



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 299 702**

(51) Int. Cl.:

C07C 235/34 (2006.01)

C07C 323/62 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03732713 .7**

(86) Fecha de presentación : **17.06.2003**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1517883**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **30.03.2005**

(54) Título: **Derivados de ácido benzoico orto-sustituídos para el tratamiento de la resistencia a la insulina.**

(30) Prioridad: **20.06.2002 SE 0201935**
20.12.2002 SE 0203826

(73) Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.06.2008

(72) Inventor/es: **Li, Lanna**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.06.2008

(74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de ácido benzoico orto-sustituídos para el tratamiento de la resistencia a la insulina.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a ciertos derivados nuevos de ácido benzoico, a procesos para preparar tales compuestos, a su utilidad en el tratamiento de condiciones clínicas asociadas con resistencia a la insulina, a métodos para su uso terapéutico y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

10 **Antecedentes de la invención**

El Síndrome de Resistencia a la Insulina (IRS) con inclusión de la diabetes mellitus tipo 2, que hace referencia a un conjunto de manifestaciones que incluyen resistencia a la insulina con hiperinsulinemia acompañante, posible diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, obesidad central (visceral), dislipidemia observada como niveles alterados de lipoproteínas caracterizados típicamente por VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) elevadas, pequeñas partículas LDL densas y concentraciones reducidas de HDL (lipoproteínas de alta densidad) y fibrinólisis reducida.

La investigación epidemiológica reciente ha documentado que los individuos con resistencia a la insulina corren un riesgo muy alto de morbilidad y mortalidad cardiovascular, sufriendo especialmente infarto de miocardio y derrame cerebral. En la diabetes mellitus tipo 2, las condiciones asociadas con la aterosclerosis causan hasta 80% de todos los fallecimientos.

En la medicina clínica se tiene la consciencia de la necesidad de aumentar la sensibilidad a la insulina en los pacientes que sufren IRS y corregir así la dislipidemia que está considerada como la causa del progreso acelerado de la aterosclerosis. Sin embargo, actualmente ésta no es una enfermedad bien definida universalmente.

Los moduladores de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR, para una revisión de los PPARs véase T.M. Willson *et al*, J Med Chem 2000, vol 43, 527) son eficaces en el tratamiento de condiciones asociadas con la resistencia a la insulina.

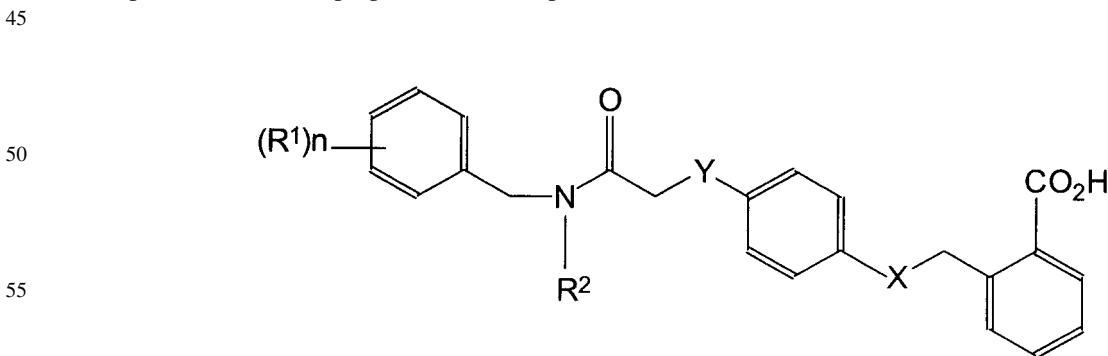
El documento US 5.750.783 describe que ciertas fenilglicinolamidas sustituidas con benciloxi que tienen un sustituyente cicloalquilo son medicamentos antiateroscleróticos. Este documento no describe ni sugiere los compuestos de la presente invención.

El documento EP 1184366 describe ciertos ácidos 3-(4-alcoxi-3-(N-bencilcarbamoil)fenil)-propiónicos como agonistas de receptores activados por proliferadores de peroxisomas humanos, particularmente PPAR α .

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora una serie de compuestos que son moduladores selectivos de PPAR α .

Descripción de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I



60 I

en la cual

65 n es 0, 1 ó 2, y R¹ representa halo, un grupo alquilo C₁₋₄ que está sustituido opcionalmente con uno o más fluoro, un grupo alcoxi C₁₋₄ que está sustituido opcionalmente con uno o más fluoro y en donde, si n es 2, los sustituyentes R¹ pueden ser iguales o diferentes;

ES 2 299 702 T3

R² representa un grupo alquilo C₂₋₈ que está interrumpido opcionalmente por oxígeno;

Y está ausente o representa metileno; y

X es O o S:

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Valores adicionales de R¹, R², Y y X en los compuestos de fórmula I se dan a continuación. Se entenderá que tales valores pueden utilizarse en caso apropiado con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas anteriormente en esta memoria o en lo sucesivo.

En un aspecto, X es O.

En un segundo aspecto X es S.

En un tercer aspecto Y es metileno.

En un cuarto aspecto Y está ausente.

En un quinto aspecto R¹ es halo, un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo alcoxi C₁₋₄ y n es 0, 1 ó 2. Particularmente, R¹ es fluoro, metoxi, o isopropilo cuando n es 1 ó 2. Particularmente n es 0.

En un sexto aspecto, R² representa un grupo alquilo C₅₋₇.

El término alquilo C₂₋₈ denota un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de dicho alquilo incluyen etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo y pentilo, hexilo, heptilo y octilo de cadena lineal y de cadena ramificada.

Se comprenderá por los expertos en la técnica que el término interrumpido, tal como se utiliza anteriormente, significa que el átomo de oxígeno está situado dentro de la cadena alquilo y no es el átomo terminal.

Los compuestos de fórmula I tienen actividad como medicamentos; en particular, los compuestos de fórmula I son agonistas selectivos de PPAR α , es decir, su valor CE₅₀ para PPAR α es al menos tres veces menor, preferiblemente al menos cuatro veces menor y más preferiblemente 10 ó 50 veces menor que el valor CE₅₀ respectivo para PPAR γ , en donde los valores CE₅₀s se miden y se calculan como se describe en los ensayos que se exponen más adelante de este documento. Los compuestos de fórmula I son potentes y selectivos.

Compuestos específicos de la invención son uno o más de los siguientes:

ácido 2-[(4-{3-[bencil(hexil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)-metil]benzoico;

ácido 2-[(4-{2-[(2,4-difluorobencil)(heptil)amino]-2-oxoetil}fenil)tio]metil]benzoico;

ácido 2-[(4-{2-[bencil(hexil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)-metil]benzoico;

ácido 2-[(4-{2-[(2,4-difluorobencil)(heptil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)metil]benzoico;

ácido 2-[(4-{3-[(2,4-difluorobencil)(heptil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzoico;

ácido 2-[(4-{3-[(2,4-difluorobencil)(heptil)amino]-3-oxopropil}fenil)tio]metil]benzoico;

ácido 2-[(4-{3-[butil(2,3-dimetoxibencil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzoico;

ácido 2-[(4-{3-[(2,3-dimetoxibencil)(heptil)-amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzoico;

ácido 2-[(4-{3-[(3-etoxipropil)(4-isopropilbencil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]-benzoico;

ácido 2-[(4-{3-[(2,4-difluorobencil)(propil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzoico;

ácido 2-[(4-{2-[etil(2-fluorobencil)amino]-2-oxoetil}-fenoxi)metil]benzoico;

ácido 2-[(4-{3-[etil(2-fluorobencil)amino]-3-oxopropil}-fenoxi)metil]benzoico;

ácido 2-[(4-{2-[(4-(trifluorometil)bencil)amino]-2-oxoetil}fenil)tio]-metil]benzoico;

ácido 2-[(4-{3-[(2,4-difluorobencil)(heptil)amino]-2-oxoetil}fenil)tio]metil]benzoico; y

ES 2 299 702 T3

ácido 2-[[4-{2-[(4-clorobencil)(etil)amino]-2-oxoetil}-fenil]tio]metil]benzoico; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un segundo grupo de compuestos específicos de la invención comprende un compuesto seleccionado de:

ácido 2-[[4-{2-[(2,4-difluorobencil)(heptil)amino]-2-oxoetil}-fenil]tio]metil]benzoico;

ácido 2-[[4-{3-[(2,4-difluorobencil)(heptil)amino]-3-oxopropil}-fenil]tio]metil]benzoico;

ácido 2-[[4-{2-[(etil[4-(trifluorometil)bencil]amino)-2-oxoetil]-fenil]tio]metil]benzoico;

ácido 2-[[4-{3-[(2,4-difluorobencil)(heptil)amino]-2-oxoetil}-fenil]tio]metil]benzoico; y

ácido 2-[[4-{2-[(4-clorobencil)(etil)amino]-2-oxoetil}-fenil]tio]metil]benzoico; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un tercer grupo de compuestos específicos de la invención comprende un compuesto seleccionado de:

ácido 2-[[4-{3-[bencil(hexil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)-metil]benzoico;

ácido 2-[[4-{2-[bencil(hexil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)-metil]benzoico;

ácido 2-[[4-{2-[(2,4-difluorobencil)(heptil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)metil]benzoico;

ácido 2-[[4-{3-[(2,4-difluorobencil)(heptil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzoico;

ácido 2-[[4-{3-[butil(2,3-dimetoxibencil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzoico;

ácido 2-[[4-{3-[(2,3-dimetoxibencil)(heptil)-amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzoico;

ácido 2-[[4-{3-[(3-etoxipropil)(4-isopropilbencil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]-benzoico;

ácido 2-[[4-{3-[(2,4-difluorobencil)(propil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzoico;

ácido 2-[[4-{2-[etil(2-fluorobencil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)metil]benzoico;

ácido 2-[[4-{3-[etil(2-fluorobencil)amino]-3-oxopropil}-fenoxi)metil]benzoico;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. Debe entenderse que la presente invención abarca la totalidad de dichos tautómeros.

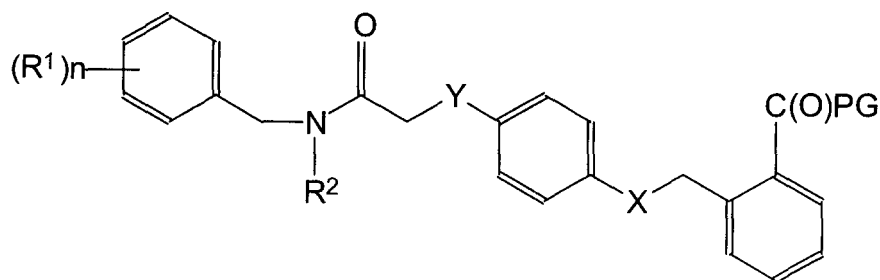
A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dada(o) abarcará todos los isómeros estéricos y ópticos y racematos de los mismos así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, en los casos en que existen tales isómeros y enantiómeros, así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los isómeros pueden separarse utilizando técnicas convencionales, v.g. cromatografía o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden aislarse por separación del racemato, por ejemplo por cristalización fraccionada, resolución o HPLC. Los diastereoisómeros pueden aislarse por separación de mezclas de isómeros, por ejemplo por cristalización fraccionada, HPLC o cromatografía súbita. Alternativamente, los estereoisómeros pueden producirse por síntesis quiral a partir de materias primas quirales en condiciones que no causen racemización o epimerización, o por derivatización, con un reactivo quiral. Todos los estereoisómeros están incluidos dentro del alcance de la invención.

Métodos de preparación

Los compuestos de la invención pueden prepararse como se reseña a continuación. Sin embargo, la invención no está limitada a estos métodos, pudiendo prepararse también los compuestos como se describe para compuestos estructuralmente afines en la técnica anterior. Las reacciones pueden llevarse a cabo de acuerdo con procedimientos estándar o como se describe en la sección experimental.

ES 2 299 702 T3

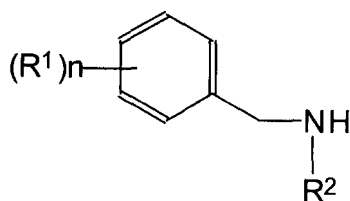
Los compuestos de fórmula I se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula II



II

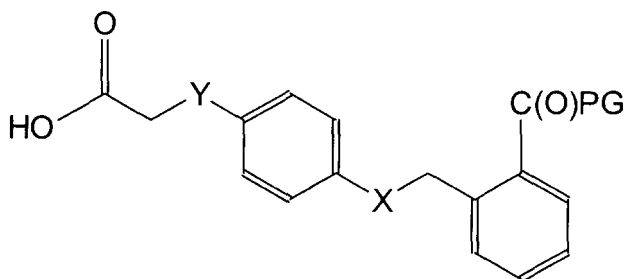
en la cual R^1 , R^2 , X e Y son como se define previamente, y PG representa un grupo protector para un grupo hidroxilo carboxílico como se describe en el texto estándar "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª edición (1991) por Greene y Wuts, con un agente de desprotección. El grupo protector puede ser también una resina, tal como una resina de Wang o resina de cloruro de 2-clorotritilo. Los grupos protectores pueden seleccionarse de acuerdo con métodos que son bien conocidos por los expertos en la técnica. Un grupo protector de este tipo es aquél en el que PG representa un grupo alcoxi C_{1-6} o un grupo arilalcoxi, v.g. bencilo, tal que COPG representa un éster. Tales ésteres pueden hacerse reaccionar con un agente de hidrólisis, por ejemplo hidróxido de litio en presencia de un disolvente, por ejemplo una mezcla de THF y agua o hidróxido de potasio en un alcohol C_{1-3} , por ejemplo metanol, a una temperatura comprendida en el intervalo de 0-200°C o por radiación microondas para dar compuestos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula II se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula III



III

o una sal del mismo, por ejemplo una sal hidrocioruro, en la cual R^1 , R^2 y n son como se define previamente, con un compuesto de fórmula IV

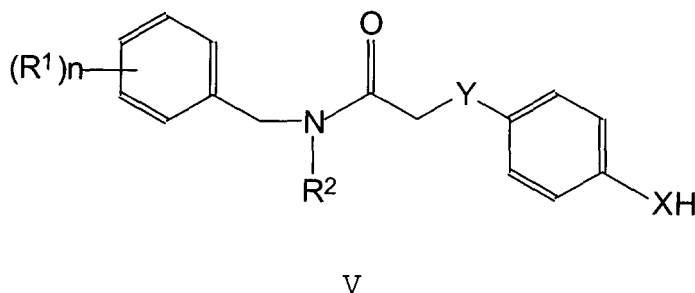


IV

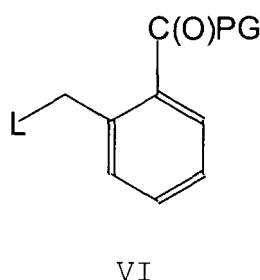
o el cloruro de ácido del mismo en el cual X, Y y PG son como se define previamente en un disolvente inerte, por ejemplo diclorometano, opcionalmente en presencia de un agente de acoplamiento, por ejemplo 4-dimetilamino-piridina o hidrocioruro de 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)carbodiimida, a una temperatura comprendida en el intervalo de -25°C a 150°C.

