

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 988 059**

51 Int. Cl.:

C07D 233/64 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 405/10 (2006.01)

A61K 31/4174 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2016** **E 20193960 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2024** **EP 3770146**

54 Título: **Agonistas de PPAR, compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

07.10.2015 US 201562238629 P

19.10.2015 US 201562243263 P

20.06.2016 US 201662352348 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.11.2024

73 Titular/es:

**ASTELLAS ENGINEERED SMALL MOLECULES
US, INCORPORATED (50.0%)
441 Morgan Avenue Suite 700
Cambridge, MA 02141, US y
THE SALK INSTITUTE FOR BIOLOGICAL
STUDIES (50.0%)**

72 Inventor/es:

**DOWNES, MICHAEL;
EVANS, RONALD, M.;
KLUGE, ARTHUR;
LAGU, BHARAT;
MIURA, MASANORI;
PANIGRAHI, SUNIL KUMAR;
PATANE, MICHAEL;
SAMAJDAR, SUSANTA;
SENAIAR, RAMESH y
TAKAHASHI, TAISUKE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 988 059 T3

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

DESCRIPCIÓN

Agonistas de PPAR, compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos de uso de los mismos

5 Campo

Esta solicitud se refiere a agonistas de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR, por sus siglas en inglés), particularmente PPAR delta (PPAR δ), y a métodos para su uso, tales como para tratar o prevenir una o más enfermedades relacionadas con PPAR δ .

10

Antecedentes

El receptor delta activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR δ) es un receptor nuclear que es capaz de regular la biosíntesis de mitocondrias. Como se muestra en el documento PCT/2014/033088, la modulación de la actividad de PPAR δ es útil para el tratamiento de enfermedades, retrasos en el desarrollo y síntomas relacionados con la disfunción mitocondrial, tales como enfermedad de Alpers, epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rasgadas (MERRF, por sus siglas en inglés), síndrome de Pearson y similares. La actividad de modulación de PPAR δ es eficaz en el tratamiento de otras afecciones, tales como enfermedades musculares, enfermedades desmielinizantes, enfermedades vasculares y enfermedades metabólicas. De hecho, PPAR δ es una importante diana biológica para los compuestos usados para ayudar a tratar y prevenir enfermedades mitocondriales, enfermedades y trastornos relacionados con los músculos y otras afecciones relacionadas.

Por consiguiente, sigue existiendo una necesidad en la técnica de compuestos novedosos capaces de activar de manera eficaz y fiable el PPAR δ *in vitro* e *in vivo*. También existe la necesidad de compuestos activadores del PPAR δ con propiedades farmacocinéticas mejoradas y estabilidad metabólica mejorada. La presente invención aborda estas y otras necesidades similares.

Sumario

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. También se proporciona una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10. También se proporciona un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con PPAR δ de acuerdo con las reivindicaciones 11 y 12.

En el presente documento se proporcionan, entre otros, compuestos y composiciones que comprenden compuestos de este tipo que son útiles para aumentar la actividad de PPAR δ . En particular, en el presente documento se divulgan métodos que modulan la actividad de PPAR δ para el tratamiento de enfermedades, retrasos en el desarrollo y síntomas relacionados con la disfunción mitocondrial (véase, por ejemplo, el Ejemplo 1). Por ejemplo, los compuestos y composiciones divulgados son útiles en el tratamiento de enfermedades mitocondriales, tales como enfermedad de Alpers, oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO, por sus siglas en inglés), síndrome de Kearns-Sayre (KSS, por sus siglas en inglés), neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON, por sus siglas en inglés), miopatía mitocondrial (MELAS), encefalomiopatía, acidosis láctica y episodios similares a accidentes cerebrovasculares, epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rasgadas (MERRF), debilidad muscular neurogénica (NARP), ataxia y retinitis pigmentosa, y síndrome de Pearson. Como alternativa, los compuestos y composiciones divulgados son útiles en el tratamiento de otras enfermedades relacionadas con PPAR δ , tales como nefropatías, enfermedades musculares, enfermedades desmielinizantes, enfermedades vasculares y enfermedades metabólicas. Por ejemplo, el Ejemplo 3 describe el uso del Compuesto de referencia 2d para mejorar la biogénesis y la función mitocondrial en células musculares con distrofia muscular de Duchenne (DMD). El Ejemplo 4 describe el uso del Compuesto de referencia 2d para aumentar la capacidad para el ejercicio de resistencia en un modelo de ratón con distrofia muscular de Duchenne. El Ejemplo 5 describe el uso del Compuesto de referencia 2d para reducir el fenotipo muscular distrófico en un modelo de ratón con distrofia muscular de Duchenne. El Ejemplo 6 describe la administración oral del Compuesto 2a, el Compuesto de referencia 2d y el Compuesto de referencia 2n para reducir la lesión renal inducida por isquemia-reperfusión en ratas.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico que muestra el aumento de la oxidación de ácidos grasos con la administración del Compuesto de referencia 2d en células de pacientes con distrofia muscular de Duchenne (DMD).
 La figura 2 es un gráfico que muestra el aumento de la biogénesis mitocondrial con el tratamiento con el Compuesto de referencia 2d en células de pacientes con DMD.
 La figura 3 es un gráfico que muestra aumentos de la distancia recorrida en cinta de correr por ratones modelo con DMD (mdx) con el Compuesto de referencia 2d.
 La figura 4 es un gráfico que muestra que la necrosis con puntuación patológica se reduce en los cuádriceps de mdx con el tratamiento con el Compuesto de referencia 2d.
 La figura 5 es un gráfico que muestra que el tamaño de la región necrótica disminuye con la administración del

Compuesto de referencia 2d en ratones mdx.

La figura 6 es un gráfico que muestra que la inflamación se reduce en el músculo cuádriceps de mdx con la administración del Compuesto 2d.

La figura 7 es un gráfico que muestra que la regeneración del músculo cuádriceps aumenta con la administración del Compuesto de referencia 2d en ratones mdx.

La figura 8 es un gráfico que muestra que la necrosis del músculo diafragma se reduce con la administración del Compuesto de referencia 2d en ratones mdx.

La figura 9 es un gráfico que muestra que los músculos diafragmáticos de mdx son más fibróticos que los diafragmas de ratones de control sanos y no distróficos.

La figura 10 es un gráfico que muestra que la administración del Compuesto de referencia 2d reduce la fibrosis del diafragma de ratones mdx.

La figura 11 es un gráfico que muestra el efecto terapéutico de la administración oral del Compuesto 2a (figura 11A), el Compuesto de referencia 2d (figura 11B) y el Compuesto de referencia 2n (figura 11C) en un modelo de rata con lesión renal aguda.

Descripción detallada

El receptor delta activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR- δ), también conocido como receptor beta activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR- β) o como NR1C2 (subfamilia 1 de receptores nucleares, grupo C, miembro 2), se refiere a una proteína receptora nuclear que funciona como un factor de transcripción que regula la expresión de genes. Los ligandos de PPAR δ pueden potenciar la proliferación de mioblastos tras una lesión, tal como una lesión en el músculo esquelético. Las secuencias del PPAR6 (OMIM 600409) están disponibles públicamente, por ejemplo, en la base de datos de secuencias de GenBank® (por ejemplo, números de acceso NP_001165289.1 (ser humano, proteína) NP_035275 (ratón, proteína), NM_001171818 (ser humano, ácido nucleico) y NM_011145 (ratón, ácido nucleico)).

En el presente documento, la expresión "agonista de PPAR δ " se refiere a sustancias que aumentan la actividad de PPAR δ . Las sustancias se pueden ensayar para determinar su actividad agonista de PPAR δ poniendo en contacto la sustancia con células que expresan PPAR δ , detectando su unión con PPAR δ y, a continuación, detectando señales que sirven como indicador de la activación de PPAR δ .

Definiciones

El término "alquilo" usado solo o como parte de un resto más grande, tal como "alcoxi", "haloalquilo", "haloalcoxi", "cicloalquilo" y similares, significa un radical hidrocarburo monovalente, de cadena lineal o ramificada, alifático, saturado. A menos que se especifique de otro modo, un grupo alquilo típicamente tiene de 1 a 4 átomos de carbono, es decir, alquilo C₁-C₄. Como se usa en el presente documento, un grupo "alquilo C₁-C₄" significa un radical que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada, e incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y *tert*-butilo.

"Alcoxi" significa un radical alquilo unido a través de un átomo de unión a oxígeno, representado por -O-alquilo. Por ejemplo, "alcoxi C₁-C₄" incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi.

Los términos "haloalquilo" y "haloalcoxi" significan alquilo o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. Por ejemplo, "haloalquilo C₁-C₄" incluye fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, bromometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, dicloroetilo y cloropropilo, y "haloalcoxi C₁-C₄" incluye fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, bromometoxi, fluoroetoxi, difluoroetoxi, dicloroetoxi y cloropropoxi.

El término "halógeno" significa flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

Los ejemplos de "arilo" incluyen fenilo, naftilo, antraceno, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, fluorenilo, indanilo e indenilo.

"Cicloalquilo" significa un radical hidrocarburo alifático saturado de 3-12 miembros. Este puede ser monocíclico, bicíclico (por ejemplo, un anillo bicíclico puenteado o condensado), o tricíclico. Por ejemplo, cicloalquilo C₃-C₆ monocíclico significa un radical que tiene de 3 a 6 átomos de carbono dispuestos en un anillo monocíclico. Por ejemplo, "cicloalquilo C₃-C₆" incluye, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

"Heterociclo de 5 o 6 miembros" significa un radical que tiene de 5 o 6 átomos en el anillo (incluyendo de 1 a 3 heteroátomos en el anillo) dispuestos en un anillo monocíclico. Los ejemplos de "heterociclo de 5 o 6 miembros" incluyen, pero sin limitación, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, dihidroimidazol, dihidrofurano, dihidropirano, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidrotienilo, dihidrotiofenilo, dihidrotiopirano, tetrahidroimidazol, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotienilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo y tetrahidrotiopirano.

"heteroarilo 5 miembros" significa un sistema anular aromático monocíclico que tiene cinco átomos en el anillo seleccionados de carbono y al menos un heteroátomo (típicamente de 1 a 3, más típicamente 1 o 2) (por ejemplo, oxígeno, nitrógeno o azufre). Los ejemplos típicos son heteroarilo de 5 miembros que contiene 1 o 2 átomos seleccionados independientemente de átomos de nitrógeno, átomos de azufre y átomos de oxígeno tales como pirrolilo, tienilo, furilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo y similares.

Si un grupo se describe como "sustituido", un sustituyente distinto de hidrógeno está en el lugar del hidrógeno en un carbono, azufre o nitrógeno del sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, un alquilo sustituido es un alquilo en donde al menos un sustituyente distinto de hidrógeno está en el lugar del hidrógeno en el sustituyente de alquilo. A modo ilustrativo, monofluoroalquilo es alquilo sustituido con un sustituyente de flúor, y difluoroalquilo es alquilo sustituido con dos sustituyentes de flúor. Se debe reconocer que si hay más de una sustitución en un sustituyente, cada sustituyente distinto de hidrógeno puede ser idéntico o diferente (a menos que se indique lo contrario). Un experto en la técnica reconocerá que los compuestos y las definiciones que se proporcionan no incluyen patrones de sustituyentes no permitidos (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos diferentes y similares). Dichos patrones de sustitución no permitidos son claramente reconocidos por experto en la técnica.

