



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 281 146**

51 Int. Cl.:
C07D 277/34 (2006.01)
C07D 263/44 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **98963283 .1**
86 Fecha de presentación : **18.12.1998**
87 Número de publicación de la solicitud: **1040102**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **04.10.2000**

54 Título: **Ariltiazolidindionas útiles como compuestos terapéuticos.**

30 Prioridad: **19.12.1997 US 68271 P**
27.07.1998 GB 9816279
22.10.1998 US 105238 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.09.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.09.2007

73 Titular/es: **Merck & Co., Inc.**
126 East Lincoln Avenue
Rahway, New Jersey 07065, US

72 Inventor/es: **Sahoo, Soumya, P.;**
Tolman, Richard, L.;
Han, Wei;
Bergmann, Jeffrey;
Santini, Conrad;
Lombardo, Vicki, R.;
Desai, Ranjit;
Boueres, Julia, K. y
Gratale, Dominick, F.

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 281 146 T3

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

DESCRIPCIÓN

Ariltiazolidindionas útiles como compuestos terapéuticos.

5 **Sumario de la invención**

La presente invención concierne a ariltiazolidindionas y sus sales farmacéuticamente aceptables que son útiles como compuestos terapéuticos. Así, es un objetivo de esta invención describir tales compuestos, procedimientos para su preparación, procedimientos para usar tales compuestos y composiciones que contiene tales compuestos. Otros objetivos de la presente invención se podrán identificar al leer la descripción siguiente.

Antecedentes de la invención

La diabetes se refiere a un proceso de enfermedad derivado de múltiples factores causales y se caracteriza por elevados niveles de glucosa en plasma o hiperglicemia. La hiperglicemia no controlada está asociada con un aumento de la mortalidad prematura debido a un riesgo acrecentado de enfermedades microvasculares y macrovasculares, incluidas nefropatía, neuropatía, retinopatía, hipertensión, derrame y enfermedad cardíaca. Por tanto, el control de la homeostasis de glucosa es un enfoque críticamente importante para el tratamiento de la diabetes.

Hay dos formas de diabetes reconocidas generalmente. En la diabetes de tipo I o diabetes mellitus insulino-dependiente (IDDM), los pacientes producen poca insulina o no la producen, hormona que regula la utilización de glucosa. En la diabetes de tipo II, o diabetes no insulino-dependiente (NIDDM), con frecuencia, los pacientes tienen niveles de insulina en plasma que son los mismos o incluso más altos que los de seres humanos no diabéticos; sin embargo, estos pacientes han desarrollado una resistencia al efecto estimulador de la insulina sobre el metabolismo de glucosa y lípidos en los principales tejidos sensibles a la insulina, tejido muscular, hepático y adiposo, y los niveles de insulina en plasma son insuficientes para superar la pronunciada resistencia a la insulina.

La resistencia a la insulina no es debida principalmente a un número disminuido de receptores de insulina sino a un defecto de unión de receptor posinsulínico que no se conoce bien todavía. La resistencia a la capacidad de respuesta de la insulina da por resultado una insuficiente activación de la insulina para la asimilación, oxidación y almacenamiento de glucosa en los músculos y una represión inadecuada de la insulina de lipólisis en tejido adiposo y de la producción y secreción de glucosa en el hígado.

Los tratamientos comunes de la NIDDM, que sustancialmente no han cambiado en muchos años, tienen imitaciones. Si bien el ejercicio físico y la reducción de calorías en la alimentación mejorará espectacularmente la afección diabética, la aceptación por el paciente de este tratamiento es muy mediocre a causa de los estilos de vida sedentaria, bien introducidos, y el consumo excesivo de alimentos, en especial los alimentos con alto contenido de grasa. El aumento del nivel de insulina en plasma por administración de sulfonilureas (por ejemplo, tolbutamida, glipizida), que estimulan la secreción por células β pancreáticas de más insulina, o por inyección de insulina después de que decaiga la respuesta a las sulfonilureas, dará por resultado unas concentraciones de insulina suficientemente altas para estimular los tejidos muy resistentes a la insulina. Sin embargo, de estos dos últimos tratamientos pueden derivar unos niveles de glucosa en plasma peligrosamente bajos y puede presentarse una creciente resistencia a la insulina debido a incluso niveles más altos de insulina en plasma. Sin embargo, las dos biguanidas, fenformín y metformín, pueden inducir acidosis láctica y náuseas/diarrea, respectivamente.

Las glitazonas (esto es, 5-benciltiazolidin-2,4-dionas) son una clase de compuestos descrita más recientemente con potencial para un nuevo modo de acción en la mejora de muchos síntomas de NIDDM. Estos agentes aumentan sustancialmente la sensibilidad a la insulina en el tejido muscular, hepático y adiposo en varios modelos animales de NIDDM, dando por resultado una corrección completa de niveles elevados en plasma de glucosa, triglicéridos y ácidos grasos no esterificados sin que se produzca hipoglucemia.

La hiperlipidemia es una afección que se caracteriza por un aumento anormal de lípidos en suero, tales como colesterol, triglicéridos y fosfolípidos. Estos lípidos no circulan libremente en solución en el plasma, sino que están unidos a proteínas y son transportados como complejos macromoleculares denominados lipoproteínas. Véase *Merck Manual*, 16ª. Edición, 1992 (véanse por ejemplo págs. 1039-040) y "Structure and Metabolism of Plasmaproteins", en *Metabolic Basis of Inherited Disease*, 6ª edición, 1989, págs. 1129-1138.

Una forma de hiperlipidemia es la hipercolesterinemia, caracterizada por la existencia de niveles elevados de colesterol LDL. Frecuentemente, el tratamiento inicial de la hipercolesterinemia consiste en modificar la dieta a una baja en colesterol, acoplado ello con ejercicio físico apropiado y una terapia con fármacos cuando no se alcanza el objetivo de rebajar el LDL con sólo la dieta y el ejercicio físico. Comúnmente, el LDL se conoce como el colesterol "malo", mientras que el HDL es el colesterol "bueno". Aunque es deseable rebajar los niveles altos de HDL, también es conveniente elevar los niveles de colesterol HDL. Generalmente se ha encontrado que los niveles altos de HDL están asociados con un menor riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (CHD). Véase, por ejemplo, Gordon y otros, *Am. J. Med.*, 62, 707-714 (1977), Stampfer y otros, *N. England J. Med.* 325, 373-381 (1991); y Kannel y otros, *Ann. Internal. Med.*, 90, 85-91 (1979). Un ejemplo de agente que eleva el HDL es el ácido nicotínico, pero la cantidad necesaria para elevar el HDL está asociada con efectos no deseados, tales como sofocos.

Los agentes proliferantes de peroxisomas son un grupo de compuestos estructuralmente diversos que cuando se administran a roedores inducen aumentos espectaculares del tamaño y número de peroxisomas hepáticas y renales así como aumentos concomitantes de la capacidad de las peroxisomas para metabolizar ácidos grasos mediante expresión acrecentada de las enzimas del ciclo de beta-oxidación. Entre los compuestos del grupo están incluidos, aunque no limitativamente, la clase de fibratos de fármacos hiperlipidémicos, herbicidas y plastificantes ftalato. La proliferación de peroxisomas también está desencadenada por factores fisiológicos tales como dietas altas en grasa y aclimatación al frío.

Se han descubierto y descrito tres subtipos de receptores activados de agentes proliferantes de peroxisomas (PPAR); son el receptor alfa activado de agentes proliferantes de peroxisomas (PPAR α), el receptor gamma activado de agentes proliferantes de peroxisomas (PPAR γ) y el receptor delta activado de agentes proliferantes de peroxisomas (PPAR δ). La identificación del PPAR α , un miembro de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares activados por agentes proliferantes de peroxisomas, ha facilitado el análisis del mecanismo por el que los agentes proliferantes de peroxisomas ejercen sus efectos pleiotrópicos. El PPAR α es activado por varios ácidos grasos de cadena media y larga y está implicado en la estimulación de la β -oxidación de ácidos grasos. El PPAR α está implicado también con la actividad de fibratos y ácidos grasos en roedores y seres humanos. Los derivados del ácido fíbrico, tales como clorfibrato, fenofibrato, bezafibrato, cipofibrato y beclofibrato y etofibrato, así como gemfibrozil, producen una reducción sustancial de triglicéridos en plasma junto con una reducción moderada del colesterol LDL, y se usan en particular para el tratamiento de la hipertrigliceridemia.

Los subtipos de receptores de PPAR γ están implicados en la activación del programa de diferenciación de adipocitos y no están implicados en la estimulación de la proliferación de peroxisomas en el hígado. Hay dos isomorfos de PPAR γ : PPAR γ 1 y PPAR γ 2, que se diferencian sólo en que PPAR γ 2 contiene 28 aminoácidos adicionales presentes en el término amino. Las secuencias del DNA de los isotipos las describen Elbrecht y otros, BCCR 224:431-437 (1996). En ratones, PPAR γ 2 se expresa específicamente en células grasas. Tontonoz y otros, Cell 79:1147-1156 (1994), proporcionan evidencia que revela que un papel fisiológico de PPAR γ 2 es inducir la diferenciación de adipocitos. Como con otros miembros de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares, el PPAR γ 2 regula la expresión de genes por interacción con otras proteínas y unión a elementos de respuesta de hormonas, por ejemplo, en las regiones que flanquean 5' de genes sensibles. Un ejemplo de un gen sensible a PPAR γ 2 es el gen P2 específico para adipocitos. Aunque los agentes proliferantes de peroxisomas, incluidos los fibratos y ácidos grasos, activan la actividad transcripcional de PPARs, sólo se han identificado los derivados J₂ de prostaglandina como ligandos naturales del subtipo PPAR γ , que también liga con alta afinidad agentes antidiabéticos tiazolidindionas.

El PPAR δ del gen receptor nuclear humano (hPPAR δ) se ha clonado de una biblioteca de cDNA de células de osteosarcoma humano y lo describen totalmente A. Schmidt y otros en Molecular Endocrinology, 6:1634-1641 (1992), que se incorpora a esta memoria por referencia. Debe tenerse en cuenta que en la bibliografía el PPAR δ se denomina también PPAR β y NUC1, y cada uno de estos nombres se refiere al mismo receptor; Schmidt y otros lo denominan receptor NUC1.

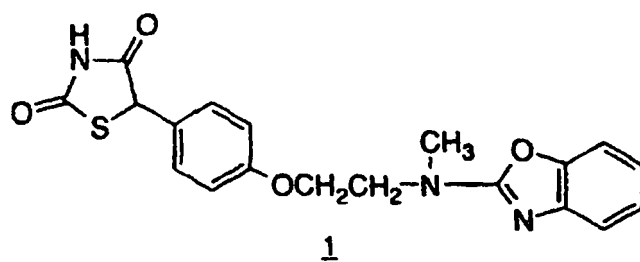
En el documento WO 96/01430 se describe un subtipo de PPAR, hNUC1B. La secuencia de aminoácidos de hNUC1B se diferencia de la de PPAR δ (denominada en él hNUC1) en un aminoácido, esto es, alanina en la posición 292. Basándose en experimentos *in vivo* que se describen en el trabajo, los autores sugieren que la proteína de hNUC1B reprime hPPAR α y la actividad de la proteína del receptor de la hormona de tiroides.

Se ha descrito en el documento WO 97/28149 que los agonistas de PPAR δ son útiles para elevar los niveles en plasma de HDL. Los documentos WO 97/27857, WO 97/28115, 97/28137 y WO 97/27847 describen compuestos que son útiles como agentes antidiabéticos, antiobesidad, antiaterosclerosis y antihiperlipidémicos y que pueden ejercer su efecto mediante activación de los PPARs.

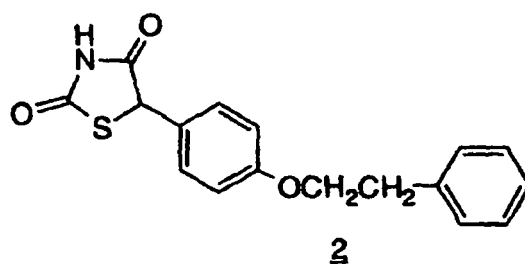
Se ha sugerido que las glitazonas ejercen sus efectos uniéndose al receptor activado del agente proliferante de peroxisomas (PPAR) de la familia de receptores; controlando ciertos elementos de transcripción que tienen que hacer con las entidades biológicas mencionadas antes. Véase Hulin y otros, Current Pharm. Design (1996) 2, 85-102. Se ha demostrado que las glitazonas se unen exclusivamente al subtipo PPAR γ .

Todas las glitazonas que han llegado a ensayarse en seres humanos y casi todas las glitazonas que se han descrito en la bibliografía tienen un motivo molecular de un grupo arilo unido a la posición 5 de la tiazolidindiona a través de un espaciador de carbono. Aunque se han preparado y ensayado varios compuestos que tienen un grupo 4-(oxi)fenilo directamente unido a la posición 5 de tiazolidindiona, se ha comprobado que carecen de actividad hipoglucémica.

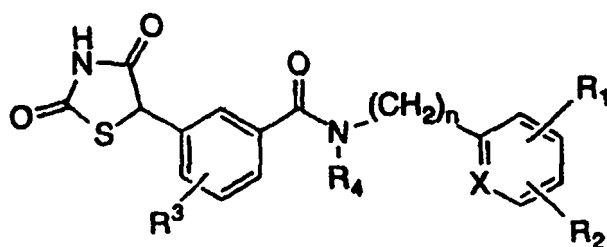
Así, el compuesto 5-[4-[2-(2-benzoxazolimetilamino)etoxi]fenil]-2,4-tiazolidindiona (1) no presentaba actividad antihiperlipidémica en ratones ob/ob y posteriores estudios revelaron que este compuesto requiere cantidades relativamente altas para la activación de PPAR γ . (Cantello y otros, J. Med. Chem., 1994, 37:3977-3985 y Wilson y otros, J. Med. Chem. 1996, 39:665-668).



15 El compuesto 5-[4-(feniletotoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona (2) no presentaba efecto antihiperglucémico en un modelo de ratón diabético, aunque puede tener actividad inhibidora de la aldosa reductasa. (Sohda y otros, Chem. Pharm. Bull., 1982, 30:3580-3600; y Sohda y otros, Chem. Pharm. Bull., 1982, 30:3601-3616). Los ejemplos de otras feniltiazolidindionas inhibidoras de aldosa reductasa incluyen 5-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona, 5-[4-(4-clorobenciloxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona, 5-[4-(2-piridiletotoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona, 5-[4-(6-metil-2-piridiletotoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona y 5-[4-(2-tieniletotoxi)-fenil]-2,4-tiazolidindiona (Sohda y otros, Chem. Pharm. Bull., 1982, 30:3601-3616).



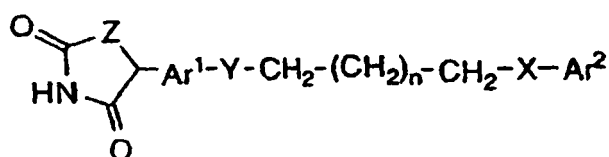
35 La solicitud de PCT publicada WO 97/22600 describe 5-[3-(carboxamido)fenil]-2,4-tiazolidindionas de fórmula



50 Los autores de la presente invención han encontrado que ciertas 5-aryl-2,4-tiazolidindionas son agonistas potentes de PPAR, en especial los subtipos α , δ y/o γ y, especialmente, el subtipo γ , incluidos agonistas duales de los subtipos α/γ . Estos compuestos, por tanto, son útiles en el tratamiento, el control o la prevención de la diabetes, hiperglucemia, hiperlipidemia (incluidas hipercolesterinemia e hipertrigliceridemia), aterosclerosis, obesidad, reestenosis vascular y otras enfermedades, trastornos y afecciones mediadas por PPAR α , δ y/o γ .

Descripción detallada de la invención

55 La presente invención proporciona compuestos que tienen la fórmula I:



ES 2 281 146 T3

en la que

Ar¹ es (1) arileno o

5 (2) heteroarileno

estando el arileno y el heteroarileno opcionalmente sustituidos con de 1 a 4 grupos seleccionados entre R^a;

10 Ar² es (1) arilo orto-sustituido o

(2) heteroarilo orto-sustituido,

15 seleccionándose el mencionado sustituyente orto entre R; y estando opcionalmente sustituidos además el arilo y el heteroarilo con de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre R^a;

X e Y son, independientemente, O, S o CH₂;

20 Z es O o S;

n es de 0 a 3;

25 R es (1) alquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre halo y cicloalquilo C₃₋₆;

(2) alquenilo C₃₋₁₀, o

(3) cicloalquilo C₃₋₈;

30 R^a es (1) alcanofilo C₁₋₁₅,

(2) alquilo C₁₋₁₅,

35 (3) alquenilo C₂₋₁₅,

(4) alquinilo C₂₋₁₅,

(5) halo,

40 (6) OR^b,

(7) arilo, o

(8) heteroarilo;

45 en los que los mencionados alquilo, alquenilo, alquinilo y alcanofilo opcionalmente están sustituidos con 1-5 grupos seleccionados entre R^c; y los mencionados grupos arilo y heteroarilo opcionalmente están sustituidos con 1 a 5 grupos seleccionados entre R^d;

50 R^b es (1) hidrógeno,

(2) alquilo C₁₋₁₀,

55 (3) alquenilo C₂₋₁₀,

(4) alquinilo C₂₋₁₀,

(5) arilo,

60 (6) heteroarilo,

(7) aril alquilo C₁₋₁₅,

(8) heteroaril alquilo C₁₋₁₅,

65 (9) alcanofilo C₁₋₁₅ o

ES 2 281 146 T3

(10) cicloalquilo C_{3-6} ,

en los que alquilo, alqueno, alquino opcionalmente están sustituidos con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre R^c , y cicloalquilo, arilo y heteroarilo opcionalmente están sustituidos con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre R^d ;

R^c es (1) halo,

(2) arilo,

(3) heteroarilo,

(4) CN,

(5) NO_2 ,

(6) OR^f ,

(7) $S(O)_mR^f$, $m = 0, 1$ o 2 , con tal de que R^f no sea H cuando m es 1 o 2 ;

(8) NR^fR^f ,

(9) NR^fCOR^f ,

(10) $NR^fCO_2R^f$,

(11) $NR^fCON(R^f)_2$,

(12) $NR^fSO_2R^f$, con tal de que R^f no sea H,

(13) COR^f ,

(14) CO_2R^f ,

(15) $CON(R^f)_2$,

(16) $SO_2N(R^f)_2$,

(17) $OCON(R^f)_2$, o

(18) cicloalquilo C_{3-8} ,

en el que los mencionados cicloalquilo, arilo y heteroarilo opcionalmente están sustituidos con de 1 a 3 grupos de halo o alquilo C_{1-6} ;

R^d es (1) un grupo seleccionado entre R^c ,

(2) alquilo C_{1-10} ,

(3) alqueno C_{2-10} ,

(4) alquino C_{2-10} ,

(5) aril alquilo C_{1-10} o

(6) heteroaril alquilo C_{1-10} ,

en el que alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo opcionalmente están sustituidos con un grupo seleccionado independientemente entre R^c ;

R^e es (1) halógeno,

(2) amino,

(3) carboxi,

(4) alquilo C_{1-4} ,

ES 2 281 146 T3

(5) alcoxi C₁₋₄,

(6) hidroxilo,

(7) arilo,

(8) aril alquilo C₁₋₄, o

(9) ariloxi;

R^f es (1) hidrógeno,

(2) alquilo C₁₋₁₀,

(3) alqueno C₂₋₁₀,

(4) alquino C₂₋₁₀,

(5) arilo,

(6) heteroarilo,

(7) aril alquilo C₁₋₁₅,

(8) heteroaril alquilo C₁₋₁₅,

(9) alcanilo C₁₋₁₅, o

(10) cicloalquilo C₃₋₈,

en el que alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, alcanilo y cicloalquilo opcionalmente están sustituidos con de uno a cuatro grupos seleccionados entre R^e;

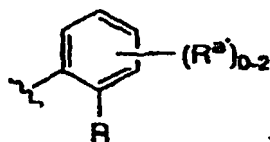
en los que, en todas las partes, "arilo" y "arileno" se refieren a anillos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen sólo átomos de carbono en el anillo; y "heteroarilo" y "heteroarileno" se refieren a anillos aromáticos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que contienen al menos un heteroátomo en un anillo, seleccionado entre N, O y S (incluidos SO y SO₂), conteniendo cada anillo 5 o 6 átomos; o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

En un subconjunto de compuestos de fórmula I, Z es azufre.

En otro subconjunto de compuestos de fórmula I, Ar¹ es arileno opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre R^a. Es Ar¹ preferido, fenileno opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre halógeno y alquilo C₁₋₄. Es Ar¹ más preferido, fenileno.

En la fórmula I, cada X y cada Y son CH₂, O o S. Preferiblemente, X es O e Y es O.

En otro subconjunto de compuestos de fórmula I, Ar² es

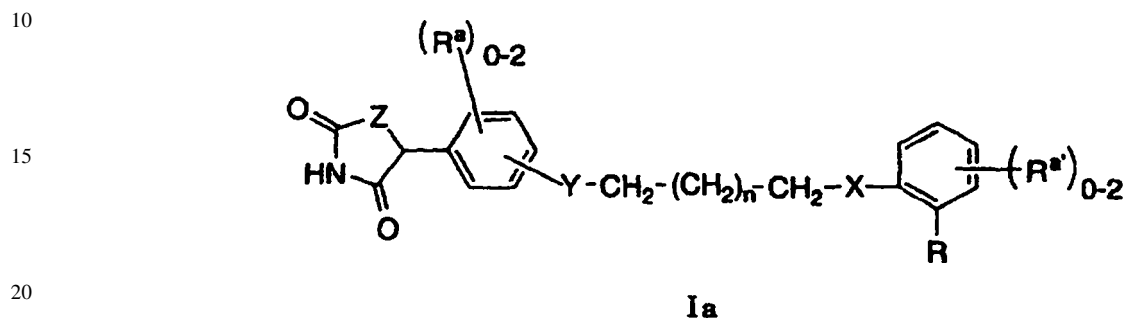


en la que R es alquilo C₃₋₄ opcionalmente sustituido con de uno a cuatro grupos seleccionados entre halo y cicloalquilo C₃₋₈, y R^a se selecciona entre R^a, o dos grupos R^a se selecciona entre R^a, o 2 grupos R^a sobre átomos de carbono adyacentes completan juntos un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_m (m es 0-2), anillo que opcionalmente está sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre R^a. En un subconjunto preferido, R^a se selecciona entre OR^b, arilo opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos seleccionados entre R^d, y alquilo C₁₋₁₅ opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos seleccionados independientemente entre R^c. En otro subconjunto preferido, 2 grupos R^a sobre átomos de carbono adyacentes completan juntos un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_m (m es 0-2), anillo que opcionalmente está sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre R^a. En un subconjunto más preferido, R^a se selecciona entre O-fenilo en el que fenilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos seleccionados entre R^d, fenilo opcionalmente sustituido con 1-2 halógenos, y alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con 1-5 grupos seleccionados independientemente entre halógeno, fenilo y cicloalquilo C₃₋₈. En otro subconjunto más preferido, 2 grupos R^a sobre átomos de

carbono adyacentes completan juntos un anillo aromático de 5-6 miembros seleccionado entre isoxazol, tiofeno (S-óxido y S.-dióxido), furano, cada uno de los cuales opcionalmente está sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados entre R^a.

5 En otro subconjunto de compuestos de fórmula 1, n es 1 o 2.

Una realización preferente de fórmula I son los compuestos de fórmula Ia:

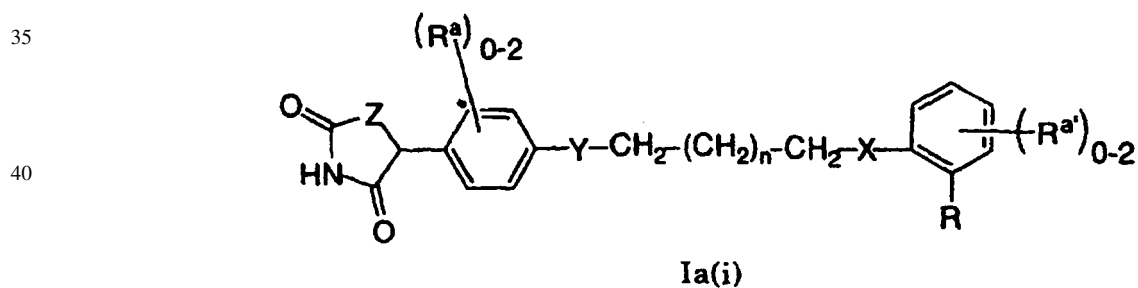


en la que

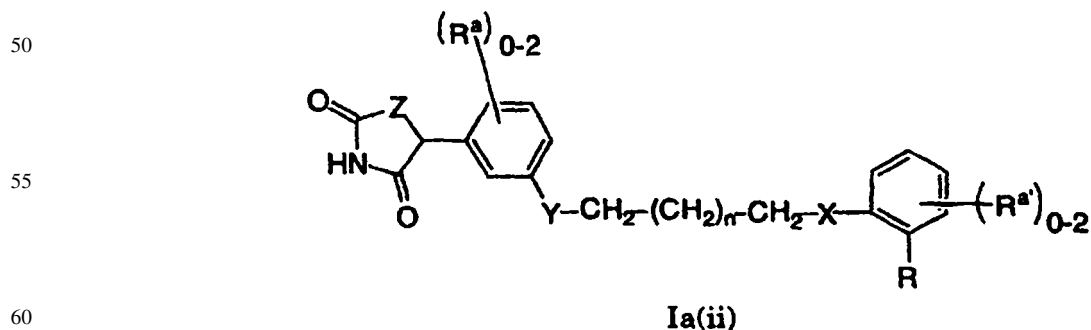
25 R^{a'} se selecciona entre R^a, o 2 grupos R^{a'} sobre átomos de carbono adyacentes completan juntos un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_m (m es 0-2), anillo que opcionalmente está sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre R^a;

30 X, Y, Z, n, R y R^a son lo definido para la fórmula I.

En un subconjunto de compuestos de fórmula Ia, figuran los compuestos de fórmula Ia(i):



En otro subconjunto de compuestos de fórmula Ia figuran los compuestos de fórmula Ia(ii):



Una realización más preferida son los compuestos de la fórmula Ia en la que Z es S.

65 Otra realización más preferida son los compuestos de la fórmula Ia en la que Y es S u O y X es O.

Otra realización más preferida son los compuestos de la fórmula Ia en la que R es alquilo C₃₋₄.

ES 2 281 146 T3

Otra realización más preferida son los compuestos de la fórmula Ia en la que n es 1 o 2.

Otra realización más preferida son los compuestos de fórmula Ia en la que R^{a'} es O-arilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos independientemente seleccionados entre R^d, arilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre R^d, o alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con 1-5 grupos seleccionados entre R^c, o 2 grupos R^{a'} sobre átomos de carbono adyacentes completan juntos un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_m (m es 0-2), anillo que opcionalmente está sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre R^a.

Una realización aún más preferida son los compuestos de la fórmula Ia en la que

Z es S;

X es O;

Y es (1) O o

(2) S;

R es alquilo C₃₋₄;

R^a es (1) halógeno o

(2) alquilo C₁₋₅;

R^{a'} es (1) O-arilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente entre R^d,

(2) arilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos entre R^d,

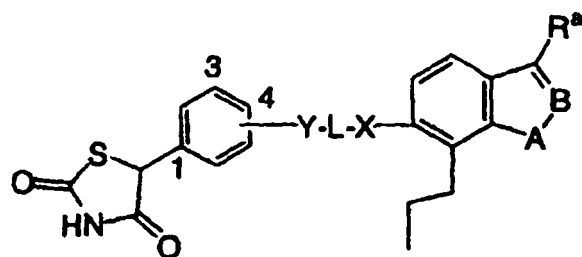
(3) alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos seleccionados entre R^c, o

2 grupos R^{a'} sobre átomos de carbono adyacentes completan juntos un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_m (m es 0-2), anillo que opcionalmente está sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre R^a.

Entre los compuestos representativos de la presente invención están incluidos los de las Tablas 1-3.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 1

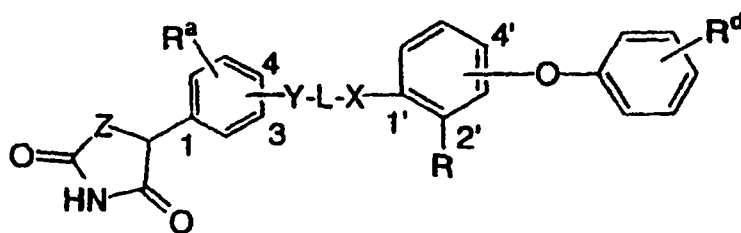


*	Y-L-X	A/B	R ^a
4	O(CH ₂) ₃ O	O/CH	Ph
4	O(CH ₂) ₃ O	O/CH	CH ₂ C(CH ₃) ₃
3	O(CH ₂) ₄ O	O/CH	CH ₂ C(CH ₃) ₃
3	O(CH ₂) ₄ O	O/CH	(CH ₂) ₂ Ph
4	O(CH ₂) ₃ O	O/N	Ph
4	O(CH ₂) ₃ O	O/N	CH ₂ C(CH ₃) ₃
4	O(CH ₂) ₃ O	O/N	CF ₃
4	O(CH ₂) ₃ O	O/N	(CH ₂) ₂ Ph
4	O(CH ₂) ₃ O	O/N	(CH ₂) ₄ Ph
4	O(CH ₂) ₃ O	O/N	CH ₂ -o-Hex**
4	O(CH ₂) ₃ O	O/N	CH ₂ C(CH ₃) ₂ Ph
3	O(CH ₂) ₄ O	O/N	CF ₃
4	O(CH ₂) ₃ O	S/CH	(CH ₂) ₂ Ph
3	O(CH ₂) ₄ O	S/CH	(CH ₂) ₂ Ph
3	O(CH ₂) ₄ O	SO/CH	(CH ₂) ₂ Ph
4	O(CH ₂) ₃ O	SO/CH	(CH ₂) ₂ Ph
4	O(CH ₂) ₃ O	SO ₂ /CH	Ph
3	O(CH ₂) ₄ O	SO ₂ /CH	(CH ₂) ₂ Ph
4	O(CH ₂) ₃ O	SO ₂ /CH	(CH ₂) ₂ Ph

* punto de unión de Y al anillo de fenilo

** c-Hex es ciclohexilo

TABLA 2



Z	R ^a	*	Y-L-X	R	**	R ^d
S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	H
S	3-Cl	4	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	H
S	3-F	4	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	H
S	3-propilo	4	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	H
S	3-Cl	4	S(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	H
S	3-Cl	4	O(CH ₂) ₄ O	propilo	4'	H
S	3-propilo	4	O(CH ₂) ₄ O	propilo	4'	H
S	H	4	O(CH ₂) ₄ O	propilo	4'	H

ES 2 281 146 T3

TABLA 2 (continuación)

	Z	R ^a	*	Y-L-X	R	**	R ^d
5	S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	H
	S	H	3	O(CH ₂) ₄ O	propilo	4'	H
	O	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	H
	O	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	H
10	S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	4-SO ₂ CH ₃
	S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	4-CH ₃
	S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	4-Cl
	S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	4-Ph
15	S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	4-OCH ₃
	S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	4-F
	S	H	3	(CH ₂) ₄ O	propilo	4'	H
	S	H	4	(CH ₂) ₄ O	propilo	4'	4-OCH ₃
20	S	H	4	(CH ₂) ₄ O	propilo	4'	4-Cl
	S	H	3	(CH ₂) ₄ O	propilo	4'	4-Cl
	S	H	3	(CH ₂) ₅ O	propilo	4'	H
	S	H	3	(CH ₂) ₅ O	propilo	4'	4-OCH ₃
25	S	H	3	(CH ₂) ₅ O	propilo	4'	4-F
	S	H	3	O(CH ₂) ₅	propilo	4'	4-Ph
	S	H	4	O(CH ₂) ₄	propilo	4'	4-OCH ₃
	S	H	3	O(CH ₂) ₄	propilo	4'	4-F
30	S	H	3	O(CH ₂) ₅	propilo	4'	4-Cl
	S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	3-CH ₃ -4-Cl
	S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	4-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
	S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	4- <i>o</i> -pentilo
35	S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	4-CH(CH ₃) ₂
	S	3-propilo	4	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	4-OCH ₃
	S	H	4	O(CH ₂) ₄ O	propilo	4'	4-OCH ₃
40	S	H	4	O(CH ₂) ₄ O	propilo	4'	4-F
	S	H	3	O(CH ₂) ₄ O	propilo	4'	4-OCH ₃
	S	H	3	O(CH ₂) ₄ O	propilo	4'	4-Cl
	S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	4-SO ₂ CH ₃
45	S	H	3	O(CH ₂) ₄ O	propilo	4'	4-SO ₂ CH ₃
	S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propilo	5'	H
	S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propilo	3'	H
	S	H	3	O(CH ₂) ₄ O	propilo	3'	H
50	S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	alilo	4'	H
	S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	3F-propilo	4'	H
	S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	4-CO ₂ CH ₂ CH ₃
	S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	4-F
55	S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	4-(4-tolilsulfón- amida)
	S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	c-pr-CH ₂ †	4'	H

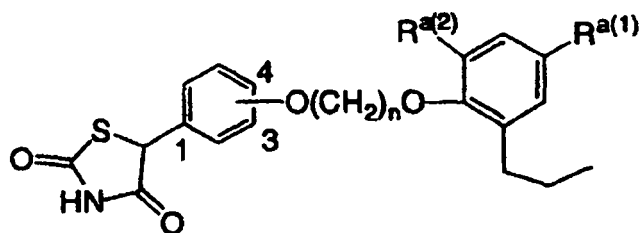
* punto de unión de Y al anillo de fenilo

** punto de unión del grupo fenoxi al anillo de fenilo

† c-pr es ciclopropilo

65

TABLA 3



	*	n	R ^{a(1)}	R ^{a(2)}
15	4	3	4-F-Ph	H
	3	3	2-naftiloxi	H
20	3	3	2-dibenzofuranilo	H
	3	3	fenoxi	propilo
25	4	3	3-isoxazolilo	H
	3	4	3-isoxazolilo	H
30	4	3	piraziniloxi	H

* punto de unión de O al anillo de fenilo

35 “Alquilo”, así como otros grupos que tienen el prefijo “alc” tales como alcoxi, alcanóilo, significa cadenas de carbono que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de ambas. Son ejemplos de grupos alquilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s- y t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y otros similares.