ES 2 299 702 T3

Los compuestos de fórmula II se pueden preparar también por reacción de un compuesto de fórmula V



en la cual R^1 , n , R^2 , X e Y son como se define previamente, con un compuesto de fórmula VI



en la cual PG es como se define previamente y L representa un grupo lábil, por ejemplo halo, v.g. bromo, opcionalmente en presencia de un disolvente, por ejemplo acetonitrilo, y opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo carbonato de potasio, a una temperatura en el intervalo de 0 a 150°C.

Los compuestos de fórmula III, IV, V y VI se pueden preparar por métodos descritos en los ejemplos o por métodos análogos conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula II, III, IV y V son compuestos intermedios útiles en la preparación de compuestos de fórmula I. Nuevos compuestos de fórmula II se reivindican en esta memoria como un aspecto adicional de la presente invención.

Los compuestos de la invención pueden aislarse a partir de sus mezclas de reacción utilizando técnicas convencionales.

Las personas expertas en la técnica apreciarán que, con objeto de obtener compuestos de la invención de una manera alternativa y en algunas ocasiones más conveniente, los pasos de proceso individuales mencionados anteriormente en esta memoria pueden realizarse en orden diferente, y/o las reacciones individuales pueden realizarse en una etapa diferente a lo largo de la ruta global (es decir, las transformaciones químicas pueden realizarse sobre compuestos intermedios diferentes a los asociados anteriormente en esta memoria con una reacción particular).

En cualquiera de los métodos de preparación precedentes, en caso necesario, los grupos hidroxilo, amino u otros grupos reactivos pueden protegerse utilizando un grupo protector, R^p como se describe en el texto estándar "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª edición (1991) por Greene y Wuts. El grupo protector puede ser también una resina, tal como una resina de Wang o resina de cloruro de 2-clorotritilo. La protección y desprotección de grupos funcionales pueden tener lugar antes o después de cualquiera de los pasos de reacción descritos anteriormente en esta memoria. Los grupos protectores pueden eliminarse de acuerdo con métodos que son bien conocidos por los expertos en la técnica.

La expresión "disolvente inerte" hace referencia a un disolvente que no reacciona con las materias primas, los reactivos, los compuestos intermedios o los productos de una manera que afecte desfavorablemente al rendimiento del producto deseado.

Preparaciones farmacéuticas

Los compuestos de la invención se administrarán normalmente por las vías oral, parenteral, intravenosa, intramuscular, subcutánea o en otras vías inyectables, por ruta bucal, rectal, vaginal, transdérmica y/o nasal, y/o por inhalación, en la forma de preparaciones farmacéuticas que comprenden el ingrediente activo sea como un ácido libre, o como una sal farmacéuticamente aceptable, en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del

trastorno y del paciente a tratar, así como de la ruta de administración, las composiciones pueden administrarse en dosis variables.

Dosis diarias adecuadas de los compuestos de la invención en el tratamiento terapéutico de humanos son aproximadamente 0,0001-100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente 0,001-10 mg/kg de peso corporal.

Las formulaciones orales son de modo particularmente preferido tabletas o cápsulas que pueden formularse por métodos conocidos por los expertos en la técnica para proporcionar dosis del compuesto activo comprendidas en el intervalo de 0,5 mg a 500 mg, por ejemplo 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg y 250 mg.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona por tanto una formulación farmacéutica que incluye cualquiera de los compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con adyuvantes, diluyentes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Propiedades farmacológicas

Los presentes compuestos de fórmula (I) son útiles para la profilaxis y/o el tratamiento de condiciones clínicas asociadas con sensibilidad reducida a la insulina (resistencia a la insulina) inherente o inducida y trastornos metabólicos asociados (conocidos también como síndrome metabólico). Estas condiciones clínicas incluirán, pero sin carácter limitante, obesidad general, obesidad abdominal, hipertensión arterial, hiperinsulinemia, hiperglucemia, diabetes tipo 2 y la dislipidemia que aparece característicamente con la resistencia a la insulina. Esta dislipidemia, conocida también como el perfil de lipoproteínas aterogénico, se caracteriza por ácidos grasos no esterificados moderadamente elevados, partículas elevadas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) ricas en triglicéridos, niveles altos de Apo B, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL) asociados con niveles bajos de partículas Apo AI y niveles elevados de Apo B en presencia de pequeñas partículas densas de lipoproteínas de baja densidad (LDL), fenotipo B.

Se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de pacientes con hiperlipidemias combinadas o mixtas o diversos grados de hipertrigliceridemias y dislipidemia postprandial con o sin otras manifestaciones del síndrome metabólico.

Se espera que el tratamiento con los presentes compuestos reduzca la morbilidad y mortalidad cardiovascular asociada con aterosclerosis debido a sus propiedades antidislipidémicas y antiinflamatorias. Las condiciones de enfermedad cardiovascular incluyen macro-angiopatías de diversos órganos internos causantes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cerebrovascular e insuficiencia arterial periférica de las extremidades inferiores. Debido a su efecto sensibilizador de la insulina, se espera también que los compuestos de fórmula I prevengan o retarden el desarrollo de la diabetes tipo 2 por el síndrome metabólico y la diabetes del embarazo. Por consiguiente, se espera que se retarde el desarrollo de complicaciones a largo plazo asociadas con hiperglucemia crónica en la diabetes mellitus tales como las micro-angiopatías causantes de enfermedad renal, lesión retinal y enfermedad vascular periférica de las extremidades inferiores. Adicionalmente, los compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de diversas afecciones ajenas al sistema cardiovascular, estén o no asociadas con la resistencia a la insulina, como síndrome de ovario poliquístico, obesidad, cáncer y estados de enfermedad inflamatoria que incluyen trastornos neurodegenerativos tales como deterioro cognitivo moderado, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple.

Se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el control de los niveles de glucosa en pacientes que sufren diabetes tipo 2.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para tratamiento o prevención de las dislipidemias, el síndrome de resistencia a la insulina y/o trastornos metabólicos (como se han definido arriba) por administración de un compuesto de fórmula I a un mamífero (particularmente un humano) que se encuentra en necesidad de ello.

Los compuestos pueden utilizarse para el tratamiento o prevención de la diabetes tipo 2 por administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I a un mamífero (particularmente un humano) que se encuentra en necesidad de ello.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la resistencia a la insulina y/o trastornos metabólicos.

Terapia de Combinación

Los compuestos de la invención pueden combinarse con otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento de trastornos asociados con el desarrollo y el progreso de la aterosclerosis, tales como hipertensión, hiperlipidemias, dislipidemias, diabetes y obesidad. Los compuestos de la invención pueden combinarse con otro agente terapéutico que disminuya la relación LDL:HDL o un agente que cause una disminución en los niveles circulantes de LDL-colesterol. En los pacientes con diabetes mellitus, los compuestos de la invención pueden combinarse también con agentes terapéuticos utilizados para tratar las complicaciones relacionadas con micro-angiopatías.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse junto con otras terapias para el tratamiento del síndrome metabólico o la diabetes tipo 2 y sus complicaciones asociadas. Éstas incluyen fármacos de biguanida, por ejemplo metformina, fenformina y buformina, insulina (análogos de insulina sintéticos, amilina) y antihiper glucémicos orales (éstos se dividen en reguladores prandiales de glucosa e inhibidores de alfa-glucosidasa). Un ejemplo de un inhibidor de alfa-glucosidasa es acarbosa o voglibosa o miglitol. Un ejemplo de un regulador prandial de glucosa es repaglinida o nateglinida.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I, o una sal, solvato, solvato de dicha sal o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, se puede administrar en asociación con otro agente modulador de PPAR. Agentes moduladores de PPAR incluyen, pero sin carácter limitante, un agonista de PPAR alfa y/o gamma y/o delta, o sales, solvatos, solvatos de dichas sales o profármacos de los mismos, farmacéuticamente aceptables. Agonistas adecuados de PPAR alfa y/o gamma, sales, solvatos, solvatos de dichas sales o profármacos de los mismos, farmacéuticamente aceptables, son bien conocidos en la técnica. Éstos incluyen los compuestos descritos en los documentos WO 01/12187, WO 01/12612, WO 99/62870, WO 99/62872, WO 99/62871, WO 98/57941, WO 01/40170, J Med Chem, 1996, 39, 665, Expert Opinion on Therapeutic Patents 10(5), 623-634 (en particular los compuestos descritos en las solicitudes de patente enumeradas en la página 634) y J Med Chem, 2000, 43, 527. Particularmente, un agonista de PPAR alfa y/o gamma hace referencia a BMS 298585, clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, gemfibrozil y ciprofibrato; GW 9578, pioglitazona, rosiglitazona, rivoglitazona, balaglitazona, KRP-297, JTT-501, SB 213068, GW 1929, GW 7845, GW 0207, L-796449, L-165041 y GW 2433. Particularmente, un agonista de PPAR alfa y/o gamma hace referencia a ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanosulfoniloxi-fenil}etoxi)fenil]propanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Adicionalmente, la combinación de la invención puede utilizarse en asociación con una sulfonilurea, por ejemplo: glimepirida, glibenclamida (gliburida), gliclazida, glipizida, gliquidona, cloropropamida, tolbutamida, acetohexamida, glicopiramida, carbutamida, glibonurida, glisoxepid, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida, tolclamida y tolazamida. Preferiblemente, la sulfonilurea es glimepirida o glibenclamida (gliburida). Más preferiblemente, la sulfonilurea es glimepirida. Por tanto, la presente invención incluye administración de un compuesto de la presente invención en asociación con una, dos o más terapias existentes descritas en este párrafo. Las dosis de las otras terapias existentes para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones asociadas serán las conocidas en la técnica y aprobadas para uso por los organismos reguladores, por ejemplo la FDA, y pueden encontrarse en el Libro Naranja publicado por la FDA. Alternativamente, pueden utilizarse dosis menores como resultado de los beneficios derivados de la combinación. La presente invención incluye también un compuesto de la presente invención en combinación con un agente reductor del colesterol. Los agentes reductores de colesterol a que se hace referencia en esta solicitud incluyen, pero sin carácter limitante, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa). Convenientemente, el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina seleccionada del grupo constituido por atorvastatina, bervastatina, cerivastatina, dalvastatina, fluvastatina, itavastatina, lovastatina, mevastatina, nicostatina, nivastatina, pravastatina y simvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente de sodio o calcio, o un solvato de la misma, o un solvato de una de dichas sales. Una estatina particular es atorvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de dicha sal o un profármaco de la misma. Una estatina más particular es la sal cálcica de atorvastatina. Una estatina particularmente preferida es, sin embargo, un compuesto con el nombre químico ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]-pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, [conocido también como ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[N-metil-N-(metilsulfonil)amino]-pirimidin-5-il](3R,-5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico] o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de la misma, o un solvato de dicha sal. El compuesto ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]-pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, y sus sales de calcio y sodio se describen en la Solicitud de Patente Europea, Publicación No. EP-A-0521471 y en Bioorganic y Medicinal Chemistry, (1997), 5(2), 437-444. Esta última estatina se conoce ahora bajo su nombre genérico rosuvastatina.

En la presente solicitud, el término “agente reductor del colesterol” incluye también modificaciones químicas de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, tales como ésteres, profármacos y metabolitos, sean activos o inactivos.

La presente invención incluye también un compuesto de la presente invención en combinación con un agente secuestrante de los ácidos biliares, por ejemplo colestipol o colestiramina o colestagel.

La presente invención incluye también un compuesto de la presente invención en combinación con un inhibidor del sistema ileal de transporte de los ácidos biliares (inhibidor IBAT).

Compuestos adecuados que poseen actividad inhibidora IBAT han sido descritos, véanse por ejemplo los compuestos descritos en WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 94/24087, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO 98/07749, WO 98/38182, WO 98/40375, WO 98/56757, WO 99/32478, WO 99/35135, WO 99/64409, WO 99/64410, WO 00/01687, WO 00/20392, WO 00/20393, WO 00/20410, WO 00/20437, WO 01/34570, WO 00/35889, WO 00/47568, WO 00/61568, WO 01/68637, WO 01/68096, WO 02/08211, WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, DE 19825804, JP 10072371, US 5070103, EP 251 315, EP 417 725, EP 489 423, EP 549 967, EP 573 848, EP 624 593, EP 624 594, EP 624 595, EP 869 121, EP 864 582, y EP 1 070 703.

Clases particulares de inhibidores IBAT adecuadas para uso en la presente invención son las benzotiepinas, y los compuestos descritos en las reivindicaciones, particularmente la reivindicación 1, de los documentos WO 00/01687, WO 96/08484 y WO 97/33882. Otras clases adecuadas de inhibidores IBAT son las 1,2-benzotiazepinas, 1,4-benzotiazepinas y 1,5-benzotiazepinas. Una clase adecuada adicional de inhibidores IBAT es la clase de las 1,2,5-benzotiazepinas.

Un compuesto adecuado particular que posee actividad inhibidora IBAT es el ácido (3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il- β -D-glucopiranosidurónico (EP 864 582). Otros inhibidores IBAT adecuados incluyen uno de:

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-1'-fenil-1'-[*N'*-(carboximetil)carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(carboximetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-1'-fenil-1'-[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-1'-fenil-1'-[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoil]metil}-carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}-carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-carboxietil)carbamoil]-4-hidroxibencil}-carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(5-carboxipentil)carbamoil]bencil}-carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoil]-2-fluorobencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(R)-(2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(R)-(2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{*N*-[(R)- α -(*N'*-{(R)-1-[*N'*-(R)-(2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoil]-2-hidroxietil}carbamoil)bencil]carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(carboximetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-((etoxi)(metil)fosforil-metil)carbamoil]bencil}-carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-{*N*-[(R)- α -(*N'*-{2-[(hidroxi)(metil)fosforil]etil}carbamoil)bencil]carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-metiltio-1-carboxietil)carbamoil]bencil}-carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{*N*-[(R)- α -(*N'*-{2-[(metil)(etil)fosforil]etil}carbamoil)-4-hidroxibencil]carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{*N*-[(R)- α -(*N'*-{2-[(metil)(hidroxi)fosforil]etil}carbamoil)-4-hidroxibencil]carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

ES 2 299 702 T3

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[(R)-*N'*-(2-metilsulfinil-1-carboxietil)carbamoil]-bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metoxi-8-[*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((R)-1-carboxi-2-metiltio-etil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxi-2-metilpropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxibutil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxipropil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropil)carbamoil]-bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxietil)carbamoil]-4-hidroxibencil}-carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((R)-1-carboxi-2-metiltioetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-{(S)-1-[*N*-((S)-2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoil]propil}carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxi-2-metilpropil)carbamoil]bencil}-carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[*N*-(R/S)- α -{*N*-[1-(R)-2-(S)-1-hidroxi-1-(3,4-dihidroifenil)-prop-2-il]carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

o una sal, solvato, solvato de dicha sal o un profármaco de la misma, farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con otro aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I, o una sal, solvato, solvato de dicha sal o un profármaco de la misma farmacéuticamente aceptables, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, sucesiva o separada de uno o más de los agentes siguientes seleccionados de

un inhibidor de CETP (proteína de transferencia de colesterol-ésteres), por ejemplo los citados y descritos en WO 00/38725 página 7 línea 22 -página 10, línea 17;

un antagonista de la absorción de colesterol, por ejemplo azetidinonas tales como SCH 58235 y las descritas en US 5.767.115;

un inhibidor de MTP (proteína de transferencia de microsomas), por ejemplo los descritos en Science, 282, 751-54, 1998;

un derivado de ácido nicotínico, con inclusión de productos de liberación lenta y de combinación, por ejemplo, ácido nicotínico (niacina), acipimox y niceritrol;

un compuesto de fitosterol, por ejemplo estanoles;

probuco;ol;

un ácido graso omega-3, por ejemplo Omacor™;

un compuesto anti-obesidad, por ejemplo orlistat (EP 129.748) y sibutramina (GB 2.184.122 y US 4.929.629);

un compuesto antihipertensivo, por ejemplo un inhibidor de la enzima convertidora de las angiotensinas (ACE), un antagonista de los receptores de la angiotensina II, un bloqueante adrenérgico, un bloqueante alfa-adrenérgico, un bloqueante beta-adrenérgico, por ejemplo metoprolol, un bloqueante alfa/beta adrenérgico mixto, un estimulante adrenérgico, un bloqueante de los canales de calcio, un bloqueante AT-1, un salurético, un diurético o un vasodilatador;

un antagonista o agonista inverso CB1, por ejemplo como se describe en WO 01/70700 y EP 65635;

aspirina;

un antagonista de la hormona de concentración de melanina (MCH);

un inhibidor PDK; o

moduladores de receptores nucleares, por ejemplo LXR, FXR, RXR, y RORalfa;

o una sal, solvato, solvato de dicha sal o un profármaco del mismo, farmacéuticamente aceptables, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables a un animal de sangre caliente, tal como un humano, que se encuentra en necesidad de dicho tratamiento terapéutico.