Los compuestos que tienen uno o más centros quirales pueden existir en distintas formas estereoisoméricas. Los estereoisómeros son compuestos que se diferencian únicamente en su disposición espacial. Los estereoisómeros incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como racematos y mezclas de las mismas. La expresión "isómero geométrico" se refiere a compuestos que tienen al menos un doble enlace, en donde el uno o más dobles enlaces pueden existir en las formas *cis*, *trans*, *syn*, *anti*, *entgegen* (*E*) y *zusammen* (*Z*), así como las mezclas de las mismas. Cuando un compuesto divulgado se denomina o se representa por su estructura sin incluir la estereoquímica, se entiende que el nombre o la estructura abarcan uno o más de los posibles estereoisómeros, o isómeros geométricos, o una mezcla de los estereoisómeros o isómeros geométricos abarcados.

Cuando un isómero geométrico se representa por su nombre o estructura, se entiende que la pureza isomérica geométrica del isómero geométrico nombrado o representado es al menos un 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o un 99,9 % puro en peso. La pureza isomérica geométrica se determina dividiendo el peso del isómero geométrico nombrado o representado en la mezcla por el peso total de todos los isómeros geométricos en la mezcla.

Mezcla racémica significa el 50 % de un enantiómero y el 50 % de su enantiómero correspondiente. Cuando un compuesto con un centro quiral se denomina o se representa sin indicar la estereoquímica del centro quiral, se entiende que el nombre o la estructura abarcan ambas formas enantioméricas posibles (por ejemplo, tanto enantioméricamente puras, como enantioméricamente enriquecidas o racémicas) del compuesto. Cuando un compuesto con dos o más centros quirales se denomina o se representa sin indicar la estereoquímica de los centros quirales, se entiende que el nombre o la estructura abarcan todas las formas diastereoméricas posibles (por ejemplo, mezclas diastereoméricamente puras, diastereoméricamente enriquecidas y equimolares de uno o más diastereómeros (por ejemplo, mezclas racémicas) del compuesto.

Las mezclas enantioméricas y diastereoméricas se pueden resolver en sus componentes enantiómeros o estereoisómeros por métodos bien conocidos, tales como cromatografía de gases en fase quiral, cromatografía líquida de alto rendimiento en fase quiral, cristalizando el compuesto como un complejo de sal quiral o cristalizando el compuesto en un disolvente quiral. Los enantiómeros y diastereómeros también se pueden obtener a partir de intermedios, reactivos y catalizadores diastereomérica o enantioméricamente puros mediante métodos sintéticos asimétricos bien conocidos.

Cuando un compuesto se designa con un nombre o una estructura que indica un enantiómero individual, a menos que se indique de otro modo, el compuesto es al menos un 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o un 99,9 % ópticamente puro (también denominado "enantioméricamente puro"). La pureza óptica es el peso en la mezcla del enantiómero nombrado o representado dividido por el peso total en la mezcla de ambos enantiómeros.

Cuando la estereoquímica de un compuesto divulgado se denomina o se representa por su estructura, y la estructura nombrada o representada abarca más de un estereoisómero (por ejemplo, como en un par diastereomérico), debe entenderse que se incluye uno de los estereoisómeros incluidos o cualquier mezcla de los estereoisómeros incluidos. Se debe entender además que la pureza estereoisomérica de los estereoisómeros nombrados o representados es de al menos un 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o un 99,9 % en peso. La pureza estereoisomérica en este caso se determina dividiendo el peso total en la mezcla de los estereoisómeros incluidos por el nombre o estructura por el peso total en la mezcla de todos los estereoisómeros.

En las presentes enseñanzas se incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos divulgados en el presente documento. Los compuestos divulgados tienen grupos amina básicos y, por lo tanto, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con uno o más ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos descritos en el presente documento incluyen sales de ácidos inorgánicos (tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico y sulfúrico) y de ácidos orgánicos (tales como, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, metanosulfónico y *p*-toluenosulfónico). Por ejemplo, en una realización, la sal de adición de ácidos es una sal hemisulfato. Los compuestos de las presentes enseñanzas con

grupos ácidos, tales como ácidos carboxílicos, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con una o más bases farmacéuticamente aceptables. Las sales básicas farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos (tales como sales de sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (tales como sales de magnesio y calcio) y sales de bases orgánicas (tales como sal de meglumina).

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales farmacéuticas que, dentro del alcance de un buen criterio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin demasiada toxicidad, irritación y respuesta alérgica, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Se conocen bien en la técnica sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, S. M. Berge, *et al.* describen sales farmacológicamente aceptables en J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19.

Las formas neutras de los compuestos de la invención se regeneran a partir de sus sales correspondientes poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto original de la manera convencional. La forma original del compuesto puede diferir de las diversas formas de sal en determinadas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares. Las formas neutras de los compuestos divulgados en el presente documento también se incluyen en la invención.

Los términos "administrar", "administrando", "administración", y similares, como se usan en el presente documento, se refieren a métodos que pueden usarse para hacer posible el suministro de las composiciones al sitio de acción biológica deseado. Estos métodos incluyen, pero sin limitación, intraarticular (en las articulaciones), intravenosa, intramuscular, intratumoral, intradérmica, intraperitoneal, subcutánea, por vía oral, tópica, intratecal, inhalatoria, transdérmica, rectal y similares. Las técnicas de administración que se pueden emplear con los agentes y métodos descritos en el presente documento se encuentran, por ejemplo, en Goodman y Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed. actual; Pergamon; y Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (edición actual), Mack Publishing Co., Easton, Pa.

Como se usan en el presente documento, las expresiones "administración conjunta", "administrado junto con" y sus equivalentes gramaticales, pretenden abarcar la administración de dos o más agentes terapéuticos a un solo sujeto, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes se administran por la misma o diferente vía de administración o al mismo tiempo o en momentos diferentes. En algunas realizaciones, el uno o más compuestos descritos en el presente documento se administrarán conjuntamente con otros agentes. Estos términos abarcan la administración de dos o más agentes al sujeto de manera que ambos agentes y/o sus metabolitos estén presentes en el sujeto al mismo tiempo. Incluyen la administración simultánea en composiciones separadas, la administración en momentos diferentes en composiciones separadas, y/o la administración en una composición en la que ambos agentes están presentes. Por lo tanto, en algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento y el otro u otros agentes se administran en una sola composición. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento y el otro u otros agentes se mezclan en la composición.

Generalmente, una cantidad eficaz de un compuesto enseñado en el presente documento varía dependiendo de diversos factores, tales como el fármaco o compuesto administrado, la formulación farmacéutica, la vía de administración, el tipo de enfermedad o trastorno, la identidad del sujeto u hospedador que se está tratando, y similares, pero, no obstante, se puede determinar de manera rutinaria por un experto en la técnica. Una cantidad eficaz de un compuesto de las presentes enseñanzas puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica mediante métodos rutinarios conocidos en la técnica.

La expresión "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad cuando se administra al sujeto que da como resultado resultados beneficiosos o deseados, incluyendo resultados clínicos, por ejemplo, inhibe, suprime o reduce los síntomas de la afección que se está tratando en el sujeto en comparación con un control. Por ejemplo, se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz en una forma farmacéutica unitaria (por ejemplo, de 1 mg a aproximadamente 50 g al día, por ejemplo, de 1 mg a aproximadamente 5 gramos al día).

El modo de administración particular y el régimen de dosificación se seleccionarán por el médico especialista, teniendo en cuenta las particularidades del caso (por ejemplo, el sujeto, la enfermedad, la patología implicada, el tratamiento particular y si el tratamiento es profiláctico). El tratamiento puede implicar dosis una vez al día, múltiples veces al día o menos de una vez al día (tal como una vez por semana o una vez al mes, etc.) durante un período de unos pocos días a meses, o incluso años. Sin embargo, un experto en la técnica reconocerá inmediatamente las dosis apropiadas y/o equivalentes al observar las dosificaciones de composiciones aprobadas para tratar una enfermedad relacionada con PPAR6 usando los agonistas de PPAR divulgados como pauta.

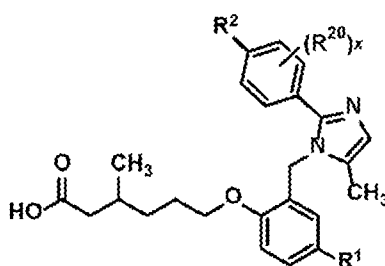
Un "sujeto" es un mamífero, preferentemente un ser humano, pero también puede ser un animal que necesite tratamiento veterinario, por ejemplo, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas y similares).

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" y "portador farmacéuticamente aceptable" se refieren a una sustancia que

ayuda a la formulación y/o la administración de un agente activo a y/o la absorción por un sujeto y se puede incluir en las composiciones de la presente divulgación sin causar un efecto toxicológico adverso significativo en el sujeto. Los ejemplos no limitantes de portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen agua, NaCl, soluciones salinas normales, solución de Ringer lactato, sacarosa normal, glucosa normal, aglutinantes, cargas, disgregantes, lubricantes, recubrimientos, edulcorantes, saporíferos, soluciones salinas (tales como solución de Ringer), alcoholes, aceites, gelatinas, carbohidratos tales como lactosa, amilosa o almidón, ésteres de ácidos grasos, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidina y colorantes, y similares. Dichas preparaciones se pueden esterilizar y, si se desea, mezclarse con agentes auxiliares tales como lubricantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, tampones, colorantes y/o sustancias aromáticas y similares que no reaccionen perjudicialmente o interfieran con la actividad de los compuestos proporcionados en el presente documento. Un experto en la técnica reconocerá que otros portadores y excipientes farmacéuticos son adecuados para su uso con los compuestos divulgados.

Compuestos de la invención

En una 1.^a realización, el compuesto tiene la estructura de Fórmula (Ia):



(Ia);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

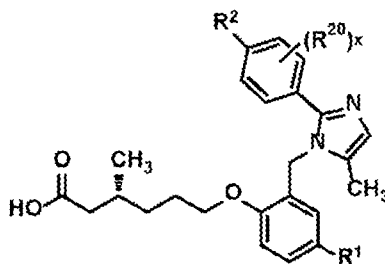
R¹ es hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁-C₄, -haloalquilo C₁-C₄, -CN, -alcoxi C₁-C₄, -haloalcoxi C₁-C₄ o -cicloalquilo C₃-C₆;

R² es -haloalcoxi C₁-C₄;

x es un número entero que tiene un valor de 1 o 2; y

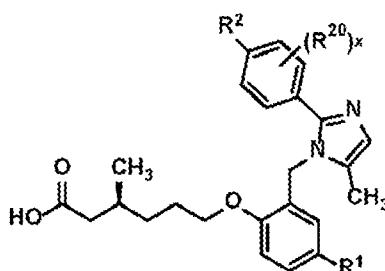
cada R²⁰ es independientemente hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁-C₄, -CN o -alcoxi C₁-C₄.