40 “Alqueno” significa cadenas de carbono que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono y que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de ambas. Son ejemplos de grupos alqueno, vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, etc.

45 “Alquino” significa cadenas de carbono que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono y que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de ambas. Los ejemplos de grupos alquino incluyen etinilo, propargilo, 3-metil-1-pentinilo, 2-heptenilo, etc.

50 “Cicloalquilo” significa anillos carbocíclicos saturados monocíclicos o bicíclicos, de los que cada uno tiene de 3 a 10 átomos de carbono. El término incluye también un anillo monocíclico condensado a un grupo arilo en el que el punto de unión está en la porción no aromática. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.

55 “Arilo” (y “arileno”) significa anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que contienen sólo átomos de carbono del anillo. El término incluye también un grupo arilo condensado a un grupo cicloalquilo monocíclico o heterocíclico monocíclico en el que el(los) punto(s) de unión está(n) en la porción aromática.

“Heterocíclico” significa un anillo total o parcialmente saturado que contiene como mínimo un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, teniendo cada anillo de 3 a 10 átomos. Los ejemplos de arilo incluyen fenilo, naftilo, indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzopirano, 1,4-benzodioxano y similares.

60 “Heteroarilo” (y heteroarileno) significa un anillo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene como mínimo un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N, O y S (incluidos SO y SO₂), conteniendo cada anillo de 5 a 6 átomos. Los ejemplos de heteroarilo incluyen pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, triazinilo, tienilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo (Incluidos S-óxido y dióxido), furo(2,3-b)piridilo, quinolilo, indolilo, isoquinolilo, dibenzofurano, etc.

“Halógeno” incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

ES 2 281 146 T3

El término “orto-sustituido significa que el sustituyente está unido a un átomo del anillo que está adyacente al punto de unión al espinazo de la molécula.

El término “composición”, como en una composición farmacéutica, está previsto que abarque un producto que comprende el(los) ingrediente(s) activo(s) y el(los) ingrediente(s) que componen el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, el complejamiento o la agregación de cualesquier dos o más ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de cualesquier otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Consecuentemente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición hecha mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Isómeros ópticos. Diastereómeros. Isómeros geométricos. Tautómeros

Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden así presentarse como modificaciones racémicas o mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereómeras y diastereómeros individuales. La presente invención comprende todas estas formas isómeras de los compuestos de fórmula I.

Algunos de los compuestos descritos en esta memoria contienen dobles enlaces olefínicos y, a no ser que se especifique lo contrario, incluyen los isómeros geométricos E y Z.

Algunos de los compuestos que se describen en esta solicitud pueden existir con diferentes puntos de unión de hidrógeno, y se denominan tautómeros. Puede ser un ejemplo de tales compuestos una cetona y su forma enol como tautómeros cetona-enol. Los tautómeros individuales así como sus mezclas se abarcan con los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I se pueden separar en pares diastereoisómeros de enantiómeros, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada en un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol o acetato de etilo o una mezcla de ellos. El par de enantiómeros así obtenidos se puede separar en estereoisómeros individuales por procedimientos convencionales, por ejemplo usando como agente resolutivo un ácido ópticamente activo.

Alternativamente, cualquier enantiómero de un compuesto de la fórmula general I o Ia se puede obtener por síntesis estereoespecífica usando materiales o reactivos de partida ópticamente puros de configuración conocida.

Sales

El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluidas bases inorgánicas y orgánicas y ácidos inorgánicos y orgánicos. Entre las sales derivadas de bases inorgánicas están incluidas sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, zinc, etc. Son particularmente preferidas las sales amónicas, cálcicas, magnésicas, potásicas y sódicas. Entre las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables están incluidas sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, de aminas sustituidas incluidas las de aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, etc.

Cuando un compuesto de la presente invención es básico, se pueden preparar sales de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, tanto orgánicos como inorgánicos. Entre tales ácidos están incluidos los ácidos acético, benzenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, etc. Son particularmente preferidos los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y taratárico.

Se comprenderá que, tal como se usan en esta solicitud, las referencias a los compuestos de fórmula I incluyen también las sales farmacéuticamente aceptables.

Utilidad

Los compuestos de la presente invención son agonistas potentes de diversos subtipos de receptores de activantes de proliferantes de peroxisomas, en particular PPAR α , PPAR γ y/o PPAR δ . Los compuestos de la presente invención pueden ser agonistas selectivos de un subtipo de receptor, por ejemplo, agonistas de PPAR γ , o pueden ser agonistas de más de un subtipo de receptor, por ejemplo, agonistas duales de PPAR α/γ . Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento, el control o la prevención de enfermedades, trastornos y afecciones mediadas por la activación de subtipos individuales de PPAR (α , δ o γ) o una combinación de subtipos de PPAR (por ejemplo, α/γ). Así, un aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento, el control o la prevención de tales enfermedades, trastornos o afecciones en un mamífero, que comprende administrar a tal mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I. Las enfermedades, los trastornos o las afecciones para cuyo tratamiento, control o prevención son útiles los compuestos de la presente invención, incluyen, pero no solamente, (1)

diabetes mellitus, (2) hiperglicemia, (3) obesidad, (4) hiperlipidemia, (5) hipertrigliceridemia, (6) hipercolesterinemia (incluido el aumento de los niveles de HDL), (7) aterosclerosis, (8) reestenosis vascular, (9) síndrome de intestino irritable, (10) pancreatitis, (11) obesidad abdominal, (12) tumores de células adiposas, (13) carcinomas de células adiposas tales como liposarcoma, y (14) otros trastornos en los que la resistencia a la insulina es un componente, incluidos el síndrome X y el hiperandrogenismo de ovario (síndrome de ovario policístico).

Otro aspecto de la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento, control o prevención de la hipercolesterolemia, que comprende administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de PPAR α y PPAR γ (agonista dual de PPAR α/γ). Preferiblemente, el agonista dual se administra con un inhibidor de la biosíntesis de colesterol, en particular un inhibidor de HMG-CoA reductasa tal como lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y rivastatina.

Administración e intervalos de dosificación

Para suministrar una dosificación eficaz de un compuesto de la presente invención a un mamífero, en especial una persona, se puede emplear cualquier vía de administración adecuada. Por ejemplo, se puede emplear la vía oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal, etc. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles, etc. Preferiblemente, los compuestos de fórmula I se administran oralmente.

La dosificación eficaz del ingrediente activo empleado puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración la afección que se está tratando y la gravedad de la dolencia que se está tratando, La dosificación la puede estimar fácilmente una persona experta en la técnica.

Cuando se tratan o previenen la diabetes mellitus y/o la hiperglicemia o hipertrigliceridemia u otras enfermedades para las que son indicados los compuestos de fórmula I, generalmente se obtienen buenos resultados si los compuestos de la presente invención se administran a una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 miligramos a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso del cuerpo del animal, preferiblemente en una sola dosis o en dosis divididas de dos a seis veces al día, o en forma de liberación sostenida. Para la mayoría de mamíferos grandes, la dosificación total diaria es de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg. Generalmente, en el caso de una persona adulta de 70 kg, la dosis total diaria será de aproximadamente 7 mg a aproximadamente 350 mg. Este régimen de dosificación se puede ajustar para tener la respuesta terapéutica óptima.

Composiciones farmacéuticas

Otro aspecto de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula I como ingrediente activo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y también pueden contener un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, tanto de bases o ácidos inorgánicos como orgánicos.

Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluidas subcutánea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación nasal o bucal) o administración nasal, aunque la vía más adecuada en cualquier caso dependerá de la naturaleza y gravedad de las dolencias que se están tratando y de la naturaleza del ingrediente activo. Se pueden presentar convenientemente en forma de unidosis y preparar por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en farmacia galénica.

En el uso práctico, los compuestos de fórmula I se pueden combinar como ingrediente activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas farmacéuticas convencionales para componer. El vehículo puede estar en una variedad de formas dependiendo de la forma de administración deseada del preparado, por ejemplo, por vía oral o parenteral (incluida la vía intravenosa). Al preparar las composiciones para administración oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saboreadores, conservantes, agentes colorantes, etc. en el caso de preparados líquidos orales tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes, etc. en el caso de preparados sólidos orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas de gelatina dura y blanda y comprimidos, prefiriéndose los preparados sólidos orales a los preparados líquidos.

A causa de su fácil administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso, obviamente, se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden revestir por técnicas acuosas y no acuosas. Tales composiciones y preparados deben contener como mínimo 0,1% de compuesto activo. Obviamente, el porcentaje de compuesto activo en estas composiciones puede variar y convenientemente puede ser de entre aproximadamente 2% y aproximadamente 60% en peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación eficaz. Los compuestos activos también se pueden administrar intranasalmente como, por ejemplo, gotas líquidas o por proyección.

ES 2 281 146 T3

Los comprimidos, píldoras, cápsulas, etc. también pueden contener un aglutinante tal como goma tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico; un lubricante tal como estearato magnésico, y un edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando la forma de dosificación es una cápsula, además de los materiales del tipo antes mencionado, puede contener un vehículo líquido tal como un aceite graso.

Pueden estar presentes otros materiales como revestimiento, o para modificar la forma física de la unidad. Por ejemplo, los comprimidos se pueden revestir con goma laca, azúcar o con ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del ingrediente activo, sacarosa como edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante o agente saboreador tal como saboreador de cereza o naranja.

Los compuestos de fórmula I se pueden administrar también parenteralmente. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos se pueden preparar en agua mezclada adecuadamente con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones se pueden preparar también en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de ellos en aceites. En condiciones ordinarias de almacenamiento, estos preparados contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en cuantía que sea fácil la acción de la jeringa. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo debe ser un disolvente o medio dispersivo que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), sus mezclas adecuadas y aceites vegetales.

25 *Terapia de combinación*

Los compuestos de fórmula I se pueden usar en combinación con otros fármacos que también pueden ser útiles en el tratamiento, prevención, supresión o mejora de las enfermedades o afecciones para las que son útiles los compuestos de fórmula I. Estos otros fármacos se pueden administrar por una vía y en una cantidad que son las comúnmente usadas al efecto, simultánea o secuencialmente con un compuesto de fórmula I. Cuando se usa un compuesto de fórmula I simultáneamente con otro u otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica en forma de unidad que contiene esos otros fármacos y el compuesto de fórmula I. También se contempla que, cuando se usa en combinación con otros u otros ingredientes activos, el compuesto de la presente invención y los otros ingredientes activos se puedan usar en dosis menores que cuando se usa individualmente cada uno de ellos. Consecuentemente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que contienen uno o más ingredientes activos diferentes además de un compuesto de fórmula I.

Entre los ejemplos de otros ingredientes activos que se pueden combinar con un compuesto de fórmula I están incluidos, aunque no únicamente:

- (a) sensibilizadores a la insulina incluidos (i) agonistas de PPAR tales como las glitazonas (por ejemplo, troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, BRL49653, etc.) y compuestos descritos en los documentos WO 97/27857, 97/28115, 97/28137 y 97/27847; (ii) biguanidinas tales como metformín y fenformín;
- (b) insulina o miméticos de insulina;
- (c) sulfonilureas tales como tolbutamida y glipizida, o materiales afines;
- (d) inhibidores de α -glucosidasa (tales como acarbosa);
- (e) agentes que rebajan el colesterol tales como (i) inhibidores de HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina y pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina y otras estatinas), (ii) secuestradores (colestiramina, colestipol y derivados dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado), (iii) alcohol nicotínico, ácido nicotínico a una de sus sales, (iv) agonistas de PPAR tales como derivados del ácido fenofibrato (gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato), (v) inhibidores de la absorción de colesterol, por ejemplo, beta-sitosterol e inhibidores de (acil CoA:colesterol aciltransferasa), por ejemplo melinamida, y (vi) probucol;
- (f) agonistas de PPAR δ tales como los descritos en el documento WO 97/28148;
- (g) compuestos antiobesidad tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, sulbitramina, oristal, inhibidores Y5 de neuropéptidos y agonistas del receptor adrenérgico β 3;
- (h) inhibidor del transporte del ácido ilealbólico.

Ensayos biológicos

A. Ensayo *in vitro* de tejido adiposo blanco

5 Este ensayo mide la eficacia de los compuestos de la presente invención para intensificar la activación de la insulina en la incorporación de ^{14}C -glucosa en glicógeno del tejido adiposo blanco (WAT) en un sistema de 5 horas completamente *in vitro*. Todos los procesos se realizan en medio 199 que contiene 1% de suero bovino, HEPES 5 mM y antibiótico (100 unidades/ml de penicilina, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de sulfato de estreptomicina, 0,25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de amfotericina B), denominado medio de cultivo en lo que sigue. Se cortan con tijeras en trozos pequeños, de aproximadamente 1 mm de diámetro, capas de grasa epididimílicas. Los fragmentos de WAT cortados (100 mg) se incuban en un volumen total de 0,9 ml de medio de cultivo que contiene 1 mU/ml de insulina y compuesto de ensayo en una incubadora de cultivos de tejido a 37°C con 5% de CO_2 con sacudida orbital durante 3 horas. Se añade glucosa marcada con C^{14} y se continúa la incubación durante 2 horas. Se centrifugan los tubos a baja velocidad, se elimina el material infranadante y se añade NaOH 1 M. La incubación durante 10 min a 60°C del WAT tratado con álcali solubiliza el tejido. El hidrolizado del tejido resultante se aplica a tiras de papel de filtro Whatman que luego se enjuagan en etanol al 66% y seguidamente en acetona al 100% que elimina glucosa ^{14}C no incorporada del glicógeno ^{14}C unido. El papel seco se incuba luego en solución de amiloglucosidasa para escindir glicógeno en glucosa. Se añade fluido de centelleo y se hace el recuento de la actividad de ^{14}C . Los compuestos ensayados que dieron una actividad de ^{14}C sustancialmente por encima de las de las incubaciones con insulina sola se consideran agentes activos que intensifican la insulina. Los compuestos activos se titularon para determinar la concentración de compuesto que daba 50% de intensificación máxima de la activación de insulina, que se designó valor EC_{50} .

B. Ensayos de transactivación de Gal-4hPPAR

(a). Plásmidos

25 Las construcciones de receptores de expresión quimérica, pcDNA3-hPPAR γ /GAL4, pcDNA3-hPPAR δ /GAL4, pcDNA3-hPPAR α /GAL4 se prepararon insertando el factor de transcripción DBD de levadura GAL4 adyacente a los dominios de unión de ligando (LBDs) de hPPAR γ , hPPAR δ , hPPAR α , respectivamente. La construcción informadora, pUAS(5X)-tk-luc, se generó insertando 5 copias del elemento de respuesta GAL4 corriente arriba del promotor mínimo de timidina quinasa de virus de herpes y el gen informador de luciferasa. PCMV-lacZ contiene el gen Z de galactosidasa bajo la regulación del promotor de citomegalovirus.

(b). Cultivo de células y ensayos de transactivación

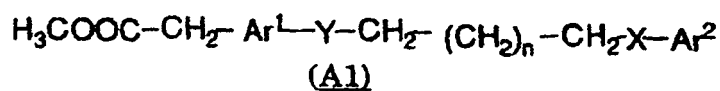
35 Se sembraron células COS-1 a 12×10^3 células/pocillo en placas de cultivo de células de 96 pocillos en medio Eagle modificado Dulbecco's (DMEM) que contenía 10% de suero fetal de ternera apurado con carbón vegetal (Gemini BioProducts, Calabasas, CA), aminoácidos no esenciales, 100 unidades/ml de penicilina G y 100 mg/ml de sulfato de estreptomicina a 37°C en atmósfera humidificada de 10% de CO_2 . Después de 24 horas, se realizaron transfecciones con Lipofectamina (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En resumen, las mezclas de transfección para cada pocillo contenían 0,48 μl de Lipofectamina, 0,00075 μg de factor de expresión pcDNA3-PPAR/GAL4, 0,045 μg de vector informador pUAS(5X)-tk-luc y 0,0002 μg de PCM-LacZ como control interno de la eficiencia de transactivación. Se cultivaron células en la mezcla de transfección durante 5 h a 37°C en atmósfera de 10% de CO_2 . Las células se incubaron luego durante ~ 48 h en DMEM fresco alto en glucosa que contenía suero fetal de ternero apurado con 5% de carbón vegetal, aminoácidos no esenciales, 100 unidades/ml de penicilina G y 100 mg/ml de sulfato de estreptomicina \pm concentraciones crecientes de compuesto a ensayar. Puesto que los compuestos se solubilizaron en DMSO, las células de control se incubaron con concentraciones equivalentes de DMSO; las concentraciones finales de DMSO eran $< 0,1\%$, una concentración que reveló no efectuar actividad de transactivación. Los lisados de células se produjeron usando tampón Reporter Lysis Buffer (Promega, Madison, WI) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La actividad de la luciferasa en extractos de células se determinó usando tampón Luciferase Assay Buffer (Promega, Madison, WI) en un luminómetro ML3000 (Dynatech Laboratories, Chantilly, VA). La actividad de la β -galactosidasa se determinó usando β -D-galactopiranosido (Calbiochem, San Diego, CA).

C. Estudios *in vivo*

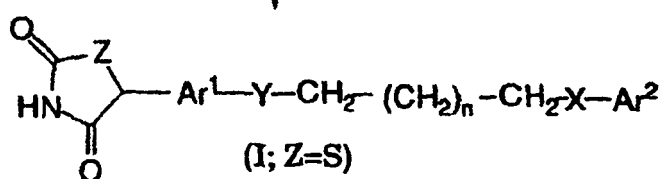
55 Se enjaularon (5 por jaula) ratones db/db machos (C57B1/KFJ de 10-11 semanas de edad, Jackson Labs, Bar Harbor, ME) y se les dejó acceso libre a pienso de roedores Purina molido y a agua. Los animales y su alimento se pesaron cada 2 días y se les administró con sonda vehículo (0,5% de carboximetilcelulosa)+compuesto a ensayar a la dosis indicada. Se prepararon diariamente suspensiones de fármaco. La glucosa y las concentraciones de triglicéridos en plasma se determinaron de muestras de sangre de la cola a intervalos de 3-5 días durante el período de estudio. Las determinaciones de glucosa y triglicéridos se realizaron con un analizador automático Boehringer Mannheim Hitachi 911 (Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) usando plasma heparinizado diluido (1:6 v/v) con solución salina normal. Los animales magros eran ratones heterocigóticos emparejados por edad mantenidos de la misma manera.

65 Los compuestos de fórmula I se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos diseñados en los esquemas. Las diversas variables de los esquemas, a no ser que se especifique lo contrario, tienen los mismos significados definidos antes para la fórmula I.

Esquema 1



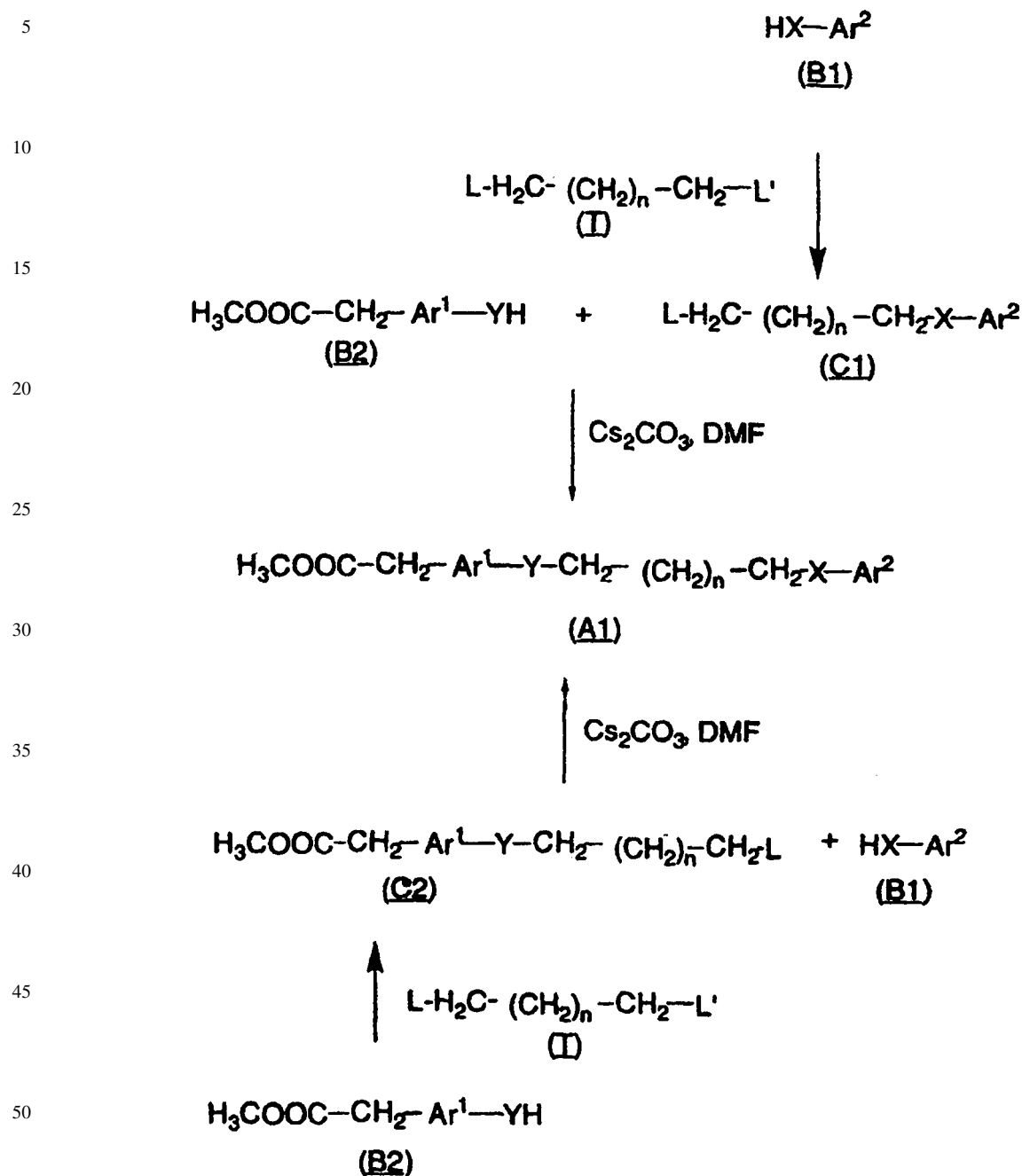
a. LiHMDS, THF, TMSCl, NBS
 b. cuando Z = S, tiourea, metoxietanol,
 HCl, reflujo



La alfa-bromación de un intermedio A1 éster acetato de arilo con un agente de halogenación (por ejemplo, N-bromosuccinimida) en presencia de una base produce un halointermedio que puede ser un anillo cerrado con tiourea (Z = S) en presencia de un ácido fuerte acuoso o acetato sódico en un disolvente alcohólico tal como 2.-metoxietanol a temperaturas elevadas para que resulten las aril-tiazolidindionas del título (I; Z = S).

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 2

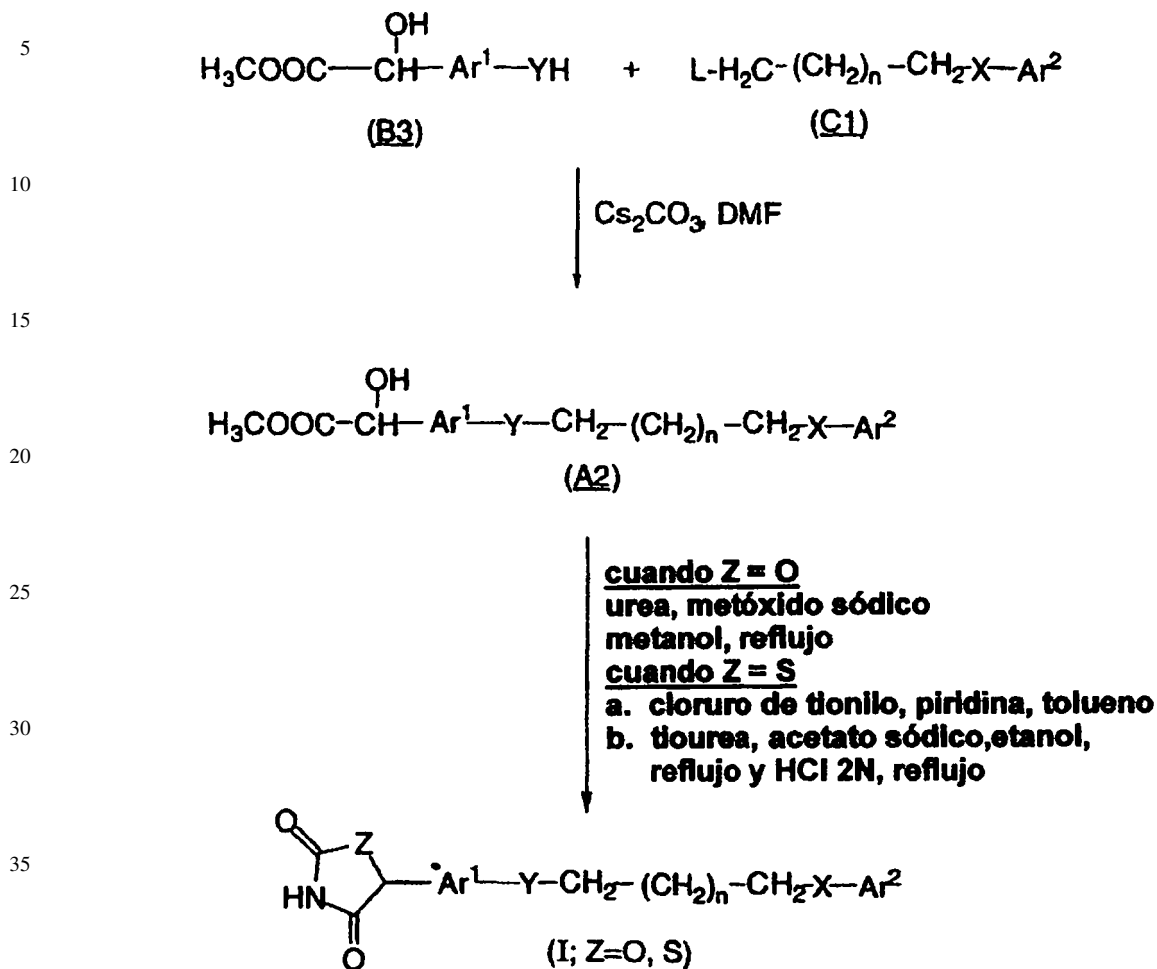


55 L y L' son grupos salientes iguales o diferentes.

60 El Esquema 2 representa la síntesis del intermedio A1 que contiene un resto Ar¹ y un resto Ar² conectados por un segmento ≥ 4 átomos. El intermedio A1 se puede preparar por síntesis convergente uniendo primeramente el segmento T que tiene dos grupos salientes terminales a Ar¹ o Ar²; en T, L y L' representan independientemente entre sí un grupo saliente convencional tal como haluro (preferiblemente bromuro) y sulfoniloxi (por ejemplo, mesilato o tosilato). El tratamiento de la molécula C1 o C2 del segmento unido con el otro resto arilo B2 o B1, respectivamente, en presencia de una base inorgánica (por ejemplo, Cs₂CO₃) en solución en DMF proporciona el intermedio A1 éster arilacetato unido. El material de partida T, B1 y B2 son asequibles comercialmente o se pueden preparar usando procedimientos de síntesis orgánica conocidos. Los compuestos de fórmula B2 se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en las solicitudes de PCT publicadas 97/27857, 97/28115 y 97/28137.

65

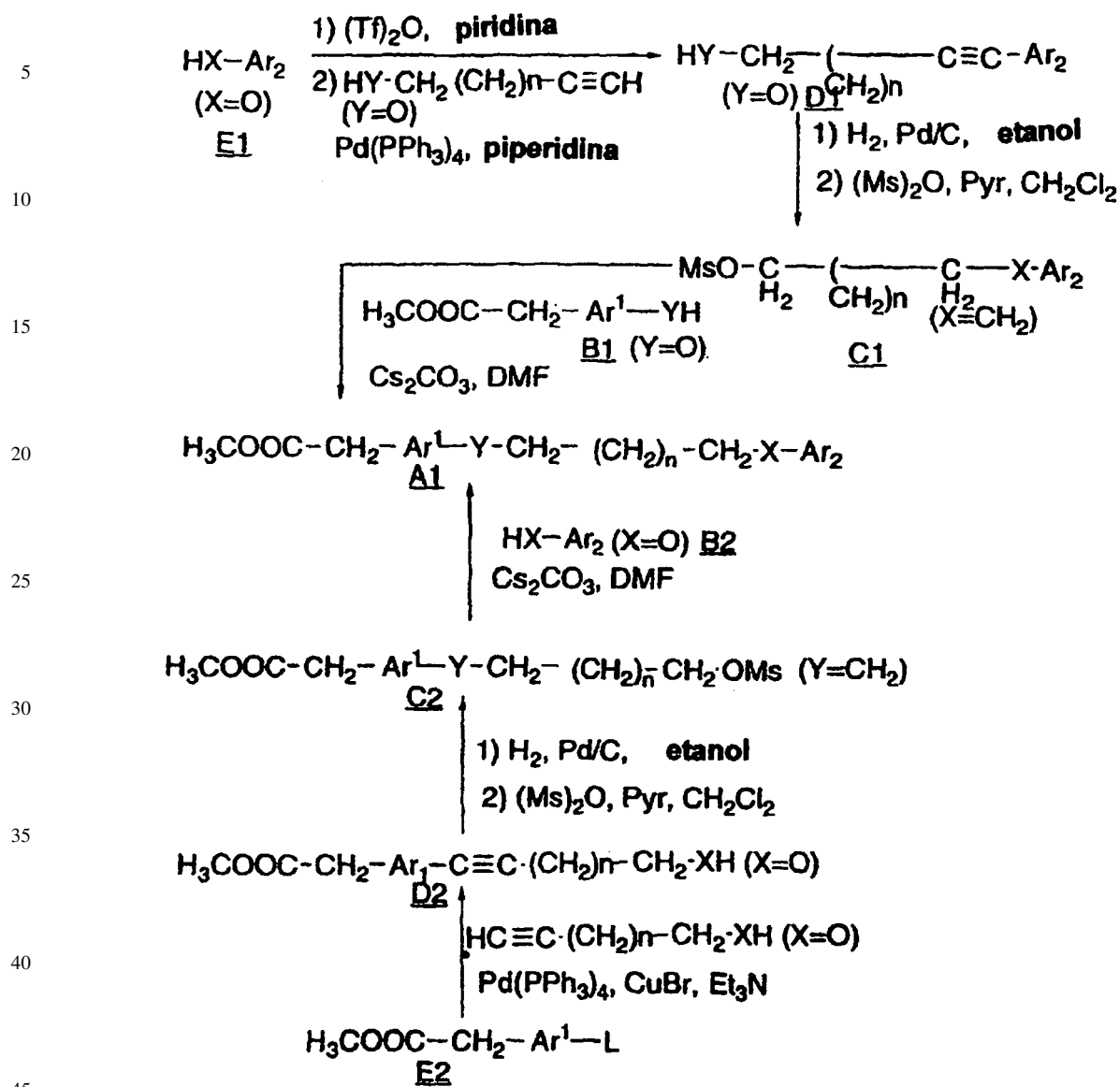
Esquema 3



En el Esquema 3, se hace reaccionar un éster del ácido mandélico apropiadamente sustituido B3 con el derivado Ar² que tiene un grupo saliente L, C1, en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de cesio. El producto resultante A2 se cicla con urea en presencia de una base tal como metóxido sódico para formar el producto deseado (I; Z = O). Alternativamente, el grupo hidroxilo de A2 se puede convertir en el correspondiente cloruro usando cloruro de tionilo, y el compuesto resultante se cierra en anillo como se ha descrito previamente en el Esquema 1 para obtener compuestos de la fórmula I en la que Z = S. Los materiales de partida para la síntesis presentada en el Esquema 3 son asequibles comercialmente o se pueden preparar usando metodologías de síntesis orgánica conocidas.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 4



L es un grupo saliente. (Tf)₂O = anhídrido trifluorometanosulfónico, (Ms)₂O = anhídrido metanosulfónico

50 El Esquema 4 muestra la síntesis del intermedio A1 que contiene un resto Ar¹ y un resto Ar² conectados por un segmento ≥ 4 átomos en el que uno entre X e Y es oxígeno. La adición catalizada con platino de un alqueno a un bromuro de arilo (E1) o triflato (E2) da D1 o D2, respectivamente. La hidrogenación del alqueno (D1 o D2) a presión atmosférica dio material completamente saturado, C1 o C2, que se acopló a B1 o B2 en presencia de una base inorgánica (por ejemplo Cs₂CO₃) en solución en dimetilformamida para obtener el intermedio A1 ester acetato de arilo unido. Los materiales de partida para la síntesis del Esquema 4 son asequibles comercialmente o se pueden preparar usando metodologías de síntesis orgánica conocidas.