Inhibidores particulares de la ACE o sales, solvatos, solvatos de dichas sales o profármacos de los mismos, farmacéuticamente aceptables, con inclusión de metabolitos activos, que pueden utilizarse en combinación con un compuesto de fórmula I incluyen, pero sin carácter limitante, los compuestos siguientes: alacepril, alatriopril, altiopril-calcio, ancovenin, benazepril, benazepril hidrocloreuro, benazeprilat, benzoilcaptopril, captopril, captopril-cisteína, captopril-glutatin, ceranapril, ceranopril, ceronapril, cilazapril, cilazaprilat, delapril, delapril-diácido, enalapril, enalaprilat, enapril, epicaptopril, foroximitina, fosfenopril, fosenopril, fosenopril-sodio, fosinopril, fosinopril-sodio, fosinoprilat, ácido fosinoprilico, glicopril, hemorfin-4, idrapril, imidapril, indolapril, indolaprilat, libenzapril, lisinopril, liciumina A, liciumina B, mixanapril, moexipril, moexiprilat, moveltipril, muraceína A, muraceína B, muraceína C, pentopril, perindopril, perindoprilat, pivalopril, pivopril, quinapril, quinapril hidrocloreuro, quinaprilat, ramipril, ramiprilat, espirapril, espirapril hidrocloreuro, espiraprilat, espiropril, espiropril hidrocloreuro, temocapril, temocapril hidrocloreuro, teprotida, trandolapril, trandolaprilat, utibapril, zabicipril, zabiciprilat, zofenopril y zofenoprilat. Inhibidores preferidos de la ACE para uso en la presente invención son ramipril, ramiprilat, lisinopril, enalapril y enalaprilat. Inhibidores más preferidos de la ACE para los usos de la presente invención son ramipril y ramiprilat.

Antagonistas preferidos de la angiotensina II, particularmente sales, solvatos, solvatos de dichas sales o profármacos de los mismos, farmacéuticamente aceptables, para uso en combinación con un compuesto de fórmula I incluyen, pero sin carácter limitante, los compuestos: candesartán, candesartán-cilexetil, losartán, valsartán, irbesartán, tasosartán, telmisartán y eprosartán. Antagonistas de la angiotensina II particularmente preferidos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos para uso en la presente invención son candesartán y candesartán-cilexetil.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones asociadas en un animal de sangre caliente, tal como un humano, que se encuentra en necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal, solvato o solvato de dicha sal, farmacéuticamente aceptables, en administración simultánea, sucesiva o separada, una cantidad eficaz de uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal, solvato, solvato de dicha sal o un profármaco del mismo, farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse también para el tratamiento de condiciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como un humano, que se encuentra en necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal, solvato o solvato de dicha sal, farmacéuticamente aceptables, en administración simultánea, sucesiva o separada, una cantidad eficaz de uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación o una sal, solvato, solvato de dicha sal o un profármaco del mismo, farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal, solvato, o solvato de dicha sal, farmacéuticamente aceptables, y uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación o una sal, solvato, solvato de dicha sal o un profármaco del mismo, farmacéuticamente aceptables, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un kit que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal, solvato o solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptables, y uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación o una sal, solvato, solvato de dicha sal o un profármaco del mismo, farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos pueden utilizarse también en un kit que comprende:

- a) un compuesto de fórmula I, o una sal, solvato, o solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptables en una primera forma de dosificación unitaria;
- b) uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación o una sal, solvato, solvato de dicha sal o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptables; en una segunda forma de dosificación unitaria; y
- c) medios de envase para contener dichas formas de dosificación primera y segunda.

Los compuestos pueden utilizarse en un kit que comprende:

- a) un compuesto de fórmula I, o una sal, solvato, solvato de dicha sal o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptables, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria;
- b) uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación o una sal, solvato, solvato de dicha sal o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptables, en una segunda forma de dosificación unitaria; y
- c) medios de envase para contener dichas formas de dosificación primera y segunda.

De acuerdo con otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, o una sal, solvato, solvato de dicha sal o un profármaco del mismo, farmacéuticamente aceptables, y uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal, solvato o solvato de dicha sal, farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del síndrome metabólico o diabetes tipo 2 y sus complicaciones asociadas en un animal de sangre caliente, tal como un humano.

De acuerdo con otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal, solvato, o solvato de dicha sal, farmacéuticamente aceptables, y uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal, solvato, solvato de dicha sal o un profármaco del mismo, farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de condiciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como un humano.

Los compuestos pueden aplicarse en un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I, o una sal, solvato, o solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptables, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, sucesiva o separada de una cantidad eficaz de uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal, solvato, solvato de dicha sal o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptables, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable a un animal de sangre caliente, tal como un humano, que se encuentra en necesidad de dicho tratamiento terapéutico.

Ejemplos

Las medidas ^1H NMR y ^{13}C NMR se realizaron en un espectrómetro Varian Mercury 300 o Varian UNITY plus 400, 500 ó 600, que operaban a frecuencias ^1H de 300, 400, 500 y 600 MHz, respectivamente, y a frecuencias ^{13}C de 75, 100, 125 y 150 MHz, respectivamente. Las medidas se realizaron en la escala delta (δ).

A no ser que se indique otra cosa, los desplazamientos químicos se dan en ppm con el disolvente como patrón interno.

Abreviaturas

IRS	Síndrome de resistencia a la insulina
TLC	Cromatografía en capa delgada
HOBT	1-Hidroxibenzotriazol, hidrato
DIBAH	Hidruro de diisobutilaluminio

ES 2 299 702 T3

	DMSO	Dimetil-sulfóxido
	EtOAc	Acetato de etilo
5	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	THF	Tetrahidrofurano
	PEG	Polietilen glicol
10	HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
	MeCN	Acetonitrilo
15	TFA	Ácido trifluoroacético
	Pd/C	Paladio sobre carbón vegetal
20	HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazolil-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	DCM	Diclorometano
	TBTU	Tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
25	DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
	DMAP	4-Dimetilaminopiridina
30	Trisamina	Tris(hidroximetil)aminometano
	ISOLUTE® FLASH Si	es una columna de sílice adecuada para cromatografía. Borohidruro sobre soporte polímero es boro- hidruro sobre Amberlite IRA-400, disponible de Aldrich.
35	EDC	Hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	NH ₄ OAc	Acetato de amonio
	t	Triplete
40	s	Singlete
	d	Doblete
	q	Cuartete
45	quint	Quintete
	m	Multiplete
50	br	Ancho
	bs	Singlete ancho
	dm	Doblete de multipletes
55	bt	Triplete ancho
	dd	Doblete de dobletes

60 Ejemplo 1

a) *N*-Bencil-*N*-hexil-3-(4-hidroxifenil)propanamida

65 Se mezclaron *N*-hexilbencilamina (0,6 g, 3,136 mmol) y ácido 3-(4-hidroxifenil)propiónico (0,52 g, 3,136 mmol) en DMF (10 ml) y se enfrió la mezcla. Se añadieron HOBT (0,424 g, 3,136 mmol) y el reactivo TBTU (1 g, 3,136 mmol) seguidos por DIPEA (1,216 g, 9,409 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche y se evaporó luego. La mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa de hidrogenocarbonato

ES 2 299 702 T3

de sodio (sat.). La porción acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos reunidos se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron luego. La cromatografía del residuo en una columna (ISOLUTE® SI, 5 g/25 ml) utilizando acetato de etilo/heptano (10:90, luego 25:75) como eluyente proporcionó 760 mg del producto deseado, rendimiento 71%.

¹H NMR (rotámeros, 500 MHz, CDCl₃): δ 0,84 (t, 3H), 1,16-1,27 (m, 6H), 1,41-1,51 (m, 2H), 2,55, 2,63 (t, t, 2H), 2,88, 2,94 (t, t, 2H), 3,09, 3,31 (t, t, 2H), 4,40, 4,57 (s, s, 2H), 6,69, 6,73 (d, d, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,05, 7,07 (d, d, 2H), 7,14 (d, 1H) y 7,21-7,31 (m, 5H).

b) 2-[(4-{3-[Bencil(hexil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)-metil]benzoato de metilo

Se mezclaron *N*-bencil-*N*-hexil-3-(4-hidroxifenil)propanamida (183 mg, 0,54 mmol), 2-(bromometil)benzoato de metilo (136 mg, 0,59 mmol) y carbonato de potasio (112 mg, 0,81 mmol) en acetonitrilo. La mezcla se agitó a 66°C durante una noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó (agua x 2, salmuera x 1), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. La purificación ulterior por HPLC preparativa (utilizando un gradiente de CH₃CN/10% CH₃CN-fase acuosa que contenía NH₄OAc 0,1M como eluyente) dio 91 mg (rendimiento 34%) del producto deseado.

¹H NMR (rotámeros, 400 MHz, CDCl₃): δ 0,84-0,88 (m, 3H), 1,19-1,29 (m, 6H), 1,42-1,53 (m, 2H), 2,57, 2,65 (t, t, 2H), 2,92, 2,99 (t, t, 2H), 3,10, 3,34 (t, t, 2H), 3,89, 3,90 (s, s, 3H), 4,42, 4,60 (s, s, 2H), 5,47, 5,48 (s, s, 2H), 6,86-6,93 (m, 2H), 7,07 (t, 2H), 7,14-7,19 (m, 2H), 7,21-7,38 (m, 4H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,75 (t, 1H), 8,00-8,03 (m, 1H).

c) Ácido 2-[(4-{3-[bencil(hexil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzoico

Se disolvieron 2-[(4-{3-[bencil(hexil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzoato de metilo (61 mg, 0,13 mmol) e hidróxido de litio (7 mg, 0,29 mmol) en 3 ml de una mezcla 1:1 de THF y agua en un vial de microondas. La mezcla de reacción resultante se irradió en un horno microondas a 120°C durante 40 min.

Se añadió agua y el THF se evaporó a presión reducida. El residuo se acidificó con ácido clorhídrico 1M y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron (agua, salmuera), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El producto bruto se purificó ulteriormente por HPLC preparativa (utilizando un gradiente de CH₃CN/10% CH₃CN-fase acuosa que contenía NH₄OAc 0,1M como eluyente).

Se obtuvieron 38 mg (rendimiento 64%) de producto puro después de liofilización.

¹H NMR (rotámeros, 400 MHz, CDCl₃): δ 0,86 (t, 3H), 1,19-1,28 (m, 6H), 1,43-1,55 (m, 2H), 2,60, 2,69 (t, t, 2H), 2,92, 2,99 (t, t, 2H), 3,11, 3,36 (t, t, 2H), 4,43, 4,61 (s, s, 2H), 5,52, 5,53 (s, s, 2H), 6,87-6,93 (m, 2H), 7,05-7,09 (m, 2H), 7,14-7,33 (m, 5H), 7,36-7,40 (m, 1H), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,77 (t, 1H) y 8,12-8,15 (m, 1H).

¹³C NMR (rotámeros, 100 MHz, CDCl₃): δ 14,17, 14,23, 22,73, 22,79, 26,75, 26,88, 27,68, 27,72, 31,11, 31,26, 31,61, 31,82, 35,39, 35,68, 46,84, 47,48, 48,72, 51,35, 68,42, 115,16, 115,22, 126,39, 127,15, 127,42, 127,49, 127,72, 128,23, 128,70, 129,10, 129,72, 131,81, 133,45, 133,81, 133,84, 137,10, 137,82, 140,88, 157,33, 157,40, 171,20, 173,10, 173,39.

Ejemplo 2

a) *N*-(2,4-Difluorobencil)-*N*-heptilamina

Se añadió heptilamina (345,6 mg, 3 mmol) en 2,4-difluorobenzaldehído (440,5 mg, 3,1 mmol) en MeOH (3 ml) y ortoformiato de trimetilo (2 ml), seguidos por ácido acético (0,05 ml). La mezcla se mantuvo en un horno microondas (Sintetizador Smith) a 150°C durante 10 minutos. Se añadió luego DCM (3 ml) y a continuación borohidruro sobre soporte polímero (1,2 g, ~ 3 mmol). La mezcla se agitó mediante sacudidas durante una noche y se añadió una nueva cantidad de borohidruro sobre soporte polímero (1,2 g). La mezcla se agitó mediante sacudidas durante un fin de semana y se filtró y evaporó luego. El residuo se introdujo en una columna (ISOLUTE® PRS, 10 g) y se eluyó con MeCN, MeOH y a continuación MeOH (saturado con NH₃). Se obtuvieron 536 mg de un producto aceitoso, rendimiento 72%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,87 (t, 3H), 1,23-1,32 (m, 8H), 1,45-1,52 (m, 2H), 2,59 (t, 2H), 3,78 (s, 2H), 6,75-6,85 (m, 2H) y 7,27-7,33 (m, 1H).

b) Ácido (4-{[2-(metoxicarbonil)bencil]tio}fenil)acético

Se enfrió ácido 4-mercaptofenilacético (995 mg, 5,915 mmol) en THF (15 ml) en un baño de hielo y se añadió hidruro de sodio (55-65%, 520 mg, ~ 13 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y a continuación se añadió éster metílico del ácido 2-bromometilbenzoico (1,49 g, 6,507 mmol) en THF (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante una noche y se dejó que la temperatura se elevara hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua gota a gota

ES 2 299 702 T3

y la mezcla se agitó durante aprox. 20 minutos. Se evaporó luego para eliminar el THF. El residuo se acidificó con ácido clorhídrico al 1%, pH-3, y se extrajo luego con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reunieron, se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. La cromatografía del residuo en una columna (ISOLUTE® SI, 20 g/70 ml) utilizando DCM, y a continuación MeOH/DCM (1:99) como eluyente proporcionó 224 mg del producto deseado, rendimiento 65%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3,62 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,23-7,40 (m, 5H) y 7,94 (d, 1H).

c) 2-[[[4-{2-[(2,4-Difluorobencil)(heptil)amino]-2-oxoetil}fenil]tio]metil]benzoato de metilo

Se combinaron ácido (4-{[2-(metoxycarbonil)bencil]-tio}fenil)acético (581 mg, 1,836 mmol) y *N*-(2,4-difluorobencil)-*N*-heptilamina (465,3 mg, 1,968 mmol) en DMF y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadieron HOBT (260,6 mg, 1,928 mmol) y TBTU (619 mg, 1,928 mmol), seguidos por DIPEA (747,7 mg, 5,785 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche y se evaporó luego. La mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (sat.). La porción acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos reunidos se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron luego. La cromatografía del residuo en una columna (ISOLUTE® SI, 20 g/70 ml) utilizando acetato de etilo/heptano (5:95, luego 10:90) como eluyente dio 767 mg del producto deseado, rendimiento 77%.

