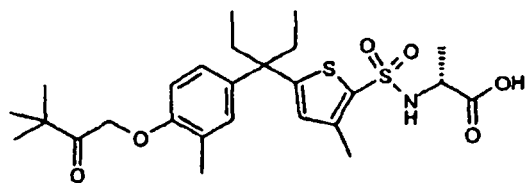
X144)



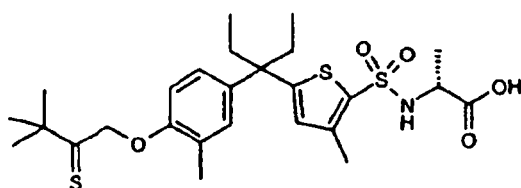
X145)



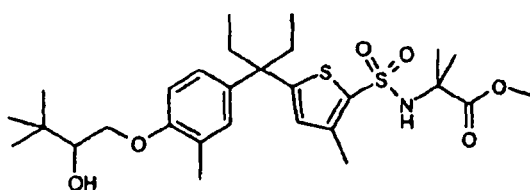
X146)



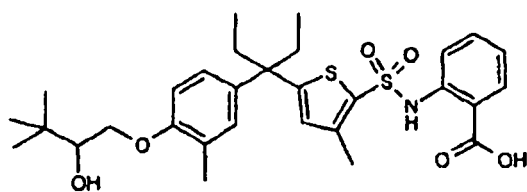
X147)



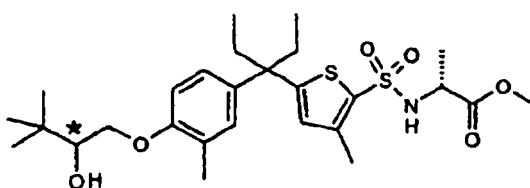
X148)



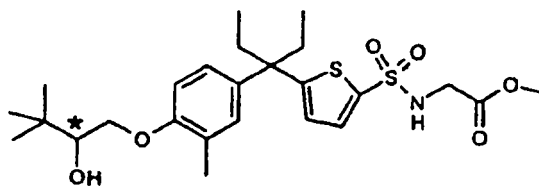
X149



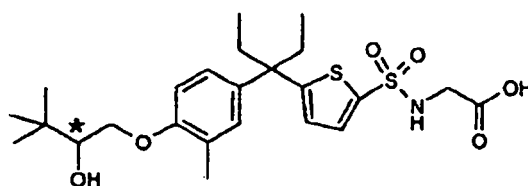
X150)



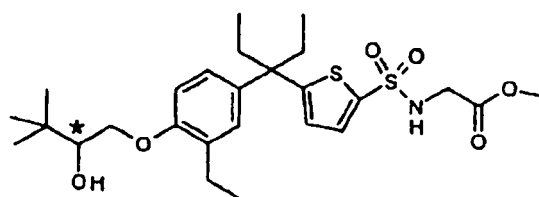
X152)



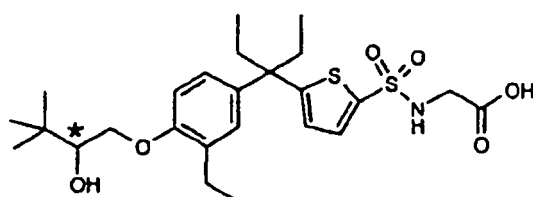
X153)



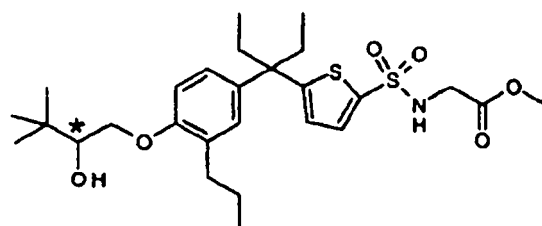
X154)



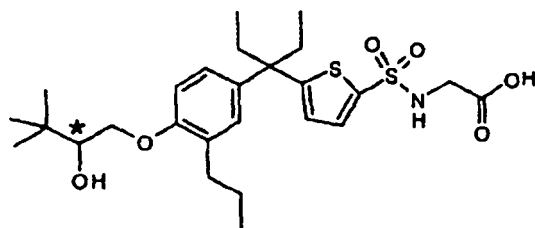
X155)