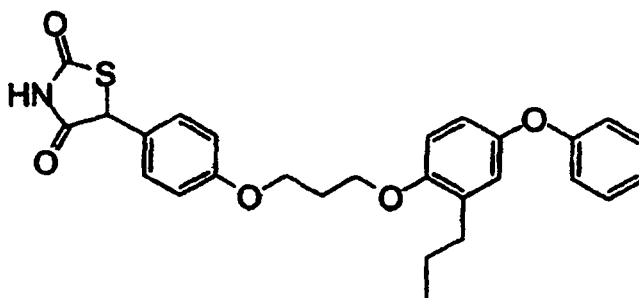
60 Los ejemplos siguientes se proporcionan sólo para ilustración y no han de considerarse en forma alguna como limitativos de la invención.

65

ES 2 281 146 T3

Ejemplo 1

5-[4-(3-(2-propil-4-fenoxi-fenoxipropoxi)fenil)-2,4-tiazolidindiona



Etapa A

Preparación de 4-(3-bromopropoxil)fenilacetato de metilo

Se agitó a temperatura ambiente durante una noche una solución de 4-hidroxifenilacetato de metilo (20,0 g, 0,12 mol), 1,3-dibromopropano (97,2 g, 0,48 mol) y carbonato de cesio (43,1 g, 0,13 mol) en DMF seca. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y HCl 0,2N. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, luego se secó sobre sulfato sódico. La capa orgánica se filtró y se evaporó, obteniéndose un aceite que se cromatografió sobre gel de sílice con cloruro de metileno/hexano (2:1) obteniéndose el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,17 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,84 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,07 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,66 (s, 3H), 3,58 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 3,55 (s, 2H), 2,31 (quintete, 2H, J = 6,3 Hz).

Etapa B

Preparación de 4-(3-(2-propil-4-fenoxi-fenoxi)-propoxil)fenilacetato de metilo

Una solución del producto de la Etapa A (11,0 g, 38,58 mmol), 4-fenoxi-2-propilfenol (solicitud de PCT WO 97/28115; 8,0 g, 35,07 mmol) y carbonato de cesio (12,0 g, 36,82 mmol) en DMF (80 ml) se agitó durante una noche a 40°C. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y HCl 0,2N. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, luego se secó sobre sulfato sódico. La capa orgánica se filtró y se evaporó, obteniéndose un aceite que se cromatografió sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10% en hexano, obteniéndose el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,30-7,18 (m, 4H), 7,02-6,70 (m, 8H), 4,17 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 4,11 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,53 (t, 2H, 7,4 Hz), 2,26 (quintete, 2H, J = 6,3 Hz), 1,55 (sext, 2H, 5,6 z), 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Etapa C

Preparación de 5-[4-(3-(2-propil-4-fenoxifenoxy)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

Una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (27,36 ml, 27,36 mmol) en THF seco (80 ml) se trató con cloruro de trimetilsililo (5,94 ml, 46,76 mmol) a -78°C. Se añadió a esta mezcla gota a gota una solución del producto de la Etapa B (10,80 g, 26,12 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el THF y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó una vez con agua, luego se secó sobre sulfato sódico. La capa orgánica se filtró y evaporó, obteniéndose α-bromo-4-(3-(2-propil-4-fenoxi-fenoxi)propoxi)fenilacetato de metilo como un aceite.

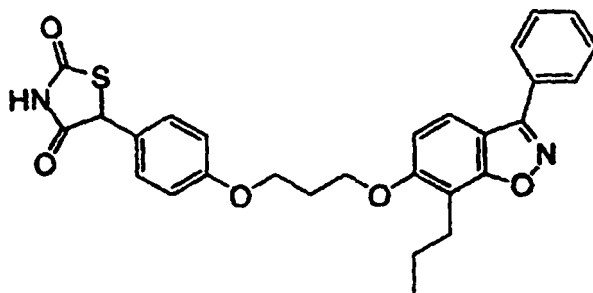
El aceite residual se disolvió en metoxietanol (100 ml); se añadió tiourea 2,84 g, 37,31 mmol) y acetato sódico (2,14 g, 26,12 mmol). La mezcla se calentó a 115°C durante 5 h. Se añadió ácido clorhídrico (19,43 ml, 6N) y la mezcla se calentó a 115°C durante 5 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y evaporó; se obtuvo un aceite que se cromatografió sobre gel de sílice con metanol al 1% en cloruro de metileno, obteniéndose el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (s anc, 1H), 7,32-7,24 (m, 4H), 7,02-6,79 (m, 8H), 5,32 (s, 3H), 4,17 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 4,11 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,53 (t, 2H, 7,4 Hz), 2,26 (quintete, 2H, J = 6,3 Hz), 1,55 (sext, 2, 5,6 Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

ES 2 281 146 T3

Ejemplo 2

5-[4-(3-(7-propil-3-fenil-6-benzo[4,5]isoxazoliloxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona



Etapa A

Preparación de 4-(3-(7-propil-3-fenil-6-benzo[4,5]isoxazoliloxi)-propoxi)fenilacetato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa B, usando 7-propil-3-fenil-6-hidroxi-benzo-[4,5]-isoxazol (solicitud de PCT WO 97/28137) como material de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,92 (dd, 2H, J = 7,9, 2,6 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,52 (m, 3H), 7,18 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,01 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,86 (dd, 2H, J = 8,7, 2,1 Hz), 4,26 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 4,18 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,90 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,31 (quintete, 2H, J = 6,3 Hz), 1,71 (sext, 2H, J = 7,5 Hz), 0,92 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Etapa B

Preparación de 5-[4-(3-(7-propil-3-fenil-6-benzo[4,5]isoxazoliloxi)-propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

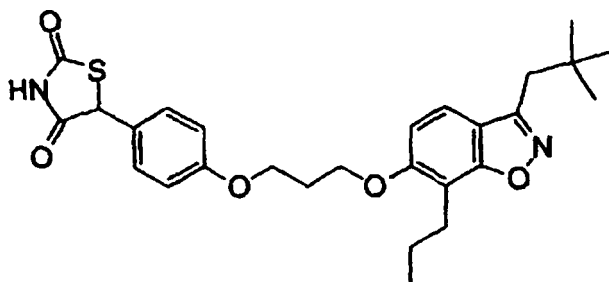
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapa C, usando 4-(3-(7-propil-3-fenil-6-benzo[4,5]-isoxazoliloxi)-propoxi)fenilacetato de metilo como material de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,23 (s anc, 1H), 7,92 (dd, 2H, J = 7,9, 2,6 Hz), 7,64 (d, 1, J = 8,7 Hz), 7,52 (m, 3H), 7,31 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,92 (dd, 2H, J = 8,7, 2,1 Hz), 4,26 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 4,20 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,90 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,31 (quintete, 2H, J = 6,3 Hz), 1,71 (sext, 2H, J = 5,7 Hz), 0,92 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

CI-MS: m/e = 503 (M+1).

Ejemplo 3

5-[4-(3-(7-propil-3-neopentil-6-benzo[4,5]isoxazoliloxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona



Etapa A

Preparación de 4-(3-(7-propil-3-neopentil-6-benzo[4,5]isoxazoliloxi)-propoxi)fenilacetato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa B, usando 7-propil-3-neopentil-6-hidroxi-benzo[4,5]isoxazol (solicitud de PCT WO 97/28137) como material de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,34 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,17 (dd, 2H, J = 8,7, 2,1 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,86 (dd, 2H, J = 8,7, 2,1 Hz), 4,23 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 4,18 t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,85 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,78 (s, 2H), 2,28 (quintete, 2H, J = 6,3 Hz), 1,86 (sext, 2H, J = 5,9 Hz), 1,02 (s, 9H), 0,92 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

ES 2 281 146 T3

Etapa B

Preparación de 5-[4-(3-(7-propil-3-neopentil-6-benzo[4,5]isoxazoliloxi)-propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, empleando como material de partida 4-(3-(7-propil-3-neopentil-6-benzo[4,5]isoxazoliloxi)-propoxi)fenilacetato de metilo.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,10 (s anc, 1H), 7,34-7,30 (m, 3H), 6,88-6,93 (m, 3H), 5,32 (s, 1H), 4,24-4,17 (m, 4H), 2,82 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,78 (s, 2H), 2,28 (quintete, 2H, J = 6,3 Hz), 1,66 (sext, 2H, J = 5,9 Hz), 1,02 (s, 9H), 0,92 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

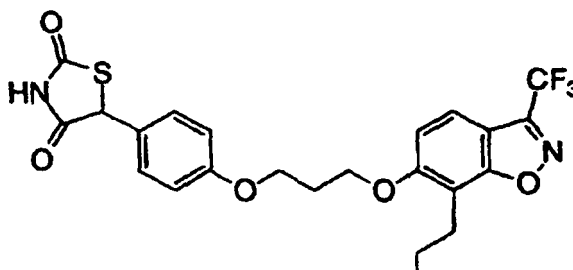
Ejemplo 4

5-[4-(3-(7-propil-3-tifluorometil)-6-benzo[4,5]isoxazoliloxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

15

20

25



Etapa A

30

Preparación de 4-(3-(7-propil-3-tifluorometil)-6-benzo[4,5]isoxazolil-oxi)propoxi)-fenilacetato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa B, usando como material de partida 7-propil-3-tifluorometil)-6-hidroxi-benzo[4,5]isoxazol (solicitud de PCT WO 97/28137).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,53 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,18 (dd, 2H, J = 8,7, 2,1 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,86 (dd, 2H, J = 8,7, 2,1 Hz), 4,27 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 4,18 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,65 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,88 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,30 (quint, 2H, J = 6,3 Hz), 1,66 (sext, 2H, J = 5,9 Hz), 0,92 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Etapa B

40

Preparación de 5-[4-(3-(7-propil-3-tifluorometil)-6-benzo[4,5]-isoxazoliloxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, usando 4-(3-(7-propil-3-tifluorometil)-6-benzo[4,5]isoxazolil-oxi)propoxi)-fenilacetato de metilo como material de partida.

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (s anc, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,32 (dd, 2H, J = 8,7, 2,1 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,92 (dd, 2H, J = 8,7, 2,1 Hz), 5,32 (s, 1H), 4,27 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 4,18 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 2,85 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,28 (quint, 2H, J = 6,3 Hz), 1,66 (sext, 2H, J = 5,9 Hz), 0,92 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

50

CI-MS: m/e = 512,3 (M+NH₄).

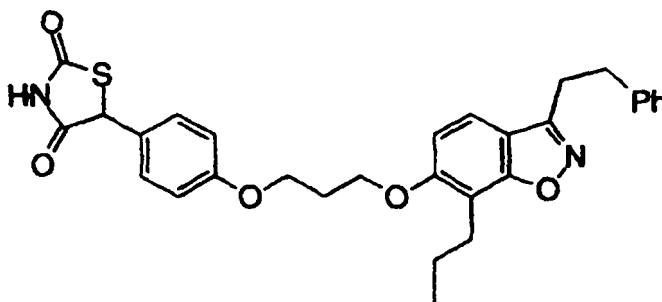
Ejemplo 5

5-[4-(3-(7-propil-3-fenil)-6-benzo[4,5]isoxazoliloxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

55

60

65



ES 2 281 146 T3

Etapa A

Preparación de 4-(3-(7-propil-3-fenil-6-benzo[4,5]isoxazoliloxi)-propoxi)fenil]acetato de metilo

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa B, usando como material de partida 7-propil-3-fenil-6-hidroxi-benzo[4,5]isoxazol (solicitud de PCT WO 97/28137).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,28-7,16 (m, 8H), 6,88-6,84 (m, 3H), 4,21 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 4,16 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,22-3,12 (m, 4H), 2,85 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,29 (quint, 2H, J = 6,3 Hz), 1,66 (sext, 2H, J = 5,9 Hz), 0,92 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Etapa B

Preparación de 5-[4-(3-(7-propil-3-fenil-6-benzo[4,5]isoxazoliloxi)-propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

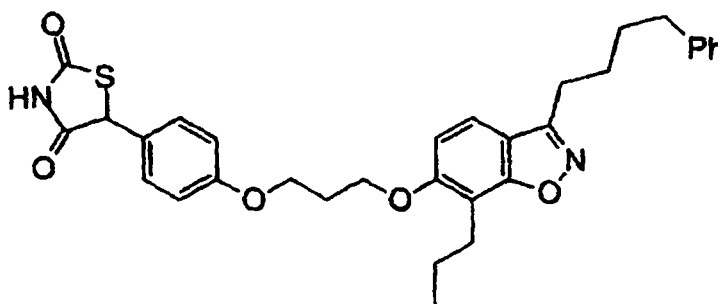
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, usando 4-(3-(7-propil-3-trifluorometil-6-benzo[4,5]isoxazoliloxi)propoxi)fenil]acetato de metilo como material de partida.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,10 (s anc, 1H), 7,32-7,19 (m, 8), 6,93-6,86 (m, 3H), 4,23-4,17 (m, 4H), 3,22-3,10 (m, 4H), 2,85 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,29 quint, 2H, J = 6,3 Hz), 1,66 (sext, 2H, J = 5,9 Hz), 0,92 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

CI-MS: m/e = 531,5 (M+1).

Ejemplo 6

5-[4-(3-(7-propil-3-fenilbutil-6-benzo[4,5]isoxazoliloxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona



Etapa A

Preparación de 4-(3-(7-propil-3-fenilbutil-6-benzo[4,5]isoxazoliloxi)-propoxi)fenil]acetato de metilo

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa B, usando 7-propil-3-fenilbutil-6-hidroxi-benzo[4,5]isoxazol como material de partida.

50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,26-7,13 (m, 8H), 6,88-6,84 (m, 2H), 4,21 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 4,16 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,91 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,82 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,66 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,29 (quint, 2, J = 6,3 Hz), 1,90-1,70 (m, 4H), 1,66 (sext, 2H, J = 5,9 Hz), 0,92 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Etapa B

Preparación de 5-[4-(3-(7-propil-3-fenilbutil-6-benzo[4,5]-isoxazoliloxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, usando 4-(3-(7-propil-3-fenilbutil-6-benzo-[4,5]isoxazoliloxi)-propoxi)fenil]acetato de metilo como material de partida.

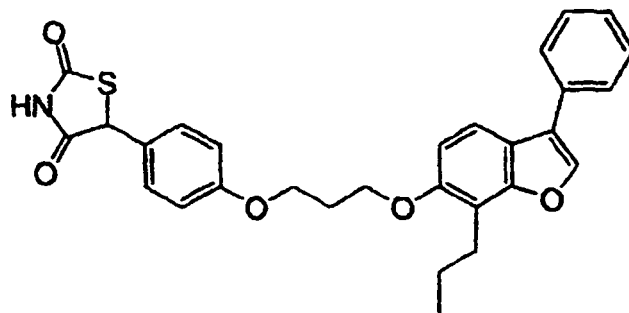
60 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,10 (s anc, 1H), 7,32-7,29 (m, 3H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 3H), 6,93-6,87 (m, 3H), 4,23-4,16 (m, 4H), 2,91 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,82 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,66 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,29 (quint, 2H, J = 6,3 Hz), 1,90-1,70 (m, 4H), 1,66 (sext, 2H, J = 5,9 Hz), 0,92 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

65 CI-MS: m/e = 559,7 (M+1).

ES 2 281 146 T3

Ejemplo 7

5-[4-(3-(7-propil-3-fenilbenzofuran-6-il)oxi)propoxi]fenil]-2,4-tiazolidindiona



Etapa A

Preparación de 4-(3-(7-propil-3-fenilbenzofuran-6-il)oxi)propoxi]fenil]-acetato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa B, usando como material de partida 6-hidroxi-7-propil-3-fenilbenzofurano (solicitud de PCT WO 97/27857).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,69 (s, 1H), 7,68-7,59 (m, 2H), 7,54 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,45-7,131 (m, 3H), 7,18-7,15 (m, 2H), 6,92 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,90-6,85 (m, 2H), 4,21-4,16 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,88 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,29 (quint, 2H, J = 6,3 Hz), 1,66 (sext, 2H, J = 5,9 Hz), 0,92 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Etapa B

Preparación de 5-[4-(3-(7-propil-3-fenilbenzofuran-6-il)oxi)-propoxi]fenil]-2,4-tiazolidindiona

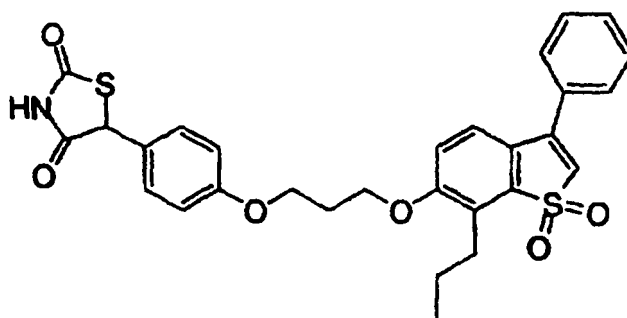
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa C, usando 4-(3-(7-propil-3-fenilbenzofuran-6-il)-propoxi)fenilacetato de metilo como material de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,18 (s anc, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63-7,59 (m, 2H), 7,55 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,36-7,27 (m, 3H), 6,90-6,55 (m, 3H), 5,31 (s, 1H), 4,21-4,16 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,88 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,29 (quint, 2H, J = 6,3 Hz), 1,66 (sext, 2H, J = 5,9 Hz), 0,92 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

CI-MS: M/E= 502,4 (m+1).

Ejemplo 8

5-[4-(3-(7-propil-3-fenilbenzotiofen-1,1-dióxido-6-il)oxi)propoxi]fenil]-2,4-tiazolidindiona



Etapa A

Preparación de 4-(3-(7-propil-3-fenilbenzotiofen-1,1-dióxido-6-il)-propoxi]fenil]-acetato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa B, usando 6-hidroxi-7-propil-3-fenilbenzotiofen-1,1-dióxido como material de partida.

ES 2 281 146 T3

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,50-7,42 (m, 4H), 7,31 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,19-7,16 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,92-6,63 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 4,21-4,16 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,95 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,29 (quintete, 2H, J = 6,3 Hz), 1,71 (sext, 2H, J = 5,9 Hz), 1,01 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

5 Etapa B

Preparación de 5-[4-(3-(7-propil-3-fenilbenzotiofen-1,1-dióxido-6-il)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

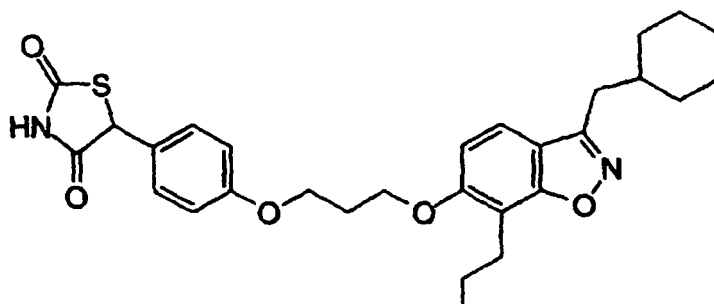
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, usando 4-(3-(7-propil-3-fenilbenzotiofen-1,1-dióxido-6-il))-propoxi)fenilacetato de metilo como material de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (s anc, 1H), 7,50-7,42 (m, 4H), 7,31 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,19-7,16 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,92-6,83 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,21-4,16 (m, 4H), 2,95 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,29 (quint, 2H, J = 6,3 Hz), 1,71 (sext, 2H, J = 5,9 Hz), 1,01 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

15 CI-MS: m/e = 567,3 (M+NH₄).

Ejemplo 9

20 *5-[4-(3-(7-propil-3-ciclohexilmetil-6-benzo-[4,5]-isoxazoliloxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona*



35 Etapa A

Preparación de 4-(3-(7-propil-3-ciclohexilmetil-6-benzo-[4,5]-isoxazoliloxi)propoxi)fenilacetato de metilo

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa B, usando 3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-7-propil)benzo-[4,5]-isoxazol como material de partida.

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,36 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,32 (dd, 2H, J = 6,7, 1,9 Hz), 6,93-6,88 (m, 3H), 4,23-4,17 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 2,84 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,77 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 2,29 (quint, 2H, J = 6,3 Hz), 1,85-1,00 (m, 13H), 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Etapa B

50 *Preparación de 5-[4-(3-(7-propil-3-ciclohexilmetil-6-benzo-[4,5]-isoxazoliloxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona*

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, utilizando 4-(3-(7-propil-3-ciclohexilmetil-6-benzo-[4,5]-isoxazoliloxi)propoxi)fenilacetato de metilo como material de partida.

55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,25 (s, 1H), 7,36 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,32 (dd, 2H, J = 6,7, 1,9 Hz), 6,93-6,88 (m, 3H), 5,32 (s, 1H), 4,23-4,17 (m, 4H), 2,84 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,77 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 2,29 (quintete, 2H, J = 6,3 Hz), 1,85-1,00 (m, 13H), 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

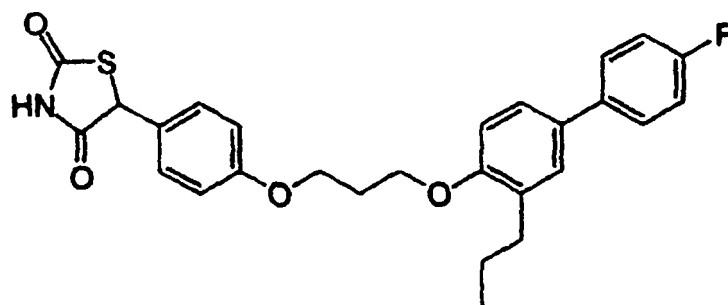
60

65

ES 2 281 146 T3

Ejemplo 10

5-[4-(3-(2-propil-4-(4'-fluorobifeniloxi)propoxi)fenil)-2,4-tiazolindindiona



Etapa A

Preparación de 4-(3-(2-propil-4-(4'-fluorobifeniloxi)propoxi)fenil)acetato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa B, usando 2-propil-4-(4-fluorofenil)-fenol como material de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,32-7,24 (m, 4H), 7,02-6,79 (m, 7H), 4,20-4,16 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 2,53 (t, 2H, 7,4 Hz), 2,26 (quintete, 2H, J = 6,3 Hz), 1,55 (sext, 2H, 5,6 Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Etapa B

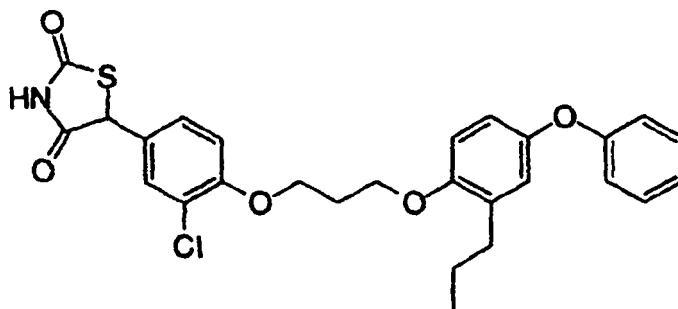
Preparación de 5-[4-(3-(2-propil-4-(4'-fluorobifeniloxi)propoxi)fenil)-2,4-tiazolindindiona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, usando 4-(3-(2-propil-4-(4'-fluorobifeniloxi)propoxi)-fenil)acetato de metilo como material de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (s anc, 1H), 7,32-7,24 (m, 4H), 7,02-6,79 (m, 7H), 5,32 (s, 3H), 4,20-4,16 (m, 4H), 2,53 (t, 2H, 7,4 Hz), 2,26 (quintete, 2H, J = 6,3 Hz), 1,55 (sext, 2H, 5,6 Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 11

5-[4-(3-(2-propil-4-fenoxifenil)propoxi)-3-clorofenil]-2,4-tiazolindindiona



Etapa A

Preparación de 4-(3-bromopropoxi)-3-propilfenil éter

Se agitó durante la noche a temperatura ambiente una solución de 4-fenoxi-2-propilfenol (12,0 g, 52,60 mmol), 1,3-dibromopropano (31,86 g, 157,81 mmol) y carbonato de cesio (18,0 g, 55,23 mmol) en DMF seca (110 ml). La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y HCl 0,2N. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, luego se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se filtró y evaporó, obteniéndose un aceite que se cromatógrafió sobre gel de sílice con cloruro de metileno/hexano (1:1), resultando el compuesto del título.

ES 2 281 146 T3

Etapa B

Preparación de 4-(3-(2-propil-4-fenoxifenoxi)propoxi)-3-clorofenil-acetato de metilo

5 Se agitó durante la noche a 40°C una solución del producto de la Etapa A (2,5 g, 7,18 mmol), 3-cloro-4-hidroxifenilacetato de metilo (1,42 g, 7,11 mmol) y carbonato de cesio (2,43 g, 7,45 mmol) en DMF (20 ml). La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y HCl 0,2N. La capa orgánica se lavó dos veces con agua y luego se secó sobre sulfato sódico. La capa orgánica se filtró y evaporó, resultando un aceite que se cromatografió sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10% en hexano, obteniéndose así el compuesto del título.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,24-7,29 (m, 3H), 7,10 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,00 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 6,92-6,80 (m, 2H), 4,22 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 4,16 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 2,53 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,30 (quint, 2H, J = 6,3 Hz), 1,55 (sext, 2H, 5,6 Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

15 Etapa C

Preparación de 5-[4-(3-(2-propil-4-fenoxifenoxi)propoxi)-3-clorofenil]-2,4-tiazolindindiona

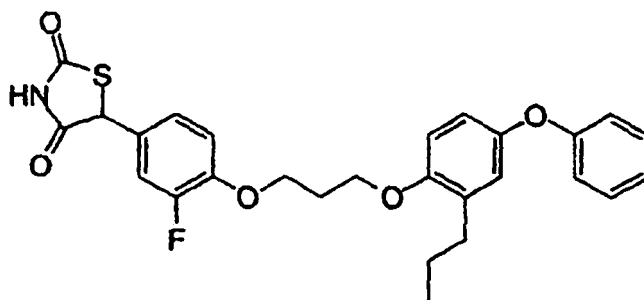
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, usando 4-(3-(2-propil-4-fenoxifenoxi)propoxi)-3-clorofenil-acetato de metilo como material de partida.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,46 (s anc, 1H), 7,42 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,29-7,23 (m, 3H), 7,02-6,80 (m, 7H), 5,27 (s, 1H), 4,24 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 4,15 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 2,53 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,30 (quintete, 2H, J = 6,3 Hz), 1,55 (sext, 2H, 5,6 Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 12

5-[4-(3-(2-propil-4-fenoxifenoxi)propoxi)-3-fluorofenil]-2,4-tiazolindindiona

30



40

Etapa A

45 Preparación de 4-(3-(2-propil-4-fenoxifenoxi)propoxi)-3-fluorofenil-acetato de metilo.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 11, Etapa B, usando 3-fluoro-4-hidroxifenilacetato de metilo como material de partida.

50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,23-7,28 (m, 3H), 7,11 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,03 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 6,92-6,82 (m, 6H), 4,24 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 4,14 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,66 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 2,51 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,31 (quintete, 2H, J = 6,3 Hz), 1,54 (sext, 2H, 5,6 Hz), 0,86 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

55 Etapa B

Preparación de 5-[4-(3-(2-propil-4-fenoxifenoxi)propoxi)-3-fluorofenil]-2,4-tiazolindindiona

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, usando 4-(3-(2-propil-4-fenoxifenoxi)propoxi)-3-fluorofenilacetato de metilo como material de partida.

65 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,98 (s anc, 1H), 7,42 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,29-7,23 (m, 3H), 7,02-6,80 (m, 7H), 5,27 (s, 1H), 4,24 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 4,15 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 2,53 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,30 (quintete, 2H, J = 6,3 Hz), 1,55 (sext, 2H, 5,6 Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

ES 2 281 146 T3

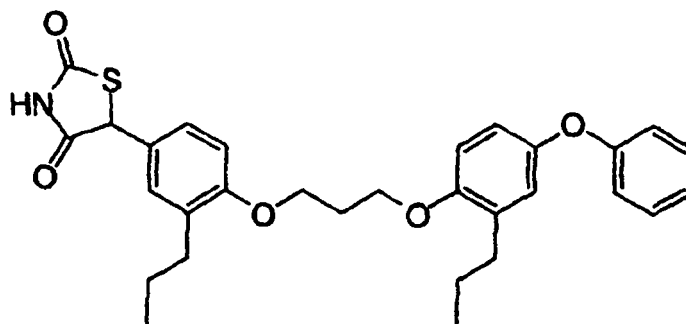
Ejemplo 13

5-[4-(3-(2-propil-4-fenoxifenoxi)propoxi)-3-propilfenil]-2,4-tiazolindindiona

5

10

15



20

Etapa A

Preparación de 4-(3-(2-propil-4-fenoxifenoxi)propoxi)-3-propil-fenilacetato de metilo

25

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 11, Etapa B, usando 4-hidroxi-3-propilfenilacetato de metilo como material de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31-7,25 (m, 2H), 7,07-6,80 (m, 9H), 4,18-4,13 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,58-2,53 (m, 4H), 2,29 (quintete, 2H, J = 6,3 Hz), 1,61-1,55 (m, 4H), 0,96-0,86 (m, 6H).

30

Etapa B

Preparación de 5-[4-(3-(2-propil-4-fenoxifenoxi)propoxi)-3-propilfenil]-2,4-tiazolindindiona

35

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, usando 4-(3-(2-propil-4-fenoxifenoxi)propoxi)-3-propilfenilacetato de metilo como material de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,04 (s anc, 1H), 7,28-7,24 (m, 2H), 7,18 (dd, 1H, J = 8,4, 2,3 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,00 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 6,92-6,79 (m, 6H), 5,30 (s, 1H), 4,18-4,13 (m, 4H), 2,58-2,53 (m, 4H), 2,29 (quintete, 2H, J = 6,3 Hz), 1,61-1,55 (m, 4H), 0,96-0,86 (m, 6H).

40

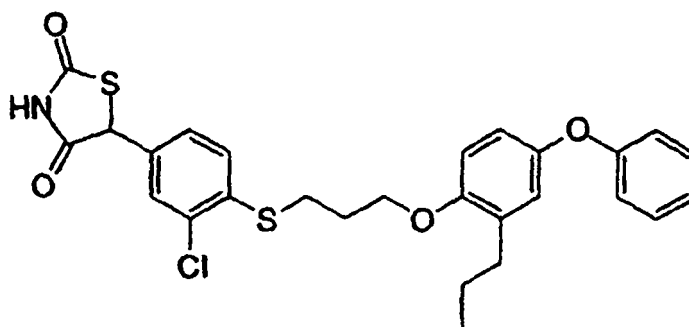
Ejemplo 14

5-[4-(3-(2-propil-4-fenoxifenoxi)propiltio)-3-clorofenil]-2,4-tiazolindindiona

45

50

55



60

Etapa A

Preparación de 3-cloro-4-(3-bromopropiltio)fenilacetato de metilo

65

A una solución de 3-cloro-4-dimetilcarbamioiltiofenilacetato de metilo (8,5 g, 0,0295 mol) en metanol (30 ml) se añadió NaOMe al 25% en metanol (7,0 ml, 0,034 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. El análisis por cromatografía en capa delgada muestra carbamato residual. Se añadió más NaOMe/MeOH (1,0 ml) y la mezcla se agitó a reflujo durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió a gotas la solución

ES 2 281 146 T3

de tiolato a una solución de 1,3-dibromopropano (12 ml, 0,12 mol) en metanol (30 ml). La solución resultante se mantuvo a reflujo durante 3 h, luego se enfrió a temperatura ambiente. Después de dejarla en reposo durante la noche, la reacción se apagó vertiéndola en agua-hielo. Después de ajustar el pH a 1 con HCl conc., la solución acuosa se sometió a extracción con EtOAc (0,2 l, luego 2 x 0,1 l). La combinación de las capas orgánicas se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10% en hexano, obteniéndose el compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,25-7,32 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H, J = 8,1, 1,8 Hz), 3,71 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,55 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 3,10 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 2,18 (m, 2H).

Etapa B

Preparación de 4-(3-(2-propil-4-fenoxifenoxi)-propiltio)-3-clorofenil-acetato de metilo

Una solución de 4-(3-bromopropoxi)-3-propil fenil éter (2,5 g, 7,18 mmol), 3-cloro-4-hidroxifenilacetato de metilo (1,42 g, 7,11 mmol) y carbonato de cesio (2,43 g, 7,45 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 40°C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y HCl 0,2N. La fase orgánica se lavó dos veces con agua y luego se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se filtró y se evaporó, resultando un aceite que se cromatografió sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10% en hexano, obteniéndose el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,24-7,29 (m, 3H), 7,10 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,00 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 6,92-6,80 (m, 2H), 4,22 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 4,16 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 2,53 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,30 (quintete, 2H, J = 6,3 Hz), 1,55 (sext, 2H, 5,6 Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Etapa C

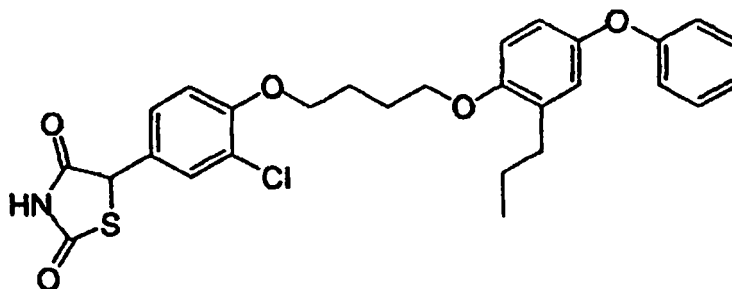
Preparación de 5-[4-(3-(2-propil-4-fenoxifenoxi)propiltio)-3-propilfenil]-2,4-tiazolidindiona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, empleando 4-(3-(2-propil-4-fenoxifenoxi)-propiltio)-3-cloro-fenil-acetato de metilo como material de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,60 (s anc, 1H), 7,42 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,29-7,23 (m, 3H), 7,02-6,80 (m, 7H), 5,27 (s, 1H), 4,24 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 4,15 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 2,53 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,30 (quintete, 2H, J = 6,3 Hz), 1,55 (sext, 2H, 5,6 Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 15

5-[4-(3-(2-propil-4-fenoxifenoxi)propoxi)-3-clorofenil]-2,4-tiazolidindiona



Etapa A

Preparación de 4-(4-bromobutoxi)-3-propilfenil fenil éter

Se agitó durante una noche a temperatura ambiente una solución de 4-fenoxi-2-propilfenol (25,0 g, 0,11 mol), 1,4-dibromobutano (70,99 g, 0,33 mol) y carbonato de cesio (32,28 g, 0,12 mol) en DMF seca. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y HCl 0,2N. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, luego se secó sobre sulfato sódico. La capa orgánica se filtro y se evaporó a un aceite que se cromatografió sobre gel de sílice con cloruro de metileno/hexano (1:1), obteniéndose el compuesto del título.