¹H NMR (rotámeros, 500 MHz, CDCl₃): δ 0,88-0,93 (m, 3H), 1,23-1,34 (m, 8H), 1,48-1,57 (m, 2H), 3,19-3,24, 3,30-3,37 (m, m, 2H), 3,67-3,74 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,50, 4,63 (s, s, 2H), 4,53 (s, 2H), 6,78-6,89 (m, 2H), 7,00-7,40 (m, 8H) y 7,95 (d, 2H).

d) Ácido 2-[[[4-{2-[(2,4-difluorobencil)(heptil)amino]-2-oxoetil}fenil]tio]metil]benzoico

Se disolvió 2-[[[4-{2-[(2,4-difluorobencil)(heptil)-amino]-2-oxoetil}fenil]tio]metil]benzoato de metilo (31 mg, 0,057 mmol) en THF (1 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió hidróxido de litio (2 mg, 0,075 mmol) en agua (1 ml). Después de la reacción, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó durante una noche. La LC-MS demostró que existía muy poco producto. Se añadió más hidróxido de litio (3 mg) y la mezcla se agitó durante 6 días más y la HPLC demostró la presencia de aproximadamente 30% de producto. Se añadió más hidróxido de litio (3 mg) y la mezcla se agitó durante 13 días más. Se evaporó luego a vacío para eliminar el THF. El residuo se acidificó con ácido clorhídrico al 10%, pH ~ 3, y se extrajo con acetato de etilo (x 2). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron. La cromatografía del residuo en una columna (ISOLUTE® SI, 500 g/3 ml), utilizando DCM, MeOH/DCM (0,5:99,5) como eluyente dio 17 mg del producto deseado, rendimiento 56%.

¹H NMR (rotámeros, 500 MHz, CDCl₃): δ 0,89-0,93 (m, 3H), 1,25-1,34 (m, 8H), 1,52-1,60 (m, 2H), 3,27, 3,37 (t, t, 2H), 3,71, 3,76 (s, s, 2H), 4,55, 4,65 (s, s, 2H), 6,80-6,92 (m, 2H), 7,07-7,17 (m, 2H), 7,28-7,37 (m, 5H), 7,42-7,47 (m, 1H) y 7,95-7,98 (m, 1H).

¹³C NMR (rotámeros, 125 MHz, CDCl₃): δ 14,01, 22,51, 26,78, 26,85, 27,28, 28,56, 28,85, 28,93, 31,65, 31,70, 38,22, 39,94, 40,25, 41,57, 41,60, 45,16, 46,48, 47,94, 103,53(t), 104,26(t), 111,50(br), 111,71(br), 119,65(d), 120,37 (d), 127,05, 128,95(br), 129,61, 129,68, 131,15, 131,66(d), 131,76(d), 132,41, 132,80, 132,88, 133,85, 134,03, 140,43, 160,58(dd), 160,91(dd), 162,21(dd), 162,53(dd), 170,46, 171,44 y 171,54.

Ejemplo 3

a) Ácido (4-{[2-(metoxycarbonil)bencil]oxi}fenil)acético

Se disolvió ácido 4-hidroxifenilacético (760 mg, 4,995 mmol) en etanol (99,5%, 20 ml). Se añadió hidróxido de potasio (560,5 mg, 9,99 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió luego gota a gota éster metílico del ácido 2-bromometilbenzoico (1144,2 mg, 4,995 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas y se evaporó luego a vacío para secarla. Se añadieron agua y acetato de etilo al residuo y se separaron las fases. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico al 10%, pH ~ 5, y se extrajo luego con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó a vacío para su secado. La cromatografía del residuo en una columna (ISOLUTE® SI, 5 g/6 ml) utilizando DCM (MeOH/DCM (1:99) como eluyente dio el producto deseado (262 mg), rendimiento 17,5%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3,61 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 5,50 (s, 2H), 6,97 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,76 (d, 1H) y 8,04 (d, 1H).

b) 2-[[[4-{2-(Bencil(hexil)amino)-2-oxoetil}fenoxi]metil]-benzoato de metilo

Se disolvió ácido (4-{[2-(metoxycarbonil)bencil]oxi}-fenil)acético (50 mg, 0,166 mmol) en DCM (2 ml), se añadió *N*-hexilbencilamina (38,2 mg, 0,2 mmol), se añadió luego EDC (38,3 mg, 0,2 mmol) y se añadió finalmente DMAP (24,4 mg, 0,2 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron a la mezcla HCl

ES 2 299 702 T3

al 1% (1 ml) y agua (1 ml). Se separaron las dos fases utilizando un Tubo de Filtración Whatman. La solución orgánica obtenida se evaporó a vacío y el producto aceitoso (71 mg) se dejó aparte. Se utilizó luego el mismo directamente en el paso siguiente.

¹H NMR (rotámeros, 500 MHz, CDCl₃): δ 0,86-0,91 (m, 3H), 1,22-1,32 (m, 6H), 1,47-1,58(m, 2H), 3,21, 3,39 (t, 2H), 3,65, 3,75 (s, s, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,53, 4,64 (s, s, 2H), 5,51, 5,52 (s, s, 2H), 6,96, 6,99 (d, d, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,23-7,42 (m, 6H), 7,59 (t, 1H), 7,78 (d, 1H) y 8,06 (d, 1H).

c) Ácido 2-[(4-{2-(bencil(hexil)amino)-2-oxoetil}fenoxi)-metil]benzoico

Se enfrió 2-[(4-{2-(bencil(hexil)amino)-2-oxoetil}-fenoxi)metil]benzoato de metilo (70 mg, 0,148 mmol) en THF (2 ml) en un baño de hielo. Se añadió gota a gota hidróxido de litio (7,08 mg, 0,296 mmol) en agua (1 ml). Se retiró luego el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó durante una noche. La HPLC demostró que la reacción no era completa. Se añadió una nueva cantidad de hidróxido de litio (0,2M, 0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 días más. Se evaporó luego a vacío para eliminar el THF. El residuo se acidificó con ácido clorhídrico al 1%, pH = 3-4, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó. La cromatografía del residuo en una columna (ISOLUTE® SI, 2 g/6 ml) utilizando DCM, MeOH/DCM (1:99, y luego 2:98) como eluyente dio 24 mg del producto deseado, rendimiento 35%.

¹H NMR (rotámeros, 500 MHz, CDCl₃): δ 0,86-0,90 (m, 3H), 1,21-1,30 (m, 6H), 1,46-1,58(m, 2H), 3,21, 3,39 (t, 2H), 3,68, 3,77 (s, s, 2H), 4,53, 4,65 (s, s, 2H), 5,53, 5,54 (s, s, 2H), 6,95, 6,98 (d, d, 2H), 7,14-7,17 (m, 2H), 7,22-7,33 (m, 4H), 7,35-7,43 (m, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,80 (d, 1H) y 8,16 (d, 1H).

¹³C NMR (rotámeros, 125 MHz, CDCl₃): δ 13,94,13,97, 22,49, 22,53, 26,47, 26,57, 27,29, 28,36, 31,40, 31,50, 39,82, 40,12, 46,50, 47,43, 48,28, 51,31, 68,21, 115,15, 126,25, 126,85, 127,20, 127,24, 127,36, 127,48, 127,54, 127,97, 128,49, 128,87, 129,76, 129,89, 131,52, 133,18, 136,80, 137,57, 140,40, 157,59, 170,60, 171,76 y 172,03.

Ejemplo 4

a) 2-[(4-{2-[(2,4-Difluorobencil)heptil]amino}-2-oxoetil}fenoxi)metil]-benzoato de metilo

Se añadió N-(2,4-difluorobencil)-N-heptilamina (106 mg, 0,44 mmol) a ácido 4-[[2-(metoxicarbonil)bencil]-oxi]fenilacético (120 mg, 0,4 mmol) en DCM (10 ml) y se siguió por EDC (84,3 mg, 0,44 mmol) y a continuación DMAP (54 mg, 0,44 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, y se lavó luego con ácido clorhídrico al 1%, agua y salmuera, se secó luego con sulfato de magnesio, y se evaporó. La cromatografía del residuo en una columna (ISOLUTE® SI, 5 g/15 ml) utilizando DCM y MeOH/DCM (0,5:99,5) como eluyente dio 155 mg del producto deseado, rendimiento 74%.

¹H NMR (rotámeros, 500 MHz, CDCl₃): δ 0,88-0,92 (m, 3H), 1,23-1,33 (m, 8H), 1,49-1,57 (m, 2H), 3,24, 3,34 (t, 2H), 3,66, 3,72 (s, s, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,53, 4,62 (s, s, 2H), 5,50, 5,51 (s, s, 2H), 6,77-6,89 (m, 2H), 6,95, 6,98 (d, d, 2H), 6,99-7,04, 7,29-7,33 (m, m, 1H), 7,17,7,20 (d, d, 2H), 7,39(t, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,75-7,79 (m, 1H) y 8,05 (d, 1H).

b) Ácido 2-[(4-{2-[(2,4-difluorobencil)(heptil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)metil]benzoico

Se añadió hidróxido de litio (13,3 mg, 0,554 mmol) en agua (1,5 ml) a 2-[(4-{2-[(2,4-difluorobencil)(heptil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)metil]benzoato de metilo 70335 (145 mg, 0,277 mmol) disueltos en THF (3 ml). La mezcla se puso luego en un horno microondas (Sintetizador Smith) a 150°C durante 7 minutos y se evaporó luego para eliminar el THF. El residuo se acidificó con ácido clorhídrico al 1%, pH ~ 4 y se extrajo luego con acetato de etilo (x 2). Las porciones orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron luego. La cromatografía del residuo en una columna (ISOLUTE® SI, 2 g/6 ml), utilizando DCM y a continuación MeOH/DCM (0,5:99,5, y luego 1:99) como eluyente proporcionó 94 mg del producto deseado, rendimiento 67%.

¹H NMR (rotámeros, 500 MHz, CDCl₃): δ 0,86-0,91 (m, 3H), 1,22-1,32 (m, 8H), 1,48-1,56 (m, 2H), 3,23, 3,34 (t, 2H), 3,68, 3,73 (s, s, 2H), 4,52, 4,63 (s, s, 2H), 5,53 (s, br, 2H), 6,77-6,87 (m, 2H), 6,93-6,97 (m, 2H), 6,99-7,04, 7,27-7,33 (m, m, 1H), 7,16-7,20 (m, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,58-7,62 (m, 1H), 7,78 (d, 1H) y 8,15(d, 1H).

¹³C NMR (rotámeros, 125 MHz, CDCl₃): δ14,00, 22,51, 26,75, 26,84, 27,26, 28,54, 28,86, 28,94, 31,64, 31,70, 39,75, 40,08, 41,39, 45,05, 46,30, 47,98, 68,21, 103,67 (t), 104,12 (t), 111,52 (d), 115,17, 119,80 (d), 120,52 (d), 126,97, 127,04, 127,21, 128,81 (br), 129,78, 129,85, 131,52, 133,16, 140,33, 157,65, 160,48 (dd), 160,85 (dd), 162,13 (dd), 162,46 (dd), 171,01, 171,93 y 171,99.

ES 2 299 702 T3

Ejemplo 5

a) *N*-(2,4-Difluorobencil)-*N*-heptil-3-(4-hidroxifenil)-propanamida

5 Se disolvió ácido 3-(4-hidroxifenil)propiónico (108 mg, 0,650 mmol) en THF. Se añadió *N*-(2,4-difluorobencil)-*N*-heptilamina (164,7 mg, 0,682 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió TBTU (219 mg, 0,682 mmol) y a continuación DIPEA (0,238 ml, 1,365 mmol). La mezcla se agitó durante una noche y se dejó que la temperatura ascendiera hasta la temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (sat.) y a continuación se separaron las dos fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases
10 orgánicas se reunieron y se secaron con sulfato de magnesio, después de lo cual se evaporaron. La cromatografía del residuo en una columna (ISOLUTE® SI, 5 g/15 ml) utilizando DCM y a continuación MeOH/DCM (1:99) como eluyente proporcionó 223 mg del producto deseado, rendimiento 88%.

¹H NMR (rotámeros, 500 MHz, CDCl₃): δ 0,86-0,90 (m, 3H), 1,21-1,31 (m, 8H), 1,47-1,53 (m, 2H), 2,60, 2,67 (t, 2H), 2,85-2,96 (m, 2H), 3,15, 3,32 (t, t, 2H), 4,41, 4,60 (s, s, 2H), 6,75-6,85 (m, 4H), 6,90-6,96, 7,12-7,18 (m, m, 1H) y 7,00, 7,04 (d, d, 2H).

b) 2-[(4-{3-[(2,4-Difluorobencil)(heptil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]-benzoato de metilo

20 Se mezclaron *N*-(2,4-difluorobencil)-*N*-heptil-3-(4-hidroxifenil)propanamida (195 mg, 0,501 mmol), éster metílico del ácido 2-bromometilbenzoico (120,4 mg, 0,526 mmol) y carbonato de potasio anhidro (103 mg, 0,751 mmol) en acetonitrilo (15 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche y se evaporó luego a sequedad. Se añadieron agua y acetato de etilo y se separaron las dos fases. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó. La cromatografía del residuo en una columna (ISOLUTE® SI, 2 g/6 ml) utilizando heptano/DCM (50:50), a continuación DCM y después MeOH/DCM (0,5:99,5) como eluyente dio 187 mg del producto deseado, rendimiento 69,5%.