En una 2.^a realización, el compuesto tiene la estructura de Fórmula (Iaa):



(Iaa);

o, como alternativa, la estructura de Fórmula (Iaa'):



(Iaa');

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son como se han definido en la 1.^a realización.

5 En una 3.^a realización, R^2 es -haloalcoxi C_i , y el resto de las variables son como se definen en la 1.^a realización.

En una 4.^a, R^2 es $-OCF_3$ u $-OCHF_2$, y el resto de las variables son como se definen en la 1.^a realización.

10 En una 5.^a realización, R^2 es $-OCF_3$, y el resto de las variables son como se definen en la 1.^a realización.

10 En una 6.^a realización, R^1 es hidrógeno o halógeno; y el resto de las variables son como se definen en la 1.^a, 3.^a, 4.^a, o 5.^a realización.

15 En una 7.^a realización, en donde R^1 es hidrógeno o flúor; y el resto de las variables son como se definen en la 1.^a, 3.^a, 4.^a, o 5.^a realización.

En una 8.^a realización, cada R^{20} es independientemente hidrógeno o halógeno; y el resto de las variables son como se definen en la 1.^a, 3.^a, 4.^a, 5.^a, 6.^a o 7.^a realización.

20 En una 9.^a realización, R^{20} es hidrógeno o flúor; y el resto de las variables son como se definen en la 1.^a, 3.^a, 4.^a, 5.^a, 6.^a o 7.^a realización.

En una 10.^a realización, el compuesto tiene la estructura de Fórmula (Iaa), en donde R^1 es hidrógeno o flúor, R^2 es -haloalcoxi C_1-C_4 , R^{20} es hidrógeno, y x es un número entero que tiene un valor de 1.

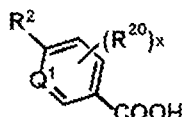
25 En una 11.^a realización, el compuesto tiene la estructura de Fórmula (Iaa), en donde R^1 es hidrógeno, R^2 es trifluorometoxi, R^{20} es hidrógeno, y x es un número entero que tiene un valor de 1.

30 En determinadas realizaciones, la invención es uno cualquiera de los compuestos representados en la sección de ejemplos de la presente solicitud; las sales farmacéuticamente aceptables, así como las formas neutras de estos compuestos, también se incluyen en la invención. Específicamente, las realizaciones divulgadas se refieren a uno cualquiera de los compuestos representados en los Ejemplos 2a, 2l y 2m; las sales farmacéuticamente aceptables, así como las formas neutras de estos compuestos, también se incluyen en las realizaciones divulgadas. En realizaciones preferidas, las realizaciones divulgadas se refieren a uno cualquiera de los *Compuestos 2a, 2l y 2m*; las sales farmacéuticamente aceptables, así como las formas neutras de estos compuestos, también se incluyen en las realizaciones divulgadas.

40 Otra realización de la invención son hidratos u otros solvatos de los compuestos divulgados en el presente documento, tales como etanolatos y sustancias polimórficas cristalinas de uno cualquiera de los compuestos definidos en las reivindicaciones o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

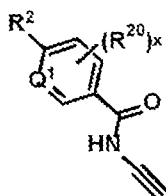
Métodos para preparar compuestos

45 Se divulgan métodos para preparar compuestos de Fórmula (I). En general, un compuesto de Fórmula (I), en donde R^3 es $-CH_3$, puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (IV)



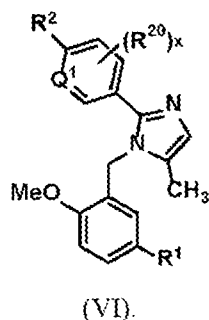
(IV)

50 con prop-2-in-1-amina para proporcionar un compuesto de Fórmula (V):

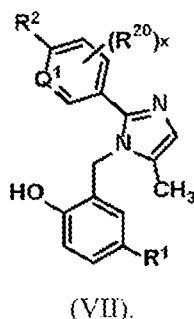


(V).

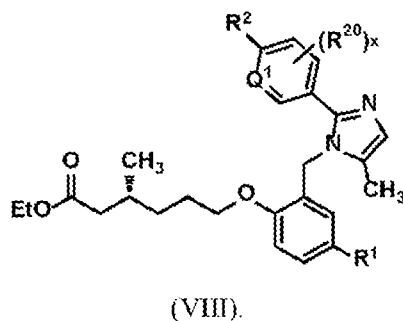
El compuesto de Fórmula (V) se puede hacer reaccionar posteriormente con 2-metoxibencilamina para proporcionar un compuesto de Fórmula (VI):



A continuación, el compuesto de Fórmula (IV) se puede someter a condiciones de desmetilación para proporcionar un compuesto de Fórmula (VII):



El compuesto de Fórmula (VII) se puede hacer reaccionar con 6-bromo-3-metilhexanoato de (R)-etilo para proporcionar un compuesto de Fórmula (VIII):



Posteriormente, el compuesto de Fórmula (VII) puede someterse a condiciones de hidrólisis para proporcionar el compuesto de Fórmula (I).

Se presentan protocolos sintéticos detallados para preparar compuestos de ejemplo de Fórmula (Ia) en los Ejemplos 2a, 2l y 2m.

Métodos de tratamiento

Se divulgan métodos para tratar una enfermedad o afección relacionada con PPARδ en un sujeto. Los métodos pueden incluir administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos o composiciones proporcionados en el presente documento.

En una realización, la enfermedad relacionada con PPARδ es una enfermedad mitocondrial. Los ejemplos de enfermedades mitocondriales incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Alpers, oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO), síndrome de Kearns-Sayre (KSS), neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON), miopatía mitocondrial (MELAS), encefalomiopatía, acidosis láctica y episodios similares a accidentes cerebrovasculares, epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rasgadas (MERRF), debilidad muscular neurogénica (NARP), ataxia y retinitis pigmentosa, y síndrome de Pearson.

En otras realizaciones, la enfermedad relacionada con PPAR δ es una vasculopatía (tal como una enfermedad cardiovascular o cualquier enfermedad que se beneficie del aumento de la vascularización en los tejidos que presentan un flujo sanguíneo alterado o inadecuado). En otras realizaciones, la enfermedad relacionada con PPAR δ es una enfermedad muscular, tal como una distrofia muscular. Los ejemplos de distrofia muscular incluyen, pero sin limitación, distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, distrofia muscular de la cintura y extremidades, distrofia muscular congénita, distrofia muscular facioescapulohumeral, distrofia muscular miotónica, distrofia muscular oculofaríngea, distrofia muscular distal y distrofia muscular de Emery-Dreifuss.

En algunas realizaciones, la enfermedad o afección relacionada con PPAR δ es una enfermedad desmielinizante, tal como esclerosis múltiple, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, encefalomiелitis, neuromielitis óptica, adrenoleucodistrofia o síndrome de Guillain-Barre.

En otras realizaciones, la enfermedad relacionada con PPAR δ es una enfermedad metabólica. Los ejemplos de enfermedades metabólicas incluyen, pero sin limitación, obesidad, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, hipoalfafalipoproteinemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, síndrome X y diabetes mellitus tipo II.

En otras realizaciones más, la enfermedad relacionada con PPAR δ es un trastorno de la estructura muscular. Los ejemplos de un trastornos de la estructura muscular incluyen, pero sin limitación, miopatía de Bethlem, enfermedad del núcleo central, desproporción de tipo fibroso congénita, distrofia muscular (MD, por sus siglas en inglés) distal, MD de Duchenne y Becker, MD de Emery-Dreifuss, MD facioescapulohumeral, miopatía con cuerpos hialinos, MD de la cintura escapulohumeral o pélvica, trastornos de los canales de sodio musculares, condrodistrofia miotónica, distrofia miotónica, miopatía miotubular, enfermedad de cuerpos nemalínicos, MD oculofaríngea e incontinencia urinaria de esfuerzo.

En otras realizaciones más, la enfermedad relacionada con PPAR δ es un trastorno de activación neuronal. Los ejemplos de trastornos de activación neuronal incluyen, pero sin limitación, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, síndrome de Guillain-Barre, síndrome de Lambert-Eaton, esclerosis múltiple, miastenia grave, lesión nerviosa, neuropatía periférica, atrofia muscular espinal, parálisis tardía del nervio cubital y trastorno mioneural tóxico.

En otras realizaciones, la enfermedad relacionada con PPAR δ es un trastorno de fatiga muscular. Los ejemplos de trastornos de fatiga muscular incluyen, pero sin limitación, síndrome de fatiga crónica, diabetes (tipo I o II), enfermedad de almacenamiento de glucógeno, fibromialgia, ataxia de Friedreich, claudicación intermitente, miopatía por almacenamiento de lípidos, MELAS, mucopolisacaridosis, enfermedad de Pompe y miopatía tirotóxica.

En algunas realizaciones, la enfermedad relacionada con PPAR δ es un trastorno de la masa muscular. Los ejemplos de trastornos de la masa muscular incluyen, pero sin limitación, caquexia, degeneración del cartílago, parálisis cerebral, síndrome compartimental, miopatía por enfermedad crítica, miositis por cuerpos de inclusión, atrofia muscular (desuso), sarcopenia, miopatía esteroidea y lupus eritematoso sistémico.

En otras realizaciones, la enfermedad relacionada con PPAR δ es una enfermedad de beta-oxidación. Los ejemplos de enfermedades de beta-oxidación incluyen, pero sin limitación, transportador de carnitina sistémico, deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa (CPT) II, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (LCHAD o VLCAD, por sus siglas en inglés), deficiencia de enzima trifuncional, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD, por sus siglas en inglés), deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD, por sus siglas en inglés) y trastornos de la β -oxidación sensibles a riboflavina (RR-MADD, por sus siglas en inglés).

En algunas realizaciones, la enfermedad relacionada con PPAR δ es una vasculopatía. Los ejemplos de enfermedades vasculares incluyen, pero sin limitación, insuficiencia vascular periférica, vasculopatía periférica, claudicación intermitente, vasculopatía periférica (PVD, por sus siglas en inglés), arteriopatía periférica (PAD, por sus siglas en inglés), arteriopatía oclusiva periférica (PAOD, por sus siglas en inglés) y arteriopatía periférica ocluyente.

En otras realizaciones, la enfermedad relacionada con PPAR δ es una vasculopatía ocular. Los ejemplos de vasculopatías oculares incluyen, pero sin limitación, degeneración macular asociada a la edad (AMD, por sus siglas en inglés), enfermedad de Stargardt, retinopatía hipertensiva, retinopatía diabética, retinopatía, degeneración macular, hemorragia en la retina y glaucoma.

En otras realizaciones más, la enfermedad relacionada con PPAR δ es una enfermedad muscular ocular. Los ejemplos de enfermedades musculares oculares incluyen, pero sin limitación, estrabismo (ojo bizco/ojo errante/oftalmoparesia), oftalmoplejía externa progresiva, esotropía, exotropía, un trastorno de la refracción y de la acomodación, hipermetropía, miopía, astigmatismo, anisometropía, presbicia, un trastorno de la acomodación u oftalmoplejía interna.