ES 2 281 146 T3

Etapa B

Preparación de 4-(4-(2-propil-4-fenoxifenoxi)butoxi)-3-clorofenilacetato de metilo

5 Se agitó a 40°C durante la noche una solución de 4-(4-bromobutoxi)-3-propilfenil fenil éter (5,7 g, 15,75 mmol), 3-cloro-4-hidroxifenilacetato de metilo (3,0 g, 15,00 mmol) y carbonato de cesio (5,38 g, 16,50 mmol) en DMF (50 ml). La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y HCl 0,2N. La capa orgánica se lavó dos veces con agua y luego se secó sobre sulfato sódico. La capa orgánica se filtró y evaporó para obtener un aceite que se cromatografió sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10% en hexano, obteniéndose el compuesto del título.

10

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,28-7,24 (m, 3H), 7,10 (dd, 1H, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,92-6,76 (m, 6H), 4,09 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 4,01 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 2,53 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,02 (m, 4H), 1,55 (sext, 2H, 5,6 Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

15 Etapa C

Preparación de 5-[4-(3-(2-propil-4-fenoxifenoxi)butoxi)-3-clorofenil]-2,4-tiazolidindiona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, usando 4-(4-(2-propil-4-fenoxifenoxi)butoxi)-3-clorofenilacetato de metilo como material de partida.

20

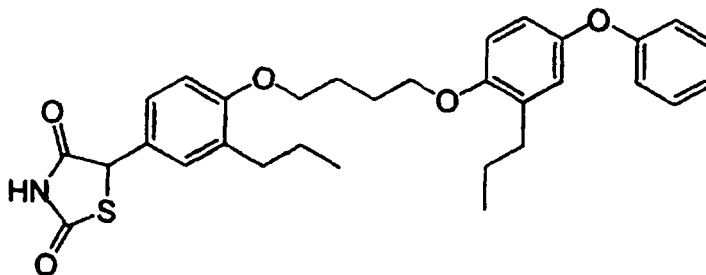
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,12 (s anc, 1H), 7,42 d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,28-7,23 (m, 3H), 7,02-6,75 (m, 7H), 5,28 (s, 1H), 4,09 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 4,03 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 2,53 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,02 (m, 4H), 1,55 (sext, 2H, 5,6 Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

25

Ejemplo 16

5-[4-(4-(2-propil-4-fenoxifenoxi)butoxi)-3-clorofenil]-2,4-tiazolidindiona

30



40

Etapa A

45

Preparación de 4-(4-(2-propil-4-fenoxifenoxi)butoxi)-3-propilfenil-acetato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, Etapa A, usando 3-propil-4-hidroxifenilacetato de metilo como material de partida.

50

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31-7,25 (m, 2H), 7,04-6,76 (m, 9H), 4,02-4,00 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,61-2,53 (m, 4H), 2,03-1,98 (m, 4H), 1,68-1,55 (m, 4H), 0,98-0,90 (m, 6H).

Etapa B

55

Preparación de 5-[4-(4-(2-propil-4-fenoxifenoxi)butoxi)-3-propilfenil]-2,4-tiazolidindiona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, usando 4-(4-(2-propil-4-fenoxifenoxi)butoxi)-3-propilfenilacetato de metilo como materia prima.

60

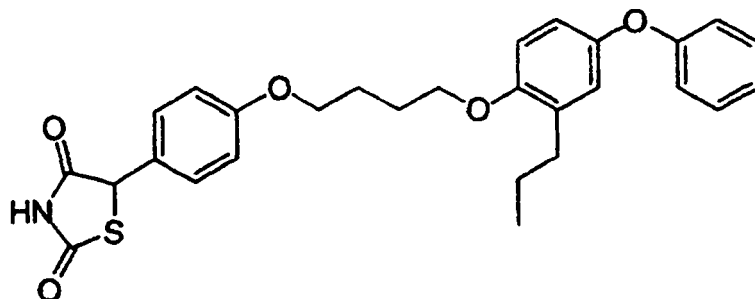
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,14 (s anc, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,19-6,12 (m, 2H), 7,02-6,90 (m, 1H), 6,84-6,75 (m, 6H), 5,30 (s, 1H), 4,02-4,00 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,61-2,53 (m, 4H), 2,03-1,98 (m, 4H), 1,68-1,55 (m, 4H), 0,98-0,90 (m, 6H).

65

ES 2 281 146 T3

Ejemplo 17

5-[4-(4-(2-propil-4-fenoxifenoxi)butoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona



Etapa A

Preparación de 4-(4-(2-propil-4-fenoxifenoxi)butoxi)fenilacetato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 15, Etapa A, usando 4-hidroxifenilacetato de metilo como material de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,32-7,23 (m, 5H), 7,02-6,76 (m, 7H), 4,02-4,00 (m, 4H), 2,54 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,01-1,94 (m, 4H), 1,56 (sext, 2H, J = 6,7 Hz), 0,90 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

Etapa B

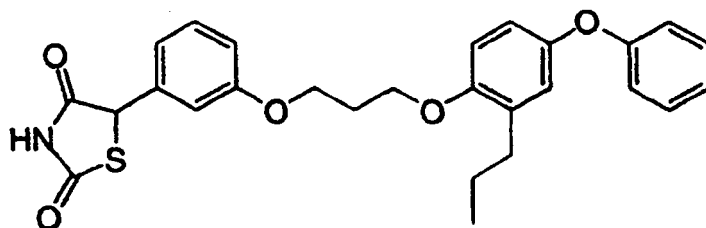
Preparación de 5-[4-(4-(2-propil-4-fenoxifenoxi)butoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, usando 4-(4-(2-propil-4-fenoxifenoxi)butoxi)fenilacetato de metilo como material de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (s anc, 1H), 7,32-7,23 (m, 5H), 7,02-6,76 (m, 7H), 5,32 (s, 1H), 4,02-4,00 (m, 4H), 2,54 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,01-1,94 (m, 4H), 1,56 (sext, 2H, J = 6,7 Hz), 0,90 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

Ejemplo 18

5-[3-(3-(2-propil-4-fenoxifenoxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona



Etapa A

Preparación de 3-(3-(2-propil-4-fenoxifenoxi)propoxi)fenilacetato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 11, Etapa B, usando 3-hidroxifenilacetato de metilo como material de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,29-7,19 (m, 3H), 7,01-6,72 (m, 9H), 4,16 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 4,11 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 2,55 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 2,27 (quint, 2H, J = 6,3 Hz), 1,56 (sext, 2H, J = 7,2 Hz), 0,96 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

ES 2 281 146 T3

Etapa B

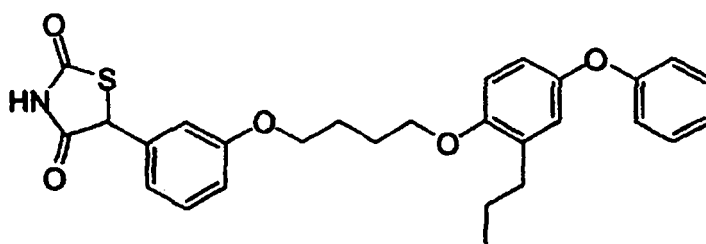
Preparación de 5-[3-(3-(2-propil-4-fenoxifenoxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, usando 3-(3-(2-propil-4-fenoxifenoxi)propoxi)fenilacetato de metilo como material de partida.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,48 (s anc, 1H), 7,32-7,24 (m, 3H), 7,02-6,79 (m, 9H), 5,30 (s, 1H), 4,16 (t, 2H), J = 6,2 Hz), 4,11 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 2,55 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 2,27 (quint, 2H, J = 6,3 Hz), 1,56 (sext, 2H, J = 7,2 Hz), 0,96 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 19

15 5-[3-(4-(2-propil-4-fenoxifenoxi)butoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona



Etapa A

30

Preparación de 3-(4-(2-propil-4-fenoxifenoxi)butoxi)fenilacetato de metilo

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, Etapa A, usando 3-hidroxifenilacetato de metilo como material de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31-7,22 (m, 5H), 7,01-6,76 (m, 7H), 4,01-4,00 (m, 4H), 2,54 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,00-1,94 (m, 4H), 1,55 (sext, 2H, J = 6,7 Hz), 0,91 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

Etapa B

40

Preparación de 5-[3-(4-(2-propil-4-fenoxifenoxi)butoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

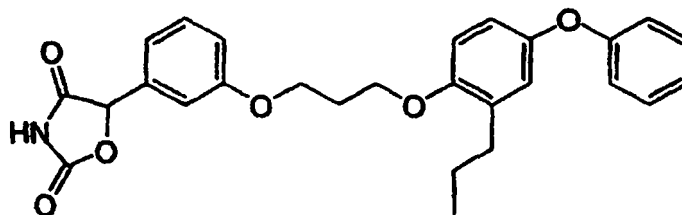
45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, usando 3-(4-(2-propil-4-fenoxifenoxi)-butoxi)fenilacetato de metilo como material de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,93 (s anc, 1), 7,31-7,22 (m, 5H), 7,00-6,75 (m, 7H), 5,31 (s, 1H), 4,02-4,00 (m, 4H), 2,53 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,01-1,93 (m, 4H), 1,55 (sext, 2H, J = 6,7 Hz), 0,91 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

Ejemplo 20

5-[3-(3-(2-propil-4-fenoxifenoxi)propoxi)fenil]-2,4-oxazolidindiona

55



65

ES 2 281 146 T3

Etapa A

Preparación de 3-(3-(2-propil-4-fenoxifenoxi)propoxi)mandelato de metilo

5 Una solución de 3-hidroximandelato de metilo (253 mg, 1,39 mmol), 4-(3-bromopropoxi)-3-propilfenil éter (500 mg, 1,44 mmol) y carbonato de cesio (475 mg, 1,46 mmol) en DMF seca se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y HCl 0,2N: la capa orgánica se lavó dos veces con agua y luego se secó sobre sulfato sódico. La capa orgánica se filtró y evaporó, resultando un aceite que se cromatógrafió sobre gel de sílice con cloruro de metileno/hexano (1:1), obteniéndose el compuesto del título.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,29-7,24 (m, 3H), 7,03-6,79 (m, 9H), 5,12 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 4,18 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 4,13 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 3,40 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 2,55 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 2,27 (quint, 2H, J = 6,3 Hz), 1,56 (sext, 2H, J = 7,2 Hz), 0,96 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

15 Etapa B

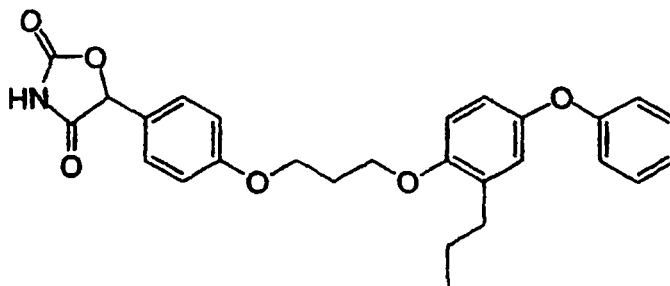
Preparación de 5-[3-(3-(2-propil-4-fenoxifenoxi)propoxi)fenil]-2,4-oxazolidindiona

20 Una solución de 3-(3-(2-propil-4-fenoxifenoxi)propoxi)mandelato de metilo (194 mg), urea (39 mg) y metóxido sódico (0,90 l, 0,5M) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó dos veces con agua y luego se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, resultando un aceite que se cromatógrafió sobre gel de sílice con metanol al 3% en cloruro de metileno, obteniéndose así el compuesto del título.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,34 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,03-6,79 (m, 9H), 5,74 (s, 1H), 4,18 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 4,13 (t, 2H, J = 6,12 Hz), 2,55 (t, 2H, 6,2 Hz), 2,27 (quintete, 2H, J = 6,3 Hz), 1,56 (sext, 2H, J = 7,2 Hz), 0,96 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 21

30 5-[4-(3-(2-propil-4-fenoxifenoxi)propoxi)fenil]-2,4-oxazolidindiona



45 Etapa A

Preparación de 4-(3-(2-propil-4-fenoxifenoxi)propoxi)mandelato de etilo

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 20, Etapa A, usando 4-hidroximandelato de etilo como material de partida.

55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,32-7,24 (m, 5H), 7,01 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 6,92-6,79 (m, 6H), 5,03 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 4,26 (cuartete, 2H, J = 7,4 Hz), 4,18 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 4,13 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 3,36 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 2,55 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 2,27 (quintete, 2H, J = 6,3 Hz), 1,55 (sext, 2H, J = 7,2 Hz), 1,21 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 0,96 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Etapa B

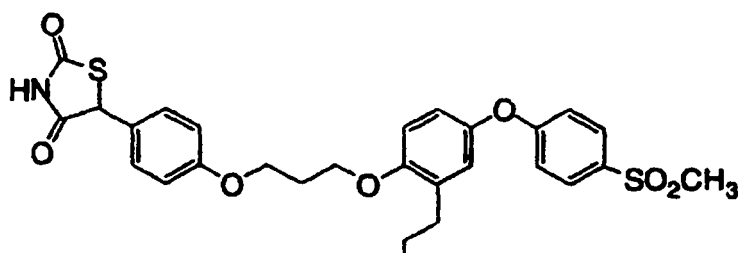
60 Preparación de 5-[4-(3-(2-propil-4-fenoxifenoxi)propoxi)fenil]-2,4-oxazolidindiona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 20, Etapa B, usando 4-(3-(2-propil-4-fenoxifenoxi)propoxi)mandelato de etilo como material de partida.

65 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,32-7,24 (m, 5H), 7,01 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 6,92-6,79 (m, 6H), 5,74 (s, 1H), 4,18 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 4,13 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 2,55 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 2,27 (quintete, 2H, J = 6,3 Hz), 1,56 (sext, 2H, J = 7,2 Hz), 0,96 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 22

5-[4-(3-(2-propil-4-(4'-metilsulfonyl)fenoxy-fenoxipropoxy)fenil)-2,4-tiazolidindiona



Etapa A

Preparación de 2-propil-4-(4'-metilsulfonyl)fenoxyfenol

Se agitó durante 30 minutos una solución a 40°C de hidroquinona (33,00 g, 0,30 mol) y carbonato potásico (45,6 g, 0,33 mol) en DMF seca (250 ml). Se añadió bromuro de alilo (5,20 ml, 0,06 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y HCl 0,2N. La capa orgánica se lavó dos veces con agua y luego se secó sobre sulfato sódico. La capa orgánica se filtró y se evaporó, resultando un aceite que se cromatografió sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo (4:1) para obtener 4-aliloxifenol.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,74 (dd, 4H, J = 9,0 Hz, 12,5 Hz), 6,03 (m, 1H), 5,37 (dd, 1H, J = 1,3 Hz, 15,7 Hz), 5,25 (dd, 1H, J = 1,3 Hz, 9,0 Hz), 4,64 (s anc, 1H), 4,46 (d, 2H, J = 5,3 Hz).

Una solución de 4-aliloxifenol (4,3 g, 28,70 mmol), 4-fluoro-fenilmetilsulfona (5,00 g, 28,70 mmol) y carbonato potásico (4,8 g, 34,45 mmol) en N,N-dimetil-acetamida seca (50 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y HCl 0,2N. La capa orgánica se lavó dos veces con agua y luego se secó sobre sulfato sódico. La capa orgánica se filtró y se evaporó, resultando un aceite que se cromatografió sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo (5:1) para obtener 4-(4'-metilsulfonyl)-fenoxyfenil alil éter.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,84 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,00 (m, 6H), 6,08 (m, 1H), 5,44 (dd, 1H, J = 1,5 Hz, 15,5 Hz), 5,31 (dd, 1H, J = 1,4 Hz, 8,8 Hz), 4,45 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 3,02 (s, 3H).

Una solución de 4-(4'-metilsulfonyl)-fenoxyfenil alil éter (5,20 g, 0,12 mol) en 1,2-diclorobenceno se calentó durante la noche a 180°C. Después de eliminar el disolvente en vacío, se cromatografió el residuo sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo (4:1), obteniéndose 2-alil-4-(4'-metilsulfonyl)-fenoxyfenol.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,84 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,34 (s, 1H), 7,01 (dd, 2H, J = 9,8 Hz, 2,0 Hz), 6,84 (d, 2H, J = 2,2 Hz), 5,97 (m, 1H), 5,18 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 5,15 (dd, 1H, J = 1,5 Hz, 5,8 Hz), 4,93 (s, 1H), 3,38 (d, 2H, J = 6,5 Hz), 3,02 (s, 3H).

Una solución de 2-alil-4-(4'-metilsulfonyl)-fenoxyfenol (3,8 g, 12,40 mmol) y paladio al 5% sobre carbón (1,2 g) en acetato de etilo (50 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, se hizo pasar a través de un taco corto de gel de sílice y se concentró en vacío, obteniéndose un aceite que di el 2-propil-4-(4'-metilsulfonyl)fenoxyfenol, que se usó sin purificarlo más.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,86 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,02 (d, 2H, J = 9,9 Hz), 6,84 (s, 1H), 6,78 (d, 2H, J = 1,0 Hz), 4,73 (s, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,56 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 1,62 (quintete, 2H, J = 7,5 Hz), 0,95 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

Etapa B

Preparación de 4-(3-bromopropoxy)mandelato de etilo

Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una solución de 4-hidroxi-mandelato de etilo (19,6 g, 0,1 mol), 1,3-dibromopropano (60,75 g, 0,3 mol) y carbonato de cesio (35,75 g, 0,11 mol) en DMF seca (200 ml). La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y HCl 1,0N. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, una vez con salmuera y luego se secó sobre sulfato sódico. La capa orgánica se filtró luego y el disolvente se eliminó en vacío. El aceite resultante se cromatografió sobre gel de sílice usando un gradiente de 100% de hexano a cloruro de metileno/hexano (2:1), obteniéndose el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,30 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 5,82 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 4,2 (m, 2H), 4,08 (t, 3H, J = 5,6 Hz), 3,58 (t, 2H, J = 0,016 ppm), 3,37 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 1,21 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

ES 2 281 146 T3

Etapa C

Preparación de 4-(3-(2-propil-4-(4'-metilsulfonyl)fenoxi)fenoxipropoxi)-mandelato de etilo

5 Se agitó a 40°C durante 0,5 horas una solución de 2-propil-4-(4'-metilsulfonyl)fenoxifenol (19,0 g, 62,0 mmol) (preparada como en la Etapa A), carbonato potásico (9,4 g, 68,2 mmol) y DMF (100 ml). Luego se añadió 4-(3-bromopropoxi)mandelato de etilo (19,5 g, 58,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se repartió luego entre acetato de etilo y HCl 1,0N. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, una vez con salmuera y luego se secó sobre sulfato sódico. Luego se filtró la capa orgánica y se eliminó el disolvente en vacío. El
10 aceite resultante se cromatógrafió sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano/cloruro de metileno (1:4:5), obteniéndose el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,30 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 5,82 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 4,2 (m, 2H), 4,08 (t, 3H, J = 5,6 Hz ppm), 3,58 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,37 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 2,29 (m, 2H), 1,21 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

15 Etapa D

Preparación de α-cloro-4-(3-(2-propil-4-(4'-metilsulfonyl)fenoxi)fenoxi)propoxi)fenilacetato de etilo

20 A una solución del 4-(3-(2-propil-4-(4'-metilsulfonyl)fenoxi)fenoxipropoxi)-mandelato de etilo de la Etapa C (16,8 g, 30,18 mmol), piridina (2,95 ml, 36,51 mmol) y tolueno (160 ml) se añadió cloruro de tionilo (2,88 ml, 39,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y luego se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó una vez con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El disolvente se eliminó en vacío y el aceite resultante se filtró a través de un taco de gel de sílice usando acetona/hexano (1:4), obteniéndose así
25 el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,86 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 6,87 (s anc, 3H), 5,12 (s anc, 1H), 4,2 (m, 6H), 3,05 (s, 3H), 2,59 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,31 (m, 2H), 1,60 (m, 3H), 1,25 (m, 3H), 1,25 (m, 3H),
30 0,93 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Etapa E

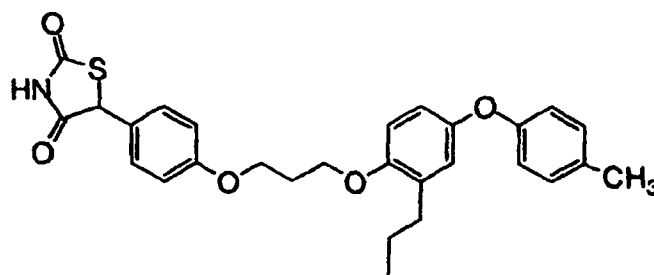
Preparación de 5-[4-(3-(2-propil-4-(4'-metilsulfonyl)fenoxi)fenoxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C (segundo párrafo) usando α-cloro-4-(3-(2-propil-4-(4'-metilsulfonyl)fenoxi)fenoxi)propoxi)fenilacetato de etilo como material de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,18 (s anc, 1H), 7,84 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,35 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,99 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,92 (d, 2H, J = 9,8 Hz), 6,84 (s, 3H), 5,35 (s, 1H), 4,12 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 4,08 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,02 (s, 3H), 2,57 (t, 2H, 7,5 Hz), 2,28 (q, 2H, J = 6,4 Hz), 1,57 (sext, 2H, 5,8 Hz), 0,91 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

Ejemplo 23

45 5-[4-(3-(2-propil-4-(4'-metilfenoxi)fenoxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona



Etapa A

Preparación de 2-propil-4-(4'-metilfenoxi)fenol

Una solución de 4-metilfenol (4,52 g, 40,29 mmol), 4-fluorobenzaldehído (5,00 g, 40,29 mmol) y carbonato potásico (6,70 g, 48,35 mmol) en dimetilacetamida (40 ml) se mantuvo a reflujo durante 12 h y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla de reacción se sometió a extracción con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para obtener un aceite que se cromatógrafió sobre gel de sílice (acetato de etilo al 15%/hexano), resultando el 4-(4'-metilfenoxi)benzaldehído.
65

ES 2 281 146 T3

Una solución de 4-(4'-metilfenoxi)benzaldehído (9,00 g, 41,63 mmol) en CHCl_3 (75 ml) se trató con ácido m-cloroperbenzoico (46-85%, 15,80 g, 52,00 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se lavó con solución saturada de NaHSO_4 , solución saturada de NaHCO_3 y agua. La capa orgánica se concentra y el aceite residual se recoge en MeOH (10 ml) que contiene unas pocas gotas de HCl conc. y se agita durante 1 h a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente en vacío y el aceite resultante se cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20%/hexano), obteniéndose 4-(4'-metilmetoxi)fenol.

Una solución de 4-(4'-metilmetoxi)fenol (4,75 g, 23,30 mmol), carbonato potásico (4,17 g, 30,30 mmol) y bromuro de alilo (2,22 ml, 25,60 mmol) en DMF (50 ml) se agitó durante 5 h a 60°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1 N y se sometió a extracción con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró; resultó un aceite que se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo al 15%/hexano), obteniéndose 4-(4'-metilfenoci)fenil alil éter.

El 4-(4'-metilfenoci)fenil alil éter (4,00 g, 16,37 mmol) se recogió en 1,2-diclorobenceno (50 ml) y se calentó a reflujo durante 20 h. Después de enfriar, el disolvente se eliminó en vacío y el aceite en bruto resultante se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo al 15%/hexano), obteniéndose 4-(4'-metilfenoxi)-2-alilfenol.

Una solución de 4-(4'-metilfenoxi)-2-alilfenol (2,30 g, 9,42 mmol) y Pd al 5%/C (0,90 g) en acetato de etilo (30 ml) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco corto de gel de sílice y se concentró en vacío, obteniéndose el compuesto del título que se usó como tal.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,19 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,83 (dd, 2H), 6,72 (d, 2H), 4,61 (s, 1H), 2,53 (t, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,61 (sext, 2H), 0,96 (t, 3H).

Etapa B

Preparación de 4-(3-(2-propil-4-(4'-metilfenoxi)-fenoxi)propoxi)-fenilacetato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa B, usando 2-propil-4-(4'-metilfenoxi)-fenol (19,0 g, 62,0 mmol) y 4-(3-bromopropoxi)fenilacetato de metilo (19,5 g, 58,9 mmol) (Ejemplo 1, Etapa A) como materiales de partida.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,18 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,85 (m, 5H), 6,76 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,15 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (quintete, 2H), 1,59 (sext, 2H), 0,89 (t, 3H).

Etapa C

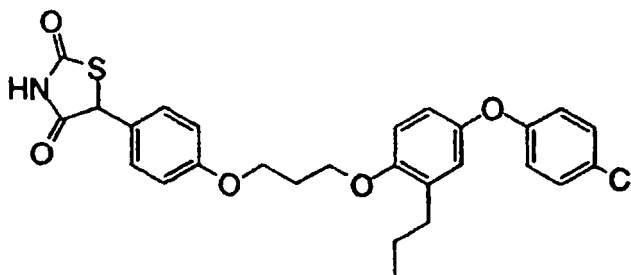
Preparación de 5-[4-(3-(2-propil-4-(4'-metilfenoxi)fenoxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, usando 4-(3-(2-propil-4-(4'-metilfenoxi)-fenoxi)propoxi)fenilacetato de metilo (19,5 g, 58,9 mmol) como material de partida.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,32 (s anc, 1H), 7,32 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,77 (dd, 2H), 5,33 (s, 1H), 4,05 (t, 2H), 4,00 (t, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,00 (quintete, 2H), 1,59 (sext, 2H), 0,93 (t, 3H).

Ejemplo 24

5-(4-(3-(2-propil-4-(4'-clorofenoxi)fenoxi)propoxi)fenil)-2,4-tiazolidindiona



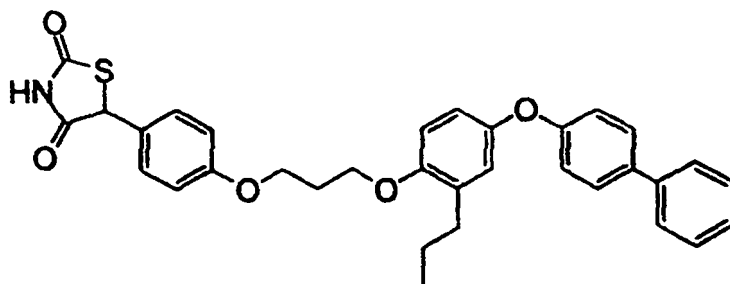
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, usando 4-clorofenol en vez de 4-metilfenol como material de partida en la Etapa A.

ES 2 281 146 T3

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,19 (s anc, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,80 (dd, 2H), 5,32 (s, 1H), 4,18 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 2,54 (t, 2H), 2,37 (quintete, 2H), 1,55 (sext, 2H), 0,89 (t, 3H).

Ejemplo 25

5-[4-(3-(2-propil-4-(4'-fenil)fenoxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

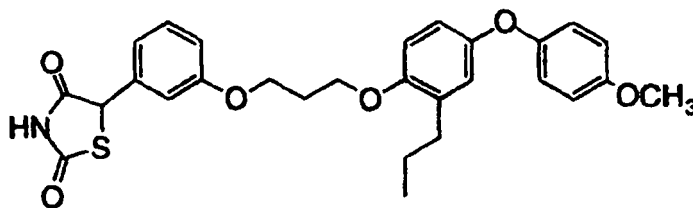


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, usando 4-fenilfenol en vez de 4-metilfenol como material de partida en la etapa A.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (s anc, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,40 (t, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,31 (t, 1H), 6,98 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,05 (t, 2H), 4,00 (t, 2H), 2,56 (t, 2H), 1,99 (quintete, 2H), 1,59 (sext, 2H), 0,92 (t, 3H).

Ejemplo 26

5-[3-(3-(2-propil-4-(4'-metoxifenoxi)propoxi)fenil)-2,4-tiazolidindiona

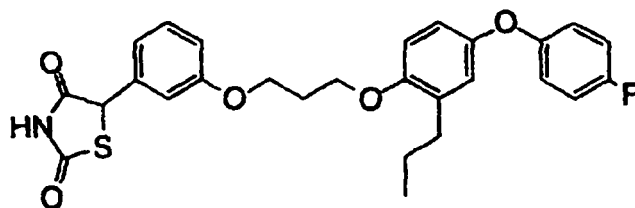


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, usando 4-metoxifenol en vez de 4-(3-bromo-propoxi)fenilacetato de metilo como material de partida en la etapa B.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,09 (s anc, 1H), 7,31 (t, 1H), 7, 7,23 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,89 (d, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,17 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,26 (quintete, 2H), 1,54 (sext, 2H), 0,88 (t, 3H).

Ejemplo 27

5-[3-(3-(2-propil-4-(4'-fluorofenoxi)fenoxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 26, usando 4-fluorofenol en vez de 4-metoxi-fenol como material de partida.

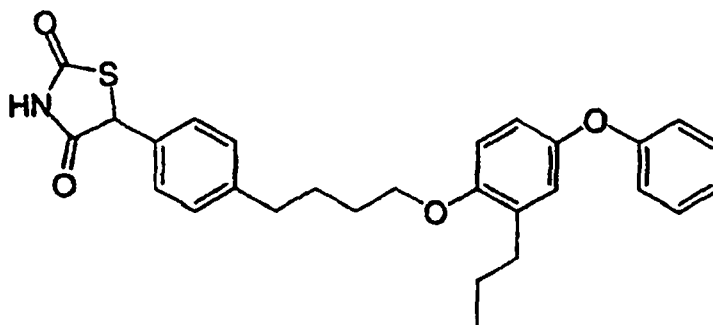
ES 2 281 146 T3

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (s anc, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,95 (ds solapados, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,21 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,29 (quint, 2H), 1,57 (sext, 2H), 0,90 (t, 3H).

5 Ejemplo 28

5-(4-(4-(2-propil-4-fenoxifenoxi)butil)fenil)-2,4-tiazolidindiona

10



15

20

Etapa A

Preparación de 4-bromofenilacetato de metilo

25

Una solución de ácido 4-bromoacético (10,0 g, 46,5 mmol) en metanol (125 ml) y ácido sulfúrico se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre etil éter y solución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se lavó con agua y con salmuera. Luego se secó sobre sulfato magnésico. La capa orgánica se filtró y evaporó, obteniéndose el compuesto del título.

30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,42 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,13 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 3,67 (s, 2H), 3,56 (s, 2H).

Etapa B

35 *Preparación de 4-(4-hidroxi-1-butinil)fenilacetato de metilo*

Una solución del producto de la Etapa A (1,45 g, 6,35 mmol), 1-hidroxi-3-butino (0,89 g, 12,7 mmol), tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0,293 g, 4% mol), bromuro de cobre(I) (0,109 g, 12% mol) en trietilamina (12,5 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre etil éter y solución acuosa saturada de cloruro amónico. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato magnésico. La capa orgánica se filtró y evaporó; se obtuvo un aceite que se cromatógrafió sobre gel de sílice con cloroformo/acetato de etilo (10:1), obteniéndose el compuesto del título.

40

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,34 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,12 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 3,79 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 3,67 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,67 (t, 2H, J = 6,2 Hz).

Etapa C

Preparación de (4-(4-hidroxibutil)fenil)acetato de metilo.

50

Una solución del producto de la Etapa B (1,38 g, 6,35 mmol) en etanol (25 ml) se desgaseó y purgó con nitrógeno, se añadió paladio sobre carbón (10%), la mezcla de reacción se desgaseó y se purgó con hidrógeno. La mezcla se agitó bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas y se filtró a través de celita. Se evaporó el filtrado, obteniéndose el compuesto del título.

55

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,13-7,18 (m, 4H), 3,62-3,66 (m, 5H), 3,57 (s, 2H), 2,60 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 1,59-1,68 (m, 4H), 1,40 (s anc, 1H).

Etapa D

60

Preparación de (4-(4-(2-propil-4-fenoxifenoxi)-butil)fenil)acetato de metilo

Una solución del producto de la Etapa C (0,395 g, 1,80 mmol), anhídrido metanosulfónico (0,470 g, 2,70 mmol), 4-(dimetilamino)-piridina (0,001 g, cantidad catalítica) y piridina (0,267 ml, 2,70 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, resultando un aceite.