¹H NMR (rotámeros, 500 MHz, CDCl₃): δ 0,87-0,91 (m, 3H), 1,21-1,31 (m, 8H), 1,44-1,56 (m, 2H), 2,56-2,69 (m, 2H), 2,91-3,01 (m, 2H), 3,14, 3,32 (t, t, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,43, 4,59 (s, s, 2H), 5,49 (s, 2H), 6,75-6,97 (m, 4H), 7,08-7,28 (m, 3H), 7,38 (t, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,76 (d, 1H) y 8,04 (d, 1H).

c) Ácido 2-[(4-{3-[(2,4-difluorobencil)(heptil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzoico

35 Se añadió hidróxido de litio (13,3 mg, 0,554 mmol) en agua (1 ml) a 2-[(4-{3-[(2,4-difluorobencil)(heptil)-amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzoato de metilo (149 mg, 0,277 mmol) disuelto en THF (2 ml). La mezcla se dejó luego en un horno microondas (Sintetizador Smith) a 150°C durante 7 minutos y se evaporó después para eliminar el THF. El residuo se acidificó con ácido clorhídrico al 1%, pH ~ 4, y se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos orgánicos se reunieron y se lavaron con salmuera, después de lo cual se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron luego. La cromatografía del residuo en una columna (ISOLUTE® SI, 2 g/6 ml) utilizando DCM, y a continuación MeOH/DCM
40 (1:99) como eluyente dio 121 mg del producto deseado, rendimiento 83%.

¹H NMR (rotámeros, 500 MHz, CDCl₃): δ 0,89-0,93 (m, 3H), 1,24-1,33 (m, 8H), 1,49-1,58 (m, 2H), 2,64-2,74 (m, 2H), 2,97-3,03 (m, 2H), 3,17, 3,37 (t, t, 2H), 4,46, 4,65 (s, s, 2H), 5,58, 5,59 (s, s, 2H), 6,78-6,87 (m, 2H), 6,94-6,97 (m, 2H), 6,99-7,04, 7,27-7,31 (m, m, 1H), 7,14, 7,17 (d, d, 2H), 7,42-7,45 (m, 1H), 7,61-7,64 (m, 1H), 7,82-7,85 (m, 1H) y 8,19-8,22 (d, 1H).

¹³C NMR (rotámeros, 125 MHz, CDCl₃): δ 13,96, 22,46, 22,49, 26,67, 26,85, 27,38, 28,57, 28,80, 28,94, 30,69, 30,84, 31,58, 31,67, 35,01, 35,26, 41,63, 44,76, 44,78, 46,43, 47,78, 68,15, 103,60(t), 104,07(t), 111,41(dd), 111,49 (dd), 114,91, 119,74 (d), 120,45 (d), 126,86, 127,12, 128,53 (br), 129,40, 131,49, 131,58, 133,15, 133,32, 140,54, 157,12, 160,33 (dd), 160,81 (dd), 162,07 (dd), 162,33 (dd), 171,07, 173,04 y 173,11.

Ejemplo 6

55 a) Se disolvió ácido 3-(4-mercaptofenil)propanoico (2,0 g, 10,97 mmol) en THF seco (60 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió hidruro de sodio (0,64 g, 24,1 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos, y se añadió gota a gota 2-(bromometil)benzoato de metilo (2,77 g, 12,07 mmol) disuelto en THF seco (10 ml). La solución se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La adición de agua gota a gota (10 ml) desactivó el hidruro de sodio restante. El disolvente se eliminó por evaporación, y el residuo se acidificó a pH 3 (HCl al 1%). La fase acuosa se
60 lavó con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (iniciada con acetonitrilo/tampón 60/40 y aumentando luego la concentración de acetonitrilo hasta 100%, siendo el tampón una mezcla acetonitrilo/agua (10:90) y acetato de amonio (0,1 M, columna KR-100-7-C8, 50 mm x 250 mm, flujo 40 ml/min). Las fracciones que contenían el producto se reunieron y el acetonitrilo se eliminó por evaporación. Se añadió EtOAc (10 ml) y la fase orgánica se lavó con 2 porciones de salmuera y se secó (MgSO₄). La eliminación del disolvente por evaporación dio 2,26 gramos de ácido 3-(4-{[2-(metoxicarbonil)-bencil]tio}-fenil)propanoico (rendimiento 62,3%).

ES 2 299 702 T3

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2,66 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,36 (t, 1H) y 7,94 (d, 1H).

b) 2-[[[4-{3-[(2,4-Difluorobencil)(heptil)amino]-3-oxopropil}fenil]tio]-metil]benzoato de metilo

Se disolvió *N*-(2,4-difluorobencil)-*N*-heptilamina (0,64 g, 2,65 mmol) en DMF (10 ml), se añadió ácido 3-(4-{[2-(metoxicarbonil)bencil]tio}fenil)propanoico (0,80 g, 2,41 mmol) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadieron *N*-[(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)-(dimetilamino)metileno]-*N*-metilmetanaminio (0,85 g, 2,65 mmol) y diisopropiletilamina (0,65 g, 5,05 mmol). La mezcla se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió EtOAc (15 ml) y la fase orgánica se lavó con dos porciones de hidrogenocarbonato de sodio (aq, 10 ml). Se eliminó el EtOAc por evaporación y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (iniciada con acetonitrilo/tampón 60/40 y aumentando luego la concentración de acetonitrilo hasta 100%, siendo el tampón una mezcla acetonitrilo/agua 10/90 y acetato de amonio (0,1 M, columna KR-100-7-C8, 50 mm x 250 mm, flujo 40 ml/min). Las fracciones que contenían el producto se reunieron y el acetonitrilo se eliminó por evaporación. Se añadió EtOAc (10 ml) y la fase orgánica se lavó con dos porciones de salmuera y se secó (MgSO₄). El disolvente se eliminó por evaporación y dio 1,10 gramos de 2-[[[4-{3-[(2,4-difluorobencil)(heptil)amino]-3-oxopropil}fenil]tio]metil]benzoato de metilo (rendimiento 82,2%).

¹H NMR (rotámeros, 500 MHz, CDCl₃): δ 0,89 (t, 3H), 1,22-1,32 (m, 8H), 1,47-1,55 (m, 2H), 2,55, 2,66 (t, t, 2H), 2,95-3,01 (m, 2H), 3,16, 3,33 (t, t, 2H), 3,89, 3,90 (s, s, 3H), 4,44, 4,60 (s, s, 2H), 4,50, 4,51 (s, s, 2H), 6,76-6,85 (m, 2H), 6,92-6,96, 7,20-7,25 (m, m, 4H), 7,07, 7,12 (d, d, 2H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,32-7,34 (m, 1H) y 7,91-7,92 (m, 1H).

c) Ácido 2-[[[4-{3-[(2,4-difluorobencil)(heptil)amino]-3-oxopropil}fenil]tio]-metil]benzoico

Se disolvió 2-[[[4-{3-[(2,4-difluorobencil)(heptil)amino]-3-oxopropil}fenil]tio]-metil]benzoato de metilo (1,05 g, 1,89 mmol) en EtOH (95%, 5 ml), y se añadió hidróxido de potasio (0,21 g, 3,77 mmol). La reacción se realizó en un horno microondas de un solo nodo (7 min, 150°C). El tratamiento se completó por adición de EtOAc (5 ml) y lavado con HCl (2 x 5 ml, 1 M). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó por evaporación para dar 0,96 gramos de ácido 2-[[[4-{3-[(2,4-difluorobencil)(heptil)amino]-3-oxopropil}fenil]tio]-metil]-benzoico (rendimiento 94,3%).

¹H NMR (rotámeros, 500 MHz, CDCl₃): δ 0,88-0,92 (m, 3H), 1,24-1,33 (m, 8H), 1,50-1,57 (m, 2H), 2,64, 2,69 (t, t, 2H), 2,95-3,00 (m, 2H), 3,20, 3,34 (t, t, 2H), 4,48, 4,62 (s, s, 2H), 4,55, 4,56 (s, s, 2H), 6,79-6,87 (m, 2H), 6,98-7,03, 7,27-7,30 (m, m, 2H), 7,06-7,10 (m, 2H), 7,22-7,24 (m, 2H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,41-7,46 (m, 1H) y 8,03 (d, 1H). ¹³C NMR (rotámeros, 125 MHz, CDCl₃): δ 14,01, 22,51, 22,54, 26,74, 26,90, 27,42, 28,63, 28,86, 28,98, 30,92, 31,18, 31,64, 31,72, 34,65, 38,23, 38,28, 41,58, 44,82, 46,44, 47,77, 103,46 (t), 104,14 (t), 111,52 (dd), 111,58 (dd), 119,74 (dd), 120,51 (dd), 127,09, 128,55, 128,63, 129,03, 131,16, 131,49, 131,55, 131,78 (dd), 132,30, 132,50, 132,96, 140,04, 140,11, 140,59, 140,68, 160,47 (dd), 160,88 (dd), 162,16 (dd), 162,44 (dd), 170,88 (br), 172,56 y 172,59.

Ejemplo 7

a) Se disolvió *N*-(2,3-dimetoxibencil)butan-1-amina (0,59 g, 2,65 mmol) en DMF (10 ml), se añadió ácido 3-(4-hidroxifenil)propanoico (0,4 g, 2,41 mmol) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadieron tetrafluoroborato de *N*-[(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)-(dimetilamino)metileno]-*N*-metilmetanaminio (0,85 g, 2,65 mmol) y diisopropiletilamina (0,65 g, 5,05 mmol). La mezcla se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió EtOAc (15 ml) y la fase orgánica se lavó con dos porciones de hidrogenocarbonato de sodio (aq, 10 ml). Se eliminó el EtOAc por evaporación y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (iniciada con acetonitrilo/tampón 60/40 y aumentando luego la concentración de acetonitrilo hasta 100%, siendo el tampón una mezcla acetonitrilo/agua 10/90 y acetato de amonio (0,1 M, columna KR-100-7-C8, 50 mm x 250 mm, flujo 40 ml/min). Las fracciones que contenían el producto se reunieron y el acetonitrilo se eliminó por evaporación. Se añadió EtOAc (10 ml) y la fase orgánica se lavó con dos porciones de salmuera y se secó (MgSO₄). El disolvente se eliminó por evaporación y dio 1,08 gramos de *N*-butil-*N*-(2,3-dimetoxibencil)-3-(4-hidroxifenil)propanamida (rendimiento 82,3%).

¹H NMR (rotámeros, 500 MHz, CDCl₃): δ 0,85-0,89 (m, 3H), 1,20-1,30 (m, 2H), 1,44-1,53 (m, 2H), 2,60, 2,65 (t, t, 2H), 2,88, 2,94 (t, t, 2H), 3,13, 3,33 (t, t, 2H), 3,78, 3,80, 3,83, 3,85 (s, s, s, 6H), 4,43, 4,68 (s, s, 2H), 6,57, 6,67 (d, d, 1H), 6,74-6,86 (m, 3H) y 6,95-7,05 (m, 3H).

b) Se disolvieron *N*-butil-*N*-(2,3-dimetoxibencil)-3-(4-hidroxifenil)propanamida (50 mg, 0,13 mmol) y 2-(bromometil)benzoato de metilo (0,034 g, 0,15 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se añadió carbonato de potasio (37 mg, 0,27 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas. Se añadió trisamina soportada en polímero (0,3 equiv) y se agitó durante una noche. El polímero se separó por filtración y se eliminó el disolvente por evaporación. Se añadió EtOAc (10 ml) y la fase orgánica se lavó con tres porciones de agua. Después de secar el producto bruto (MgSO₄), se eliminó el disolvente por evaporación. El residuo se purificó por HPLC preparativa (iniciada con acetonitrilo/tampón 60/40 y aumentando luego la concentración de acetonitrilo hasta 100%, siendo el tampón una mezcla acetonitrilo/agua 10/90 y acetato de amonio (0,1 M, columna KR-100-7-C8, 50 mm x 250 mm, flujo 40 ml/min). Las fracciones que contenían el producto se reunieron y el acetonitrilo se eliminó por evaporación. Se añadió EtOAc (10 ml) y la fase

ES 2 299 702 T3

orgánica se lavó con dos porciones de salmuera y se secó (MgSO₄). La eliminación del disolvente por evaporación dio 15 mg de 2-[(4-{3-[butil(2,3-dimetoxibencil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)-metil]benzoato de metilo (21,4%).

¹H NMR (rotámeros, 500 MHz, CDCl₃): δ 0,89-0,95 (m, 3H), 1,24-1,35 (m, 2H), 1,48-1,57 (m, 2H), 2,62, 2,69 (t, 2H), 2,95, 3,01 (t, t, 2H), 3,17, 3,36 (t, t, 2H), 3,83, 3,86, 3,89, 3,90, 3,93, 3,94 (s, s, s, s, s, 9H), 4,48, 4,71 (s, s, 2H), 5,50, 5,52 (s, s, 2H), 6,62, 6,75 (d, d, 1H), 6,84-6,97 (m, 3H), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,11, 7,19 (d, d, 2H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,56-7,60 (m, 1H), 7,78 (t, 1H) y 8,04-8,07 (m, 1H).

c) Se disolvió 2-[(4-{3-[butil(2,3-dimetoxibencil)-amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzoato de metilo (15 mg, 0,029 mmol) en THF/agua (2/1, 2 ml) y se añadió LiOH (1,4 mg, 0,058 mmol). La reacción se efectuó en un horno microondas de un solo nodo (150°C, 7 min). El tratamiento se completó por adición de EtOAc (10 ml) y lavado de la fase orgánica con dos porciones de HCl (2 x 5 ml, 1 M). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó por evaporación para dar 13 mg de ácido 2-[(4-{3-[butil(2,3-dimetoxibencil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)-metil]benzoico (rendimiento 89%).

¹H NMR (rotámeros, 500 MHz, CDCl₃): δ 0,89-0,95 (m, 3H), 1,24-1,35 (m, 2H), 1,48-1,57 (m, 2H), 2,62, 2,69 (t, 2H), 2,95, 3,01 (t, t, 2H), 3,17, 3,36 (t, t, 2H), 3,83, 3,85, 3,88, 3,89 (s, s, s, s, 6H), 4,48, 4,71 (s, s, 2H), 5,50, 5,52 (s, s, 2H), 6,62, 6,75 (d, d, 1H), 6,84-6,97 (m, 3H), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,11, 7,19 (d, d, 2H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,56-7,60 (m, 1H), 7,78 (t, 1H) y 8,04-8,07 (m, 1H).

¹³C NMR (rotámeros, 125 MHz, CDCl₃): δ 13,76, 13,85, 20,02, 20,21, 29,55, 30,30, 30,69, 30,84, 30,96, 35,13, 35,34, 42,60, 46,17, 46,37, 47,20, 55,69, 55,75, 60,35, 61,74, 68,20, 111,23, 111,79, 114,88, 114,96, 118,79, 120,88, 124,15, 124,21, 126,81, 127,18, 127,26, 129,46, 130,51, 131,25, 131,52, 133,23, 133,65, 140,59, 146,50, 147,17, 152,48, 152,61, 157,02, 157,10, 170,79, 172,93 y 173,25.