En otras realizaciones más, la enfermedad relacionada con PPAR δ es una enfermedad metabólica. Los ejemplos de trastornos metabólicos incluyen, pero sin limitación, hiperlipidemia, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipocolesterolemia de HDL, hipercolesterolemia de LDL y/o colesteroolemia no HLD, hiperproteinemia de VLDL, dislipoproteinemia, hipoproteinemia de apolipoproteína A-I, aterosclerosis, enfermedad

de esclerosis arterial, enfermedad de sistemas cardiovasculares, enfermedad cerebrovascular, enfermedad circulatoria periférica, síndrome metabólico, síndrome X, obesidad, diabetes (tipo I o II), hiperglucemia, resistencia a la insulina, tolerancia alterada a la glucosa, hiperinsulinemia, complicaciones diabéticas, insuficiencia cardíaca, infarto cardíaco, miocardiopatía, hipertensión, esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD, por sus siglas en inglés), esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés), trombos, enfermedad de Alzheimer, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad desmielinizante, esclerosis múltiple, leucodistrofia suprarrenal, dermatitis, psoriasis, acné, envejecimiento de la piel, tricosis, inflamación, artritis, asma, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y pancreatitis.

En otras realizaciones más, la enfermedad relacionada con PPAR δ es cáncer. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero sin limitación, cánceres de colon, intestino grueso, piel, mama, próstata, ovario y/o pulmón.

En otras realizaciones más, la enfermedad relacionada con PPAR δ es una nefropatía. Los ejemplos de nefropatías incluyen, pero sin limitación, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva, nefritis aguda, hematuria recurrente, hematuria persistente, nefritis crónica, nefritis rápidamente progresiva, lesión renal aguda (también conocida como insuficiencia renal aguda), insuficiencia renal crónica, nefropatía diabética o síndrome de Bartter. El documento PCT/US2014/033088 demuestra que la activación genética y farmacológica de PPAR δ potencia la regeneración muscular en un modelo de ratón con lesión térmica aguda. Por consiguiente, también se proporciona el uso de PPAR δ como una diana terapéutica para potenciar la eficiencia regenerativa del músculo esquelético.

Composiciones farmacéuticas y administración de las mismas

Agentes terapéuticos adicionales

Se divulgan composiciones farmacéuticas que incluyen uno o más compuestos proporcionados en el presente documento (tales como 1, 2, 3, 4 o 5 de dichos compuestos) y, típicamente, al menos una sustancia adicional, tal como un excipiente, un agente terapéutico conocido distinto de los de la presente divulgación y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los agonistas de PPAR divulgados se pueden usar junto con otros agentes que se sabe que tienen una actividad beneficiosa con los agonistas de PPAR divulgados. Por ejemplo, los compuestos divulgados se pueden administrar solos o junto con uno o más agonistas de PPAR, tales como una tiazolidinediona, incluyendo rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona y combinaciones de las mismas, o un agente de sulfonilurea, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tales como tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, glisoxepida, glisentida, glibornurida, glibenclamida, gliquidona, glimepirida, gliclazida y las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, o muraglitazar, farglitazar, naveglitazar, netoglitazona, rivoglitazona, K-111, GW-677954, (-)-Halofenato, ácido, ácido araquidónico, clofbrato, gemfibrozilo, fenofibrato, ciprofibrato, bezafibrato, lovastatina, pravastatina, simvastatina, mevastatina, fluvastatina, indometacina, fenoprofeno, ibuprofeno y las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

En una realización, los compuestos divulgados pueden administrarse junto con dexanfetamina, anfetamina, mazindol o fentermina; y administrarse junto con medicamentos que tienen un efecto antiinflamatorio.

Además, cuando se usan para el tratamiento de una afección metabólica, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se pueden administrar como una terapia combinada con una o más sustancias farmacológicamente activas que tienen efectos favorables sobre trastornos o alteraciones metabólicas. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas divulgadas pueden administrarse junto con agonistas de RXR para tratar enfermedades metabólicas y cardiovasculares, medicamentos que reducen la glucosa en sangre; antidiabéticos, tales como insulinas y derivados de insulina, incluyendo Lantus, Apidra y otras insulinas de acción rápida, y moduladores del receptor GLP-1; principios activos para tratar dislipidemias; medicamentos antiateroscleróticos; agentes antiobesidad; principios activos antiinflamatorios; principios activos para el tratamiento de tumores malignos; principios activos antitrombóticos; principios activos para tratar la hipertensión arterial; principios activos para tratar la insuficiencia cardíaca, y combinaciones de los mismos.

Métodos de administración

La cantidad precisa de compuesto administrada para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz al sujeto dependerá del modo de administración, el tipo y la gravedad de la enfermedad y/o afección y de las características del sujeto, tales como la salud general, la edad, el sexo, el peso corporal y la tolerancia a los fármacos. Un experto en la técnica podrá determinar las dosificaciones adecuadas en función de estos y otros factores. Cuando se administra junto con otros agentes terapéuticos, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de cualquier agente terapéutico adicional dependerá del tipo de fármaco usado. Se conocen dosificaciones adecuadas para los agentes terapéuticos aprobados y un experto en la técnica puede ajustarlas según la afección del sujeto, el tipo de afección o afecciones que se estén tratando y la cantidad de un compuesto de la invención que se esté usando siguiendo, por ejemplo, las dosificaciones notificadas en la bibliografía y recomendadas en la Physician's Desk Reference (57.^a ed., 2003). Por ejemplo, se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz en una forma farmacéutica unitaria (por ejemplo, de 0,1 mg a aproximadamente 50 g al día).

Los agonistas de PPAR δ descritos se pueden administrar a un sujeto por vías conocidas por un experto en la técnica. Los ejemplos de vías de administración incluyen, pero sin limitación, administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral, intranasal (por ejemplo, inhalación), transdérmica, tópica, transmucosa y rectal. En el presente documento se muestra para el Compuesto 2a (véase el Ejemplo 6) un método de ejemplo para la administración oral de los compuestos de la invención. En la Solicitud Provisional de EE. UU. N.º 62/404.390 se describen métodos de ejemplo para la administración intravenosa de los compuestos de la invención.

La administración de agentes terapéuticos mediante formulación intravenosa se conoce bien en la industria farmacéutica. Las formulaciones intravenosas comprenden el agente farmacéuticamente activo disuelto en un disolvente o en una solución farmacéuticamente aceptable, tal como agua estéril, soluciones salinas normales, solución de Ringer lactato u otras soluciones salinas tales como solución de Ringer.

Típicamente, una formulación oral se prepara en forma de una preparación comprimida en, por ejemplo, la forma de un comprimido o una píldora. Un comprimido puede contener, por ejemplo, aproximadamente el 5-10 % del principio activo (por ejemplo, una sal de Fórmula (I), (II) o (III)); aproximadamente el 80 % de cargas, disgregantes, lubricantes, deslizantes y aglutinantes; y el 10 % de compuestos que aseguran una fácil desintegración, disgregación y disolución del comprimido en el estómago o el intestino. Las píldoras pueden estar cubiertas con azúcar, barniz o cera para disfrazar el sabor.

Ejemplos

Ejemplo 1a

Cribado de la actividad de PPAR δ

Cultivo y transfección celular: Se cultivaron células CV-1 en DMEM + FCS desprovisto de carbón al 10 %. Las células se sembraron en placas de 384 pocillos el día antes de la transfección para dar una confluencia del 50-80 % en la transfección. Se transfectó un total de 0,8 g de ADN que contenía 0,64 microgramos de pCMX-PPARDelta LBD, 0,1 microgramos de pCMX.beta.Gal, 0,08 microgramos de indicador pGLMH2004 y 0,02 microgramos de vector vacío pCMX por pocillo usando el reactivo de transfección FuGene de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Roche). Se permitió que las células expresaran proteína durante 48 h seguido de la adición del compuesto.

Plásmidos: Se usó PPAR δ humano para amplificar por PCR el LBD de PPAR δ . El dominio de unión a ligando (LBD) de ADNc amplificado de la isoforma de PPAR δ era del aminoácido 128 al extremo C del PPAR δ , y se fusionó al dominio de unión a ADN (DBD) del factor de transcripción de levadura GAL4 mediante la subclonación de fragmentos en fase en el vector pCMX GAL (Sadowski *et al.* (1992), Gene 118, 137) generando los plásmidos pCMX-PPARDelta LBD. Las fusiones consiguientes se verificaron mediante secuenciación. El indicador de luciferasa pCMXMH2004 contiene múltiples copias del elemento de respuesta de ADN de GAL4 bajo un promotor eucariota mínimo (Hollenberg y Evans, 1988). Se generó pCMX β Gal.

Compuestos: Todos los compuestos se disolvieron en DMSO y se diluyeron 1:1000 tras la adición a las células. Los compuestos se ensayaron por cuadruplicado a concentraciones que variaban de 0,001 a 100 μ M. Las células se trataron con el compuesto durante 24 h seguido de ensayo de luciferasa. Cada compuesto se ensayó en al menos dos experimentos separados.

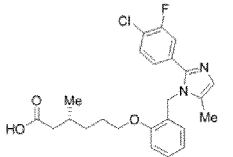
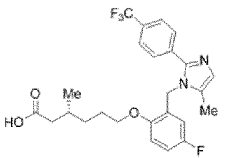
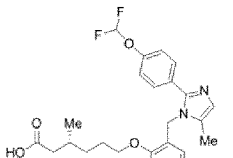
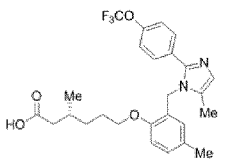
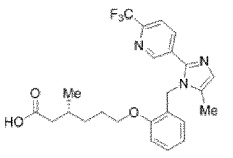
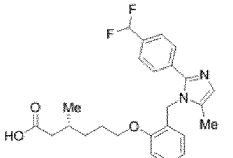
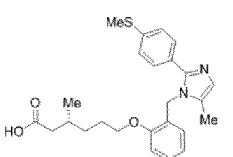
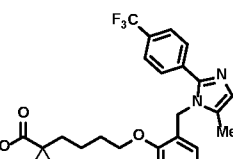
Ensayo de luciferasa: El medio que incluía el compuesto de prueba se aspiró y se lavó con PBS. A continuación, a cada pocillo se le añadieron 50 μ l de PBS que incluían Mg⁺⁺ y Ca⁺⁺ 1 mM. El ensayo de luciferasa se realizó usando el kit LucLite de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Packard Instruments). Se cuantificó la emisión de luz realizando el recuento con un lector Perkin Elmer Envision. Para medir la actividad de la 3-galactosidasa, se transfirieron 25 μ l de sobrenadante de cada lisado de transfección a una nueva microplaca de 384. Los ensayos de beta-galactosidasa se realizaron en las placas de micropocillos usando un kit de Promega y se leyeron en un lector Perkin Elmer Envision. Los datos de la beta-galactosidasa se usaron para normalizar (eficacia de transfección, crecimiento celular, etc.) los datos de la luciferasa.