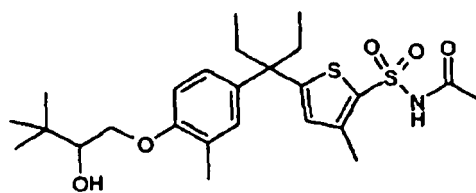
X156)



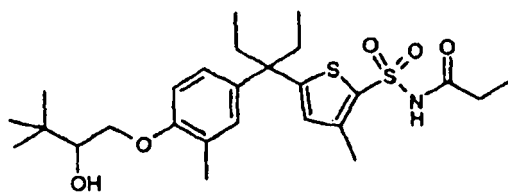
X157)



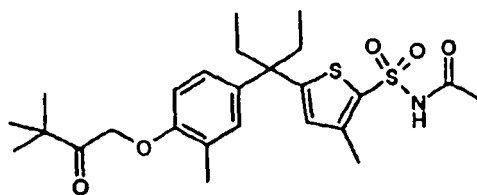
X158)



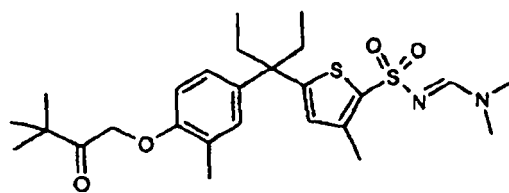
X159)



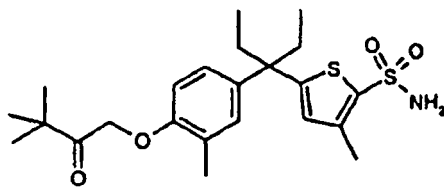
X160)



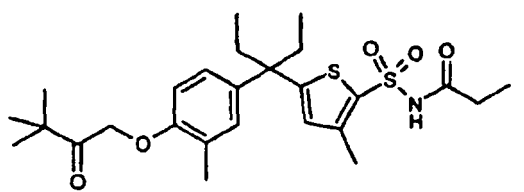
X161)



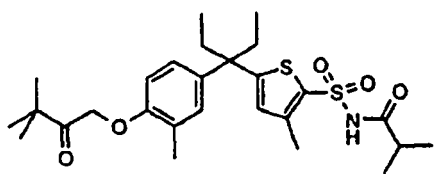
X162)



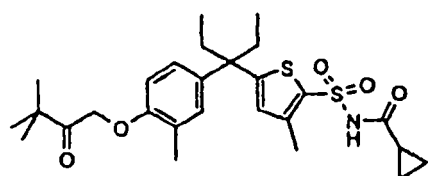
X163)



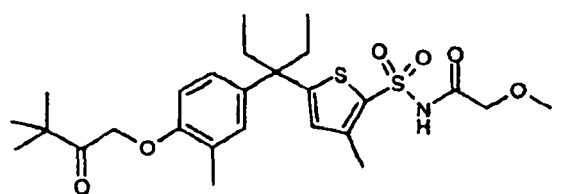
X164)



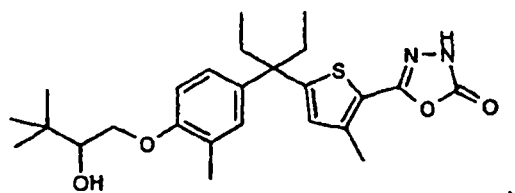
X165)



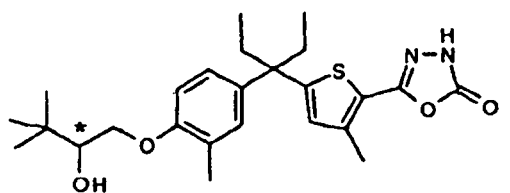
X166



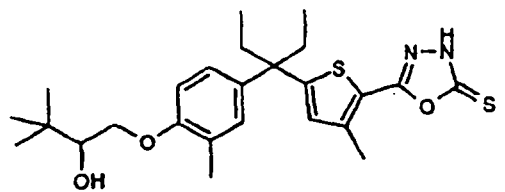
X169)