Ejemplo 8

a) Se disolvió *N*-(2,3-dimetoxibencil)-*N*-heptilamina (0,70 g, 2,65 mmol) en DMF (10 ml), se añadió ácido 3-(4-hidroxifenil)propanoico (0,4 g, 2,41 mmol), y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadieron tetrafluoroborato de *N*-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)metileno]-*N*-metilmetanaminio (0,85 g, 2,65 mmol) y diisopropiletilamina (0,65 g, 5,05 mmol). La mezcla se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió EtOAc (15 ml) y la fase orgánica se lavó con dos porciones de hidrogenocarbonato de sodio (aq, 10 ml). Se eliminó EtOAc por evaporación y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (iniciada con acetonitrilo/tampón 60/40, después de lo cual se incrementó la concentración de acetonitrilo hasta 100%, siendo el tampón una mezcla acetonitrilo/agua 10/90 y acetato de amonio (0,1 M, columna KR-100-7-C8, 50 mm x 250 mm, flujo 40 ml/min). Las fracciones que contenían el producto se reunieron y el acetonitrilo se eliminó por evaporación. Se añadió EtOAc (10 ml) y la fase orgánica se lavó con dos porciones de salmuera y se secó (MgSO₄). Se eliminó el disolvente por evaporación y dio 0,98 gramos de *N*-(2,3-dimetoxibencil)-*N*-heptil-3-(4-hidroxifenil)propanamida (rendimiento 70%).

¹H NMR (rotámeros, 500 MHz, CDCl₃): δ 0,85-0,89 (m, 3H), 1,20-1,30 (m, 8H), 1,47-1,56 (m, 2H), 2,62, 2,67 (t, 2H), 2,89, 2,95 (t, t, 2H), 3,14, 3,33 (t, t, 2H), 3,79, 3,80, 3,84, 3,85 (s, s, s, s, 6H), 4,45, 4,69 (s, s, 2H), 6,58, 6,68 (d, d, 1H), 6,74-6,88 (m, 3H) y 6,96-7,05 (m, 3H).

b) Se disolvieron *N*-(2,3-dimetoxibencil)-*N*-heptil-3-(4-hidroxifenil)propanamida (0,196 g, 0,47 mmol) y 2-(bromometil)benzoato de metilo (0,12 g, 0,52 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se añadió carbonato de potasio (131 mg, 0,95 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas. Se añadió trisamina soportada en polímero (0,3 equiv) y se agitó durante una noche. El polímero se separó por filtración, se eliminó el disolvente por evaporación, se añadió EtOAc (10 ml), y la fase orgánica se lavó con 3 porciones de agua. Después de secado del producto bruto (MgSO₄) y eliminación del disolvente por evaporación, el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (iniciada con acetonitrilo/tampón 60/40 y aumentando luego la concentración de acetonitrilo hasta 100%, siendo el tampón una mezcla acetonitrilo/agua 10/90 y acetato de amonio (0,1 M, columna KR-100-7-C8, 50 mm x 250 mm, flujo 40 ml/min). Las fracciones que contenían el producto se reunieron y el acetonitrilo se eliminó por evaporación. Se añadió EtOAc (10 ml) y la fase orgánica se lavó con dos porciones de salmuera y se secó (MgSO₄). La eliminación del disolvente por evaporación proporcionó 39 mg de 2-[(4-{3-[(2,3-dimetoxibencil)(heptil)amino]-3-oxopropil}-fenoxi)metil]benzoato de metilo (rendimiento 14,6%).

¹H NMR (rotámeros, 500 MHz, CDCl₃): δ 0,86-0,89 (m, 3H), 1,19-1,30 (m, 8H); 1,46-1,55 (m, 2H), 2,60, 2,66 (t, 2H), 2,93, 2,98 (t, t, 2H), 3,14, 3,33 (t, t, 2H), 3,80, 3,83, 3,86, 3,87, 3,90, 3,91 (s, s, s, s, s, 9H), 4,45, 4,68 (s, s, 2H), 5,48, 5,49 (s, s, 2H), 6,59, 6,73 (d, d, 1H), 6,81-7,01 (m, 4H) 7,08, 7,16 (d, d, 2H) 7,35-7,39 (m, 1H), 7,53-7,57 (m, 1H), 7,76 (t, 1H) y 8,01-8,04 (m, 1H).

c) Se disolvió 2-[(4-{3-[(2,3-dimetoxibencil)-(heptil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzoato de metilo (39 mg, 0,069 mmol) en THF/agua (2/1, 2 ml) y se añadió LiOH (3,3 mg, 0,14 mmol). La reacción se efectuó en un horno microondas de un solo nodo (150°C, 7 min). El tratamiento se completó por adición de EtOAc (10 ml) y lavado de la fase orgánica con dos porciones de HCl (2 x 5 ml, 1 M). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó por evaporación para dar 30 mg de ácido 2-[(4-{3-[(2,3-dimetoxibencil)(heptil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzoico (rendimiento 78,9%).

¹H NMR (rotámeros, 500 MHz, CDCl₃): δ 0,84-0,87 (m, 3H), 1,20-1,28 (m, 8H), 1,45-1,55 (m, 2H), 2,63, 2,69 (t, 2H), 2,93, 2,99 (t, t, 2H), 3,13, 3,33 (t, t, 2H), 3,79, 3,81, 3,84, 3,85 (s, s, s, s, 6H), 4,45, 4,69 (s, s, 2H), 5,52, 5,53 (s, s, 2H), 6,60, 6,72 (d, d, 1H), 6,79-7,01 (m, 4H) 7,08, 7,16 (d, d, 2H) 7,36-7,41 (m, 1H), 7,55-7,60 (m, 1H), 7,79 (t, 1H) y 8,13-8,16 (m, 1H).

¹³C NMR (rotámeros, 125 MHz, CDCl₃): δ 14,04, 22,52, 22,56, 26,77, 26,96, 27,45, 28,60, 28,92, 29,03, 30,83, 30,97, 31,66, 31,75, 35,16, 35,36, 42,61, 46,42, 46,46, 47,45, 55,69, 55,75, 60,35, 60,73, 68,19, 111,26, 111,83, 114,88, 114,95, 118,84, 120,91, 124,14, 124,20, 126,85, 127,15, 127,22, 129,46, 130,52, 131,26, 131,51, 133,19, 133,66, 140,61, 146,59, 147,19, 152,48, 152,60, 157,02, 157,11, 170,77, 172,92 y 173,23.

Ejemplo 9

a) *N*-(3-Etoxipropil)-*N*-(4-isopropilbencil)amina

Se disolvió p-iso-propilbenzaldehído (1,007 g, 6,798 mmol) en metanol (5 ml). Se añadió ortoformiato de trimetilo (5 ml). Se añadió luego 3-etoxipropilamina (681 mg, 6,6 mmol) y a continuación ácido acético (0,2 ml). Después de dejar en reposo a la temperatura ambiente durante una noche, se añadió DCM (5 ml) y a continuación borohidruro soportado en polímero (5,28 g, 13,2 mmol). La mezcla se agitó mediante sacudidas a la temperatura ambiente durante 4 días y se filtró luego. El filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en acetonitrilo, se dividió luego en dos porciones y se cargó en dos columnas (ISOLUTE® PRS, 10 g/70 ml, humedecidas con acetonitrilo). Se eluyó con acetonitrilo, a continuación con metanol y después con metanol saturado con amoníaco. Las fracciones del producto se reunieron y se evaporaron. Se obtuvieron 1,283 g de producto aceitoso, rendimiento 83%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,19 (t, 3H), 1,25 (d, 6H), 1,75-1,84 (m, 2H), 2,73 (t, 2H), 2,85-2,94 (m, 1H), 3,43-3,52 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 7,18 (d, 2H) y 7,24 (d, 2H).

b) Se disolvió *N*-(3-etoxipropil)-*N*-(4-isopropilbencil)amina (0,62 g, 2,65 mmol) en DMF (10 ml), se añadió ácido 3-(4-hidroxifenil)propanoico (0,4 g, 2,41 mmol), y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadieron tetrafluoroborato de *N*-[(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)-(dimetilamino)metileno]-*N*-metilmetanaminio (0,85 g, 2,65 mmol) y diisopropiletilamina (0,65 g, 5,05 mmol). La mezcla se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió EtOAc (15 ml) y la fase orgánica se lavó con dos porciones de hidrogenocarbonato de sodio (aq, 10 ml). Se eliminó EtOAc por evaporación y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (iniciada con acetonitrilo/tampón 60/40 y aumentando luego la concentración de acetonitrilo hasta 100%, siendo el tampón una mezcla acetonitrilo/agua 10/90 y acetato de amonio (0,1 M, columna KR-100-7-C8, 50 mm x 250 mm, flujo 40 ml/min). Las fracciones que contenían el producto se reunieron y el acetonitrilo se eliminó por evaporación. Se añadió EtOAc (10 ml) y la fase orgánica se lavó con dos porciones de salmuera y se secó (MgSO₄). Se eliminó el disolvente por evaporación y dio 1,0 gramos de *N*-(3-etoxipropil)-3-(4-hidroxifenil)-*N*-(4-isopropilbencil)-propanamida (rendimiento 75,8%).

¹H NMR (rotámeros, 500 MHz, CDCl₃): δ 1,16-1,21 (m, 3H), 1,26, 1,27 (d, d, 6H), 1,75-1,80, 1,84-1,90 (m, m, 2H), 2,64, 2,74 (t, t, 2H), 2,86-3,00 (m, 3H), 3,33, 3,37 (t, t, 2H), 3,41-3,50 (m, 4H), 4,43, 4,62 (s, s, 2H), 6,80-6,84 (m, 2H) y 6,97-7,22 (m, 6H).

c) Se disolvieron *N*-(3-etoxipropil)-3-(4-hidroxifenil)-*N*-(4-isopropilbencil)propanamida (0,18 g, 0,47 mmol) y 2-(bromometil)benzoato de metilo (0,12 g, 0,52 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se añadió carbonato de potasio (131 mg, 0,95 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas. Se añadió trisamina soportada por polímero (0,3 equiv) y se agitó durante una noche. El polímero se separó por filtración, se eliminó el disolvente por evaporación, se añadió EtOAc (10 ml) y la fase orgánica se lavó con 3 porciones de agua. Después de secado del producto bruto (MgSO₄) y eliminación del disolvente por evaporación, el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (iniciada con acetonitrilo/tampón 60/40 y aumentando luego la concentración de acetonitrilo hasta 100%, siendo el tampón una mezcla acetonitrilo/agua 10/90 y acetato de amonio (0,1 M, columna KR-100-7-C8, 50 mm x 250 mm, flujo 40 ml/min). Las fracciones que contenían el producto se reunieron y el acetonitrilo se eliminó por evaporación. Se añadió EtOAc (10 ml) y la fase orgánica se lavó con dos porciones de salmuera y se secó (MgSO₄). La eliminación del disolvente por evaporación proporcionó 0,16 gramos de 2-[(4-{3-[(3-etoxipropil)(4-isopropilbencil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzoato de metilo (rendimiento 63,5%).

¹H NMR (rotámeros, 500 MHz, CDCl₃): δ 1,17, 1,21 (t, t, 3H), 1,27, 1,28 (d, d, 6H), 1,75-1,80, 1,84-1,89 (m, m, 2H), 2,63, 2,73 (t, t, 2H), 2,89-3,04 (m, 3H), 3,32, 3,37 (t, t, 2H), 3,41-3,50 (m, 4H), 3,93, 3,94 (s, s, 3H), 4,46, 4,61 (s, s, 2H), 5,51, 5,53 (s, s, 2H), 6,92, 6,95 (d, d, 2H), 7,04-7,22 (m, 6H), 7,40 (t, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,78-7,80 (m, 1H) y 8,05-8,07 (m, 1H).

d) Se disolvió 2-[(4-{3-[(3-etoxipropil)(4-isopropilbencil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzoato de metilo (0,16 g, 0,30 mmol) en THF/agua (2/1, 2 ml) y se añadió LiOH (14,4 mg, 0,60 mmol). La reacción se efectuó en un horno microondas de un solo nodo (150°C, 7 min). El tratamiento se completó por adición de EtOAc (10 ml) y lavado de la fase orgánica con dos porciones de HCl (2 x 5 ml, 1 M). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó por evaporación para dar 0,108 gramos de ácido 2-[(4-{3-[(3-etoxipropil)(4-isopropilbencil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzoico (rendimiento 69,3%).

ES 2 299 702 T3

¹H NMR (rotámeros, 500 MHz, CDCl₃): δ 1,15, 1,19 (t, t, 3H), 1,23-1,25(m, 6H), 1,74-1,79, 1,84-1,89 (m, m, 2H), 2,66, 2,76 (t, t, 2H), 2,86-3,03 (m, 3H), 3,30, 3,36 (t, t, 2H), 3,40-3,50 (m, 4H), 4,44, 4,61 (s, s, 2H), 5,55, 5,56 (s, s, 2H), 6,90-6,94 (m, 2H), 7,02-7,20 (m, 6H), 7,40 (t, 1H), 7,57-7,60 (m, 1H), 7,79-7,82 (m, 1H) y 8,15-8,18 (m, 1H).

¹³C NMR (rotámeros, 125 MHz, CDCl₃): δ 15,15, 23,98, 27,78, 28,61, 30,93, 31,01, 33,73, 35,07, 35,38, 43,86, 44,13, 47,96, 51,26, 66,06, 66,22, 66,82, 67,98, 68,13, 114,77, 126,03, 126,38, 126,72, 126,97, 127,90, 129,31, 131,31, 132,88, 133,23, 133,39, 133,84, 134,56, 140,30, 140,38, 147,71, 148,05, 156,90, 170,48, 173,02 y 173,26.

Ejemplo 10

a) *N*-(2,4-Difluorobencil)-*N*-propilamina

Se disolvió 2,4-difluorobenzaldehído (1,003 g, 7,055 mmol) en metanol (5 ml). Se añadió ortoformiato de trimetilo (5 ml). Se añadió luego propilamina (401 mg, 6,784 mmol) y a continuación ácido acético (0,2 ml). Después de una hora, se añadió DCM (5 ml) y seguidamente borohidruro soportado por polímero (2,5 mmol/g, 5,42 g, 13,55 mmol). La mezcla se agitó mediante sacudidas a la temperatura ambiente durante 4 días y se filtró luego. Se evaporó el filtrado. El residuo se disolvió en acetonitrilo, se dividió luego en dos porciones y se cargó en dos columnas (ISOLUTE® PRS, 10 g/70 ml, humedecidas con acetonitrilo). Se eluyó con acetonitrilo, luego con metanol y finalmente con metanol saturado con NH₃. Las fracciones de producto se reunieron y evaporaron. Se obtuvo un producto aceitoso (892 mg), rendimiento 71%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,91 (t, 3H), 1,47-1,56 (m, 2H), 2,57 (t, 2H), 3,79 (s, 2H), 6,75-6,85 (m, 2H) y 7,27-7,33 (m, 1H).

b) *N*-(2,4-difluorobencil)-3-(4-hidroxifenil)-*N*-propilpropanamida

Se enfrió ácido 3-(4-hidroxifenil)propiónico (245 mg, 1,474 mmol) en DMF (5 ml) en un baño de hielo. Se añadió *N*-(2,4-difluorobencil)-*N*-propilamina (300,4 mg, 1,622 mmol) y a continuación TBTU (521 mg, 1,622 mmol), seguido por DIPEA (400 mg, 3,096 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Se añadió solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (saturada). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos se reunieron, se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron. La cromatografía del residuo en una columna (ISOLUTE® SI, 5 g/25 ml) utilizando DCM/heptano (50:50), DCM y a continuación MeOH/DCM (1:99, y luego 2:98) como eluyente dio 336 mg del producto deseado, rendimiento 68%.