Métodos estadísticos: La actividad de un compuesto se calcula como el factor de inducción en comparación con una muestra sin tratar. Para cada compuesto, la eficacia (actividad máxima) se da como una actividad relativa en comparación con GW501516, un agonista de PPAR δ . La CE₅₀ es la concentración que da el 50 % de la actividad máxima observada. Los valores de CE₅₀ se calcularon mediante regresión no lineal usando GraphPad PRISM (GraphPad Software, San Diego, Calif.).

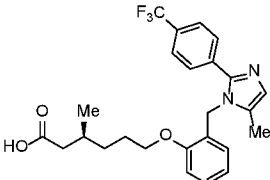
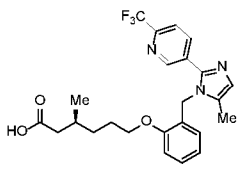
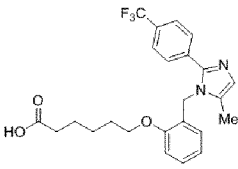
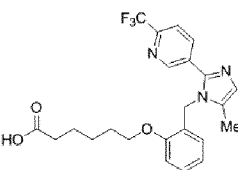
Tabla 1. Cribado de la actividad de PPARdelta

Compuesto	Estructura	P. mol.	CE50 de transactivación de PPAR delta (nM)
<i>Compuesto 2a</i>		476,50	1,00
<i>Compuesto de referencia 2b</i>		426,93	7,80
<i>Compuesto de referencia 2c</i>		458,54	3,70
<i>Compuesto de referencia 2d</i>		460,41	0,10
<i>Compuesto de referencia 2e</i>		474,47	0,20
<i>Compuesto de referencia 2f</i>		406,52	24,30
<i>Compuesto de referencia 2g</i>		410,48	39,00
<i>Compuesto de referencia 2h</i>		492,50	3,50
<i>Compuesto de referencia 2i</i>		458,95	18,80

(continuación)

Compuesto	Estructura	P. mol.	CE50 de transactivación de PPAR delta (nM)
<i>Compuesto de referencia 2j</i>		444,93	0,80
<i>Compuesto de referencia 2k</i>		478,47	6,60
<i>Compuesto 2l</i>		458,50	13,50
<i>Compuesto 2m</i>		490,51	0,50
<i>Compuesto de referencia 2n</i>		461,49	4,40
<i>Compuesto de referencia 2o</i>		442,50	9,90
<i>Compuesto de referencia 2p</i>		438,58	13,10
<i>Compuesto de referencia 2q</i>		473,51	14,30

(continuación)

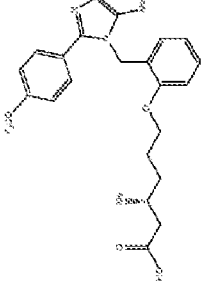
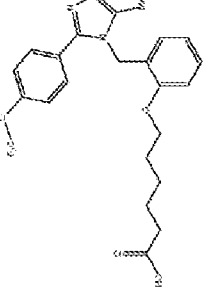
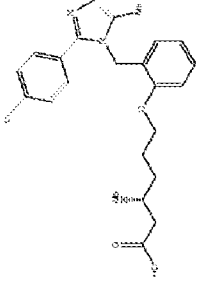
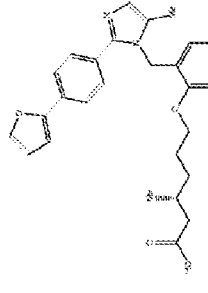
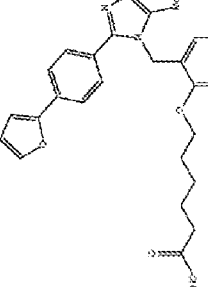
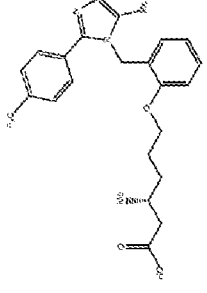
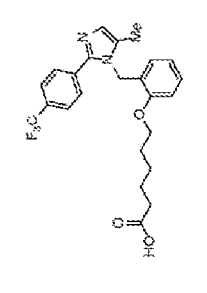
Compuesto	Estructura	P. mol.	CE50 de transactivación de PPAR delta (nM)
<i>Compuesto de referencia 2s</i>		460,41	18
<i>Compuesto de referencia 2t</i>		461,49	227
<i>Compuesto comparativo 1</i>		446,18	0,10
<i>Compuesto comparativo 2</i>		447,18	3,80

Determinados compuestos de esta invención muestran actividad agonista de PPAR δ y selectividad para PPAR δ . Además, determinados compuestos de esta invención muestran un mejor aclaramiento en comparación con los compuestos comparativos. Además, determinados compuestos de esta invención muestran una baja inhibición de hERG en comparación con los compuestos comparativos.

Ejemplo 76

Cribado farmacocinético (PK) (I.V.)

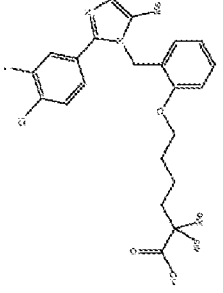
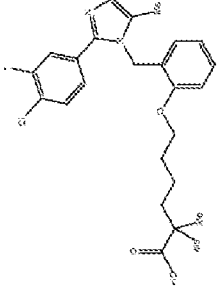
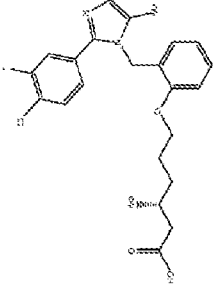
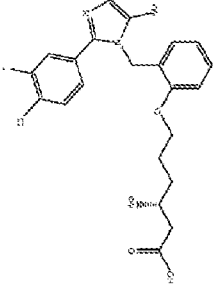
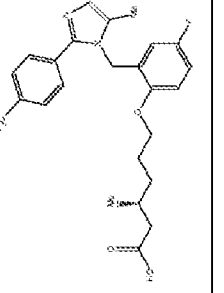
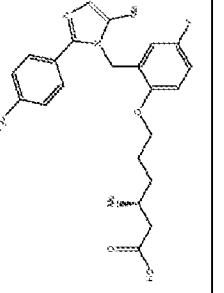
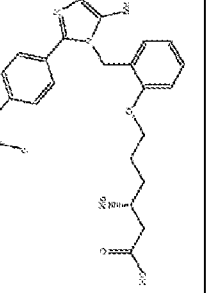
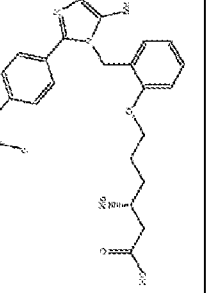
En este ejemplo, se determinó el perfil PK intravenoso de varios agonistas de PPAR δ divulgados en el presente documento en ratones CD1 macho. Se pueden usar métodos similares para analizar otros compuestos proporcionados en el presente documento. Todos los compuestos se administraron por separado a ratones CD1 a razón de 1 mg/kg (i.v.), excepto el compuesto comparativo 2c que se administró a razón de 3 mg/kg (i.v.), como se indica a continuación.

Ej. N.º	Estructura	I.V. (dosis de 1 mg/kg)		Estructura comparativa	I.V. (dosis de 1 mg/kg)		I.V. (dosis de 1 mg/kg)	
		CL alto o bajo	CL (ml/min/kg)		CL alto o bajo	CL (ml/min/kg)	CL alto o bajo	CL (ml/min/kg)
2a		Bajo	33		Alto	185		
2b**		Bajo	22	--	--	-		
2c**		Bajo	73		Alto	270*		
2d**		Bajo	25		Debido a la baja exposición, no se pudieron medir los datos			

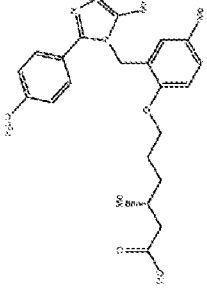
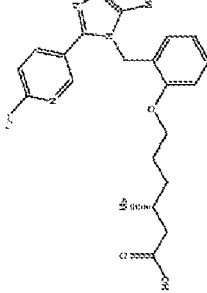
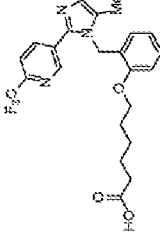
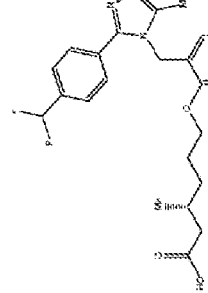
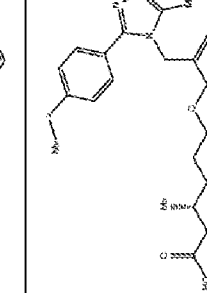
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	I.V. (dosis de 1 mg/kg)		Estructura comparativa	I.V. (dosis de 1 mg/kg)	
		CL alto o bajo	CL (ml/min/kg)		CL alto o bajo	CL (ml/min/kg)
2e**		Bajo	70		Alto	185
2f**						
2g**						
2h**		Bajo	25			

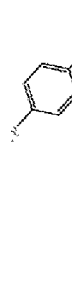
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	I.V. (dosis de 1 mg/kg)		Estructura comparativa	I.V. (dosis de 1 mg/kg)	
		CL alto o bajo	CL (ml/min/kg)		CL alto o bajo	CL (ml/min/kg)
2j**		--	--		--	--
2j**		Bajo	38		--	--
2k**		Bajo	17		--	--
2l		--	--		--	--

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	I.V. (dosis de 1 mg/kg)		Estructura comparativa	I.V. (dosis de 1 mg/kg)	
		CL alto o bajo	CL (ml/min/kg)		CL alto o bajo	CL (ml/min/kg)
2m		Bajo	85	...	...	...
2n**		Bajo	62		Debido a la baja exposición, no se pudieron medir los datos	...
2o**		...	...	...	...	...
2p**		...	...	...	...	...

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	I.V. (dosis de 1 mg/kg)		Estructura comparativa	I.V. (dosis de 1 mg/kg)	
		CL alto o bajo	CL (ml/min/kg)		CL alto o bajo	CL (ml/min/kg)
29**		Bajo	11	---	--	--

dosis i.v. de 3 mg/kg
 ** ejemplos de referencia

Se asignaron valores de aclaramiento (CL) altos o bajos en función del valor informado para el flujo sanguíneo hepático en ratones (CL = 85 ml/min/kg). Los valores de CL plasmáticos se obtuvieron a partir de perfiles farmacocinéticos i.v. de los compuestos en ratones CD-1 después de la administración de dosis de 1 mg/kg o 3 mg/kg. Véase Boxenbaum H. (1980) Interspecies variation in liver weight, hepatic blood flow and antipyrine intrinsic clearance in extrapolation of Benzodiazepines and phenytoin. J. Pharmacokinet Biopharm 8: 165-176.

Los compuestos de la invención tienen perfiles de aclaramiento deseables, exposición mejorada y/o características de semivida mejoradas sobre sus respectivos compuestos comparativos.