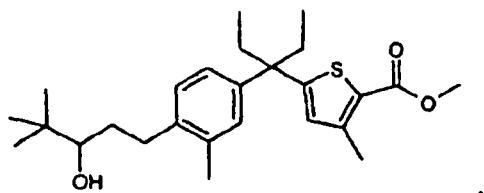
X171)



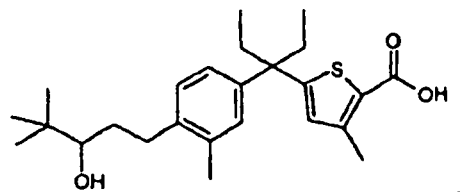
X172)



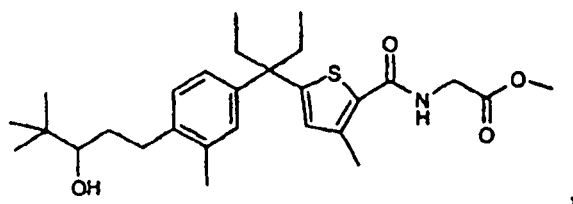
X174)



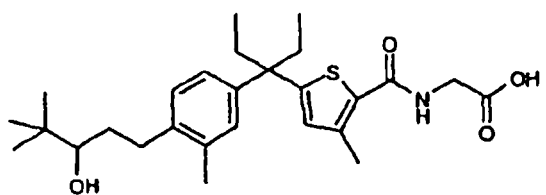
X175)



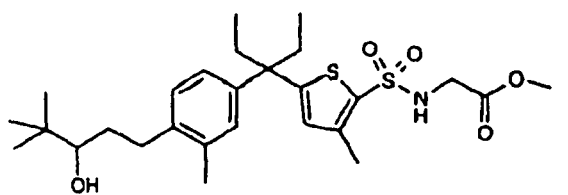
X176)



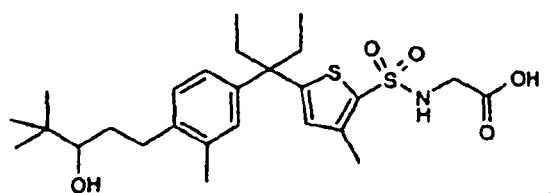
X177)



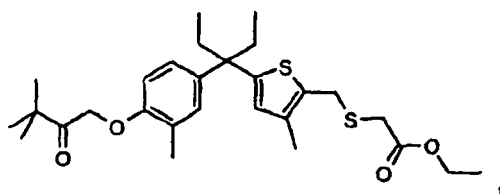
X178)



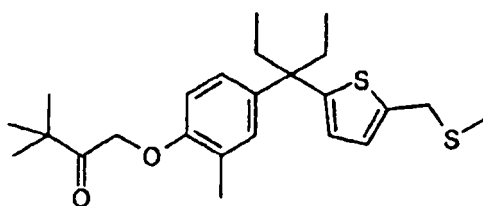
X179)



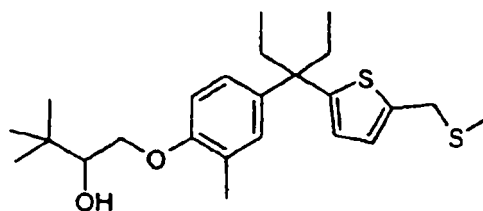
X183)



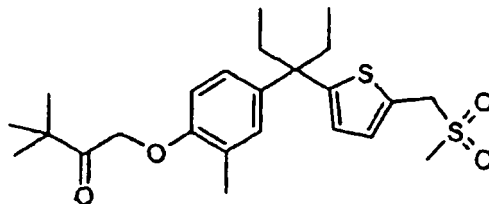
X184)



X185)

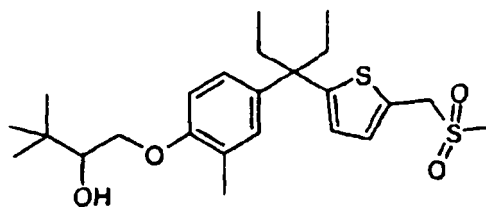


X187)