¹H NMR (rotámeros, 300 MHz, CDCl₃): δ 0,82-0,88 (m, 3H), 1,45-1,58 (m, 2H), 2,59, 2,65 (t, t, 2H), 2,88-2,98 (m, 2H), 3,11, 3,27 (t, t, 2H), 4,40, 4,59 (s, s, 2H), 6,71-7,03 (m, 6H), 7,07-7,16 (m, 1H) y 7,79 (s, br, 1H).

c) 2-[(4-{3-[(2,4-Difluorobencil)(propil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzoato de metilo

Se disolvió *N*-(2,4-difluorobencil)-3-(4-hidroxifenil)-*N*-propilpropanamida (290 mg, 0,87 mmol) en acetonitrilo (10 ml). Se añadieron éster metílico del ácido 2-bromometilbenzoico (209 mg, 0,913 mmol) seguido por carbonato de potasio, anhidro (180 mg, 1,305 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche y se evaporó luego a sequedad. Se añadieron agua y acetato de etilo y se separaron dos fases. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó. La cromatografía del residuo en una columna (ISOLUTE® SI, 20 g/70 ml) utilizando DCM y a continuación MeOH/DCM (1:99) como eluyente dio 184 mg del producto deseado, rendimiento 44%.

¹H NMR (rotámeros, 500 MHz, CDCl₃): δ 0,85-0,92 (m, 3H), 1,52-1,60 (m, 2H), 2,61, 2,68 (t, t, 2H), 2,95-3,01 (m, 2H), 3,15, 3,32 (t, t, 2H), 3,92, 3,93 (s, s, 3H), 4,45, 4,62 (s, s, 2H), 5,51, 5,52 (s, s, 2H), 6,77-6,86 (m, 2H), 6,92-6,99, 7,23-7,27 (m, m, 3H), 7,12, 7,16 (d, d, 2H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,57 (t, 1H) 7,78 (d, 1H) y 8,04-8,07 (m, 1H).

d) Ácido 2-[(4-{3-[(2,4-difluorobencil)(propil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzoico

Una mezcla de 2-[(4-{3-[(2,4-difluorobencil)(propil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)-metil]benzoato de metilo (0,184 g, 0,382 mmol) e hidróxido de litio (0,018 g, 0,76 mmol) en THF (2 ml) y agua (2 ml) se calentó a 150°C durante 7 minutos. La mezcla se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos reunidos se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron para dar ácido 2-[(4-{3-[(2,4-difluorobencil)(propil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)-metil]benzoico.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,85 (t, 3), 1,4-1,6 (m, 2), 2,6-2,7 (m, 2), 2,9-3,0 (m, 2), 3,05-3,15 y 3,25-3,35 (multipletes, rotámeros, 2), 4,4 y 4,6 (singuletes, rotámeros, 2), 5,5 (m, 2), 6,7-6,8 (m, 2), 6,9-7,0 (m, 2), 7,05-7,2 (m, 2), 7,4 (t, 1), 7,6 (t, 1), 7,8 (d, 1), 8,15 (d, 1).

Ejemplo 11

a) 2-([4-(2-{Etil[4-(trifluorometil)bencil]amino}-2-oxoetil)fenil]tio)metil]benzoato de metilo

Se mezclaron etil-[4-(trifluorometil)bencil]amina (284 mg, 1,40 mmol) y ácido (4-{[2-(metoxicarbonil)-bencil]tio}fenil)acético (443 mg, 1,40 mmol, véase Ejemplo 2b) en DMF (15 ml). Se añadió TBTU (472 mg, 1,47 mmol) y a continuación se añadió DIPEA (190 mg, 1,47 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. Se añadió EtOAc (20 ml). La mezcla se lavó luego con solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (Sat.), HCl al 1%, agua (x 2) y salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. Quedó el compuesto del título (663 mg),
rendimiento 94%.

¹H NMR (rotámetros, 500 MHz, CDCl₃): δ 1,08-1,15 (m, 3H), 3,31, 3,45 (q, q, 2H), 3,63, 3,76 (s, s, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,52-4,66 (m, 4H), 7,09-7,40 (m, 8H), 7,56, 7,62 (d, d, 2H) y 7,94 (d, 2H).

b) Ácido 2-([4-(2-{etil[4-(trifluorometil)bencil]amino}-2-oxoetil)fenil]tio)metil]benzoico

Se disolvió 2-([4-(2-{etil[4-(trifluorometil)-bencil]amino}-2-oxoetil)fenil]tio)metil]benzoato de metilo (640 mg, 1,276 mmol) en THF (20 ml). Se añadió hidróxido de litio (61 mg, 2,552 mmol) en agua (10 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente y la reacción se siguió luego por LC-MS. Después de 24 horas, se añadieron más hidróxido de litio (30 mg) y agua (10 ml). Después de un total de 70 horas, la LC-MS demostró que la reacción era completa. La mezcla se evaporó para eliminar el THF. El residuo se lavó con dietil-éter, se acidificó luego con HCl al 10%, pH = 2, y se extrajo con EtOAc (x 2). Los extractos se reunieron y se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. La cromatografía del residuo en una columna (ISOLUTE SI, 5 g/25 ml), utilizando DCM y a continuación MeOH/DCM (0,5:99,5, y luego 1:99) como eluyente, proporcionó el compuesto del título (510 mg),
rendimiento 82%.

¹H NMR (rotámetros, 300 MHz, CDCl₃): δ 1,07-1,15 (m, 3H), 3,31, 3,45 (q, q, 2H), 3,64, 3,77 (s, s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,55, 4,66 (s, s, 2H), 7,05-7,40 (m, 8H), 7,55, 7,60 (d, d, 2H) y 7,97 (d, 2H).

¹³C NMR (rotámetros, 75 MHz, CDCl₃): δ 12,60, 13,80, 38,17, 38,25, 40,00, 40,44, 41,63, 42,40, 47,94, 50,61, 118-134 (multiplete complejo), 140,32, 140,70, 141,50, 170,48 y 171,20.

Ejemplo 12

Ácido 2-[(4-{2-[etil(2-fluorobencil)amino]-2-oxoetil]fenoxi)metil]benzoico

a) Se disolvió *N*-(2-fluorobencil)etanamina (0,554 g, 3,615 mmol) en DMF (10 ml). Se añadió ácido (4-hidroxifenil)acético (0,500 g, 3,286 mmol) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadieron tetrafluoroborato de *N*-[(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)metileno]-*N*-metilmetanaminio (1,161 g, 3,615 mmol) y *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina (0,892 g, 6,901 mmol). La solución se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. Se añadió EtOAc (20 ml) y la fase orgánica se lavó con dos porciones de Na₂CO₃ (2 x 20 ml, aq). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó por evaporación. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (iniciada con acetonitrilo/tampón 60/40 isocrático e incrementado luego la concentración de acetonitrilo hasta 100%, siendo el tampón una mezcla acetonitrilo/agua 10/90 y acetato de amonio (0,1 M, columna KR-100-7-C8, 50 mm x 250 mm, flujo 40 ml/min). Las fracciones que contenían el producto se reunieron y el acetonitrilo se eliminó por evaporación. Se añadió EtOAc (10 ml) y la fase orgánica se lavó con dos porciones de salmuera y se secó (MgSO₄), después de lo cual se eliminó el disolvente por evaporación para dar 0,69 g de *N*-etil-*N*-(2-fluorobencil)-2-(4-hidroxifenil)acetamida (rendimiento 73,1%).

¹H NMR (rotámetros, 500 MHz, CDCl₃): δ 1,12 (m, 3H), 3,35-3,5 (m, 2H), 3,62-3,72 (m, 2H), 4,57-4,78 (m, 2H), 6,7 (t, 2H), 6,98-7,38 (m, 6H).

b) Se disolvieron *N*-etil-*N*-(2-fluorobencil)-2-(4-hidroxifenil)acetamida (0,381 g, 1,327 mmol) y 2-(bromometil)benzoato de metilo (0,334 g, 1,460 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se añadió carbonato de potasio (0,367 g, 2,654 mmol). La mezcla se agitó a 65°C durante 3 horas. Cuando se hubo consumido la *N*-etil-*N*-(2-fluorobencil)-2-(4-hidroxifenil)acetamida, se añadió PS-trisamina (0,3 equiv) y la solución se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. Se separó el polímero por filtración y se eliminó el acetonitrilo por evaporación. Se añadió EtOAc (10 ml) y la fase orgánica se lavó con dos porciones de agua, se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó por evaporación para dar 0,545 g de 2-[(4-{2-[etil(2-fluorobencil)amino]-2-oxoetil]fenoxi)metil]benzoato de metilo (rendimiento 94,3%).

¹H NMR (Rotámetros, 300 MHz, CDCl₃): δ 1,12 (m, 3H), 3,23-3,35 (m, 2H), 3,6-3,75 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,45-4,70 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 6,84-7,35 (m, 9H), 7,5 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,0 (d, 1H).

c) Se disolvió 2-[(4-{2-[etil(2-fluorobencil)amino]-2-oxoetil]fenoxi)metil]benzoato de metilo (0,545 g, 1,251 mmol) en EtOH (5 ml) y se añadió hidróxido de potasio (0,105 g, 1,877 mmol). La mezcla de reacción se efectuó en un horno microondas de un solo nodo (7 min, 150°C). Se completó el tratamiento por eliminación del disolvente

ES 2 299 702 T3

por evaporación, adición de HCl (20 ml, 1 M), y la fase acuosa se lavó con dos porciones de EtOAc (20 ml). Las fases orgánicas se reunieron y el disolvente se eliminó por evaporación. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (comenzando con acetonitrilo/tampón 60/40 isocrático y aumentando luego la concentración de acetonitrilo hasta 100%, siendo el tampón una mezcla acetonitrilo/agua 10/90 y acetato de amonio (0,1 M, columna KR-100-7-C8, 50 mm x 250 mm, flujo 40 ml/min). Las fracciones que contenían el producto se reunieron y el acetonitrilo se eliminó por evaporación. Se añadió EtOAc (10 ml) y la fase orgánica se lavó con dos porciones de salmuera y se secó (MgSO₄). El disolvente se eliminó por evaporación para dar 0,124 g de ácido 2-[(4-{2-[etil(2-fluorobencil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)metil]benzoico (23,5%).

¹H NMR (rotámeros, 500 MHz, CDCl₃): δ 1,12 (m, 3H), 3,25-3,5 (m, 2H), 3,65-3,8 (m, 2H), 4,5-4,75 (m, 2H), 5,52 (m, 2H), 6,84-7,45 (m, 9H), 7,55 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,13 (d, 1H).

Ejemplo 13

Ácido 2-[(4-{3-[etil(2-fluorobencil)amino]-3-oxopropil}-fenoxi)metil]benzoico

a) Se disolvió *N*-(2-fluorobencil)etanamina (0,554 g, 3,615 mmol) en DMF (10 ml), se añadió ácido 3-(4-hidroxifenil)propanoico (0,546 g, 3,286 mmol) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadieron tetrafluoroborato de *N*-[(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)metileno]-*N*-metilmetanaminio (1,161 g, 3,615 mmol) y *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina (0,892 g, 6,901 mmol). La solución se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. Se añadió EtOAc (20 ml) y la fase orgánica se lavó con dos porciones de Na₂CO₃ (2 x 20 ml, aq). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y el sobrenadante se eliminó por evaporación. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (iniciando con acetonitrilo/tampón 60/40 isocrático y aumentando luego el acetonitrilo hasta 100%, siendo el tampón una mezcla acetonitrilo/agua 10/90 y acetato de amonio (0,1 M, columna KR-100-7-C8, 50 mm x 250 mm, flujo 40 ml/min). Las fracciones que contenían el producto se reunieron y el acetonitrilo se eliminó por evaporación. Se añadió EtOAc (10 ml) y la fase orgánica se lavó con dos porciones de salmuera y se secó (MgSO₄) después de lo cual se eliminó el disolvente por evaporación para dar 0,803 g de *N*-etil-*N*-(2-fluorobencil)-3-(4-hidroxifenil)-propanamida (rendimiento 81,1%).

¹H NMR (rotámeros, 500 MHz, CDCl₃): δ 1,1 (m, 3H), 2,58-2,72 (m, 2H), 2,83-3,0 (m, 2H), 3,2-3,5 (m, 2H), 4,45-4,7 (m, 2H), 6,78 (t, 2H), 6,95-7,35 (m, 6H).

b) Se disolvieron *N*-etil-*N*-(2-fluorobencil)-3-(4-hidroxifenil)propanamida (0,400 g, 1,327 mmol) y 2-(bromometil)benzoato de metilo (0,334 g, 1,460 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se añadió carbonato de potasio (0,367 g, 2,654 mmol). La mezcla se agitó a 65°C durante 3 horas. Cuando se hubo consumido la *N*-etil-*N*-(2-fluorobencil)-2-(4-hidroxifenil)acetamida, se añadió PS-trisamina (0,3 equiv) y se agitó la solución durante una noche a la temperatura ambiente. El polímero se separó por filtración y se eliminó luego el acetonitrilo por evaporación. Se añadió EtOAc (10 ml) y la fase orgánica se lavó con dos porciones de agua, se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó por evaporación. Se añadió EtOAc (10 ml) y la fase orgánica se lavó con dos porciones de agua, se secó (MgSO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (comenzando con acetonitrilo/tampón 60/40 isocrático y aumentando a continuación la concentración de acetonitrilo hasta 100%, siendo el tampón una mezcla acetonitrilo/agua 10/90 y acetato de amonio (0,1 M, columna KR-100-7-C8, 50 mm x 250 mm, flujo 40 ml/min). Las fracciones que contenían el producto se reunieron y el acetonitrilo se eliminó por evaporación. Se añadió EtOAc (10 ml) y la fase orgánica se lavó con dos porciones de salmuera y se secó (MgSO₄). El disolvente se eliminó por evaporación para dar 0,454 g de 2-[(4-{3-[etil(2-fluorobencil)-amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]-benzoato de metilo (rendimiento 76,1%).

¹HNMR (Rotámeros, 400 MHz, CDCl₃): δ 1,08 (m, 3H), 2,52-2,68 (m, 2H), 2,9-3,03 (m, 2H), 3,18-3,45 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,45-4,7 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 6,82-7,28 (m, 8H), 7,36 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,0 (d, 1H).

c) Se disolvió 2-[(4-{3-[etil(2-fluorobencil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]-benzoato de metilo (0,454 g, 1,001 mmol) en EtOH (5 ml) y se añadió hidróxido de potasio (0,085 g, 1,514 mmol). La reacción se efectuó en un horno microondas de un solo nodo (7 min, 150°C). El tratamiento se completó por eliminación del disolvente por evaporación, seguido por adición de HCl (20 ml, 1 M) y lavando luego la fase orgánica con dos porciones de EtOAc (20 ml). Las fases orgánicas se agruparon y el disolvente se eliminó por evaporación. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (comenzando con acetonitrilo/tampón 60/40 isocrático, y aumentando luego la concentración de acetonitrilo hasta 100%, siendo el tampón una mezcla acetonitrilo/agua 10/90 y acetato de amonio (0,1 M, columna KR-100-7-C8, 50 mm x 250 mm, flujo 40 ml/min). Las fracciones que contenían el producto se reunieron y el acetonitrilo se eliminó por evaporación. Se añadió EtOAc (10 ml) y la fase orgánica se lavó con dos porciones de salmuera y se secó (MgSO₄). Se eliminó el disolvente por evaporación para dar 0,079 g de ácido 2-[(4-{3-[etil(2-fluorobencil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzoico (18,0%).