Ejemplo 2

Preparación sintética de realizaciones de compuestos

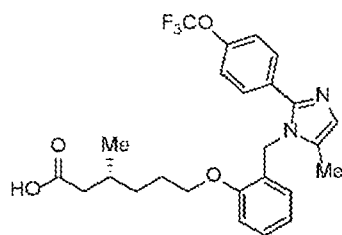
Abreviaturas

Me	metilo
Et	etilo
nPr	<i>n</i> -propilo
iPr	isopropilo
cPr	ciclopropilo
nBu	<i>n</i> -butilo
iBu	isobutilo
tBu	<i>tert</i> -butilo
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
Ac	acetilo
Ph	fenilo
Tf	trifluorometanosulfonilo
Ts	4-metilfenilsulfonilo
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
EDCI	3-(3-dimetilaminopropil)-1-etilcarbodiimida
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HATU	hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]piridinio
HBTU	hexafluorofosfato de <i>N,N,N,N'</i> -tetrametil-O-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)uronio
NBS	N-bromosuccinimida
DIPEA	diisopropiletilamina
mCPBA	ácido <i>m</i> -cloroperoxibenzoico
Reactivo de Togni	3,3-dimetil-1-(trifluorometil)-1,2-benciodoxol
DCM	diclorometano
DME	dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMF.DMA	<i>N,N</i> -dimetilformamida dimetilacetal
DMSO	dimetilsulfóxido
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
MW	irradiación por microondas
ac.	Acuoso
M	concentración expresada en mol/l
TA	temperatura ambiente
TLC	cromatografía de capa fina
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
MPLC	cromatografía líquida a media presión
LCMS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
ESI+	ionización por electronebulización en modo positivo
ESI-	ionización por electronebulización en modo negativo
¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆)	δ (ppm) de pico en ¹ H RMN en DMSO- <i>d</i> ₆
s	singlete (espectro)
d	doblete (espectro)
t	triplete (espectro)
c	cuadruplete (espectro)
dd	doblete doble (espectro)
a	línea amplia (espectro)
m	múltiplete (espectro)

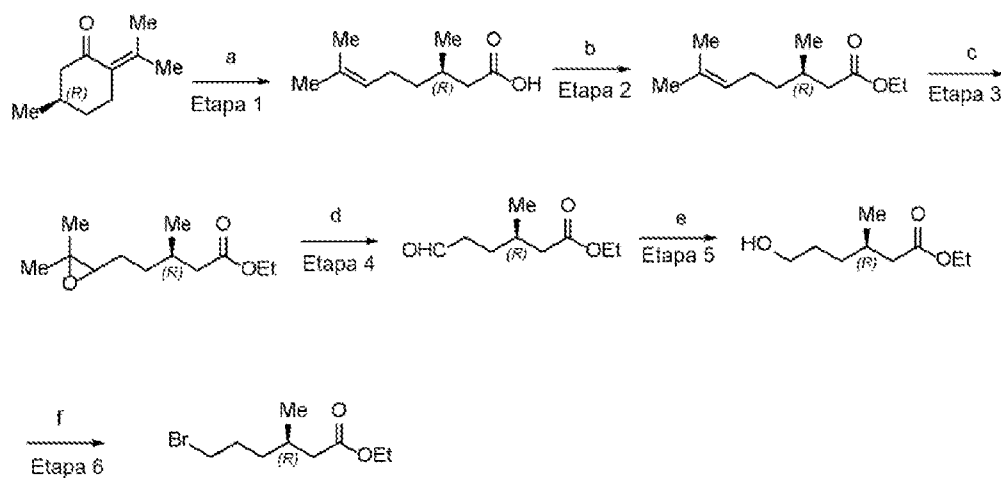
Ejemplo 2a:

Síntesis de ácido (*R*)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(4(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoico
(Compuesto 2a)

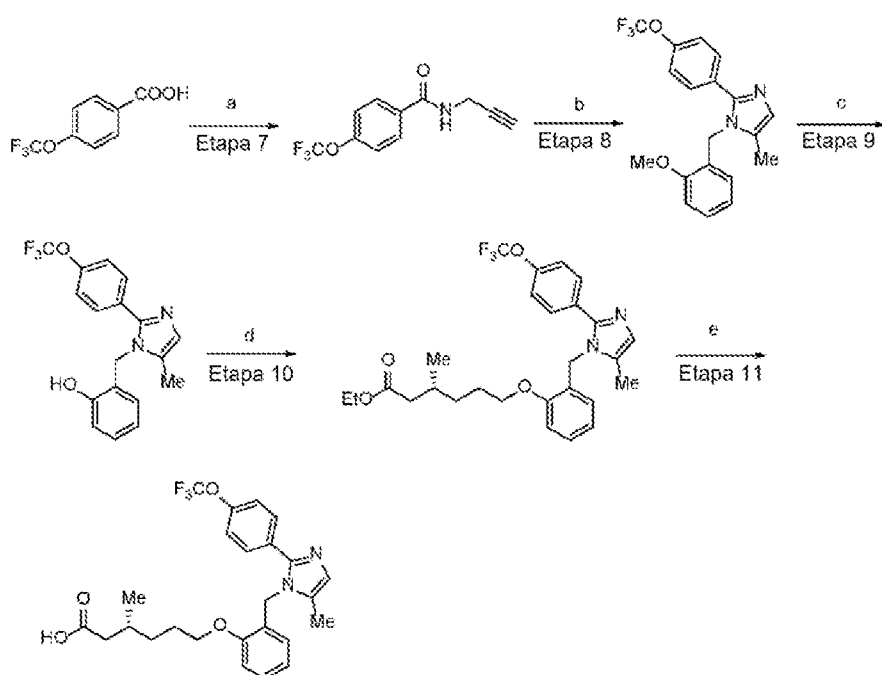
5



Esquema 1:

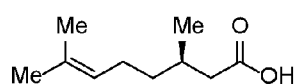


Esquema 2:



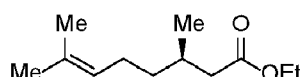
10

Etapa 1: Síntesis de ácido (*R*)-3,7-dimetiloct-6-enoico:



En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 5 l, se purgó la (*R*)-pulegona (150,0 g, 986,84 mmol) con gas HCl durante 3 h a -30 °C. La mezcla de reacción se transfirió a un tubo de reacción resellable y la mezcla se dejó en reposo a TA durante 12 h. La mezcla se trató con una solución de NaOH (4 N, 3 l) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 12 h más. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (1000 ml) y se lavó con éter dietílico (3 x 1000 ml). La capa acuosa se acidificó (pH 4) con HCl diluido antes de la extracción con éter dietílico (3 x 1000 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (125 g, 74,8 %).

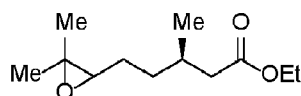
Etapas 2: Síntesis de (R)-3,7-dimetiloct-6-enoato de etilo:



En un matraz de fondo redondo de 5 l, una suspensión de ácido (*R*)-3,7-dimetiloct-6-enoico (100,0 g, 587,41 mmol) y K₂CO₃ (243,59 g, 1762,23 mmol) en DMF (1000 ml) se trató con bromuro de etilo (95,94 g, 881,12 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (1000 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 1000 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título (101,1 g (86,7 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 5,08 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,12 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,29 (dd, *J* = 14,7, 6,0 Hz, 1H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,99-1,94 (m, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,39-1,16 (m, 2H), 1,24 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

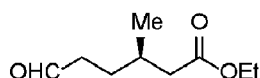
Etapas 3: Síntesis de (3R)-5-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-3-metilpentanoato de etilo:



En un matraz de fondo redondo de 5 l, a una solución de (*R*)-3,7-dimetiloct-6-enoato de etilo (100,0 g, 504,51 mmol) en éter dietílico (1 l) se le añadió gota a gota una solución de *m*CPBA al 65 % (267,51 g, 1,01 mol) en éter dietílico (1 l) a -30 °C. Una vez se completó la adición, la mezcla se calentó a 0 °C y se agitó a la misma temperatura durante 6 h, antes de dejarla en reposo durante una noche (~14 h) a 0-3 °C. Después de la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (1 l) y se lavó con NaOH 1 N (2 x 1 l), seguido de agua (1 l). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (99,5 g, 92,0 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,12 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,69 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 2,30 (dd, *J* = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,55-1,42 (m, 4H), 1,30 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,95 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

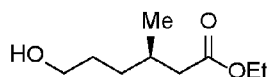
Etapas 4: Síntesis de (R)-3-metil-6-oxohexanoato de etilo:



En un matraz de fondo redondo de 5 l, una solución de (3*R*)-5-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-3-metilpentanoato de etilo (99,0 g, 462,07 mmol) en 1,4-dioxano (1 l) se trató con una solución de NaIO₄ (296,49 g, 1,386 mol) en agua (1 l) a TA. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 12 h. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), las sales inorgánicas se filtraron a través de un lecho de Celite® y el filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 1 l). El extracto orgánico combinado se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (79,56 g, 99,3 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9,79 (s, 1H), 4,11 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,48-2,43 (m, 2H), 2,27 (dd, *J* = 15, 6,6 Hz, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,72-1,66 (m, 1H), 1,54-1,50 (m, 1H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,96 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

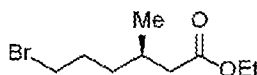
Etapas 5: Síntesis de (R)-6-hidroxi-3-metilhexanoato de etilo:



En un matraz de fondo redondo de 1 l, una solución de (R)-3-metil-6-oxohexanoato de etilo (79,0 g, 458,76 mmol) en metanol (400 ml) se trató con NaBH₄ (27,75 g, 734,02 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (70,0 g).

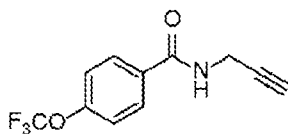
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,12 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,30 (dd, J = 14,7, 6,6 Hz, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,67-1,56 (m, 5H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Etapla 6: Síntesis de (R)-6-bromo-3-metilhexanoato de etilo:



En un matraz de fondo redondo de 1 l, una solución de (R)-6-hidroxi-3-metilhexanoato de etilo (65,0 g, 373,56 mmol) en DCM (650 ml) se trató con PBr₃ (101,0 g, 373,56 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 500 ml). El extracto orgánico se separó y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto deseado obtenido (57,12 g) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificaciones adicionales.

Etapla 7: Síntesis de N-(prop-2-in-1-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida:

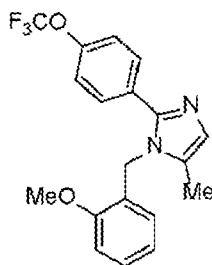


En un matraz de fondo redondo de 500 ml, una solución agitada de ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico (20,0 g, 97,08 mmol) y prop-2-in-1-amina (6,44 g, 116,49 mmol) en DMF (200 ml) se trató secuencialmente con EDCI.HCl (22,24 g, 116,49 mmol), HOBt (16,01 g, 116,49 mmol) y Et₃N (20,4 ml, 145,62 mmol) a TA en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h en una atmósfera de nitrógeno. Una vez finalizada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo y el sólido se eliminó por precipitación. El sólido se filtró y se secó a presión reducida para producir el compuesto del título (22,0 g, 95,4 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,08 (s a, 1H), 7,99 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,05-4,03 (m, 2H), 3,14 (t, J = 2,4 Hz, 1H).

LCMS (ESI+, m/z): 244,2 (M+H)⁺.