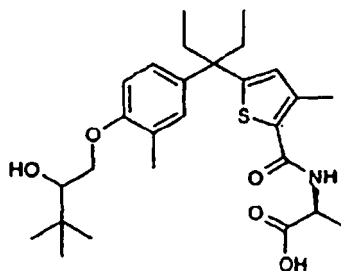
o

X188)

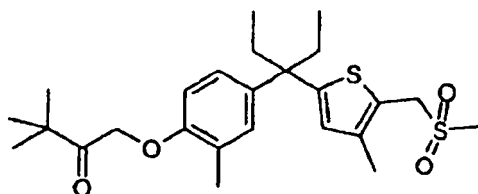


2. Un compuesto seleccionado del grupo constituido por los compuestos representados por la fórmula:

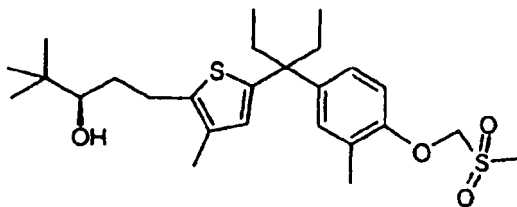
P100



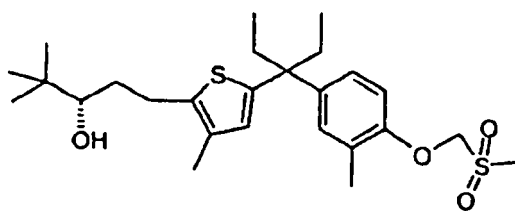
P101



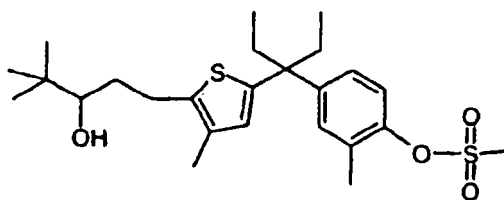
P102



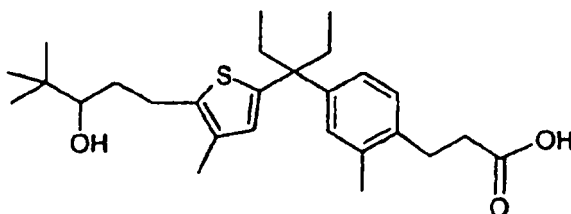
P103



P104

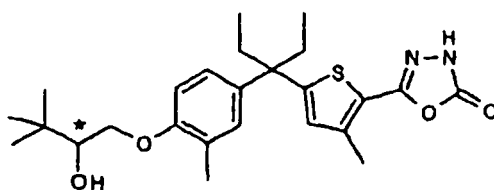


P105



y

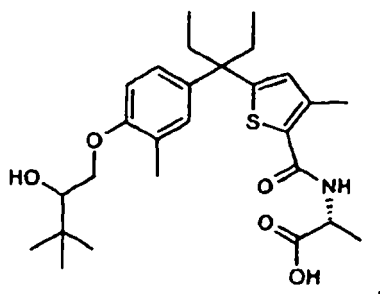
P106



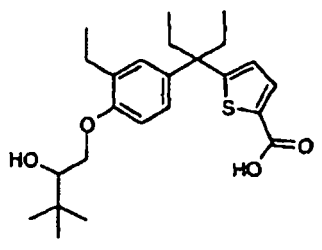
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto seleccionado del grupo constituido por los compuestos representados por la fórmula:

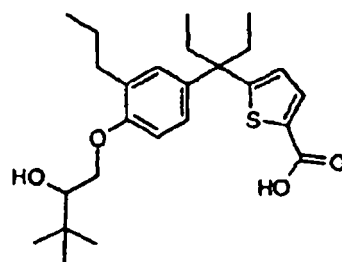
P200



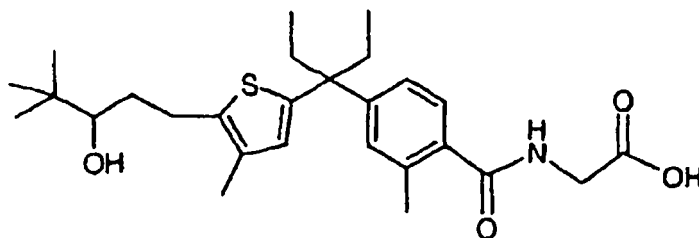
P201



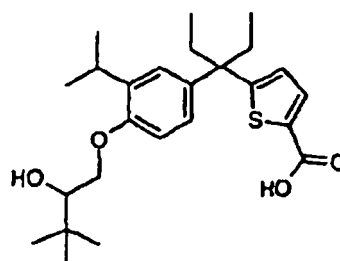
P202



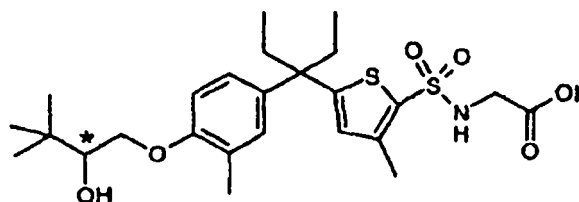
P203



P204

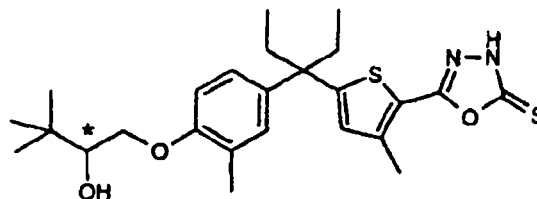


P205



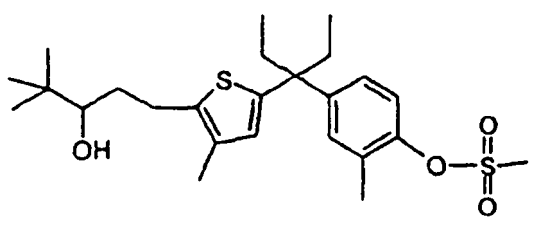
O

P206



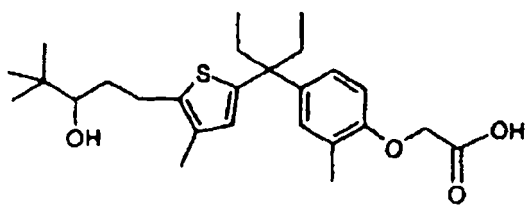
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

4. Un compuesto según la Reivindicación 1 de la fórmula:



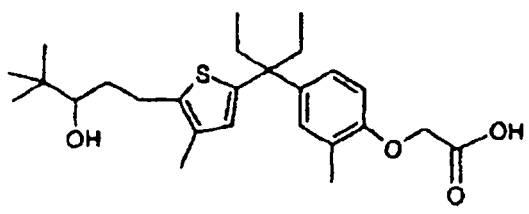
o una de sus sales farmacéuticamente adecuadas.

5. Un compuesto según la Reivindicación 1 de la fórmula:



o una de sus sales farmacéuticamente adecuadas.

6. Un compuesto según la Reivindicación 1 de la fórmula:



o una de sus sales farmacéuticamente adecuadas.

7. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable para el mismo.

8. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso como un medicamento.

ES 2 327 629 T3

9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en el tratamiento de un mamífero para prevenir o aliviar los efectos patológicos de los abscesos, el acné, la queratosis actínica, la adhesión, la alopecia, la enfermedad de Alzheimer, la diabetes autoinmune inducida, la curación de fracturas de hueso, el cáncer de mama, la enfermedad de Crohn, el cáncer de colon, la diabetes Tipo I, el rechazo del receptor al injerto, la hipercalcemia, la diabetes Tipo II, la leucemia, la esclerosis múltiple, la secreción sebácea insuficiente, la osteomalacia, la osteoporosis, la firmeza dérmica insuficiente, la hidratación dérmica insuficiente, el síndrome mielodisplásico, la artritis psoriática, el cáncer de próstata, la psoriasis, la osteodistrofia renal, la artritis reumatoide, la escleroderma, la dermatitis seborreica, el cáncer de piel, el lupus eritematoso sistémico, la colitis ulcerosa y las arrugas.
10. Un compuesto según la reivindicación 9 para uso en el tratamiento de la psoriasis.