65

ES 2 281 146 T3

El aceite residual se añadió a una mezcla de reacción que contenía 4-fenoxi-2-propilfenol (0,483 g, 2,12 mmol) y carbonato de cesio (0,749 g, 2,30 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y ácido cítrico 0,45 M. La capa orgánica se filtró y evaporó; resultó un aceite que se cromatografió sobre gel de sílice con tolueno/hexano (1:1), obteniéndose el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,27-7,18 (m, 7H), 6,92-6,75 (m, 5H), 3,93 (s anc, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 2,67 (s anc, 2H), 2,54 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 1,81 (s anc, 4H), 1,56 (m, 2H), 0,90 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

10 Etapa F

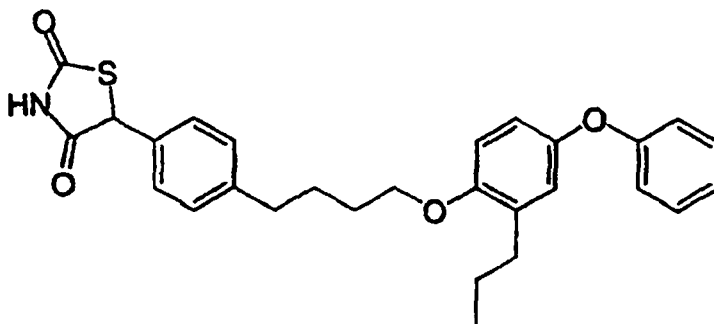
Preparación de 5-[4-(4-(2-propil-4-fenoxifenoxi)butil)fenil]-2,4-tiazolidindiona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, usando 4-(4-(2-propil-4-fenoxi-fenoxi)-butil)fenilacetato de metilo como material de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,24 (s anc, 1H), 7,34-7,22 (m, 6H), 6,92-6 (m, 6H), 5,34 (s, 1H), 3,93 (s anc, 2H), 2,69 (s anc 2H), 2,52 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 1,82 (s anc, 4H), 1,57 (quint, 2H, 7,5 Hz), 0,90 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

20 Ejemplo 29

5-[4-(4-(2-propil-4-(4'-metoxifenoxi)fenoxi)butil)fenil]-2,4-tiazolidindiona



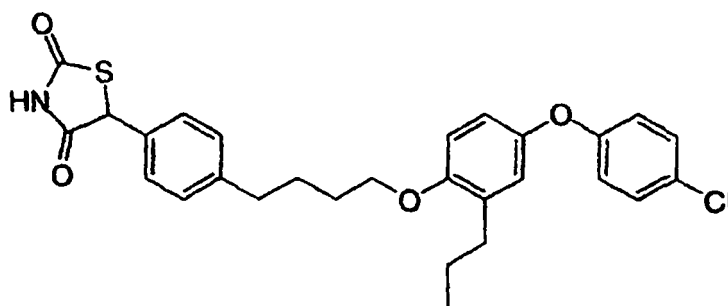
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 28, usando 2-propil-4-(4'-metoxifenoxi)fenol en vez de 2-propil-4-fenoxifenol como material de partida en la Etapa D.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,98 (s anc, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,24 (m, 3H), 6,71-6,90 (m, 6H), 5,34 (s, 1H), 3,91 (s anc, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,69 (s anc 2H), 2,52 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 1,81 (s anc, 4H), 1,57 (m, 2H), 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

CI-MS m/e = 528,3 (M+Na).

Ejemplo 30

5-[4-(4-(2-propil-4-(4'-clorofenoxi)fenoxi)butil)fenil]-2,4-tiazolidindiona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 28, usando 2-propil-4-(4'-clorofenoxi)fenol en vez de 2-propil-4-fenoxifenol como material de partida en la Etapa D.

ES 2 281 146 T3

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,98 (s anc, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,19 (m, 3H), 6,75-6,84 (m, 6H), 5,35 (s, 1H), 3,93 (s anc, 2H), 2,69 (s anc 2H), 2,54 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 1,81 (s anc, 4H), 1,55 (m, 2H), 0,90 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

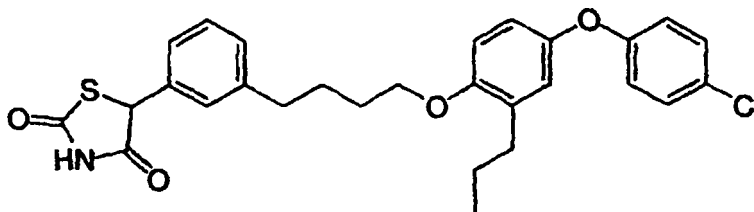
CI-MS m/e = 532,2 (M+Na).

5

Ejemplo 31

5-[3-(4-(2-propil-4-(4'-clorofenoxi)fenoxi)butil)fenil]-2,4-tiazolidindiona

10



15

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 28, usando (3-bromo)fenilacetato de metilo en vez de (4-bromo)fenilacetato de metilo como material de partida en la Etapa B y 2-propil-4-(4'clorofenoxi)fenol en vez de 2-propil-4-fenoxifenol como material de partida en la Etapa D.

20

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,20 (s anc, 1H), 7,32-7,20 (m, 5H), 6,85-6,75 (m, 6H), 5,33 (s, 1H), 3,93 (s anc, 2H), 2,70 (s anc 2H), 2,54 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 1,81 (s anc, 4H), 1,55 (m, 2H), 0,90 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

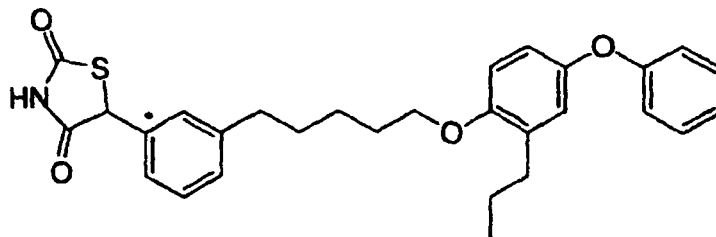
25

CI-MS m/e = 532,2 (M+Na).

Ejemplo 32

5-[3-(5-(2-propil-4-fenoxi-fenoxi)pentil)fenil]-2,4-tiazolidindiona

35



40

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 28, usando 3-bromofenilacetato de metilo en vez de 4-bromofenilacetato de metilo y 4-pentil-1-ol en vez de 3-butil-1-ol como materiales de partida en la Etapa B.

45

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,11 (s anc, 1H), 7,32-7,22 (m, 6H), 7,21-6,7 (m, 6H), 5,33 (s, 1H), 3,91 (t, 2H, 6,3 Hz), 2,65 (t, 2H, 7,6 Hz), 2,52 (t, 2H), 1,83-1,50 (m, 8H), 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

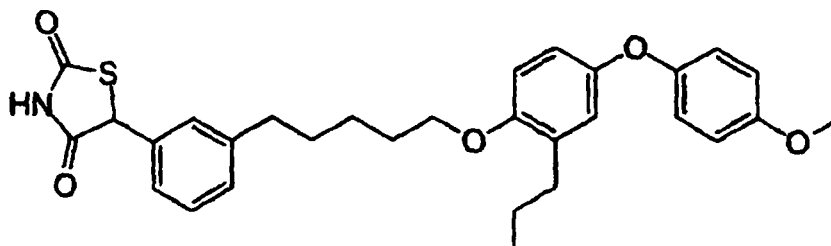
CI-MS m/e = 490,3 (M+1).

50

Ejemplo 33

5-[3-(5-(2-propil-4-(4'-metoxifenoxi)fenoxi)pentil)-2,4-tiazolidindiona

55



60

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 28, usando 3-bromofenilacetato de metilo en vez de 4-bromofenilacetato de metilo y 4-pentil-1-ol en vez de 3-butil-1-ol como materiales de partida en la Etapa B y 2-propil-4-(4'-metoxifenoxi)fenol en vez de 2-propil-4-fenoxifenol como material de partida en la Etapa D.

65

ES 2 281 146 T3

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.19 (s anc, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.21 (m, 3H), 6.9-6.71 (m, 7H), 5.3 (s, 1H), 3.91 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3.76 (s, 3H), 2.64 (t, 2H, 7,6 Hz), 2.51 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 1.81-1.59 (m, 8H), 0.89 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

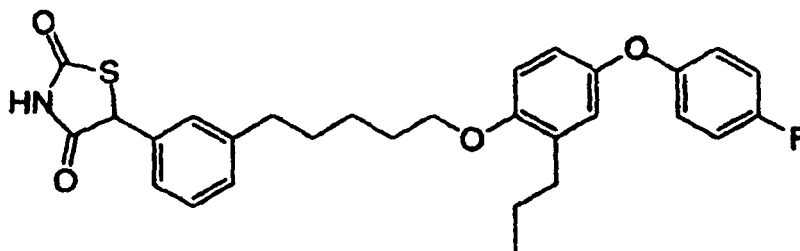
CI-MS m/e = 519,3 (M+).

5

Ejemplo 34

5-[3-(5-(2-propil-4-(4'-fluorofenoxi)fenil)pentil)fenil]-2,4-tiazolidindiona

10



20

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 28, usando 3-bromofenilacetato de metilo en vez de 4-bromofenilacetato de metilo y 4-pentil-1-ol en vez de 3-butil-1-ol como materiales de partida en la Etapa B y 2-propil-4-(4'-fluorofenoxi)fenol en vez de 2-propil-4-fenoxifenol como materiales de partida en la Etapa D.

25

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.33 (s anc, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.21 (m, 3H), 6.9-6.71 (m, 7H), 5.3 (s, 1H), 3.90 (t, 2H, 6,3 Hz), 2.64 (t, 2H, 7,6 Hz), 2.51 (t, 2H, 7,6 Hz), 1.82-1.59 (m, 8H), 0.89 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

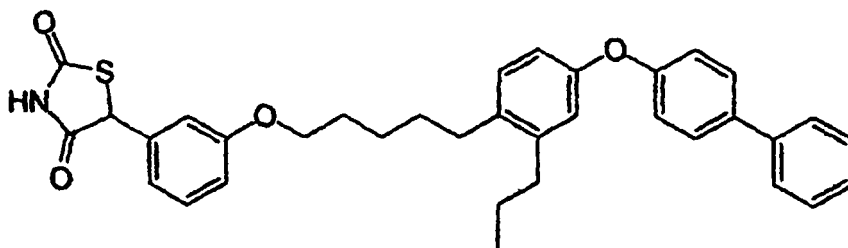
30

CI-MS m/e = 507,2 (M+).

Ejemplo 35

5-[3-(5-(2-propil-4-(4'-fenilfenoxi)fenil)pentoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

35



45

Etapa A

50

Preparación de 5-(2-propil-4-(4'-fenilfenoxi)fenil)pentil-1-ol

Una solución de 4-(4'-fenilfenoxi)-2-propilfenol (1,0 g, 3,30 mmol), anhídrido trifluorometanosulfónico (0,832 ml, 4,95 mmol) y piridina (0,400 ml, 4,95 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) se agitó (0°C-temp. amb.) durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, obteniéndose un aceite.

55

Una solución del aceite residual (1,30 g, 3,03 mmol), 4-pentil-1-ol (0,567 ml, 6,1 mmol), tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) (0,175 g, 0,151 mmol) en piridina (3,0 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro amónico. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato sódico. La capa orgánica se filtró y evaporó; resultó un aceite que se cromatógrafió sobre gel de sílice con tolueno/acetato de etilo (10:1), obteniéndose el compuesto del título.

60

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,55 (m, 5H), 7,41 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 7,32 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 3,82 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 2,68 (t, 2H, 7,6 Hz), 2,55 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 1,86 (t, 2H, J = 6,22 Hz), 1,62 (m, 2H), 0,94 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

65

ES 2 281 146 T3

Etapa B

Preparación de 5-(2-propil-4-(4'-fenilfenoxi)fenil)pentanol

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 28, Etapa C, usando 5-(2-propil-4-(4'-fenilfenoxi)-fenil)pentin-1-ol como material de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,55 (m, 5H), 7,41 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 7,32 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 3,65 (t, 2H, 6,5 Hz), 2,61-2,52 (m, 4H), 1,63-1,44 (m, 8H), 0,95 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

10

Etapa C

Preparación de 3-(5-(2-propil-4-(4'-fenilfenoxi)fenil)pentoxi)fenilacetato de metilo

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa D, usando 5-(4-(4'-fenilfenoxi)-2-propilfenil)-1-pentanol y 3-hidroxifenilacetato de metilo como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,55 (m, 4H), 7,42 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 7,38 (m, 1H), 7,02-7,11 (m, 4H), 6,79-6,86 (m, 5H), 3,95 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 2,60-2,53 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,59-1,52 (m, 6H), 0,95 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

20

Etapa D

Preparación de 5-[3-(5-(2-propil-4-(4'-fenilfenoxi)fenil)pentoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

25

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, usando 3-(5-(2-propil-4-(4'-fenilfenoxi)fenil)pentoxi)fenilacetato de metilo como material de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,55-7,51 (m, 5H), 7,50-7,38 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,10-7,01 (m, 3H), 6,86-6,81 (m, 6H), 5,25 (s, 1H), 3,95 (s anc, 2H), 2,60-2,52 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,60-1,54 (m, 6H), 0,96 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

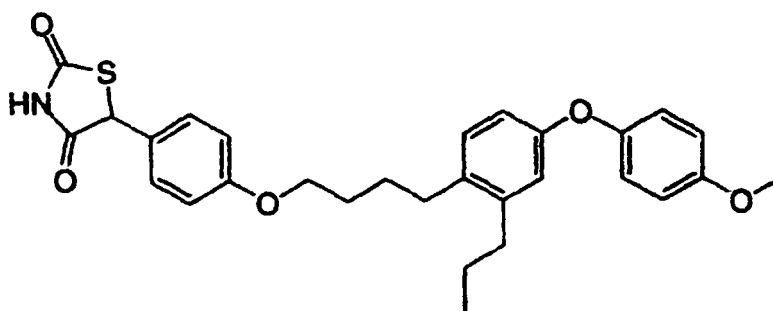
30

CI MS m/e = 583,3 (M+Na).

Ejemplo 36

5-[4-(4-(2-propil-4-(4'-metoxifenoxi)fenil)butoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

40



45

50

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 35, usando 4-(4'-metoxifenoxi)-2-propilfenol en vez de 4-(4'-fenilfenoxi)-2-propilfenol como material de partida en la Etapa A y 3-butin-1-ol en vez de 4-pentin-1-ol como material de partida en la Etapa A (segundo párrafo).

55

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,51 (s anc, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,24-6,74 (m, 9H), 5,32 (s, 1H), 3,96 (t, 2H, 6,3 Hz), 3,78 (s, 3H), 2,61 (t, 2H), 2,51 (t, 2H), 2,02-1,59 (m, 6H), 0,92 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

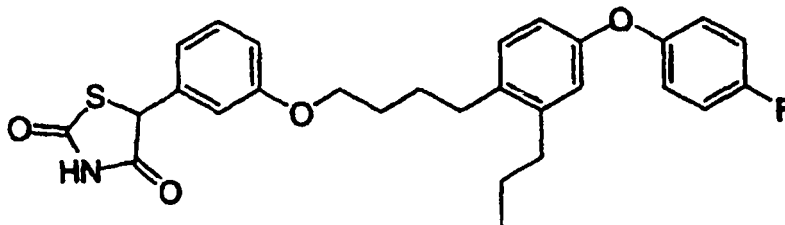
60

CI-MS m/e = 505,6 (M+).

65

Ejemplo 37

5-[3-(4-(2-propil-4-(4'-fluorofenoxi)fenil)butoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona



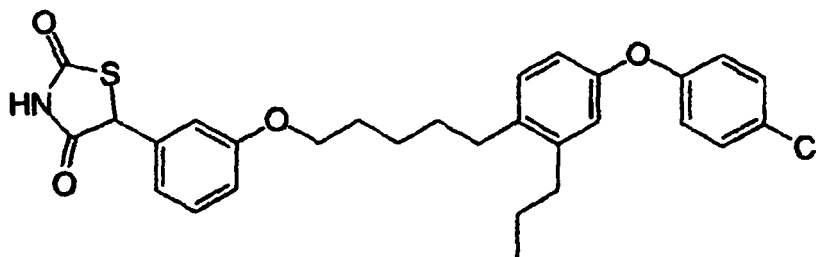
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 35, usando 4-(4'-fluorofenoxi)-2-propilfenol en vez de 4-(4'-fenilfenoxi)-2-propilfenol como material de partida en la Etapa A y 3-butin-1-ol en vez de 4-pentin-1-ol como material de partida en la Etapa A (segundo párrafo).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,51 (s anc, 1H), 7,27 (t, 2H), 7,08-6,72 (m, 9H), 5,30 (s, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,52 (t, 2H), 1,85-1,54 (m, 6H), 0,92 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

CI-MS m/e = 517,2 (M+Na).

Ejemplo 38

5-[3-(5-(2-propil-4-(4'-clorofenoxi)fenil)pentoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona



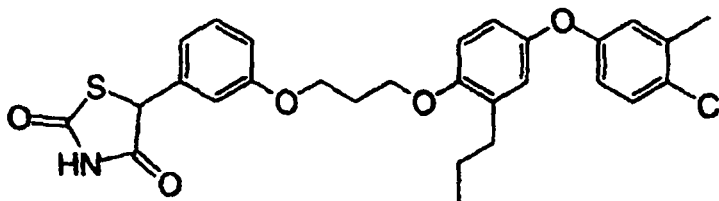
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 35, usando 4-(4'-clorofenoxi)-2-propilfenol en vez de 4-(4'-fenilfenoxi)-2-propilfenol como material de partida en la Etapa A.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,07 (s anc, 1H), 7,31-6,71 (m, 11H), 5,31 (s, 1H), 3,96 (t, 2H), 2,61-2,51 (m, 4H), 1,83 (m, 2H), 1,62-1,51 (m, 6H), 0,94 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

CI-MS m/e = 546,2 (M+Na).

Ejemplo 39

5-[3-(3-(2-propil-4-(3'-metil-4'-clorofenoxi)fenoxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, usando 4-cloro-3-metilfenol en vez de 4-metilfenol como material de partida.

ES 2 281 146 T3

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,04 (s anc, 1H), 7,35-7,20 (m, 4H), 7,02-6,67 (m, 6H), 5,32 (s, 3H), 4,19 (m, 4H), 2,55 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,26 (quint., 2H, J = 6,3 Hz), 1,60 (sex, 2, J = 5,6 Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

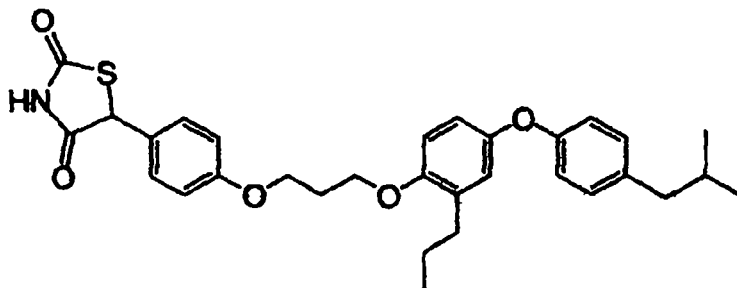
CI-MS m/e = 544 (M+NH₄).

5

Ejemplo 40

5-[4-(3-(2-propil-4-(4'-isobutilfenoxi)fenoxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

10



15

20

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, usando 4-isobutilfenol en vez de 4-metilfenol como material de partida en la Etapa A.

25

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,89 (s anc, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,04-6,78 (m, 7H), 5,35 (s, 1H), 4,2 (t, 2H), 4,16 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,54 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,41 (d, 2H), 2,25 (t, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,57 (m, 4H), 1,23 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 0,90 (m, 9H).

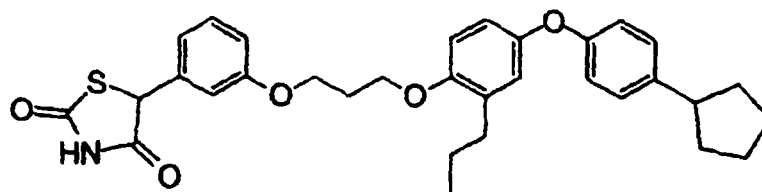
30

CI-MS m/e = 533,35 (M+).

Ejemplo 41

5-[3-(3-(2-propil-4-(4'-ciclopentilfenoxi)fenoxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

40



45

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, usando 4-ciclopentilfenol en vez de 4-metilfenol como material de partida en la Etapa A.

50

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,79 (s anc, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,16-6,81 (s, 1H), 4,21 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 4,16 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,95 (cuart, 1H), 2,56 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,30 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,07 (m anc, 2H), 1,80-1,54 (m, 8H), 0,90 (m, 3H, 7,3 Hz).

55

CI-MS m/e = 545,38 (M+).

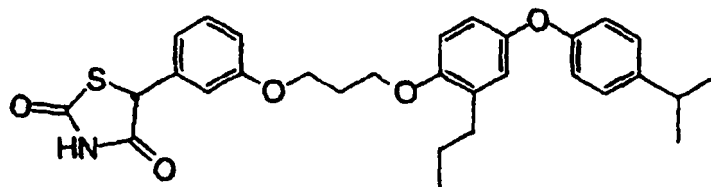
60

65

ES 2 281 146 T3

Ejemplo 42

5-[3-(3-(2-propil-4-(4'-isopropilfenoxi)fenoxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona



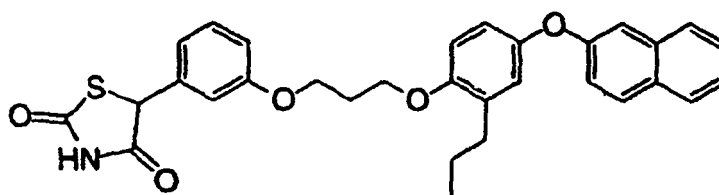
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, usando 4-isopropilfenol en vez de 4-metilfenol como material de partida en la Etapa A.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,23 (s anc, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,90-6,80 (m, 5H), 5,34 (s, 1H), 4,21 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 4,15 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 2,98 (cuart, 1H), 2,57 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 2,30 (t, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,26 (m, 6H), 0,96 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

CI-MS m/e = 521,2 (M+H).

Ejemplo 43

5-[3-(3-(2-propil-4-(naftiloxi)fenoxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona



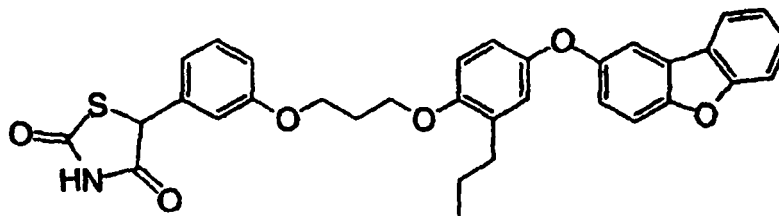
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, usando 2-naftol en vez de 4-metilfenol como material de partida en la Etapa A.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (s, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,38-7,20 (m, 2H), 6,92-6,78 (m, 3H), 5,35 (s, 1H), 4,29 (m, 4H), 2,59 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,35 (t, 2H), 1,69 (cuart, 4H), 0,99 (t, 3H).

CI-MS m/e = 528,3 (M+H).

Ejemplo 44

5-[3-(3-(2-propil-4-(dibenzofuran-2-iloxi)fenoxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, usando 2-hidroxi-dibenzofurano en vez de 4-metilfenol como material de partida en la Etapa A.

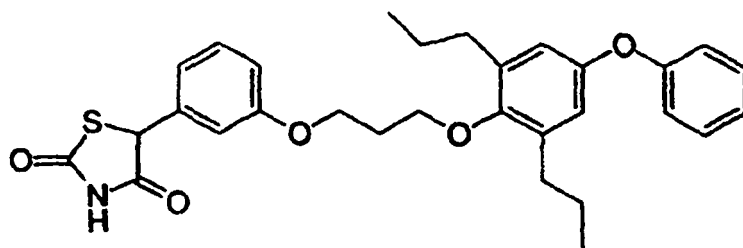
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,99 (s anc, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,66-7,46 (m, 4H), 7,38-7,22 (m, 2H), 6,92-6,78 (m, 3H), 5,35 (s, 1H), 4,22 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 2,59 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,35 (t, 2H), 1,69 (cuart, 4H), 0,99 (t, 3H).

CI-MS m/e = 567,3 (M+NH₄)

ES 2 281 146 T3

Ejemplo 45

5-[3-(3-(2,6-bispropil-4-fenoxipropoxi)fenil)-2,4-tiazolidindiona



Etapa A

Preparación de 2,6-bispropil-4-fenoxifenol

A una solución de 4-fenoxi-2-propilfenol (solicitud de PCT WO 97/28115) en DMF se añadió carbonato potásico y bromuro de alilo. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 5 h y, después de enfriarla, se neutralizó con HCl 1N y se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró, resultando un aceite que se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo al 15%:hexanos), obteniéndose el 2-propil-4-fenoxifenil alil éter.

El 2-propil-4-fenoxifenil alil éter puro se usó para preparar el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, etapa A, párrafos 4 y 5.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31-6,69 (ar, 7H), 4,49 (s, 1H), 2,54 (t, 4H, J = 7,47 Hz), 1,59 (m, 4H), 0,96 (t, 6H, J = 7,33 Hz).

Etapa B

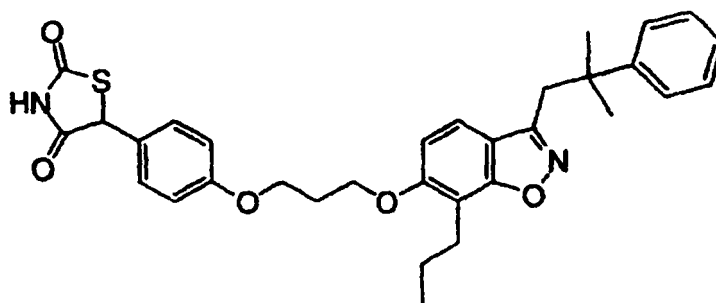
Preparación de 5-[3-(3-(2,6-bispropil-4-fenoxipropoxi)fenil)-2,4-tiazolidindiona

Usando 3-(3-bromopropoxi)mandelato de metilo y 2,6-bispropil-4-fenoxi-fenol (como se preparó en la Etapa A) como materiales de partida se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 22, Etapas B a D.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,36-6,69 (ar, 11H), 5,35 (s, 1H), 4,26 (t, 2H, J = 6,04 Hz), 3,94 (t, 2H, J = 5,98 Hz), 2,52 (m, 4H), 2,27 (quint, 2H, J = 6,05 Hz), 1,54 (m, 4H), 0,86 (t, 6H, J = 7,36 Hz).

Ejemplo 46

5-[4-(3-(7-propil-3-neofil-6-benzo[4,5]isoxazoliloxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona



Etapa A

Preparación de 4-(3-(7-propil-3-neofil-6-benzo[4,5]isoxazoliloxi)-propoxi)fenilacetato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa B, usando 7-propil-3-neofil-6-hidroxi-benzo[4,5]isoxazol (solicitud de PCT WO 97/28137) como material de partida.

ES 2 281 146 T3

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,38 (d, 2H, J = 7,32 Hz), 7,30-7,16 (ar, 9H), 6,85 (d, 2H, J = 8,67 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 8,75 Hz), 6,50 (d, 1H, J = 8,71 Hz), 4,15 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,18 (s, 2H), 2,81 (t, 2H, J = 7,38 Hz), 2,25 (quint, 2H, J = 6,06 Hz), 1,63 (sext, 2H, J = 7,53 Hz), 1,44 (s, 6H), 0,91 (t, 3H, J = 7,36 Hz).

5 Etapa B

Preparación de 5-[4-(3-(7-propil-3-neofil-6-benzo[4,5]isoxazoliloxi)-propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

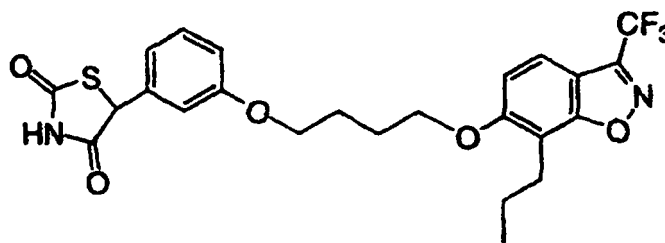
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, usando 4-(3-(7-propil-3-neofil-6-benzo[4,5]isoxazoliloxi)-propoxi)fenilacetato de metilo como material de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (s anc, 1H), 7,38-7,16 (ar, 9H), 6,9 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,66 (d, 1H, J = 8,79 Hz), 6,49 (d, 1H, J = 8,78 Hz), 5,32 (s, 1H), 4,15 (m, 4H), 3,17 (s, 2H), 2,79 (t, 2H, J = 7,61 Hz), 2,26 (quint, 2H, J = 6,14 Hz), 1,60 (sext, 2H, J = 6,14 Hz), 1,43 (s, 6H), 0,91 (t, 3H, J = 7,45 Hz).

15 Ejemplo 47

5-[3-(4-(7-propil-3-trifluorometil-6-benzo[4,5]isoxazoliloxi)butoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

20



30

Etapa A

35 *Preparación de 3-(4-(7-propil-3-trifluorometil-6-benzo[4,5]isoxazolil-oxi)butoxi)mandelato de etilo*

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, Etapa C, usando 7-propil-3-trifluorometil-6-hidroxi-benzo[4,5]isoxazol (solicitud de PCT WO 97/28137) y 3-(4-bromo-butoxi)mandelato de metilo como materiales de partida.

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,5 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,27-6,83 (ar, 5H), 4,28-4,24 (m, 2H), 4,17-4,031 (m, 4H), 2,89 (t, 2H, J = 7,41 Hz), 1,22 (t, 3H, J = 7,16 Hz), 0,94 (t, 3H, J = 7,41 Hz).

Etapa B

45 *Preparación de α-cloro-3-(4-(7-propil-3-trifluorometil-6-benzo-[4,5]isoxazoliloxi)butoxi)fenilacetato de etilo*

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, Etapa D, usando 3-(4-(7-propil-3-trifluorometil-6-benzo[4,5]-isoxazoliloxi)butoxi)mandelato de etilo como material de partida.

50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,5 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,27-6,83 (ar, 5H), 5,28 (s, 1H), 4,28-4,24 (m, 2H), 4,17-4,031 (m, 4H), 2,89 (t, 2H, J = 7,41 Hz), 1,22 (t, 3H, J = 7,16 Hz), 0,94 (t, 3H, J = 7,41 Hz).

Etapa C

55 *Preparación de 5-[3-(4-(7-propil-3-trifluorometil-6-benzo[4,5]-isoxazoliloxi)butoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona*

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, Etapa E, usando α-cloro-3-(4-(7-propil-3-trifluoro-metil-6-benzo-[4,5]isoxazoliloxi)butoxi)fenilacetato de etilo como material de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,18 (s anc, 1H), 7,5 (d, 1H, J = 8,14 Hz), 7,32-6,88 (ar, 5H), 5,31 (s, 1H), 4,16 (t, 2H, 5,78), 4,04 (t, 2H, 4,28), 2,89 (t, 2H, J = 7,41 Hz), 2,03 (m, 4H), 1,67 (sext, 2H, 7,45), 0,95 (t, 3H, J = 7,36 Hz).

65

ES 2 281 146 T3

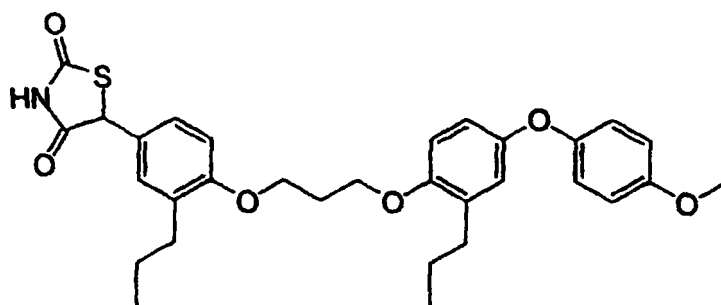
Ejemplo 48

5-[4-(3-(2-propil-4-(4'-metoxifenoxi)fenoxi)propoxi)-3-propilfenil]-2,4-tiazolidindiona

5

10

15



20

Etapa A

Preparación de 4-(3-bromopropoxi)-3-propilfenil éter

25

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 11, Etapa A, usando 2-propil-4-(4'-metoxifenoxi)fenol (preparado en el Ejemplo 23, Etapa A, usando 4-metoxifenol) como material de partida.

Etapa B

30

Preparación de 4-(3-(2-propil-4-(4'-metoxifenoxi)fenoxi)propoxi)-3-propilfenilacetato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 11, Etapa B, usando 4-hidroxi-3-propilfenilacetato de metilo y 4-(3-bromopropoxi)-3-propilfenil éter (preparado en la Etapa A) como materiales de partida.

35

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,09-6,74 (ar, 10H), 4,19-4,14 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 2,60-2,54 (quint, 4H, J = 7,6 Hz), 2,29 (quint, 2H, J = 6 Hz), 1,59 (quint, 4H, J = 7,7), 0,93 (cuart, 6H, J = 6,7 Hz).

Etapa C

40

Preparación de 5-[4-(3-(2-propil-4-(4'-metoxifenoxi)fenoxi)propoxi)-3-propilfenil]-2,4-tiazolidindiona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, usando 4-(3-(2-propil-4-(4'-metoxi-fenoxi)fenoxi)propoxi)-3-propilfenilacetato de metilo como material de partida.

45

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,89 (s anc, 1H), 7,29-6,74 (ar, 10H), 5,34 (s, 1H), 4,20 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 4,15 (t, 2H, 5,8 Hz), 3,81 (s, 3H), 2,61-2,53 (m, 4H), 2,3 (quint, 2, J = 6,1 Hz), 1,57 (m, 4H), 0,92 (m, 4H).