Etapla 8: Síntesis de 1-(2-metoxibencil)-5-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol:



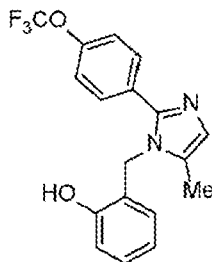
En un tubo resellable de 500 ml, una solución de N-(prop-2-in-1-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (15,0 g, 61,73 mmol) y 2-metoxibencilamina (21,10 g, 154,32 mmol) en tolueno (150 ml) se trató con Zn(OTf)₂ (2,30 g, 6,17 mmol) a TA en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 12 h. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). El extracto orgánico se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución, EtOAc al 25 % en hexanos) para producir el compuesto del título (15,2 g, 67,8 %).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91-6,86 (m, 2H), 6,37 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

^{19}F RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ -52,03.

LCMS (ESI+, m/z): 363,6 (M+H) $^+$.

Etapas 9: Síntesis de 2-((5-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenol:



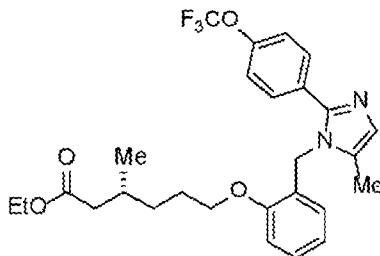
En un matraz de fondo redondo de 500 ml, una solución de 1-(2-metoxibencil)-5-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol (30,0 g, 82,64 mmol) en diclorometano (300 ml) se trató gota a gota con BBr_3 (30,0 ml, 82,64 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se basificó (pH ~9) con NaHCO_3 acuoso y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (27,1 g, 94,4 %).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,93 (s, 1H), 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,11-7,06 (m, 1H), 6,91-6,82 (m, 2H), 6,70 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,06 (s, 3H).

^{19}F RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ -56,76.

LCMS (ESI+, m/z): 349,3 (M+H) $^+$.

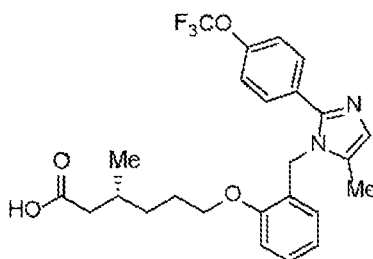
Etapas 10: Síntesis de (R)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoato de etilo:



En un matraz de fondo redondo de 250 ml, una solución agitada de 2-((5-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenol (10,0 g, 28,71 mmol) en DMF (100 ml) se trató con KO^tBu (9,66 g, 86,13 mmol) y (R)-6-bromo-3-metilhexanoato de etilo (20,33 g, 86,13 mmol) a TA en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 2 h. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente, EtOAc al 15-30 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (7,5 g, 52,1 %).

LCMS (ESI+, m/z): 505,4 (M+H) $^+$.

Etapas 11: Síntesis de ácido (R)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoico (Compuesto 2a):



En un matraz de fondo redondo de 250 ml, una solución agitada de (*R*)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoato de etilo (7,5 g, 14,86 mmol) en THF (75 ml), etanol (32 ml) y agua (32 ml) se trató con hidróxido de litio monohidrato (3,12 g, 74,33 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con EtOAc, se diluyó con agua fría y se acidificó (pH ~5) con HCl 1 N. El sólido se filtró y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (5,3 g, 75,7 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C): δ 11,70 (s a, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,85 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,02 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,20 (dd, *J* = 14,8, 6,0 Hz, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,90-1,88 (m, 1H), 1,75-1,71 (m, 2H), 1,48-1,45 (m, 1H), 1,33-1,29 (m, 1H), 0,91 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

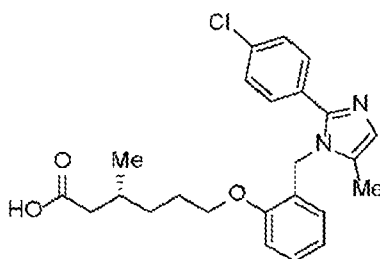
¹⁹F RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ -56,80

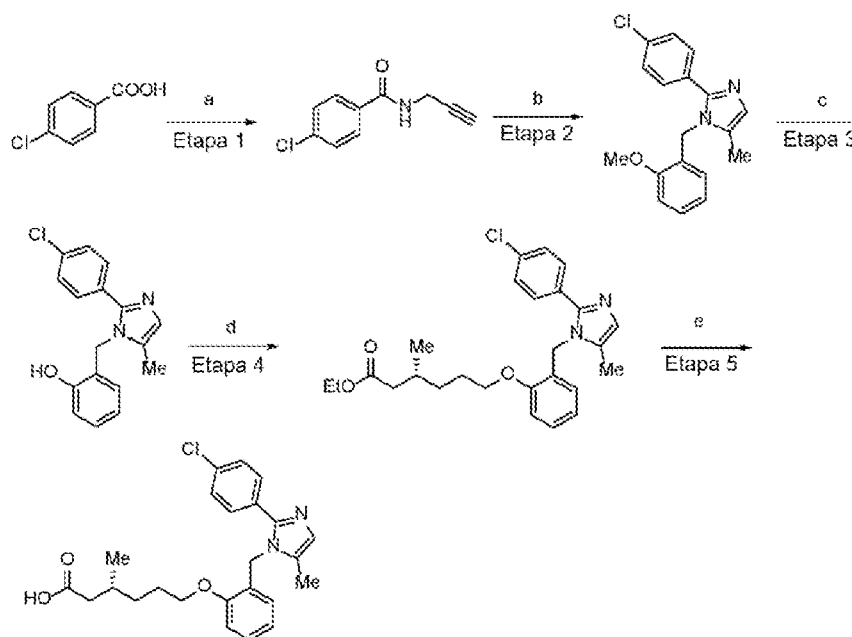
LCMS (ESI+, *m/z*): 477,8 (M+H)⁺.

HPLC: 98,19 % (210 nm).

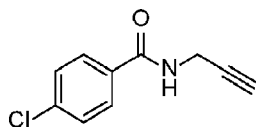
Ejemplo de referencia 2b:

Síntesis de ácido (*R*)-6-(2-((2-(4-clorofenil)-5-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-3-metilhexanoico (*Compuesto de referencia 2b*)



Esquema:

Etapas 1: Síntesis de 4-cloro-N-(prop-2-in-1-il)benzamida:



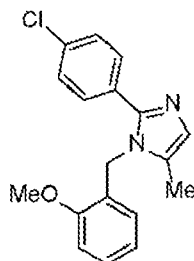
El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 4-clorobenzoico (5,0 g, 31,94 mmol) y prop-2-in-1-amina (1,75 g, 31,94 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 7 del Ejemplo 2a.

Rendimiento: 4,52 g (73,0 %).

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,21 (s a, 1H), 7,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,04-4,02 (m, 2H), 3,12 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H).

LCMS (ESI+, m/z): 194,0, 196,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapas 2: Síntesis de 2-(4-clorofenil)-1-(2-metoxibencil)-5-metil-1H-imidazol:



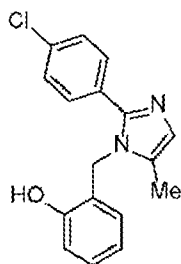
El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-cloro-N-(prop-2-in-1-il)benzamida (1,0 g, 5,16 mmol) y 2-metoxibencilamina (1,06 g, 7,74 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 8 del Ejemplo 2a.

Rendimiento: 0,81 g (51,1 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,30-7,25 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 6,93-6,88 (m, 2H), 6,58 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

LCMS (ESI+, m/z): 313,1, 315,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 3: Síntesis de 2-((2-(4-clorofenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenol:

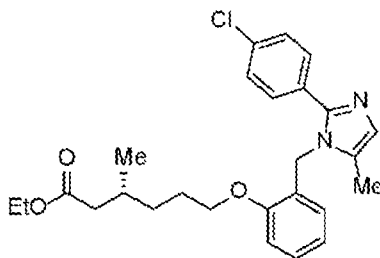


El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(4-clorofenil)-1-(2-metoxibencil)-5-metil-1H-imidazol (0,8 g, 2,56 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 9 del Ejemplo 2a.

Rendimiento: 0,62 g (81,15 %).

LCMS (ESI+, m/z): 299,3, 301,3 (M+H)⁺.

Etapa 4: Síntesis de (R)-6-((2-(4-clorofenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-3-metilhexanoato de etilo:

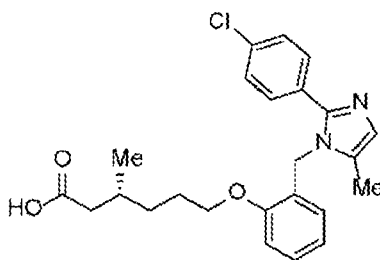


El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-((2-(4-clorofenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenol (0,6 g, 2,01 mmol) y (R)-6-bromo-3-metilhexanoato de etilo (0,186 g, 1,48 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 10 del Ejemplo 2a.

Rendimiento: 0,321 g (35,1 %).

LCMS (ESI+, m/z): 454,5, 456,5 (M+H)⁺.

Etapa 5: Síntesis de ácido (R)-6-((2-(4-clorofenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-3-metilhexanoico (Compuesto de referencia 2b):



El compuesto del título se sintetizó a partir de (R)-6-((2-(4-clorofenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-3-metilhexanoato de etilo (0,3 g, 0,66 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 11 del Ejemplo 2a y se purificó por cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (elución, MeOH al 4 %-CH₂Cl₂).

Rendimiento: 0,05 g (18 %).

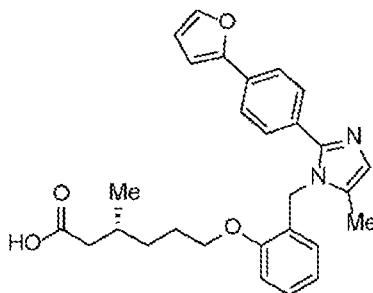
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C): δ 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,84 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,99 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,19-2,16 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,72-1,67 (m, 2H), 1,45-1,42 (m, 1H), 1,32-1,26 (m, 1H), 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

LCMS (ESI+, m/z): 427,2, 429,2 (M+H)⁺.

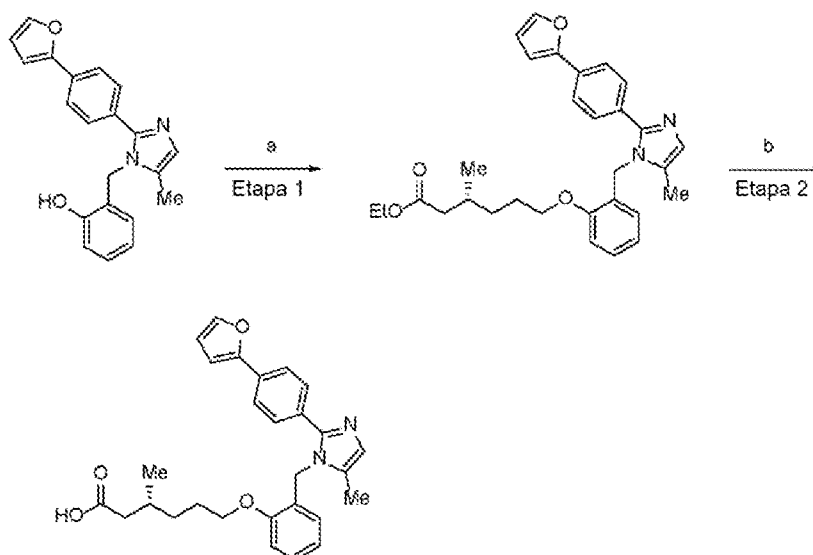
HPLC: 95,84 % (210 nm).