¹HNMR (Rotámeros, 500 MHz, CDCl₃): δ 1,12 (m, 3H), 2,60-2,75 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,23-3,50 (m, 2H), 4,45-4,73 (m, 2H), 5,57 (s, 2H), 6,88-7,35 (m, 8H), 7,41 (t, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,18 (d, 1H).

Los ejemplos que siguen se prepararon de manera similar.

Ejemplo 14

Ácido 2-[[[3-(2-[(2,4-difluorobencil)(heptil)amino]-2-oxoetil]fenil)tio]metil]benzoico

Ejemplo 15

Ácido 2-[[[4-(2-[(4-clorobencil)(etil)amino]-2-oxoetil]-fenil)tio]metil]benzoico

Actividad biológica

Formulaciones

Los compuestos se disolvieron en DMSO para obtener soluciones stock 16 mM. Antes de los ensayos, las soluciones stock se diluyeron ulteriormente en DMSO y medios de cultivo.

Productos químicos y reactivos generales

El reactivo de ensayo luciferasa se adquirió de Packard, EE.UU. Las enzimas de restricción eran de Boehringer y la polimerasa Vent de New England Biolabs.

Líneas de células y condiciones de cultivo de las células

Se adquirió U2-OS (sarcoma osteogénico, humano) de ATCC, EE.UU. Las células se expandieron y congelaron de nuevo en lotes a partir del número de pasada 6. Las células se cultivaron en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) con glucosa 25 mM, glutamina 2 mM o L-alanil-L-glutamina 4 mM, suero de ternero fetal al 10%, con 5% de CO₂. Se utilizó solución salina tamponada con fosfato (PBS) sin adición de calcio o magnesio. Todos los reactivos de cultivo de células eran de Gibco (EE.UU.) y las placas de cultivo de células de 96 pocillos se adquirieron de Wallach.

Constructos de plásmidos para expresión heteróloga

Se utilizaron técnicas estándar de DNA recombinante como ha sido descrito por Ausubel (7). El vector informador luciferasa, pGL5UAS (el clon está constituido por 5 copias de la secuencia de fijación de DNA GAL4, 5' CGACGGAGTACTGTCTCCGAGCT-3', clonada en los sitios SacI/XhoI del promotor pGL3 (Promega). El fragmento SacI/XhoI que llevaba los sitios UAS se construyó utilizando oligonucleótidos reasociados solapantes.

Los vectores de expresión utilizados están basados en pSG5 (Stratagene). Todos los vectores contienen un fragmento EcoRI/NheI que codifica el dominio de fijación de DNA de GAL4 (que codifica las posiciones de aminoácidos 1-145 del número de acceso en la base de datos P04386) seguido por una fusión en marco a un fragmento codificante de la secuencia de localización nuclear del antígeno T del Virus Polioma. La secuencia de localización nuclear se construyó utilizando oligonucleótidos reasociados solapantes, creando extremos cohesivos NheI/KpnI (5'-CTAGCGCTCCTA GAAGAAACGCAAGGTTGGTAC-3'). Los dominios de fijación de ligandos de PPAR α humana y de ratón y PPAR γ humana y de ratón se amplificaron por PCR como fragmentos KpnI/BamHI y se clonaron en marco al dominio de fijación de DNA GAL4 y la secuencia de localización nuclear. Las secuencias de todos los constructos plasmídicos utilizadas se confirmaron por secuenciación.

Se utilizaron los vectores de expresión siguientes para transfecciones transitorias:

Vector	Subtipo PPAR codificado	Referencia de secuencia ¹
pSGGALhPPa	PPAR α humana	S74349, nt 625-1530
pSGGALmPPa	PPAR α murina	X57638, nt 668-1573
pSGGALhPPg	PPAR γ humana	U63415, nt 613-1518
pSGGALmPPg	PPAR γ murina	U09138, nt 652-1577
¹ se refiere a las posiciones de nucleótidos de la entrada en la base de datos utilizadas para expresar el dominio de fijación de ligandos.		

Transfecciones transitorias

Stocks congelados de células del número de pasada 6 se descongelaron y se expandieron hasta el número de pasada 8 antes de las transfecciones. Las células confluentes se tripsinizaron, se lavaron y redujeron a un sedimento por centrifugación a 270 x g durante 2 minutos. El sedimento de células se resuspendió en PBS fría hasta una concentración de células de aproximadamente 18×10^6 células/ml. Después de adición de DNA, la suspensión de células se incubó en hielo durante aproximadamente 5 minutos antes de electroporación a 230 V, 960 μ F en el Pulsador de Genes™ Biorad en lotes de 0,5 ml. Se añadió un total de 50 μ g de DNA a cada lote de 0,5 ml de células, incluyendo 2,5 μ g de vector de expresión, 25 μ g de vector informador y 22,5 μ g de DNA inespecífico (pBluescript, Stratagene).

Después de la electroporación, las células se diluyeron a una concentración de 320.000 células/ml en DMEM sin rojo de fenol, y se sembraron aproximadamente 25.000 células/pocillo en placas de 96 pocillos. Con objeto de dejar que se recuperasen las células, las placas sembradas se incubaron a 37°C durante 3-4 horas antes de la adición de los compuestos de ensayo. En los ensayos para PPAR α , el medio de células se complementó con suero de ternero fetal (FCS) liberado de materias volátiles con resina-carbón vegetal con objeto de evitar la activación del sustrato por los componentes ácidos grasos del FCS. El FCS liberado de materias volátiles con resina-carbón vegetal se produjo como sigue; para 500 ml de FCS desactivado por calentamiento, se añadieron 10 g de carbón vegetal y 25 g de Resina de Intercambio Aniónico Bio-Rad de Grado Analítico, de mallas 200-400, y la solución se mantuvo en un agitador magnético a la temperatura ambiente durante una noche. Al día siguiente, se centrifugó el FCS y el se repitió el procedimiento de liberación de materias volátiles durante 4-6 horas. Después del segundo tratamiento, se centrifugó el FCS y se esterilizó por filtración a fin de eliminar los residuos de carbón vegetal y resina.

Procedimiento de ensayo

Se diluyeron soluciones stock de los compuestos en DMSO en intervalos de concentración apropiados en placas maestras. A partir de las placas maestras, se diluyeron los compuestos en medios de cultivo para obtener soluciones de los compuestos de ensayo para las dosificaciones finales.

Después de ajustar la cantidad de medio celular a 75 μ l en cada pocillo, se añadieron 50 μ l de la solución del compuesto de ensayo. Las células transfectadas transitoriamente se expusieron a los compuestos durante aproximadamente 24 horas antes de la realización del ensayo de detección con luciferasa. Para los ensayos con luciferasa, se añadieron manualmente 100 μ l del reactivo de ensayo a cada pocillo y las placas se dejaron aparte durante aproximadamente 20 minutos a fin de permitir la lisis de las células. Después de la lisis, se midió la actividad de luciferasa en un contador Multiwell 1420, Victor, de Wallach.

Compuestos de referencia

Se utilizó la pioglitazona TZD como sustancia de referencia para la activación de PPAR γ tanto humana como murina. Se utilizó como sustancia de referencia ácido 5,8,11,14-eicosatetraiónico (ETYA) para PPAR α humana.

Cálculos y análisis

Para el cálculo de los valores CE₅₀, se construyó una curva concentración-efecto. Los valores utilizados se derivaban de la media de dos o tres medidas independientes (después de sustracción del valor medio de ruido de fondo) y se expresaron como el porcentaje de la activación máxima obtenida por el compuesto de referencia. Los valores se representaron gráficamente contra el logaritmo de la concentración del compuesto de ensayo. Los valores CE₅₀ se estimaron por intercalación lineal entre los puntos de datos y calculando la concentración requerida para conseguir el 50% de la activación máxima obtenida por el compuesto de referencia.

Los compuestos de fórmula I tienen un valor CE₅₀ menor que 50 μ mol/l para PPAR α y los compuestos preferidos tienen un valor CE₅₀ inferior a 5 μ mol/l. Por ejemplo, los valores CE₅₀ de algunos de los ejemplos para PPAR alfa humana son:

Ejemplo 5, 0,163 μ mol/l;

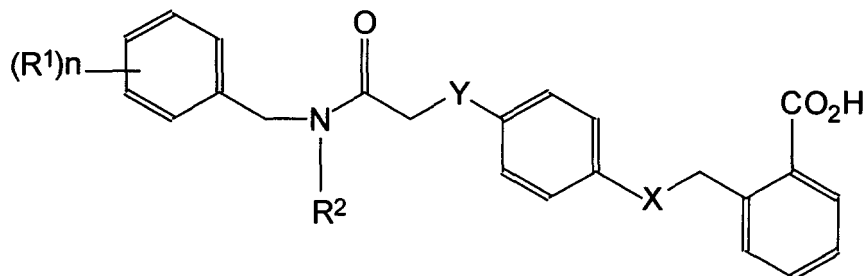
Ejemplo 10, 0,168 μ mol/l;

Ejemplo 11, 0,026 μ mol/l; y

Ejemplo 15, 0,027 μ mol/l.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



I

en donde

n es 0, 1 ó 2 y R¹ representa halo, un grupo alquilo C₁₋₄ que está sustituido opcionalmente con uno o más fluro, un grupo alcoxi C₁₋₄ que está sustituido opcionalmente con uno o más fluro y en donde, si n es 2, los sustituyentes R¹ pueden ser iguales o diferentes;

R² representa un grupo alquilo C₂₋₈ que está interrumpido opcionalmente por oxígeno;

Y está ausente o representa metileno; y

X es O ó S;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual X es O.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual X es S.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual Y es metileno.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3 en el cual Y está ausente.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual R¹ es halo, un grupo alquilo C₁₋₄ un grupo alcoxi C₁₋₄ y n es 0, 1 ó 2.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual R¹ es fluro, metoxi, o isopropilo cuando n es 1 ó 2.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el cual n es 0.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual R² representa un grupo alquilo C₅₋₇.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

ácido 2-[(4-{3-[bencil(hexil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)-metil]benzoico;

ácido 2-{[(4-{2-[(2,4-difluorobencil)(heptil)amino]-2-oxoetil}fenil)tio]metil}benzoico;

ácido 2-[(4-{2-[bencil(hexil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)-metil]benzoico;

ácido 2-[(4-{2-[(2,4-difluorobencil)(heptil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)metil]benzoico;

ácido 2-[(4-{3-[(2,4-difluorobencil)(heptil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzoico;

ácido 2-{[(4-{3-[(2,4-difluorobencil)(heptil)amino]-3-oxopropil}fenil)tio]metil}benzoico;

ES 2 299 702 T3

ácido 2-[(4-{3-[butil(2,3-dimetoxibencil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzoico;

ácido 2-[(4-{3-[(2,3-dimetoxibencil)(heptil)-amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzoico;

5 ácido 2-[(4-{3-[(3-etoxipropil)(4-isopropilbencil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]-benzoico;

ácido 2-[(4-{3-[(2,4-difluorobencil)(propil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzoico;

10 ácido 2-[(4-{2-[etil(2-fluorobencil)amino]-2-oxoetil}-fenoxi)metil]benzoico;

ácido 2-[(4-{3-[etil(2-fluorobencil)amino]-3-oxopropil}-fenoxi)metil]benzoico;

ácido 2-({[4-(2-{etil[4-(trifluorometil)bencil]amino}-2-oxoetil)fenil]tio}-metil)benzoico;

15 ácido 2-({[3-{2-[(2,4-difluorobencil)(heptil)amino]-2-oxoetil}fenil]tio}metil)benzoico; y

ácido 2-({[4-{2-[(4-clorobencil)(etil)amino]-2-oxoetil}-fenil]tio}metil)benzoico; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

20

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, seleccionado de:

ácido 2-[(4-{3-[bencil(hexil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)-metil]benzoico;

25 ácido 2-[(4-{2-[bencil(hexil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)-metil]benzoico;

ácido 2-[(4-{2-[(2,4-difluorobencil)(heptil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)metil]benzoico;

30 ácido 2-[(4-{3-[(2,4-difluorobencil)(heptil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzoico;

ácido 2-[(4-{3-[butil(2,3-dimetoxibencil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzoico;

ácido 2-[(4-{3-[(2,3-dimetoxibencil)(heptil)-amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzoico;

35 ácido 2-[(4-{3-[(3-etoxipropil)(4-isopropilbencil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]-benzoico;

ácido 2-[(4-{3-[(2,4-difluorobencil)(propil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzoico;

40 ácido 2-[(4-{2-[etil(2-fluorobencil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)metil]benzoico;

ácido 2-[(4-{3-[etil(2-fluorobencil)amino]-3-oxopropil}-fenoxi)metil]benzoico;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

45

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, seleccionado de:

ácido 2-({[4-{2-[(2,4-difluorobencil)(heptil)amino]-2-oxoetil}fenil]tio}metil)benzoico;

50 ácido 2-({[4-{3-[(2,4-difluorobencil)(heptil)amino]-3-oxopropil}fenil]tio}metil)benzoico;

ácido 2-({[4-(2-{etil[4-(trifluorometil)bencil]amino}-2-oxoetil)fenil]tio}metil)benzoico;

55 ácido 2-({[3-{2-[(2,4-difluorobencil)(heptil)amino]-2-oxoetil}fenil]tio}metil)benzoico; y

ácido 2-({[4-{2-[(4-clorobencil)(etil)amino]-2-oxoetil}-fenil]tio}metil)benzoico; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

60

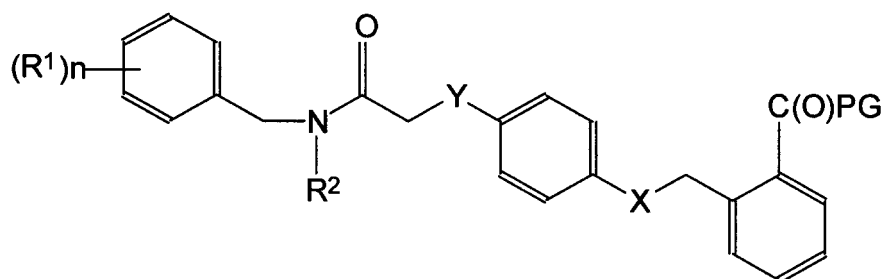
13. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en mezcla con adyuvantes, diluyentes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

14. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en la fabricación de un medicamento.

65

15. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la resistencia a la insulina.

16. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



II

en la cual R¹, R², X e Y son como se ha definido previamente, y PG representa un grupo protector para un grupo hidroxí carboxílico con un agente de desprotección.

17. Un compuesto de fórmula II como se describe en la reivindicación 16.

18. Una combinación que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en combinación con otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento de trastornos asociados con el desarrollo y el progreso de aterosclerosis, hipertensión, hiperlipidemias, lisidipidemias, diabetes y obesidad.