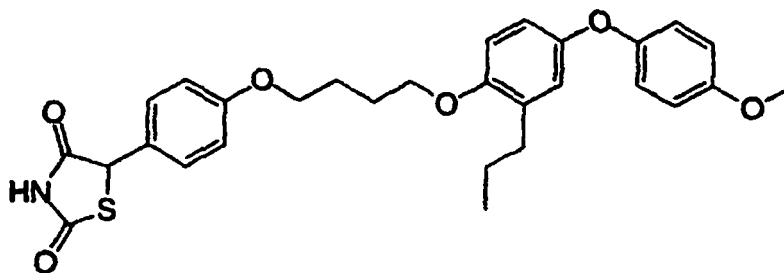
Ejemplo 49

50

5-[4-(4-(2-propil-4-(4'-metoxifenoxi)fenoxi)butoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

55

60



65

ES 2 281 146 T3

Etapa A

Preparación de 4-(4-(2-propil-4-(4'-metoxifenoxi)fenoxi)butoxi)-mandelato de etilo

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, Etapa C, usando 4-(4-bromobutoxi)mandelato de etilo y 2-propil-4-(4'-metoxifenoxi)fenol (preparado como en el Ejemplo 23 Etapa A, usando 4-metoxifenol) como materiales de partida.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31-7,29 (m, 2H), 7,02-6,76 (m, 9H), 5,09-5,07 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 4,27-4,04 (m, 2H), 4,02-3,96 (m, 4H), 3,36 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 2,53 (t, 2H, J = 7,41 Hz), 0,90 (t, 3H, J = 7,32 Hz).

Etapa B

Preparación de α-cloro-4-(4-(2-propil-4-(4'-metoxi-fenoxifenoxibutoxi)-fenilacetato de etilo

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, Etapa D, usando 4-(4-(2-propil-4-(4'-metoxi-fenoxifenoxi)fenoxi)butoxi)mandelato de etilo (preparado en la Etapa A) como material de partida.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,40-7,38 (d, 2H, J = 8,78 Hz), 6,91-6,72 (ar, 9H), 5,28 (s, 1H), 4,23-4,17 (m, 2H), 4,04-3,96 (m, 4H), 2,53 (t, 2H, J = 7,61 Hz), 0,90 (t, 3H, J = 7,36 Hz).

Etapa C

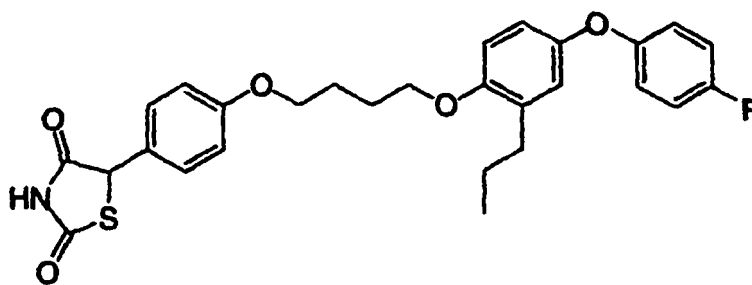
Preparación de 5-[4-(4-(2-propil-4-(4'-metoxifenoxi)fenoxi)butoxi)-fenil]-2,4-tiazolidindiona

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, Etapa E, usando α-cloro-4-(4-(2-propil-4-(4'-metoxi)-fenoxi)fenoxi)butoxi)fenilacetato de etilo (preparado en la Etapa B) como material de partida.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,18 (s anc, 1H), 7,40-7,38 (d, 2H, J = 8,78 Hz), 6,91-6,72 (ar, 9H), 4,08-3,95 (m, 4H), 2,53 (t, 2H, J = 7,61 Hz), 1,95 (m, 4H), 1,56 (sext, 2H, 7,5), 0,90 (t, 3H, J = 7,36 Hz).

Ejemplo 50

5-[4-(4-(2-propil-4-(4'-fluorofenoxi)fenoxi)butoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona



Etapa A

Preparación de 4-(4-(2-propil-4-(4'-fluorofenoxi)fenoxibutoxi)-mandelato de etilo

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, Etapa C, usando 2-propil-4-(4'-fluorofenoxi)fenol (preparado como en el Ejemplo 26 usando 4-fluorofenol) y 4-(4-bromobutoxi)mandelato de etilo como materiales de partida.

60 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31 (d, 2H), 6,98-6,75 (ar, 9H), 5,10 (d, 1H, J = 5,78 Hz), 4,25-4,11 (m, 2H), 4,09-3,97 (m, 4H), 3,36 (d, 1H, J = 5,77 Hz), 2,54 (t, 2H, J = 7,57 Hz), 0,90 (t, 3H, J = 7,37 Hz).

Etapa B

Preparación de α-cloro-4-[4-(2-propil-4-(4'-fluorofenoxi)-fenoxi)butoxi)-fenilacetato de etilo

65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, Etapa D, usando 4-(4-(2-propil-4-(4'-fluorofenoxi)-fenoxi)butoxi)-mandelato de etilo (preparado en la Etapa A) como material de partida.

ES 2 281 146 T3

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,4 (d, 2H), 6,98-6,75 (ar, 9H), 5,28 (d, 1H), 4,25-4,15 (m, 2H), 4,05-3,97 (m, 4H), 2,54 (t, 2H, J = 7,33 Hz), 0,90 (t, 3H, J = 7,33 Hz).

Etapa C

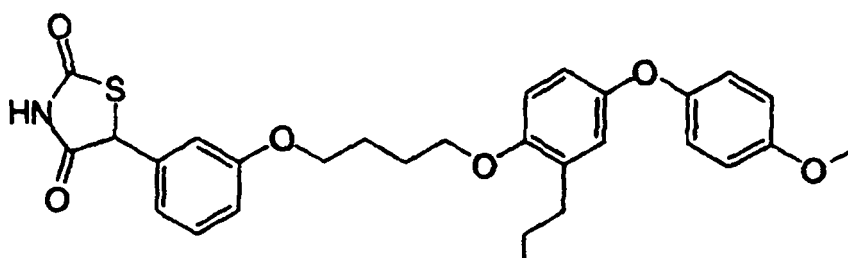
Preparación de 5-[4-(4-(2-propil-4-(4'-fluorofenoxi)fenoxi)butoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, Etapa E, usando α-cloro-4-[4-(2-propil-4-(4'-fluorofenoxi)-fenoxibutoxi)-fenilacetato de etilo como material de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,08 (s anc, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,30 s, 1H), 6,98-6,74 (ar, 9H), 5,33 (s, 1H), 4,04 (t, 2H, J = 5,82 Hz), 3,98 (t, 2H, J = 7,68 Hz), 2,54 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,28 (q, 2H, J = 6,4 Hz), 1,55 (sext, 2H, J = 7,4 Hz), 0,90 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 51

5-[3-(4-(2-propil-4-(4'-metoxifenoxi)fenoxi)butoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona



Etapa A

Preparación de 4-(4-bromobutoxi)-3-propil(4'-metoxifenil)fenil éter

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, Etapa A, usando 2-propil-4-(4'-metoxifenoxi)fenol (preparado en el Ejemplo 23, Etapa A, usando 4-metoxifenol) como material de partida.

Etapa B

Preparación de 3-(4-(2-propil-4-(4'-metoxifenoxi))fenoxi)butoxi-fenilacetato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, Etapa A, usando 3-hidroxifenilacetato de metilo y 4-(4-bromobutoxi)-3-propil(4'-metoxifenil)fenil éter como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,24-7,19 (m, 2H), 6,19-6,73 (ar, 9H), 4,02-3,96 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 2,54 (t, 2H, J = 7,41 Hz), 0,90 (t, 3H, J = 7,33 Hz).

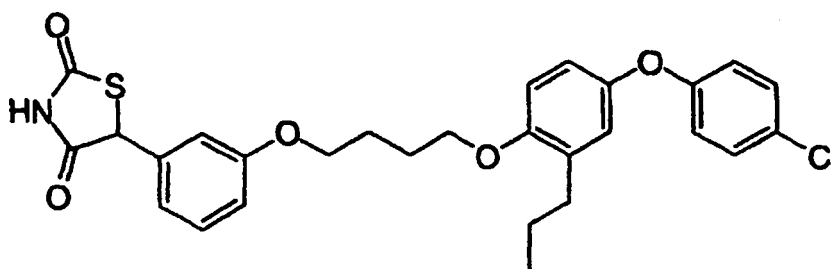
Etapa C

Preparación de 5-[3-(4-(2-propil-4-(4'-metoxifenoxi)fenoxi)butoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C usando 3-(4-(2-propil-4-(4'-metoxifenoxi))fenoxi)butoxi-fenilacetato de metilo como material de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,14 (s anc, 1H), 7,3 (m, 1H), 6,98-6,69 (m, 10H), 5,31 (s, 1H), 4,00 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 2,53 (t, 2H, J = 7,52 Hz), 2,03 (m, 4H), 1,5(m, 2H), 0,90 (t, 3H, J = 7,32 Hz).

Ejemplo 52

5-[3-(4-(2-propil-4-(4'-clorofenoxi)fenoxi)butoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

Etapa A

Preparación de 4-(4-bromobutoxi)-3-propilfenil 4-clorofenil éter

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, Etapa A, usando 2-propil-4-(4'-clorofenoxi)-fenol (preparado como en el Ejemplo 23, Etapa A. usando 4-clorofenol) como material de partida.

Etapa B

Preparación de 3-(4-(2-propil-4-(4'-clorofenoxi)fenoxi)butoxi)-fenilacetato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, Etapa B, usando 4-(4-bromobutoxi)-3-propilfenil 4-clorofenil éter y 3-hidroxifenilacetato de metilo como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,23-7,19 (m, 2H), 6,86-6,78 (ar, 9H), 4,04 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 2,55 (t, 2H, J = 7,33 Hz), 0,90 (t, 3H, J = 7,36 Hz).

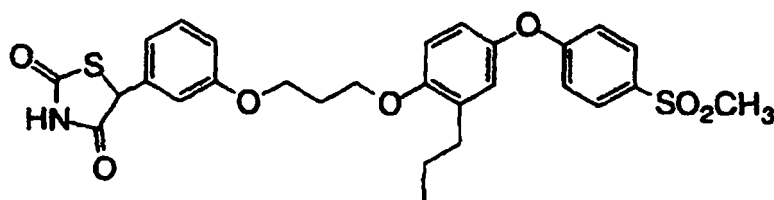
Etapa C

Preparación de 5-[3-(4-(2-propil-4-(4'-clorofenoxi)fenoxi)butoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, usando 3-(4-(2-propil-4-(4'-clorofenoxi)fenoxi)butoxi)-fenilacetato de metilo como material de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,22 (s anc, 1H), 7,32-7,20 (m, 2H), 6,99-6,77 (m, 9H), 4,00 (m, 4H), 2,54 (t, 2H, J = 7,32 Hz), 2,00 (m, 4H), 0,90 (t, 3H, J = 7,33 Hz).

Ejemplo 53

5-[3-(3-(2-propil-4-(4'-metilsulfonilfenoxi)fenoxipropoxi)fenil)-2,4-tiazolidindiona

Etapa A

Preparación de 3-(2-propil-4-(4'-metilsulfonilfenoxi)fenoxipropoxi)-mandelato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, Etapa G, usando 3-(3-bromopropoxi)mandelato de metilo como material de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,81 (m, 2H), 7,00-6,84 (ar, 9H), 5,13 (d, 1H, J = 5,58 Hz), 4,19-4,13 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,41 (s, 2H, J = 5,62 Hz), 3,02 (s, 3H), 2,56 (t, 3H, J = 7,52 Hz), 0,90 (t, 3H, J = 7,33 Hz).

ES 2 281 146 T3

Etapa B

Preparación de α -cloro-3-(3-(2-propil-4-(4'-metilsulfonilfenoxi)-fenoxi)propoxi)fenilacetato de metilo

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, Etapa D, usando 3-(2-propil-4-(4'-metilsulfonilfenoxi)-fenoxi)propoxi-mandelato de metilo como material de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,86 (m, 2H), 7,27-6,85 (ar, 9H), 5,30 (s, 1H), 4,20-4,13 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,56 (t, 2H, 7,49), 0,90 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

10

Etapa C

Preparación de 5-[3-(3-(2-propil-4-(4'-metilsulfonilfenoxi)fenoxi-propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, Etapa E, usando α -cloro-3-(3-(2-propil-4-(4'-metilsulfonilfenoxi)-fenoxi)propoxi)fenilacetato de metilo como material de partida.

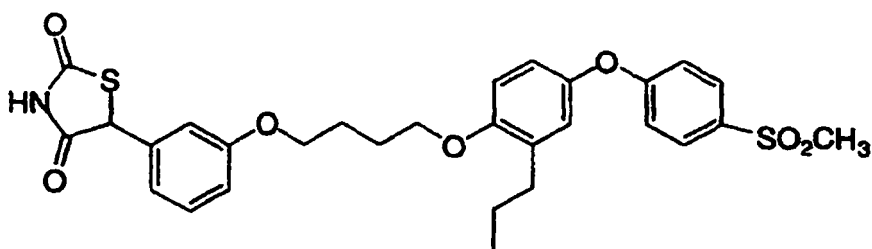
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,20 (s anc, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,30-6,83 (ar, 9H), 5,35 (s, 1H), 4,16 (t, 2H, J = 6,71 Hz), 4,06 (t, 2H, J = 6,43 Hz), 3,02 (s, 3H), 2,56 (t, 2H, 6,8 Hz), 2,28 (quint, 2H, J = 6,02 Hz), 1,55 (m 2H), 0,90 (t, 3H, J = 7,32 Hz).

20

Ejemplo 54

5-[3-(4-(2-propil-4-(4'-metilsulfonilfenoxi)fenoxi)butoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

25



35

Etapa A

Preparación de 3-(4-(2-propil-4-(4'-metilsulfonilfenoxi)fenoxi)butoxi)-mandelato de metilo

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, Etapa C, usando 3-(4-bromobutoxi)mandelato de metilo como material de partida.

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,82 (m, 2H), 7,26-6,83 (ar, 9H), 5,13 (d, 1H, J = 5,58 Hz), 4,07-4,02 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,41 (d, 1H, J = 5,62 Hz), 3,02 (s, 3H), 2,57 (t, 3H, J = 7,24 Hz), 2,0 (m, 4H), 0,90 (t, 3H, J = 7,33 Hz).

Etapa B

50 Preparación de α -cloro-3-(3-(2-propil-4-(4'-metilsulfonilfenoxi)-fenoxi)butoxi)fenilacetato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, Etapa D, usando 3-(4-(2-propil-4-(4'-metilsulfonilfenoxi)-fenoxi)butoxi)-mandelato de metilo como material de partida.

55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,86 (m, 2H), 7,27-6,85 (ar, 9H), 5,30 (s, 1H), 4,07-4,02 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,57 (t, 2H, J = 7,24 Hz), 0,90 (t, 3H, J = 7,32 Hz).

Etapa C

60 Preparación de 5-[3-(4-(2-propil-4-(4'-metilsulfonilfenoxi)fenoxi)-butoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

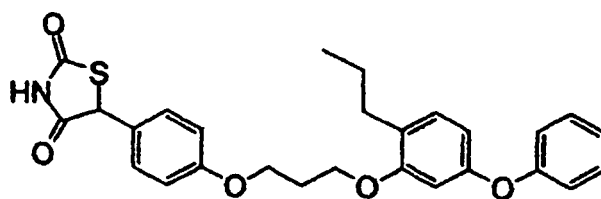
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, Etapa E, usando α -cloro-3-(3-(2-propil-4-(4'-metilsulfonilfenoxi)-fenoxi)butoxi)fenilacetato de metilo como material de partida.

65 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,20 (s anc, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,30-6,83 (ar, 9H), 5,35 (s, 1H), 4,16 (t, 2H, J = 6,71 Hz), 4,06 (t, 2H, J = 6,43 Hz), 3,02 (s, 3H), 2,56 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 2,28 (quint, 2H, J = 6,02 Hz), 2,0 (m, 4H), 0,90 (t, 3H, J = 7,32 Hz).

ES 2 281 146 T3

Ejemplo 55

5-[3-(4-(2-propil-5-fenoxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona



Etapa A

Preparación de 5-propil-5-fenoxifenol

Una solución de 1-fenoxi-(3-propenilo)benzeno (29,0 g) en orto-diclorobenceno (200 ml) se mantuvo a reflujo durante 24 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se cromatógrafió para obtener dos intermedios marcados 1. (3,33 g) y 2 (2,81 g). El compuesto 1 se hidrógeno sobre catalizador de Pd/C (0,8 g) en metanol. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se eliminaron todos los volátiles para obtener el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,16-7,01 (m, 6H), 6,54 (dd, 1H, J = 8,2 Hz y J = 2,3 Hz), 6,45 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 4,72 (s, 1), 2,56 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 1,64 (m, 2H), 0,98 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

Etapa B

Preparación de 3-(3-(2-propil-5-fenoxifenoxi)propoxi)fenilacetato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa B, usando 2-propil-5-fenoxifenol como material de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31-6,82 (m, 10H), 6,55 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 6,52 (dd, 1H, J = 8,2 Hz y J = 2,3 Hz), 4,13 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 4,05 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,66 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,52 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,23 (quint, 2H, J = 6,2 Hz), 1,54 (sext, 2H, J = 7,4 Hz), 0,9 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Etapa C

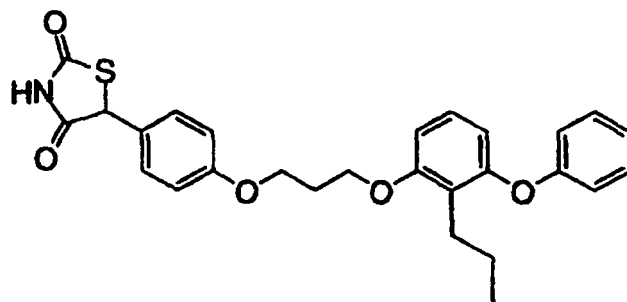
Preparación de 5-[3-(4-(2-propil-5-fenoxifenoxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, usando 3-(3-(2-propil-5-fenoxifenoxi)propoxi)fenilacetato de metilo (preparado como en la Etapa B) como material de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (s anc, 1H), 7,31-6,87 (m, 10H), 6,55 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 6,52 (dd, 1H, J = 8,2 Hz y J = 2,3 Hz), 5,32 (s, 1H), 4,13 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 4,05 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,52 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,23 (quint, 2H, J = 6,2 Hz), 1,54 (sext, 2H, J = 7,4 Hz), 0,9 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 56

5-[4-(3-(2-propil-3-(fenoxifenoxi)propoxi)fenil)-2,4-tiazolidindiona



ES 2 281 146 T3

Etapa A

Preparación de 2-propil-3-fenoxifenol

5 El intermedio 2 (2,81 g) obtenido como se ha descrito en el Ejemplo 55, Etapa A, se hidrógeno sobre catalizador de Pd/C (0,61 g) en metanol. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se eliminaron todos los volátiles, obteniéndose así el compuesto del título.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,34-6,95 (m, 6H), 6,6 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,48 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 2,65 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 1,64 (m, 2H), 0,97 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

Etapa B

Preparación de 3-(3-(2-propil-3-(fenoxifenoxi)propoxi)acetato de metilo

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa B, usando 2-propil-3-fenoxifenol como material de partida.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,29-6,85 (m, 10H), 6,65 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,49 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,17-4,13 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,6 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,27 (quint, 2H, J = 6,1 Hz), 1,5 (sext, 2H, J = 7,6 Hz), 0,87 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Etapa C

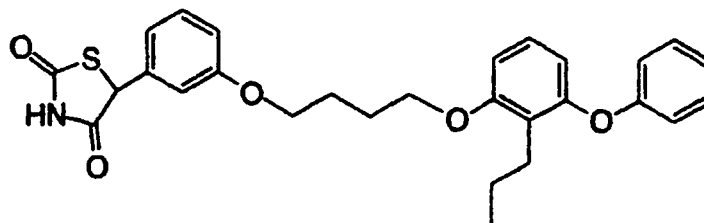
Preparación de 5-[4-(3-(2-propil-3-(fenoxifenoxi)propoxi)fenil)-2,4-tiazolidindiona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, usando 3-(3-(2-propil-3-(fenoxifenoxi)propoxi)acetato de metilo (preparado en la Etapa B) como material de partida.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (s anc, 1H), 7,32-6,88 (m, 10H), 6,64 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 6,49 (d, 1H, J = 7,3), 5,32 (s, 1H), 4,2-4,13 (m, 4H), 2,6 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,28 (quint, 2H, J = 6,0 Hz), 1,49 (sext, 2H, J = 7,5 Hz), 0,86 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 57

35 5-[3-(4-(2-propil-3-(fenoxifenoxi)butoxi)fenil)-2,4-tiazolidindiona

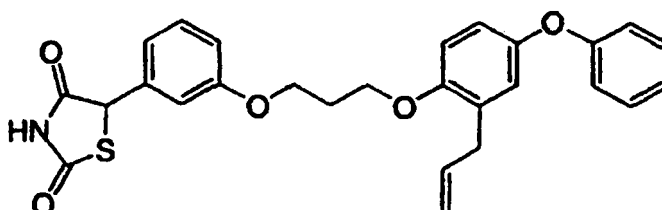


50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, (Etapa B-E), usando 3-(4-bromobutoxi)mandelato de etilo y 2-propil-3-fenoxifenol. (Ejemplo 56, Etapa A).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,96 (s anc, 1H), 7,36-6,93 (m, 10H), 6,8 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,53 (d, 1H, J = 8,3), 5,35 (s, 1H), 4,08 (m, 4H), 2,66 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,03 (m, 4H), 1,56 (m, 2H), 0,92 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

55 Ejemplo 58

60 5-[3-(3-(2-propenil-4-(fenoxifenoxi)propoxi)fenil)-2,4-tiazolidindiona



ES 2 281 146 T3

Etapa A

Preparación de 2-(2-propenil)-4-fenoxifenol

5 Una solución de 1-fenoxi-(4-propeniloxi)benzeno (11,0 g) en orto-diclorobenceno (150 ml) se mantuvo a reflujo durante 24 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se cromatógrafió sobre gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título (10,3 g).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,4-6,76 (m, 6H), 6,06-5,96 (m, 1H), 5,21-5,15 ddt, 2H), 4,86 (s, 1H), 3,4 (d, 2H, J = 1,4 Hz).

Etapa B

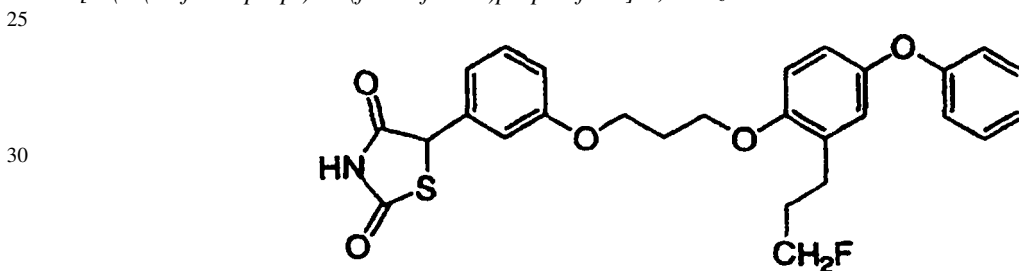
Preparación de 5-[3-(3-(2-propenil-4-(fenoxifenoxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, (Etapas B-E), usando 3-(3-bromopropoxi)mandelato de etilo y 2-(2-propenil)-4-fenoxifenol.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,25 (s anc, 1H), 7,35-6,83 (m, 12H), 5,97-5,88 (m, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,05-5,0 (m, 4H), 4,17 (dt, 4H), 2,28 (m, 2H).

Ejemplo 59

5-[3-(3-(1'-fluoropropil)-4-(fenoxifenoxi)propoxifenil]-2,4-tiazolidindiona



Etapa A

Preparación de 2-(1'-fluoropropil)-4-fenoxifenol

40 A una solución de 2-(2-propenil)-4-fenoxifenol (5,0 g, Ejemplo 58, Etapa A) en tetrahidrofurano (THF, 40 ml) a 0°C se añadió una solución de sulfuro de borano-metilo en THF (1,25M equiv). La solución se agitó durante 3 horas, dejando que se calentara a temperatura ambiente. Se añadió luego etanol absoluto (10 ml) y seguidamente se añadió hidróxido sódico (2,27 g) en agua (10 ml). Se enfrió luego la solución a 0°C y se añadieron cuidadosamente 4,5 ml de peróxido de hidrógeno al 30%. La mezcla de reacción se repartió entre agua y éter. Los extractos etéreos se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. La concentración a presión reducida seguida de cromatografía sobre gel de sílice dio el intermedio deseado.

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,33-6,9 (m, 8H), 4,12 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,68 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 2,77 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 1,89 (sext, 2H, J = 5,9 Hz).

50 Este intermedio (2,2 g), se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml) y se trató con trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) (4,76 g) a 0°C. La solución se agitó durante 4 horas, se apagó añadiendo solución acuosa de NaHCO₃, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄), se concentró y se cromatógrafió sobre gel de sílice, obteniéndose 2-(1'-fluoropropil)-4-fenoxifenol.

55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,33-6,75 (m, 8H), 4,69 (s, 1H), 4,45 (dt, 2H, J = 47,3 Hz y 5,9 Hz), 2,74 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,05 (m, 2H).

Etapa B

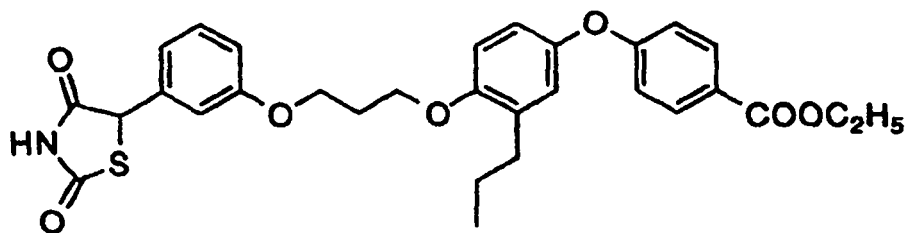
Preparación de 5-[3-(3-(1'-fluoropropil)-4-(fenoxifenoxi)propoxifenil]-2,4-tiazolidindiona

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, (Etapas B-E), usando 3-(3-bromopropoxi)mandelato de etilo y 2-(1'-fluoropropil)-4-fenoxifenol:

65 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,94 (s anc, 12H), 7,4-6,8 (m, 12H), 5,35 (s, 1H), 4,44 (dt, 2H, J = 47,3 Hz y 5,9 Hz), 4,22 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 4,17 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 2,73 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,3 (m, 2H), 1,95 (m, 2H).

Ejemplo 60

5-[3-(3-(2-propil)-4-(4'-etoxicarbonilfenoxi)fenoxi)fenoxipropoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona



Etapa A

Preparación de 2-propil-4-(4'-etoxicarbonil)fenoxifenol

Una solución de 4-aliloxifenol (10,0 g), benzoato de 4-fluoroetilo (12,33 g) e hidruro sódico (2,93 g, dispersión al 60% en aceite mineral) en dimetilsulfóxido (50 ml) se agitó a 150°C durante 24 h. Se enfrió la solución y se destruyó cuidadosamente el exceso usando agua. La mezcla de reacción se sometió a extracción con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico. La capa orgánica se filtró y evaporó, resultando un aceite que se cromatografió sobre gel de sílice, obteniéndose 4-(4'-etoxicarbonilfenoxi)fenil alil éter.

Una solución de 4-(4'-etoxicarbonilfenoxi)fenil alil éter (3,9 g) en 1,2-diclorobenceno (50 ml) se calentó a reflujo durante 30 h. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla se cromatografió sobre gel de sílice, resultando el intermedio (3,46 g) que se hidrógeno sobre Pd/C (0,3 g) en etanol (130 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se concentró en vacío, obteniéndose 2-propil-4-(4'-etoxicarbonilfenoxi)fenol.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,99 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,93 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,87 (s, 1H), 6,8 (dd, 2H), 4,36 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 2,59 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 1,68-1,60-1,60 (m, 2H), 0,98 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Etapa B

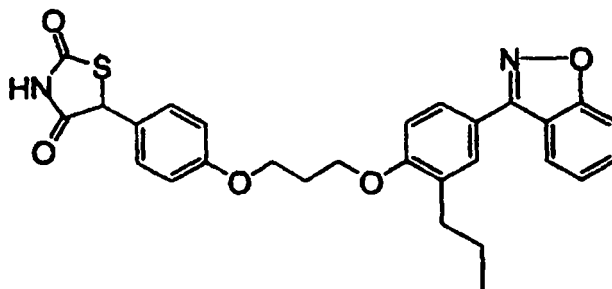
Preparación de 5-[3-(3-(2-propil)-4-(4'-etoxicarbonilfenoxi)fenoxi)-fenoxipropoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, (Etapas B-E), usando 3-(3-bromopropoxi)mandelato de etilo y 2-propil-4-(4'-etoxicarbonil)fenoxifenol:

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,0 (d y s anc, 3H), 7,4-6,8 (m, 9H), 5,35 (s, 1H), 4,36 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 4,22 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 4,18 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,59 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,32 (sext, 2H, J = 6,0 Hz), 1,6 (m, 2H), 1,39 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 0,93 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 61

5-[4-(3-(4-(1,2-benzisoxazol-3-il)-2-propilfenoxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

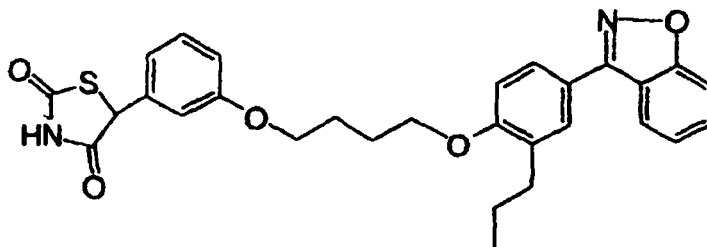


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, (Etapas B-E), usando 4-(3-bromopropoxi)mandelato de etilo y 4-(1,2-benzisoxazol-3-il)-2-propilfenol (solicitud de PCT WO 97/28115).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,91 (s anc, 1H), 7,9-6,9 (m, 11H), 5,33 (s, 1H), 4,21 (q, 2H, J = 6,2 Hz), 4,22 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 2,66 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,32 (sext, 2H, J = 6,0 Hz), 1,64 (m, 2H), 0,95 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 62

5-[3-(4-((1,2-benzisoxazol-3-il)-2-propilfenoxi)butoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

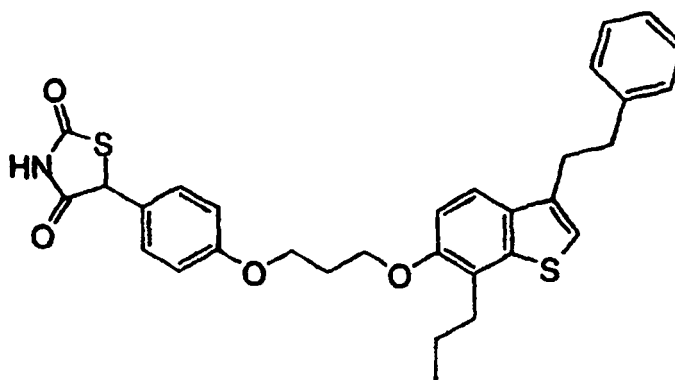


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 usando 3-(4-bromo-butoxi)mandelato de etilo y 4-(1,2-benzisoxazol-3-il)-2-propilfenol (solicitud de PCT WO 97/28115).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,31 (s anc, 1H), 7,90-6,9 (m, 11H), 5,31 (s, 1H), 4,12 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 4,06 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 2,67 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 2,0 (m, 4H), 1,66 (m, 2H), 0,96 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 63

5-[4-(3-(3-(2-feniletil)-7-propil-benzotiofen-6-il)oxi)-1-propoxi]fenil]-2,4-tiazolidindiona



Etapa A

Preparación de 1-diazo-4-fenil-2-butanona

Se añadió una solución de cloruro de hidrocinafólo (10,00 g, 100 ml de dietil éter seco) a diazometano en éter recientemente preparado (85,6 g de Diazald, 100 ml de etil éter seco) a 0°C. La mezcla de reacción se mantuvo a 0°C hasta que aminó el desprendimiento de gas (15 min), luego se calentó a temperatura ambiente (15 min). Se añadió ácido acético (5,0 ml) y la mezcla de reacción se repartió (tampón de ftalato pH 4 y metil t-butil éter). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se filtró, obteniéndose, después de evaporación, un aceite que contenía el compuesto del título. El producto en bruto se usó sin purificarlo más.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,32-7,18 (mult, 5H), 5,19 (s muy anc, 1H), 3,04-2,92 (mult, 4H).

Etapa B

Preparación de 1-bromo-4-fenil-2-butanona

Una solución del producto en bruto de la Etapa A (12,89 g, 150 ml de diclorometano seco) a 0°C se trató gota a gota con HBr al 48% (36,0 ml). Cuando cesó el desprendimiento de gas, se calentó la solución a temperatura ambiente. Después de 15 min se repartió la mezcla de reacción entre acetato de isopropilo y agua, se lavó dos veces con agua y se secó (sulfato magnésico). La filtración y evaporación dio el compuesto del título como un aceite que cristalizó en reposo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,30-7,16 (mult, 5H), 3,83(s, 2H), 2,97-2,91 (mult, 4H).

ES 2 281 146 T3

Etapa C

Preparación de 1-(3-metoxifenil)tio-4-fenil-2-butanona

5 Una solución del producto de la Etapa B (20,212 g) en DMF seca (225 ml) se expuso a di-isopropiletilamina (16,22 ml), luego a 3-metoxitiofenol (11,424 g). Se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y seguidamente se repartió (acetato de isopropilo y tampón de filato de pH 4). La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó (sulfato magnésico) y se filtró. La concentración y cromatografía sobre gel de sílice (hexano/CH₂Cl₂ 5:1) completaron el aislamiento del compuesto del título.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,26-7,12 (mult, 6H), 6,83 (dd, 2H, J = 4,7, 2,2 Hz), 6,73 (dd, 1H, J = 8,3, 2,4 Hz), 3,76 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 2,88 (oct, 4H, J = 5,8 Hz).

Etapa D

Preparación de 3-(2-feniletíl)-6-metoxi-benzotiofeno

20 El producto de la Etapa C (8,495 g), disuelto en CH₂Cl₂ seco (85 ml) se añadió a gotas a una solución a 0°C de ácido metanosulfónico (17 ml) en CH₂Cl₂ (34 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a 0°C durante 20 min y luego se calentó brevemente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió rápidamente en una mezcla fría sometida a agitación vigorosa de NaOH 5N en exceso y metil t-butíl éter. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se filtró. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (hex/CH₂Cl₂ 5:1) dieron el compuesto del título como un aceite transparente.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,66 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,73-7,20 (mult, 6H), 7,05 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,91 (t, 1H, J = 0,9 Hz), 3,90 (s, 3H), 3,16-3,02 (mult, 4H).

Etapa E

Preparación de 3-(2-feniletíl)-6-hidroxi-benzotiofeno

35 Una solución a -10°C, en agitación, del producto de la Etapa D (5,483 g, 60 ml de cloruro de metileno seco) se trató con solución 1M de tribromuro de boro (20,81 ml de cloruro de metileno). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se calentó momentáneamente a temperatura ambiente. Se repartió entre acetato de isopropilo y solución acuosa de bicarbonato sódico, se lavó una vez con agua y se secó con sulfato magnésico. Después de filtración y evaporación se obtuvo un semisólido. La cromatografía sobre gel de sílice (hex/acetato de etilo 2,5:1) dio por resultado el compuesto del título, un sólido amarillo pálido.

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,60(d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,3-7,23 (mult, 6H), 6,94 (dd, 1H, J = 8,7, 2,3 Hz), 6,88 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 3,13-3,02 (mult, 4H).

Etapa F

Preparación de 3-(2-feniletíl)-6-aliloxi-benzotiofeno

45 Una solución en agitación del producto de la Etapa E (4,651 g) en DMF seca (40 ml) se expuso a bromuro de alilo (1,66) y seguidamente a carbonato de cesio (6,26 g). Después de 2,5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de isopropilo y tampón de ftalato de pH 4. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato magnésico y se filtró. La evaporación dio un residuo que se cromatografió sobre gel de sílice (hex/CH₂Cl₂ 3:1), obteniéndose el compuesto del título, un aceite transparente.

50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,73 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,47-7,34 (mult, 6H), 7,19 (dd, 1H, J = 8,8, 2,3 Hz), 6,99 (s, 1H), 6,22 (d quint, 1H, J = 4,3 Hz), 5,62 (d cuarts, 1H, J = 17,3, 1,6 Hz), 5,44 (d cuarts, 1H, J = 10,5, 1,4 Hz), 4,69 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 4,67 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 3,25-3,12 (mult, 4H).

Etapa G

Preparación de 3-(2-feniletíl)-6-hidroxi-7-alil-benzotiofeno

60 El producto de la Etapa F (4,373 g), disuelto en 1,2-diclorobenceno (45 ml), se mantuvo a reflujo bajo nitrógeno durante 8,5 horas. La solución se enfrió a aproximadamente 50°C. Se aplicó alto vacío y el disolvente se eliminó hasta que solidificó el residuo. El sólido se disolvió en CH₂Cl₂ (100 ml), se recuperó, se reevaporó y se cromatografió sobre gel de sílice (CH₂Cl₂). La evaporación de las fracciones apropiadas dio el compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

65 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,53 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,35-7,20 (mult, 5H), 6,95 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,06 (d pent aparente, 1H, J = 7,1, 3,9 Hz), 5,23 (d cuart, 1H, J = 15,7, 1,7 Hz), 5,17 (d, cuart, 1H, J = 11,5, 1,8 Hz); 5,09 (s, 1H), 3,67 (dt, 2H, J = 6,3, 1,6 Hz), 3,13-3,01 (mult, 4H), 1,27 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

ES 2 281 146 T3

Etapa H

Preparación de 3-(2-feniletil)-6-hidroxi-7-propil-benzotiofeno

5 El producto de la Etapa G (3,062 g) se disolvió en metil t-butil éter (60 ml) y se puso en una botella de hidrogenación. Se añadió el catalizador Pd al 5%/C (306 mg) y la mezcla se hidrogenó durante 1 hora usando un aparato de Parr ($96,5 \times 10^{-3}$ MPa). La filtración a través de celita e hidrogenación dio el compuesto del título como un aceite amarillo. En reposo, se produjo un sólido amarillo pálido que no requirió una purificación adicional.

10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,45 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,32-7,20 (mult, 6H), 6,89 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,28 (s, 1H), 3,10-3,01 (mult, 4H), 2,84 (dd, 2H, $J = 7,7, 1,6$ Hz), 1,74 (sext, 2H, $J = 6,0$ Hz), 1,02 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

Etapa I

15 Preparación de 4-[3-(3-(2-feniletil)-7-propil-benzotiofen-6-iloxi)-1-propoxi]fenilacetato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa B, usando 3-(2-feniletil)-6-hidroxi-7-propil-benzotiofeno como material de partida.

20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,50-7,42 (m, 4H), 7,31 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,19-7,16 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 6,92-6,83 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 4,21-4,16 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,95 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 2,29 (quint, 2H, $J = 6,3$ Hz), 1,71 (sext, 2H, $J = 5,9$ Hz), 1,01 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

Etapa J

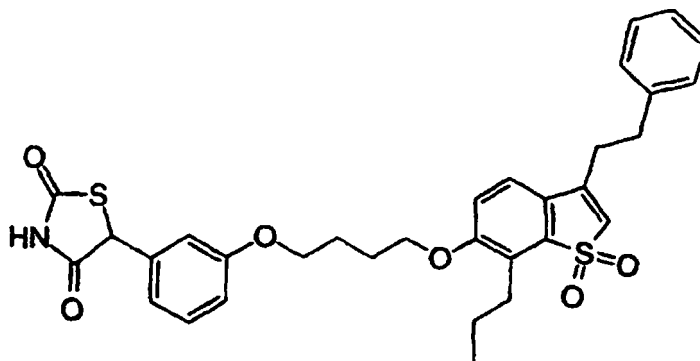
25 Preparación de 5-[4-(3-(3-(2-feniletil)-7-propil-benzotiofen-6-il)oxi)-1-propoxi]fenil]-2,4-tiazolidindiona

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, usando el 4-[(3-(7-propil-3-(2-feniletil)benzotiofen-6-iloxi)-1-propoxi]fenilacetato de metilo de la Etapa I anterior como material de partida.

35 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,46 (s anc, 1H), 7,59 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,38-7,24 (m, 4H), 7,09 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,98 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,92-6,83 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,26 (d anc cuart, 4H, $J_{\text{med}} = 5,5$ Hz), 3,11 (d muy anc quint, 4H), 2,91 (dd anc, 2H, $J = 7,4, 1,4$ Hz), 2,34 (quint, 2H, $J = 6,0$ Hz), 1,76 (sext, 2H, $J = 7,5$ Hz), 1,03 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

Ejemplo 64

40 5-[3-(4-(3-(2-feniletil)-7-propil-benzotiofen-1,1-dióxido-6-iloxi)-1-butoxi)]fenil]-2,4-tiazolidindiona



55 Etapa A

Preparación de 3-(2-feniletil)-6-hidroxi-7-propil-benzotiofen-1,1-dióxido

60 El producto del Ejemplo 63, Etapa H (3,515 g) en solución en CH_2Cl_2 (40 ml) se agitó ($^\circ\text{C}$) y se trató con ácido m-cloroperbenzoico al 75% sólido (5,457 g) en porciones. Después de 15 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 1 h. Se repartió entre acetato de isopropilo y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y seguidamente se lavó la capa orgánica una vez con solución acuosa de bicarbonato sódico, luego con agua. Después de secado sobre sulfato magnésico, filtración y evaporación se obtuvo un sólido que se cromatografió sobre gel de sílice (hex/acetato de etilo 5:1). El compuesto del título se aisló como un sólido blanco.

65 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,35-7,19 (m, 4H), 7,04 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 6,89 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 6,63 (s muy anc, 1H), 6,29 (t, 1H, $J = 1,5$ Hz), 2,97-2,78 (m, 6H), 1,74 (d sext, 2H, $J = 7,2, 2,9$ Hz), 1,03 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

ES 2 281 146 T3

Etapa B

Preparación de 3-(4-(7-propil-3-(2-feniletil)benzotiofen-1,1-dióxido-6-iloxi)-1-butoxi)fenil lactato de metilo

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa B, usando 3-(2-feniletil)-6-hidroxi-7-propil-benzotiofen-1,1-dióxido (Etapa A anterior) como material de partida.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,50-7,42 (m, 4H), 7,31 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,19-7,16 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,92-6,83 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 4,21-4,16 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,95 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,29 (quint, 2H, J = 6,3 Hz), 1,71 (sext, 2H, J = 5,9 Hz), 1,01 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Etapa C

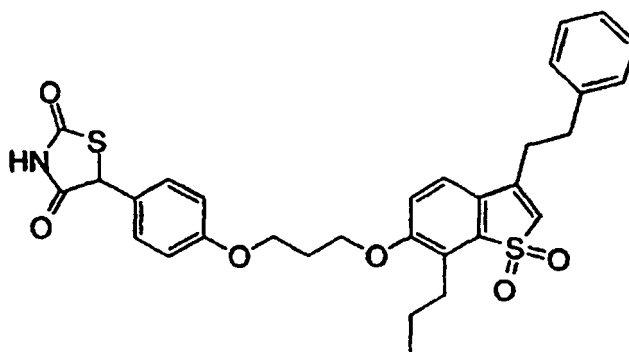
15 *Preparación de 5-[3-(4-(3-(2-feniletil)-7-propil-benzotiofen-1,1-dióxido-6-iloxi)-1-butoxi)]fenil]-2,4-tiazolidindiona*

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, usando 3-(4-(7-propil-3-(2-feniletil)benzotiofen-1,1-dióxido-6-iloxi)-1-butoxi)fenil-lactato de metilo (Etapa B anterior) como material de partida.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,42 (s anc, 1H), 7,32-7,19 (m, 6H), 7,12 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,91-6,85 (m, 4H), 6,30 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,04 (uarate anc, 4H, J = 6,3 Hz), 2,94-2,88 (m, 4H), 2,02-1,98 (m, 4H), 1,69 (sext, 2H, J = 5,2 Hz), 0,99 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 65

5-[4-(3-(7-propil-3-(2-feniletil)-benzotiofen-1,1-dióxido-6-iloxi)-1-propoxi)]fenil]-2,4-tiazolidindiona



Etapa A

Preparación de 4-(3-(7-propil-3-(2-feniletil)-benzotiofen-1,1-dióxido-6-iloxi)-1-propoxi)fenilacetato de metilo

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa B, usando 3-(2-feniletil)-6-hidroxi-7-propilbenzotiofen-1,1-dióxido (Ejemplo 64, Etapa A) como material de partida.

55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,50-7,42 (m, 4H), 7,31 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,19-7,16 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,92-6,83 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 4,21-4,16 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,95 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,29 (quint, 2H, J = 6,3 Hz), 1,71 (sext, 2H, J = 5,9 Hz), 1,01 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

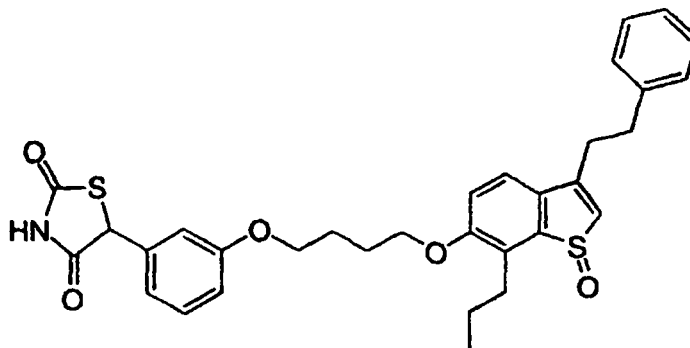
Etapa B

Preparación de 5-[4-(3-(3-(2-feniletil)-7-propil-benzotiofen-1,1-dióxido-6-iloxi)-1-propoxi)]fenil]-2,4-tiazolidindiona

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, usando 4-(3-(3-(2-feniletil)-7-propil-benzotiofen-1,1-dióxido-6-iloxi)-1-propoxi)fenilacetato de metilo (Etapa A anterior) como material de partida.

65 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,87 (s anc, 1H), 7,32-7,24 (m, 6H), 7,21 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,90 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,30 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,16 (cuart, 4H, J = 5,9 Hz), 2,95-2,87 (m, 4H), 2,81 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 2,29 (quint, 2H, J = 6,0 Hz), 1,67 (sext, 2H, J = 7,7 Hz), 0,98 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

Ejemplo 66

5-[3-(4-(3-(2-feniletíl)-7-propil-benzotiofen-1-óxido-6-iloxi)-1-butoxi)]fenil]-2,4-tiazolidindiona

Etapa A

Preparación de 3-(2-feniletíl)-6-hidroxi-7-propil-benzotiofen-1-óxido

El producto del Ejemplo 63, Etapa H (2,017 g) en solución en CH_2Cl_2 (40 ml) a 0° se agitó y trató con ácido m-cloroperbenzoico al 75% sólido (1,567 g) en porciones. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente después de 15 min y se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de isopropilo y solución acuosa de bicarbonato sódico y seguidamente se lavó la fase orgánica con solución acuosa de bicarbonato sódico, luego con agua. El secado sobre sulfato magnésico, la filtración y evaporación dio un sólido que se cromatografió sobre gel de sílice (gradiente en dos etapas, hex/acetato de etilo 5:1; hex/acetato de etilo 5:2; hex/acetato de etilo/metanol 5:2:0,35). El compuesto del título se presentó como sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,53 (s anc, 1H), 7,33-7,18 (mult, 5H), 7,01 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 6,88 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 6,50 (s, 1H), 2,99-2,77 (mult, 4H), 1,67 (sext, 2H, $J = 7,6$ Hz), 0,95 (t, 3H, $J = 6,7$ Hz).

Etapa B

Preparación de 3-(4-(3-(2-feniletíl)-7-propil-benzotiofen-1-óxido-6-iloxi)-1-butoxi)fenilacetato de metilo

El compuesto del título se preparó por el procedimiento especificado en el Ejemplo 1, Etapa B, usando 3-(2-feniletíl)-6-hidroxi-7-propil-benzotiofen-1-óxido (Etapa B anterior) como material de partida.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,50-7,42 (m, 4H), 7,31 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,19-7,16 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 6,92-6,83 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 4,21-4,16 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,95 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 2,29 (quint, 2H, $J = 6,3$ Hz), 1,71 (sext, 2H, $J = 5,9$ Hz), 1,01 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

Etapa C

Preparación de 5-[3-(4-(3-(2-feniletíl)-7-propil-benzotiofen-1-óxido-6-iloxi)-1-butoxi)]fenil]-2,4-tiazolidindiona

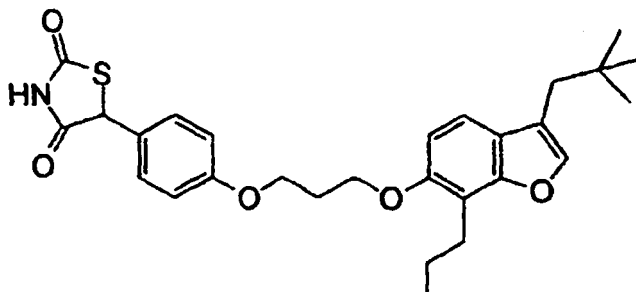
El compuesto del título se preparó por el procedimiento especificado en el Ejemplo 1, Etapa C, usando 3-(4-(3-(2-feniletíl)-7-propil-benzotiofen-1-óxido-6-iloxi)-1-butoxi)fenilacetato de metilo (Etapa B anterior) como material de partida.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , par diastereómero): δ 9,62-9,53 (s muy anc, 1H), 7,32-7,17 (m, 6H), 6,96-6,86 (m, 4H), 6,60 (s, 0,5H), 6,59 (s, 0,5H), 5,26 (s, 0,5 H), 5,25 (s, 0,5 H), 4,09-4,03 (m, 4H), 3,01-2,84 (m, 6H), 2,05-2,00 (m, 4H), 1,70 (sext anc, 2H, $J = 8,5$ Hz), 0,98 (t, 1,5H, $J = 7,4$ Hz), 0,95 (t, 1,5H, $J = 7,3$ Hz).

ES 2 281 146 T3

Ejemplo 67

5-[4-(3-(3-(2,2-dimetilpropil)-7-propil-benzofuran-6-iloxi)-1-propoxi)]fenil]-2,4-tiazolidindiona



Etapa A

Preparación de 1-diazo-4,4-dimetil-2-pentanona

Se añadió lentamente una solución de cloruro de t-butilacetilo (1,136 g) en etil éter seco (10 ml) a una solución a 0°C en dietiléter (20 ml) de diazometano preparada recientemente (de 20 g de Diazald). Después de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante otros 30 min. Se añadió ácido acético (2 ml) y la mezcla de reacción se repartió entre metil t-butil éter y agua. La fase orgánica se lavó una vez con agua, se secó sobre sulfato magnésico y se filtró. La concentración dio un aceite que contenía el compuesto del título, que se usó inmediatamente sin purificarlo más.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,18 (s anc, 1H), 2,15 (s anc, 2H), 1,01 (s, 9H).

Etapa B

Preparación de 1-bromo-4,4-dimetil-2-pentanona

A una solución en agitación a -10°C del producto en bruto de la Etapa A (1,233 g) en cloruro de metileno (12 ml) se añadió a gotas HBr al 48% (1,14 ml). Cuando cesó el desprendimiento de gas, se agitó la mezcla de reacción durante 15 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de isopropilo y agua. La capa orgánica se lavó una vez con agua, se secó sobre sulfato magnésico y se filtró. La evaporación dio un aceite que contenía el compuesto del título que se usó sin purificarlo más.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,85 (s, 2H), 2,50 (s, 2H), 1,01 (s, 9H).

Etapa C

Preparación de 1-(3-metoxifenoxi)-4,4-dimetil-2-pentanona

Una solución en agitación del producto de la Etapa B (1,626 g) en DMF seca (18 ml) se combinó con 3-metoxifenol (1,256 g) y carbonato de cesio (3,292 g). La mezcla se agitó durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de isopropilo y tampón de ftalato de pH 4. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato magnésico y se filtró. La concentración dio un aceite del que se aisló el compuesto del título por cromatografía sobre gel de sílice (hex/acetato de etilo 4:1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,18 (ddd, 1H, J = 7,7, 6,9, 0,7 Hz), 4,47 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,44 (s, 2H), 1,05 (s, 9H).

Etapa D

Preparación de 3-(2,2-dimetilpropil)-6-metoxibenzofurano

El producto de la Etapa C (1,408 g), disuelto en cloruro de metileno seco (15 ml), se añadió a oxiclورو de fósforo (30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 40°C. La solución se diluyó dos veces con xilenos (30 ml) y se concentró a alto vacío. Los no volátiles se repartieron entre acetato de isopropilo y solución acuosa de bicarbonato sódico. La fase orgánica se volvió a lavar con solución acuosa de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato magnésico y se filtró. La eliminación de los disolventes dejó un residuo que se cromatografió sobre gel de sílice (hex/CH₂Cl₂ 3:1), obteniéndose el compuesto del título.

ES 2 281 146 T3

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,40 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,31 (s, 1H), 7,00 d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,88 (dd, 1H, J = 8,6, 2,4 Hz), 3,85 (s, 3H), 2,52 (s, 2H), 0,98 (9H).

Etapa E

Preparación de 3-(2,2-dimetilpropil)-6-hidroxibenzofurano

A una solución a -10°C del producto de la Etapa D (2,379 g) en cloruro de metileno seco (35 ml) se añadió solución 1M de tribromuro de boro (CH₂Cl₂, 3,70 ml). Después de calentamiento a temperatura ambiente se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de isopropilo y solución acuosa de bicarbonato sódico. La capa orgánica se lavó dos veces con agua y se secó sobre sulfato magnésico. La filtración y eliminación de volátiles dieron un residuo que se cromatografió sobre gel de sílice (hex/acetato de etilo 5:1), resultando el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,34 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,28 (s, 1H), 6,93 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,76 (dd, 1H, J = 8,4, 2,2 Hz), 4,98 (s, 1H), 2,49 (s, 2H), 0,95 (s, 9H).

Etapa F

Preparación de 3-(2,2-dimetilpropil)-6-aliloxibenzofurano

Una solución en agitación del producto de la Etapa E (2,880 g) en DMF seca (30 ml) se trató con bromuro de alilo (1,282 ml) y seguidamente con carbonato de cesio (4,828 g). Después de 2 h, la mezcla se repartió entre acetato de isopropilo y tampón de ftalato de pH 4. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato magnésico y se filtró. La concentración dio el compuesto del título con una pureza tal que era innecesario tratarlo más.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,37 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,28 (s, 1H), 6,99 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,87 (dd, 1H, J = 8,6, 2,2 Hz), 6,07 (mult, 1H), 5,43 (d cuart, 1H, J = 17,3, 1,6 Hz), 5,29 (d cuart, 1H, J = 10,5, 1,6 Hz), 4,56 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 4,55 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 2,49 (s, 2H), 0,95 (s, 9H).

Etapa G

Preparación de 3-(2,2-dimetilpropil)-6-hidroxi-7-alilbenzofurano

Una solución preparada de 1,2-diclorobenceno (65 ml) y el producto de la Etapa F (3,226 g) se calentó a reflujo durante 8 h. La mezcla de reacción, enfriada a aproximadamente 50°C, se sometió a alto vacío, eliminando los disolventes por destilación. El sólido remanente se digirió en ciclohexano a reflujo, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Se evaporaron las aguas madre y se cromatografió sobre gel de sílice (hex/acetato de etilo 2,5:1), produciéndose más sólido que se añadió al anterior, obteniéndose la totalidad disponible del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,32 (d, 1H), 7,26 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,09 (t cuart, 1H, J = 13,3, 1,0 Hz), 5,26 (cuart, 1H, J = 1,7 Hz), 5,20 (sext, 1H, J = 2,5 Hz), 5,16 (cuart, 1H, J = 1,5 Hz), 3,72 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 3,70 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 2,51 (s, 2H), 0,98 (s, 9H).

Etapa H

Preparación de 3-(2,2-dimetilpropil)-6-hidroxi-7-propilbenzofurano

Una solución del producto de la Etapa G (1,912 g) en metil t-butil éter (20 ml) se combinó con catalizador Pd al 5%/C (200 mg) en una botella de hidrogenación. La mezcla se hidrógeno usando un aparato de Parr a 96,5x10⁻³ MPa durante 1 h. El catalizador se eliminó por filtración a través de celita y se evaporó el filtrado. El sólido resultante se empleó sin purificarlo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,28 (s, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 8,4, Hz), 4,82 (s, 1), 2,83 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 2,48 (s, 2H), 1,70 (sext, 2H, J = 9,2 Hz), 0,99 (s, 3H, J = 7,5 Hz), 0,95 (s, 9H).

Etapa I

Preparación de 4-(3(3-(2,2-dimetilpropil)-7-propil-benzofuran-6-iloxi)-1-propoxi)fenilacetato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 Etapa B, usando 3-(2,2-dimetilpropil)-6-hidroxi-7-propilbenzofurano (Etapa H anterior como material de partida).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,50-7,42 (m, 4H), 7,31 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,19-7,16 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,92-6,83 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 4,21-4,16 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,95 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,29 (quint, 2H, J = 6,3 Hz), 1,71 (sext, 2H, J = 5,9 Hz), 1,01 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

ES 2 281 146 T3

Etapa J

Preparación de 5-[4-(3-(3-(2,2-dimetilpropil)-7-propil-benzofuran-6-iloxi)-1-propoxi)]fenil]-2,4-tiazolidindiona

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 Etapa C, usando 4-(3-(3-(2,2-dimetilpropil)-7-propil-benzofuran-6-iloxi)-1-propoxi)fenilacetato de metilo como material de partida.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,43 (s anc, 1H), 7,32-7,23 (m, 5H), 6,92 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,84 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 5,32 (s, 1H), 4,19 (cuart aparente, 4H, J_{med} = 6,0 Hz), 2,82 (dd, 2H, J = 7,6, 1,5 Hz), 2,27 (quint, 2H, J = 6,1 Hz), 1,64 (sext, 2H, J = 7,3 Hz), 0,94 (s, 9H), 0,92 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

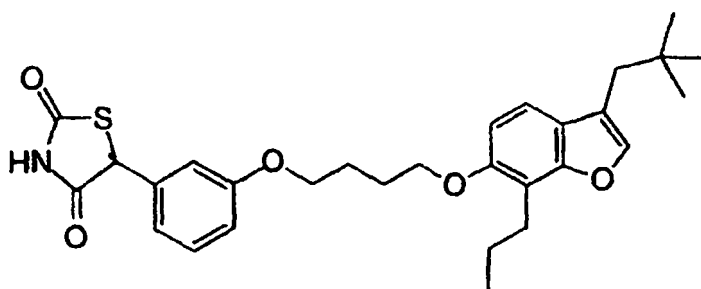
Ejemplo 68

5-[3-(4-(3-(2,2-dimetilpropil)-7-propil-benzofuran-6-iloxi)-1-butoxi)]fenil]-2,4-tiazolidindiona

15

20

25



Etapa A

30

Preparación de 3-(4-(3-(2,2-dimetilpropil)-7-propil-benzofuran-6-iloxi)-1-butoxi)]fenilacetato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 Etapa B, usando 3-(2,2-dimetil-1-propil)-6-hidroxi-7-propil-benzofurano (Ejemplo 67, Etapa H) como material de partida.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,50-7,42 (m, 4H), 7,31 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,19-7,16 d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,92-6,83 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 4,21-4,16 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,95 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,29 (quint, 2H, J = 6,3 Hz), 1,71 (sext, 2H, J = 5,9 Hz), 1,01 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Etapa B

40

Preparación de 5-[3-(4-(3-(2,2-dimetilpropil)-7-propil-benzofuran-6-iloxi)-1-butoxi)]fenil]-2,4-tiazolidindiona

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 Etapa C, usando 3-(4-(7-propil-3-(2,2-dimetil-1-propil)benzofuran-6-iloxi)-1-butoxi)]fenilacetato de metilo (Etapa A anterior) como material de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,41 (s anc, 1H), 7,31-7,24 (m, 3H), 6,90 (dd, 1H, J = 8,3, 1,8 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 5,27 (s, 1H), 4,08-4,04 (m, 4H), 2,87 (dd, 2H, J = 7,5, 1,4 Hz), 2,50 (s, 2H), 2,00 (m, 4H), 1,69 (sext, 2H, J = 7,5 Hz), 0,97 (s, 9H), 0,95 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

50

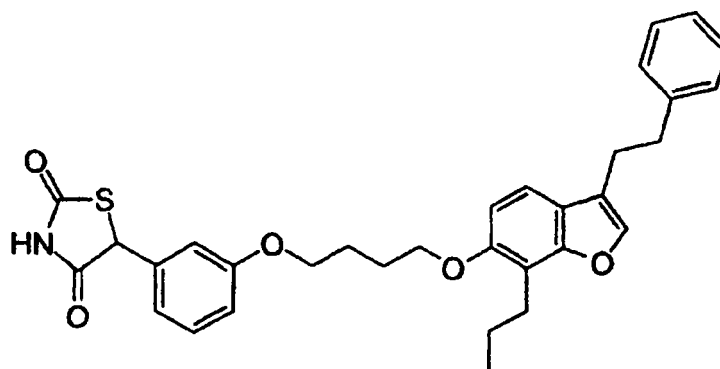
Ejemplo 69

5-[3-(4-(3-(2-feniletil)-7-propil-benzofuran-6-iloxi)-1-butoxi)]fenil]-2,4-tiazolidindiona

55

60

65



ES 2 281 146 T3

Etapa A

Preparación de 1-(3-metoxifenoxi)-4-fenil-2-butanona

5 Una solución en DMF seca (80 ml) del producto del Ejemplo 63, Etapa B (5,519 g) se expuso a 3-metoxifenol (3,608 g) y seguidamente a carbonato de cesio (9,481 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de isopropilo y tampón de ftalato de pH 4. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato magnésico y se filtró. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (hex/acetato de etilo 5:1) completaron el aislamiento del compuesto del título, un sólido amarillo.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,29-7,14 (mult, 6H), 6,54 (dd, m 1H, J = 8,3, 2,3 Hz), 6,42 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 6,39 (dd, 1H, J = 8,1, 2,5 Hz), 4,49 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,93 (s, 2H, que solapa un dt, 1H), 2,70 (dt, 1H, J = 7,9, 10,5 Hz).

15 Etapa B

Preparación de 3-(2-feniletíl)-6-metoxi-benzofurano

20 El producto de la etapa A (2,368 g), disuelto en CH₂Cl₂ seco (25 ml) se añadió a gotas a una solución en CH₂Cl₂ a -10°C (10 ml) de ácido metanosulfónico (5,86 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió rápidamente en una mezcla fría, agitada vigorosamente, de NaOH 5N en exceso y metil t-butil éter (gradiente escalonado; hex/CH₂Cl₂ 4:1 a hex/acetato de etilo 1:1) dio el compuesto del título como un aceite transparente.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,36 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,31-7,19 (mult, 6H), 7,00 (mult, 1H, J = 2,2 Hz), 6,87 (dd, 1H, J = 8,5, 2,2 Hz), 3,84 (s, 3H), 3,02-2,91 (mult, 4H).

Etapa C

30 *Preparación de 3-(2-feniletíl)-6-hidroxi-benzofurano*

Una solución a -10°C del producto de la Etapa B (2,066 g, en cloruro de metileno, 20 ml) se trató con una solución 1M de tribromuro de boro (cloruro de metileno, 8,40 ml). Después de 15 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otros 15 min. Se repartió entre acetato de isopropilo y tampón de fosfato de pH 7, luego se lavó dos veces con más tampón de pH 7 y se secó sobre sulfato magnésico. La filtración y evaporación produjeron un aceite que se cromatografió sobre gel de sílice (gradiente escalonado: CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/acetato de etilo 40:1). El compuesto del título se aisló como un sólido amarillo pálido.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,32 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,30-7,19 (mult, 6H), 6,93 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,76 (dd, 1H, J = 8,4, 2,2 Hz), 4,88 (s muy anc, 1H), 3,01-2,90 (mult, 4H).

Etapa D

45 *Preparación de 3-(2-feniletíl)-6-aliloxi-benzofurano*

Una solución del producto de la Etapa C (1,128 g) en DMF seca (15 ml) se expuso a bromuro de alilo (0,43 ml) y seguidamente a carbonato de cesio (1,620 g). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de isopropilo y tampón de ftalato de pH 4. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato magnésico y se filtró. La evaporación dio el compuesto del título, que no requirió más purificación.

50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,36 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,30-7,18 (mult, 6H), 7,00 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,89 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 6,13-6,03 (mult, 1H), 5,43 (d cuarts, 1H, J = 17,3, 1,6 Hz), 5,30 (d cuarts, 1H, J = 10,5, 1,4 Hz), 4,57 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 4,56 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 3,01-2,91 (miltip, 4H).

Etapa E

60 *Preparación de 3-(2-feniletíl)-6-hidroxi-7-alil-benzofurano*

El producto de la Etapa C (1,245 g), disuelto en 1,2-diclorobenceno (20 20), se mantuvo a reflujo bajo nitrógeno durante 11 h. La mezcla de reacción se enfrió aproximadamente 50°C. Se aplicó alto vacío y el disolvente se eliminó hasta que solidificó el residuo. El sólido se disolvió en CH₂Cl₂ (100 ml), se recuperó, se volvió a evaporar y se cromatografió sobre gel de sílice (hex/acetato de etilo 5:1). La evaporación de las fracciones apropiadas dio el compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

65 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,35-7,19 (mult, 7H), 6,82 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,12 (mult, 1H), 5,25-5,14 (d cuarts que solapan, 2H, J's de campo inf. = 17,2; J's campo sup. 10,1, 1,6 Hz); 3,73 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 3,70 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 3,06-2,92 (mult, 4H).

ES 2 281 146 T3

Etapa F

Preparación de 3-(2-feniletil)-6-hidroxi-7-propil-benzofurano

5 El producto de la Etapa E (1,116 g) se disolvió en metil t-butil éter (12 ml) y se puso en una botella de hidrogenación. Se añadió catalizador Pd al 5%/C (110 mg) y la mezcla se hidrógeno durante 0,5 h usando un aparato de Parr ($96,5 \times 10^{-3}$ MPa). La filtración a través de celita y la evaporación dieron el compuesto del título como un aceite amarillo. En reposo, se formó un sólido amarillo pálido que no requirió purificación adicional.

10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,36-7,22 (mult, 7H), 6,78 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 5,17 (s, 1H); 3,06-2,95 (mult, 4H), 2,91 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 1,79 (sext, 2H, $J = 6,0$ Hz), 1,04 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

Etapa G

15 Preparación de 3-(4-(3-(2-feniletil)-7-propil-benzofuran-6-iloxi)-1-butoxi)fenilacetato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa B, usando 3-(2-feniletil)-6-hidroxi-7-propil-benzofurano (Etapa F anterior) como material de partida.

20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,50-7,42 (m, 4H), 7,31 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,19-7,16 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 6,92-6,83 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 4,21-4,16 (m, 4H), 3,67 (s, 2H); 3,54 (s, 2H), 2,95 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 2,29 (quint, 2H, $J = 6,3$ Hz), 1,71 (sext, 2H, $J = 5,9$ Hz), 1,01 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

Etapa H

25 Preparación de 5-[3-(4-(3-(2-feniletil)-7-propil-benzofuran-6-iloxi)-1-butoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, usando 4-(3-(2-feniletil)-7-propil-benzofuran-6-iloxi)-1-butoxi-fenilacetato de metilo (Etapa G anterior) como material de partida.

30 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,67 (s anc, 1H), 7,32-7,18 (m, 4H), 6,90 (dd, 1H, $J = 8,3, 2,5$ Hz), 6,85 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 5,29 (s, 1H), 4,14-4,04 (m, 4H), 2,96 (m, 4H), 2,85 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 2,00 (m anc, 4H), 1,67 (sext, 2H, $J = 5,6$ Hz), 0,94 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

Ejemplo 70

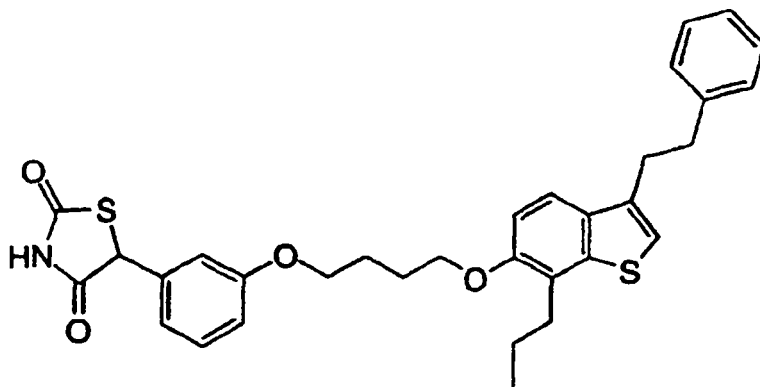
5-[3-(4-(3-(2-feniletil)-7-propil-benzotiofen-6-iloxi)-1-butoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

40

45

50

55



Etapa A

60 Preparación de 3-(4-(3-(2-feniletil)-7-propil-benzotiofen-6-iloxi)-1-butoxi)fenilacetato de metilo

El compuesto del título se obtuvo utilizando el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa B, usando 3-(2-feniletil)-6-hidroxi-7-propilbenzotiofeno (Ejemplo 63, Etapa H) como material de partida.

65 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,57 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,28-7,24 (mult, 4H), 7,06 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 6,92-6,84 (mult, 4H), 4,14 (t anc, 2H, $J = 5,2$ Hz), 4,08 (t anc, $J = 5,5$ Hz), 3,71 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,13-3,06 (mult, 4H), 2,91 (dd, 2H, $J = 9,2, 7,6$ Hz), 2,05 (pent anc, 4H, $J = 2,7$ Hz), 1,77 (sext, 2H, $J = 7,5$ Hz), 1,04 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

ES 2 281 146 T3

Etapa B

Preparación de 5-[3-(4-(3-(2-feniletil)-7-propil-benzotiofen-6-iloxi)-1-butoxi)]fenil-2,4-tiazolidindiona

5 El compuesto del título se obtuvo utilizando el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa C, usando 3-(4-(3-(2-feniletil)-7-propil-benzotiofen-6-iloxi)-1-butoxi)-fenilacetato de metilo (Etapa A anterior) como material de partida.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,41 (s anc, 1H), 7,56 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,35-7,20 (mult, 6H), 7,05 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,99-6,85 (mult, 4H), 5,26 (s anc, 1H), 4,12 (s anc, 2H), 4,07 (s anc, 2H), 3,08 (cuart anc, 4H), 2,90 (t anc, 2H, J = 7,5 Hz), 2,04 (s anc, 4H), 1,76 (sext anc, 2H, J = 7,6 Hz), 1,02 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 71

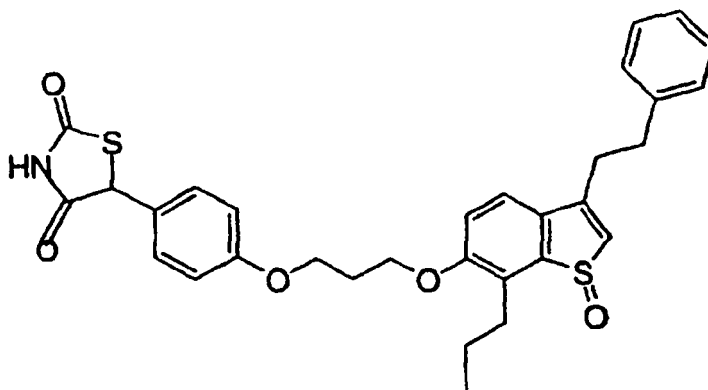
5-[4-(3-(3-(2-feniletil)-7-propil-benzotiofen-1-óxido-6-iloxi)-1-propoxi)]fenil-2,4-tiazolidindiona

15

20

25

30



35

El compuesto del título se preparó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa A, usando 5-[3-(4-(3-(2-feniletil)-7-propil-benzotiofen-6-iloxi)-1-butoxi)]fenil-2,4-tiazolidindiona como material de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, par diastereomérico): δ 8,83 (s, anc, 1H), 7,36-7,32 (mult, 4H), 7,28-7,20 (mult, 4H), 6,99-6,93 (mult, 3H), 6,64 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 5,34 (s, 1H), 4,21 (t anc, 4H, J = 5,9 Hz), 3,07-2,92 (mult, 4H), 2,87 (t anc, 2H, J = 7,6 Hz), 2,33 (pent, 2H, J = 5,8 Hz), 1,70 (sext anc, 2H, J = 7,8 Hz), 1,01 (dt, 3H, J = 7,3 Hz).

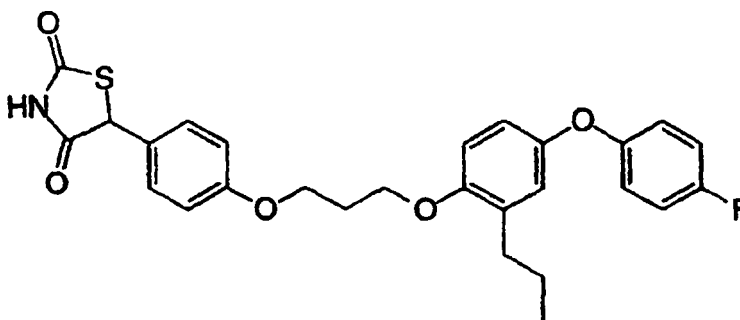
Ejemplo 72

5-[4-(3-(2-propil-4-(4'-fluorofenoxi)fenoxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

45

50

55



Etapa A

Preparación de 5-[4-(3-(2-propil-4-(4'-fluorofenoxi)fenoxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

60

Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, Etapa C, usando 2-propil-4-(4'-fluorofenoxi)-fenol (preparado como en el Ejemplo 23, Etapa A, usando 4-fluorofenol) y seguidamente el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, Etapa D.

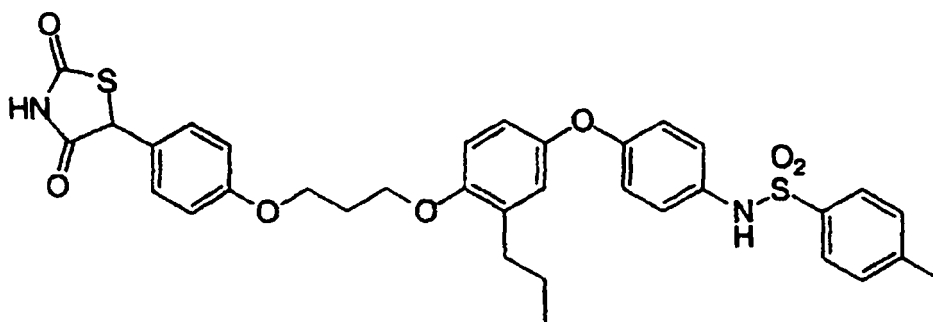
65

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, par diastereomérico): δ 7,98 (s, anc, 1H), 7,32 (d, 2H, J = 8,66 Hz), 6,9 (m, 6H), 6,76 (m, 3H), 5,37 (s, 1H), 4,17 (t, 2H, J = 4,14 Hz), 4,09 (t, 2H, J = 5,94 Hz), 2,52 (q, 2H, 7,5 Hz), 2,26 (t, 2H, J = 6,02 Hz), 1,54 (m, 2H, 7,5 Hz), 0,88 (t, 3H, J = 7,32 Hz).

ES 2 281 146 T3

Ejemplo 73

5-[4-(3-(2-propil-4-(4'-tolilsulfonamidofenoxi)fenoxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona



Etapa A

Preparación de 2-propil-4-(4'-tolilsulfonamidofenoxi)fenol

Una solución de 4-aliloxifenol (preparada como en el Ejemplo 22, Etapa A, primer párrafo) (5,0 g, 33,3 mmol), 4-fluoro-1-nitrobenceno (5,17 g, 36,6 mmol), carbonato potásico (6,9 g, 49,9 mmol) y dimetilacetamida (20 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó (sulfato sódico) y se concentró. El residuo es cromatografió luego sobre gel de sílice usando cloruro de metileno y hexano (20% a 50%), obteniéndose el producto deseado como un aceite amarillo (7,3 g).

El aceite amarillo (7,3 g) se recogió en diclorobenceno (30 ml) y se mantuvo a reflujo durante la noche. La solución de reacción se concentró; resultó un aceite negro que se cromatografió sobre gel de sílice usando acetona al 10%/hexano, obteniéndose un aceite de color naranja (4,9 g).

El aceite naranja (1 g, 3,68 mmol) se disolvió en DMF (5 ml) que contenía imidazol (626 mg, 9,2 mmol). Se añadió a esta mezcla 1-butildimetil-clorosilano (468 mg, 4,42 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La solución de reacción se repartió luego entre acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica, se secó (sulfato sódico) y se concentró, obteniéndose un aceite amarillo (~1,5 g). Este aceite se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se añadió paladio al 10% sobre carbón (250 mg); la mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 45 min. La mezcla de reacción se filtró luego a través de celita y se concentró el filtrado; obteniéndose un aceite de color naranja (1,42 g).

El aceite naranja (700 mg, 1,96 mmol) se recibió en cloruro de metileno (5 ml) y piridina (0,4 ml, 4,9 mmol). A esta solución se añadió cloruro de tosilo (448 mg, 2,35 mmol) y nn-dimetilaminopiridina (10 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se repartió luego entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó (sulfato sódico) y se concentró, obteniéndose un aceite amarillo (800 mg). Este aceite se recibió en THF (5 ml) y se enfrió a 0°C. A esta solución se añadió fluoruro de t-butilamonio y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica, se secó (sulfato sódico) y se concentró, obteniéndose un aceite amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,37 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,85 (m, 3H), 6,79 (s anc, 2H), 4,71 (s anc, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,57 (t, 2H), 1,65 (m, 2H), 0,97 (t, 3H).

Etapa B

Preparación de 4-(3-(2-propil-4-(4'-tolilsulfonamido-fenoxi)fenoxi)-propoxi)mandelato de etilo

El compuesto del título se preparó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, Etapa C, usando 2-propil-4-(4-tolilsulfonamidofenoxi)fenol (19,0 g, 62,0 mmol) y 4-(3-bromopropoxi)mandelato de etilo (19,5 g, 58,9 mmol) (preparado como en el Ejemplo 22, Etapa B) como material de partida.

Etapa C

Preparación de α-cloro-4-(3-(2-propil-4-(4'-tolilsulfonamidofenoxi)-fenoxi)-propoxi)fenilacetato de etilo

El compuesto del título se preparó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 Etapa D, usando 4-(3-(2-propil-4-(4'-tolilsulfonamido-fenoxi)fenoxi)-propoxi)mandelato de etilo como material de partida.

ES 2 281 146 T3

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,37 (d, 2H), 7,23 (m, 6H), 6,91 (d, 2H), 6,82 (m, 3H), 6,73 (s anc, 2H), 5,27 (s anc, 1H), 4,73 (s anc, 1H), 4,2 (m, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,57 (t, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,05 (t, 3H), 0,95 (t, 3H).

5 Etapa D

Preparación de 5-[4-(3-(2-propil-4-(4'-tolilsulfonamidofenoxi)fenoxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

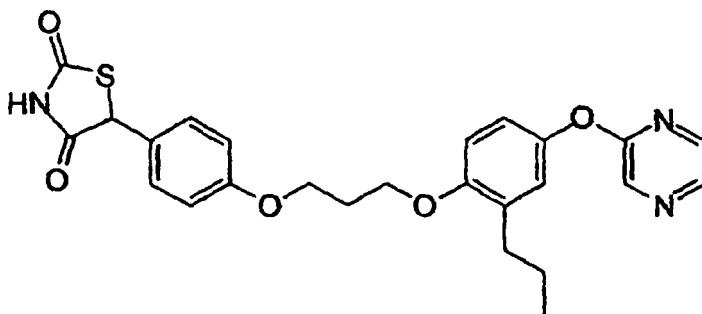
10 El compuesto del título se preparó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C (segundo párrafo) usando α-cloro-4-(3-(2-propil-4-(4'-tolilsulfonamidofenoxi)-fenoxi)propoxi)fenilacetato de etilo como material de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,06 (s anc, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,23 (m, 6H), 6,89 (m, 2H), 6,85 (m, 3H), 6,72 (s anc, 2H), 5,3 (s, 1H), 4,67 (s anc, 1H), 4,01 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,57 (t, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

15 Ejemplo 74

5-[4-(3-(2-propil-4-piraziniloxifenoxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

20



30

35 Etapa A

Preparación de 2-propil-4-piraziniloxifenol

40 El compuesto del título se preparó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 73, Etapa A, utilizando cloropirazina en vez de 4-fluoro-nitrobenzoceno como material de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,36 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 5,67 (s anc, 1H), 2,55 (t, 2H), 1,59 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

45 Etapa B

Preparación de 4-(3-(2-propil-4-piraziniloxifenoxi)propoxi)mandelato de etilo

50 El compuesto del título se preparó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, Etapa C, usando 2-propil-4-piraziniloxifenol (19,0 g, 62,0 mmol) y 4-(3-bromopropoxi)mandelato de etilo (19,5 g, 58,9 mmol) (preparado como en el Ejemplo 22, Etapa C) como materiales de partida.

Etapa C

55 *Preparación de α-cloro-4-(3-(2-propil-4-piraziniloxifenoxi)propoxi)-fenilacetato de etilo*

El compuesto del título se preparó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, Etapa C, usando 4-(3-(2-propil-4-piraziniloxifenoxi)propoxi)-mandelato de etilo (16,8 g, 30,18 mmol) como material de partida.

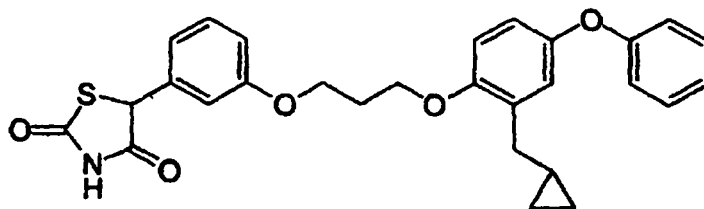
60 Etapa D

Preparación de 5-[4-(3-(2-propil-4-piraziniloxifenoxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

65 El compuesto del título se preparó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C (párrafo segundo) usando α-cloro-4-(3-(2-propil-4-piraziniloxifenoxi)propoxi)fenilacetato de etilo como material de partida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,35 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,95 (s anc, 2H), 7,32 (d, 2H), 6,93 (m, 3H), 6,85 (m, 2H), 5,32 (s, 1H), 4,17 (m, 4H), 2,55 (t, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

Ejemplo 75

5-[3-(3-2-ciclopropilmetil-4-fenoxi)propoxi]fenil]-2,4-tiazolidindiona

Etapa A

Preparación de 2-ciclopropilmetil-4-fenoxifenol

A una solución de 2-aliloxi-4-fenoxifenol (solicitud de PCT WO 97/28115) (1,0 g, 4,45 mmol) en etil éter enfriado a 0°C se añadió diazometano (20 ml de una solución 0,70M en Et₂O) bajo nitrógeno. Después de agitar durante 5 min, se añadió acetato de paladio (cataliz., 2 mg). Después de 10 min, se añadió más diazometano (6 ml de una solución 0,70M en Et₂O). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de celita y el éter se evaporó en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10%/hexano. La evaporación de las fracciones purificadas y la eliminación del disolvente en vacío dio el compuesto del título.

RMN ¹H (400 Hz, CDCl₃): δ 7,32-6,77 (ar, 8H), 4,82 (s, 1H), 2,53 (d, 2H), J = 6,65 Hz), 0,55 (m, 2H).

Etapa B

Preparación de 5-[3-(3-2-ciclopropilmetil-4-fenoxi)propoxi]fenil]-2,4-tiazolidindiona

Usando 3-(3-bromopropoxi)mandelato de metilo y 2-ciclopropilmetil-4-fenoxifenol (preparado en la Etapa A anterior) como materiales de partida, el compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 22, Etapas B a D.

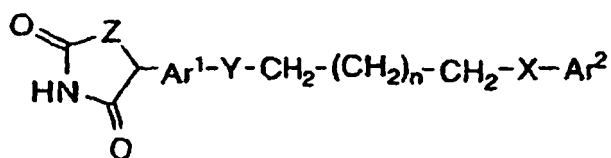
RMN ¹H (400 Hz, CDCl₃): δ 7,35-6,83 (ar, 12H), 5,33 (s, 1H), 4,16 (m, 4H), 2,52 (d, 2H, J = 6,87 Hz), 2,27 (quint, 2H, J = 6,04 Hz), 0,47 (m, 2H), 0,12 (m, 2H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula

5

10



15

I

en la que

20

Ar¹ es (1) arileno o

(2) heteroarileno

25

estando el arileno y el heteroarileno opcionalmente sustituidos con de 1 a 4 grupos seleccionados entre R^a;

Ar² es (1) arilo orto-sustituido o

30

(2) heteroarilo orto-sustituido,

seleccionándose el mencionado sustituyente orto entre R; y estando opcionalmente sustituidos además el arilo y el heteroarilo con de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre R^a;

35

X e Y son, independientemente, O, S o CH₂;

Z es O o S;

40

n es de 0 a 3;

R es (1) alquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre halo y cicloalquilo C₃₋₆;

45

(2) alqueno C₃₋₁₀, o

(3) cicloalquilo C₃₋₈;

R^a es (1) alcanófilo C₁₋₁₅,

50

(2) alquilo C₁₋₁₅,

(3) alqueno C₂₋₁₅,

55

(4) alquino C₂₋₁₅,

(5) halo,

(6) OR^b,

60

(7) arilo, o

(8) heteroarilo;

65

en los que los mencionados alquilo, alqueno, alquino y alcanófilo opcionalmente están sustituidos con 1-5 grupos seleccionados entre R^c; y los mencionados grupos arilo y heteroarilo opcionalmente están sustituidos con 1 a 5 grupos seleccionados entre R^d;

ES 2 281 146 T3

- R^b es (1) hidrógeno,
(2) alquilo C_{1-10} ,
5 (3) alquenilo C_{2-10} ,
(4) alquilo C_{2-10} ,
(5) arilo,
10 (6) heteroarilo,
(7) aril alquilo C_{1-15} ,
(8) heteroaril alquilo C_{1-15} ,
15 (9) alcanoflo C_{1-15} o
(10) cicloalquilo C_{3-6} ,
20 en los que alquilo, alquenilo, alquilo opcionalmente están sustituidos con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre R^c , y cicloalquilo, arilo y heteroarilo opcionalmente están sustituidos con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre R^d ;
- R^c es (1) halo,
25 (2) arilo,
(3) heteroarilo,
30 (4) CN,
(5) NO_2 ,
35 (6) OR^f ,
(7) $S(O)_mR^f$, $m = 0, 1$ o 2 , con tal de que R^f no sea H cuando m es 1 o 2;
(8) NR^fR^f ,
40 (9) NR^fCOR^f ,
(10) $NR^fCO_2R^f$,
(11) $NR^fCON(R^f)_2$,
45 (12) $NR^fSO_2R^f$, con tal de que R^f no sea H,
(13) COR^f ,
50 (14) CO_2R^f ,
(15) $CON(R^f)_2$,
(16) $SO_2N(R^f)_2$,
55 (17) $OCON(R^f)_2$, o
(18) cicloalquilo C_{3-8} ,
60 en el que los mencionados cicloalquilo, arilo y heteroarilo opcionalmente están sustituidos con de 1 a 3 grupos de halo o alquilo C_{1-6} ;
- R^d es (1) un grupo seleccionado entre R^c ,
65 (2) alquilo C_{1-10} ,
(3) alquenilo C_{2-10} ,

ES 2 281 146 T3

(4) alquinilo C₂₋₁₀,

(5) aril alquilo C₁₋₁₀ o

(6) heteroaril alquilo C₁₋₁₀,

en el que alquilo, alqueno, alquinilo, arilo, heteroarilo opcionalmente están sustituidos con un grupo seleccionado independientemente entre R^e;

R^e es (1) halógeno,

(2) amino,

(3) carboxi,

(4) alquilo C₁₋₄,

(5) alcoxi C₁₋₄,

(6) hidroxilo,

(7) arilo,

(8) aril alquilo C₁₋₄, o

(9) ariloxi;

R^f es (1) hidrógeno,

(2) alquilo C₁₋₁₀,

(3) alqueno C₂₋₁₀,

(4) alquinilo C₂₋₁₀,

(5) arilo,

(6) heteroarilo,

(7) aril alquilo C₁₋₁₅,

(8) heteroaril alquilo C₁₋₁₅,

(9) alcanilo C₁₋₁₅, o

(10) cicloalquilo C₃₋₈,

en el que alquilo, alqueno, alquinilo, arilo, heteroarilo, alcanilo y cicloalquilo opcionalmente están sustituidos con de uno a cuatro grupos seleccionados entre R^e;

en los que, en todas las partes, "arilo" y "arileno" se refieren a anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que contienen sólo átomos de carbono en el anillo; y "heteroarilo" y "heteroarileno" se refieren a anillos aromáticos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que contienen al menos un heteroátomo en un anillo, seleccionado entre N, O y S (incluidos SO y SO₂), conteniendo cada anillo 5 o 6 átomos; o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

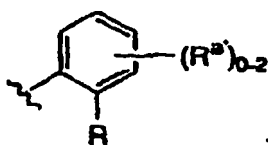
2. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que Z es azufre.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que Ar¹ es arileno opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre R^a.

4. Un compuesto de la reivindicación 3 en el que Ar¹ es arileno opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre halógeno y alquilo C₁₋₄.

5. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que X es O e Y es O.

6. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que Ar² es



15 en el que R^{a'} es selecciona entre R^a, o 2 grupos R^{a'} sobre átomos de carbono adyacentes completan juntos un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_m (m es 0-2), anillo que opcionalmente está sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre R^a.

7. Un compuesto de la reivindicación 6 en el que R es alquilo C₃₋₄.

20 8. Un compuesto de la reivindicación 6 en el que R^{a'} se selecciona entre OR^b, arilo opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos seleccionados independientemente entre R^d, y alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos seleccionados entre R^c.

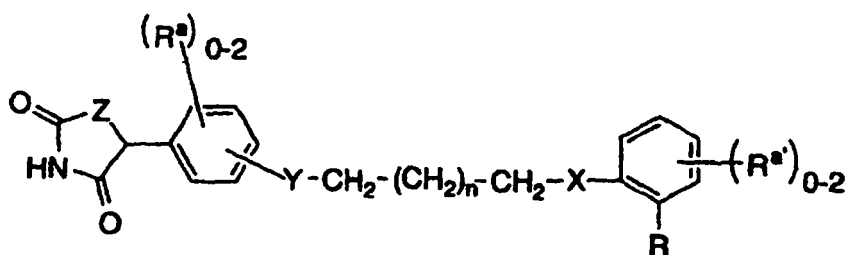
25 9. Un compuesto de la reivindicación 6 en el que 2 grupos R^{a'} sobre átomos de carbono adyacentes completan juntos un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_m (m es 0-2), anillo que opcionalmente está sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre R^a.

30 10. Un compuesto de la reivindicación 6 en el que R^{a'} se selecciona entre O-fenilo en el que el fenilo opcionalmente está sustituido con 1 o 2 halógenos, y alquilo C₁₋₅ opcionalmente está sustituido con de 1 a 5 grupos seleccionados independientemente entre halógeno, fenilo y cicloalquilo C₃₋₈.

35 11. Un compuesto de la reivindicación 6 en el que 2 grupos R^{a'} sobre átomos de carbono adyacentes completan juntos un anillo aromático de 5 o 6 miembros seleccionados entre isoxazol, tiofeno (S-óxido y S-dióxido) y furano, cada uno de los cuales opcionalmente está sustituido con de 1 a 2 grupos seleccionados entre R^a.

12. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que n es 1 o 2.

13. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula Ia:



50 Ia

55 en la que

R^{a'} se selecciona entre R^a, o 2 grupos R^{a'} sobre átomos de carbono adyacentes completan juntos un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_m (m es 0-2), anillo que opcionalmente está sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre R^a;

60 X, Y, Z, n, R y R^a son lo definido en la reivindicación 1.

14. Un compuesto de la reivindicación 13 en el que Z es S.

65 15. Un compuesto de la reivindicación 13 en el que Y es S u O, y X es O.

16. Un compuesto de la reivindicación 13 en el que R es alquilo C₃₋₄.

ES 2 281 146 T3

17. Un compuesto de la reivindicación 13 en el que n es 1 o 2.

18. Un compuesto de la reivindicación 13 en el que

5 Z es S,

X es O,

Y es

10 (1) O o

(2) S,

15 R es alquilo C_{3-4} ,

R^a es

20 (1) halógeno o

(2) alquilo C_{1-5} ,

25 R^a) es

(1) O-arilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente entre R^d,

30 (2) arilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre R^d,

(3) alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con 1-5 grupos seleccionados entre R^c, o

35 2 grupos R^{a'} sobre átomos de carbono adyacentes completan juntos un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_m (m es 0-2), anillo que opcionalmente está sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre R^d.

40 (Tabla pasa a página siguiente)

45

50

55

60

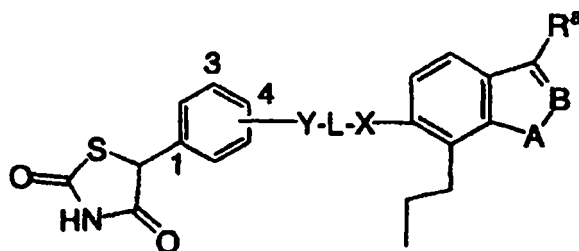
65

19. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo constituido por:

TABLA 1

5

10



15

20

25

30

35

40

*	Y-L-X	A/B	R ^a
4	O(CH ₂) ₃ O	O/CH	Ph
4	O(CH ₂) ₃ O	O/CH	CH ₂ C(CH ₃) ₃
3	O(CH ₂) ₄ O	O/CH	CH ₂ C(CH ₃) ₃
3	O(CH ₂) ₄ O	O/CH	(CH ₂) ₂ Ph
4	O(CH ₂) ₃ O	O/N	Ph
4	O(CH ₂) ₃ O	O/N	CH ₂ C(CH ₃) ₃
4	O(CH ₂) ₃ O	O/N	CF ₃
4	O(CH ₂) ₃ O	O/N	(CH ₂) ₂ Ph
4	O(CH ₂) ₃ O	O/N	(CH ₂) ₄ Ph
4	O(CH ₂) ₃ O	O/N	CH ₂ -c-Hex**
4	O(CH ₂) ₃ O	O/N	CH ₂ C(CH ₃) ₂ Ph
3	O(CH ₂) ₄ O	O/N	CF ₃
4	O(CH ₂) ₃ O	S/CH	(CH ₂) ₂ Ph
3	O(CH ₂) ₄ O	S/CH	(CH ₂) ₂ Ph
3	O(CH ₂) ₄ O	SO/CH	(CH ₂) ₂ Ph
4	O(CH ₂) ₃ O	SO/CH	(CH ₂) ₂ Ph
4	O(CH ₂) ₃ O	SO ₂ /CH	Ph
3	O(CH ₂) ₄ O	SO ₂ /CH	(CH ₂) ₂ Ph
4	O(CH ₂) ₃ O	SO ₂ /CH	(CH ₂) ₂ Ph

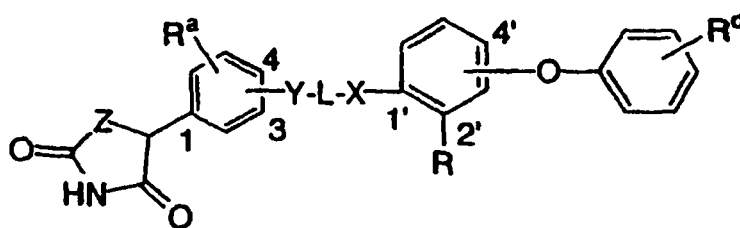
* punto de unión de Y al anillo de fenilo

** c-Hex es ciclohexilo

45

TABLA 2

50



55

60

65

Z	R ^a	*	Y-L-X	R	**	R ^d
S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	H
S	3-Cl	4	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	H
S	3-F	4	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	H
S	3-propilo	4	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	H
S	3-Cl	4	S(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	H
S	3-Cl	4	O(CH ₂) ₄ O	propilo	4'	H
S	3-propilo	4	O(CH ₂) ₄ O	propilo	4'	H
S	H	4	O(CH ₂) ₄ O	propilo	4'	H

ES 2 281 146 T3

TABLA 2 (continuación)

	Z	R*	*	Y-L-X	R	**	R ^d
5	S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	H
	S	H	3	O(CH ₂) ₄ O	propilo	4'	H
	O	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	H
10	O	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	H
	S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	4-SO ₂ CH ₃
	S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	4-CH ₃
	S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	4-Cl
15	S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	4-Ph
	S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	4-OCH ₃
	S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	4-F
	S	H	3	(CH ₂) ₄ O	propilo	4'	H
20	S	H	4	(CH ₂) ₄ O	propilo	4'	4-OCH ₃
	S	H	4	(CH ₂) ₄ O	propilo	4'	4-Cl
	S	H	3	(CH ₂) ₄ O	propilo	4'	4-Cl
	S	H	3	(CH ₂) ₅ O	propilo	4'	H
25	S	H	3	(CH ₂) ₅ O	propilo	4'	4-OCH ₃
	S	H	3	(CH ₂) ₅ O	propilo	4'	4-F
	S	H	3	O(CH ₂) ₅	propilo	4'	4-Ph
	S	H	4	O(CH ₂) ₄	propilo	4'	4-OCH ₃
30	S	H	3	O(CH ₂) ₄	propilo	4'	4-F
	S	H	3	O(CH ₂) ₅	propilo	4'	4-Cl
	S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	3-CH ₃ -4-Cl
	S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	4-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
35	S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	4-c-pentilo
	S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	4-CH(CH ₃) ₂
	S	3-propilo	4	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	4-OCH ₃
40	S	H	4	O(CH ₂) ₄ O	propilo	4'	4-OCH ₃
	S	H	4	O(CH ₂) ₄ O	propilo	4'	4-F
	S	H	3	O(CH ₂) ₄ O	propilo	4'	4-OCH ₃
	S	H	3	O(CH ₂) ₄ O	propilo	4'	4-Cl
45	S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	4-SO ₂ CH ₃
	S	H	3	O(CH ₂) ₄ O	propilo	4'	4-SO ₂ CH ₃
	S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propilo	5'	H
	S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propilo	3'	H
50	S	H	3	O(CH ₂) ₄ O	propilo	3'	H
	S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	alilo	4'	H
	S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	3F-propilo	4'	H
	S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	4-CO ₂ CH ₂ CH ₃
55	S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	4-F
	S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propilo	4'	4-(4-tolilsulfón- amida)
60	S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	c-pr-CH ₂ †	4'	H

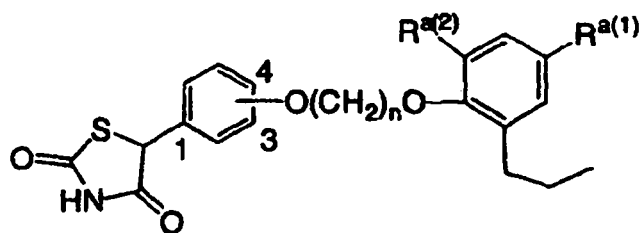
* punto de unión de Y al anillo de fenilo

** punto de unión del grupo fenoxi al anillo de fenilo

† c-pr es ciclopropilo

65

TABLA 3



*	n	R ^{a(1)}	R ^{a(2)}
4	3	4-F-Ph	H
3	3	2-naftiloxi	H
3	3	2-dibenzofuranilo	H
3	3	fenoxi	propilo
4	3	3-isoxazolilo	H
3	4	3-isoxazolilo	H
4	3	piraziniloxi	H

* punto de unión de O al anillo de fenilo

20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

21. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para tratar, controlar o prevenir la diabetes mellitus.

22. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para tratar, controlar o prevenir la hiperglicemia.

23. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para tratar, controlar o prevenir la hiperlipidemia.

24. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para tratar, controlar o prevenir la obesidad.

25. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para tratar, controlar o prevenir la hipercolesterolemia

26. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para tratar, controlar o prevenir la hipertrigliceridemia.