Ejemplo de referencia 2c:

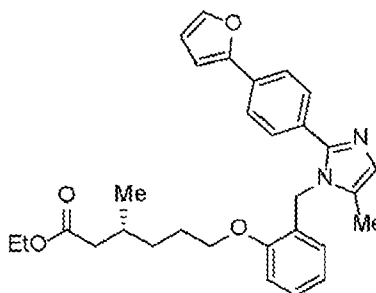
Síntesis de ácido (*R*)-6-(2-((2-(4-(furan-2-il)fenil)-5-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil) fenoxi)-3-metilhexanoico (*Compuesto de referencia 2c*):



Esquema:



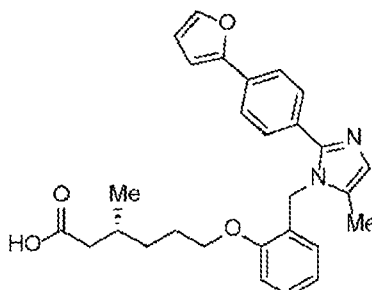
Etapa 1: Síntesis de (R)-6-(2-((2-(4-(furan-2-il)fenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-3-metilhexanoato de etilo:



En un matraz de fondo redondo de 50 ml, una solución agitada de 2-((2-(4-(furan-2-il)fenil)-5-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil)fenol (0,2 g, 0,60 mmol) (cuyo un procedimiento de preparación se divulga en la Solicitud de EE. UU. N.º 62/061.483) en DMF (5 ml) se trató con K₂CO₃ (0,25 g, 1,81 mmol) y (*R*)-6-bromo-3-metilhexanoato de etilo (0,42 g, 1,81 mmol) a TA en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se calentó 60 °C durante 12 h. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente, EtOAc al 15-30 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,181 g, 61,2 %).

LCMS (ESI+, m/z): 487,3 (M+H)⁺.

Etapa 2: Síntesis de ácido (R)-6-(2-((2-(4-(furan-2-il)fenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il) metil)fenoxi)-3-metilhexanoico (Compuesto de referencia 2c):



El compuesto del título se sintetizó a partir de (R)-6-(2-((2-(4-(furan-2-il)fenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il) metil)fenoxi)-3-metilhexanoato de etilo (0,180 g, 0,37 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 11 del Ejemplo 2a y se purificó por HPLC preparativa [Luna (250 mm x 21,20 mm, 5 μ); flujo: 18,0 ml/min; fase móvil: A/B = TFA al 0,1 % en agua/MeCN; T/% de B = 0/20, 2/20/8/70].

Rendimiento: 0,04 g (23,6 %).

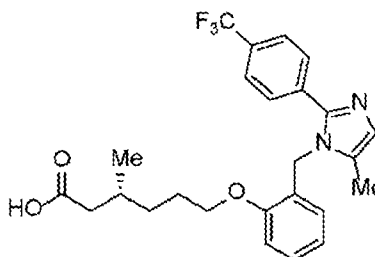
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C): δ 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 8,0 Hz 1H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90-6,84 (m, 3H), 6,57-6,56 (m, 1H), 6,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,02 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,19-2,15 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,91-1,86 (m, 1H), 1,72-1,70 (m, 2H), 1,47-1,42 (m, 1H), 1,31-1,29 (m, 1H), 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

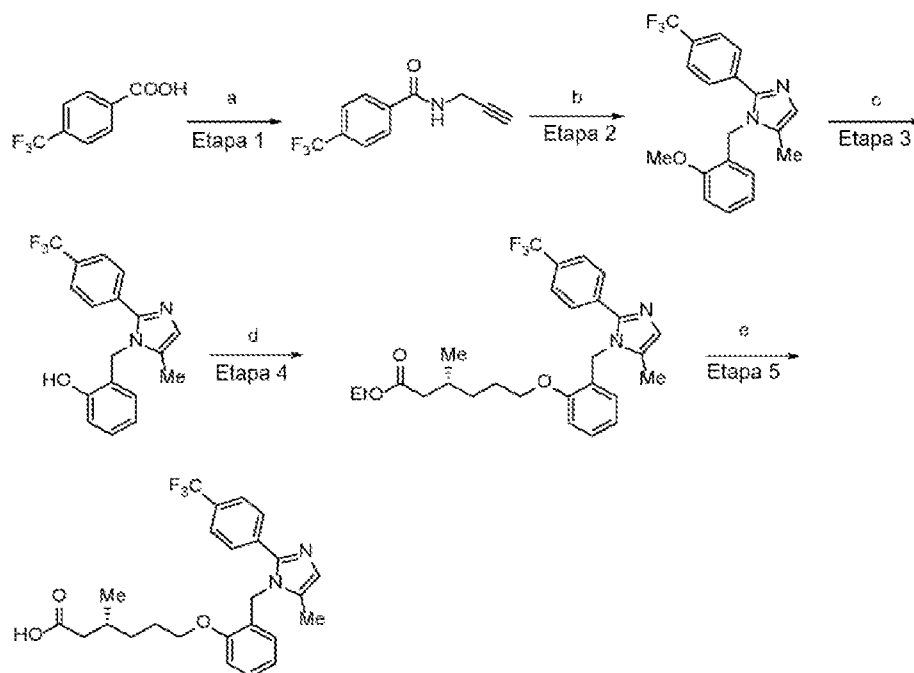
LCMS (ESI+, m/z): 459,2 (M+H)⁺.

HPLC: 97,50 % (210 nm).

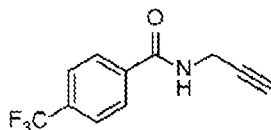
Ejemplo de referencia 2d:

Síntesis de ácido (R)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il) metil)fenoxi)hexanoico (Compuesto de referencia 2d)



Esquema:

Etapa 1: Síntesis de N-(prop-2-in-1-il)-4-(trifluorometil)benzamida:

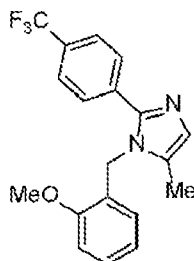


En un matraz de fondo redondo de 500 ml, una solución agitada de ácido 4-(trifluorometil)benzoico (10 g, 52,63 mmol) y prop-2-in-1-amina (3,47 g, 63,15 mmol) en DMF (200 ml) se trató secuencialmente con EDCI.HCl (20,09 g, 105,2 mmol), HOBt (14,2 g, 105,2 mmol) y Et₃N (14,6 ml, 105,2 mmol) a TA en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h en una atmósfera de nitrógeno. Una vez finalizada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo y el sólido se eliminó por precipitación. El sólido se filtró y se secó a presión reducida para producir el compuesto del título (8,42 g, 70,5 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,47 (s a, 1H), 4,28-4,62 (m, 2H), 3,12 (t, J = 2,4 Hz, 1H).

LCMS (ESI+, m/z): 228,2 (M+H)⁺.

Etapa 2: Síntesis de 1-(2-metoxibencil)-5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol:

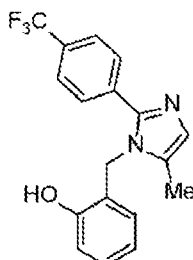


En un tubo de reacción resellable de 500 ml, una solución de N-(prop-2-in-1-il)-4-(trifluorometil)benzamida (13,3 g, 58,59 mmol) y 2-metoxibencilamina (12,0 g, 87,84 mmol) en tolueno (150 ml) se trató con Zn(OTf)₂ (6,67 g, 17,5 mmol) a TA en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 12 h. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución, EtOAc al 25 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (17,3 g, 85,3 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,59-7,54 (m, 4H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,91-6,86 (m, 2H), 6,57 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

5 LCMS (ESI+, m/z): 347,3 (M+H) $^+$.

Etapas 3: Síntesis de 2-((5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenol:

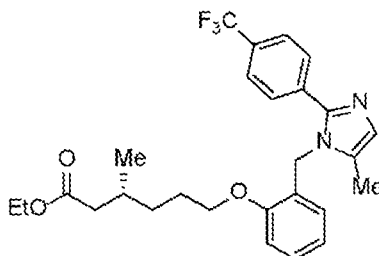


10 En un matraz de fondo redondo de 500 ml, una solución de 1-(2-metoxibencil)-5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol (17,3 g, 49,94 mmol) en DCM (150 ml) se trató gota a gota con BBr_3 (1,0 M, 90,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se basificó (pH ~9) con NaHCO_3 acuoso y se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (19,2 g, en bruto).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,99 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,74-6,70 (m, 1H), 6,55 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,16 (s, 3H).

20 LCMS (ESI+, m/z): 333,3 (M+H) $^+$.

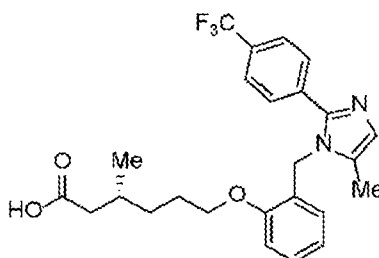
Etapas 4: Síntesis de (R)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoato de etilo:



25 En un matraz de fondo redondo de 250 ml, una solución agitada de 2-((5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenol (4,0 g, 12,0 mmol) en DMF (100 ml) se trató con KO^tBu (4,03 g, 36,1 mmol) y (R)-6-bromo-3-metilhexanoato de etilo (8,52 g, 36,10 mmol) a TA en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 12 h. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente, EtOAc al 15-30 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (3,31 g, 56,3 %).

35 LCMS (ESI+, m/z): 489,3 (M+H) $^+$.

Etapas 5: Síntesis de ácido (R)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoico (Compuesto de referencia 2d):



En un matraz de fondo redondo de 250 ml, una solución agitada de (*R*)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoato de etilo (3,3 g, 6,75 mmol) en THF (30 ml), etanol (10 ml) y agua (10 ml) se trató con hidróxido de litio monohidrato (1,42 g, 33,8 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con EtOAc, se diluyó con agua fría y se acidificó (pH ~5) con HCl 1 N. El sólido obtenido se filtró y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,12 g, 36,0 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,00 (s a, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,86-6,83 (m, 1H), 6,38 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,98 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,19-2,14 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,67-1,65 (m, 2H), 1,45-1,42 (m, 1H), 1,28-1,18 (m, 1H), 0,83 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H) ¹⁹F RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ -56,4

LCMS (ESI+, *m/z*): 460,8 (M+H)⁺.

HPLC: 98,89 % (210 nm).

Preparación de polimorfos y sales del Compuesto de referencia 2d

Se pueden formar diversas formas del Compuesto de referencia 2d a partir de diferentes experimentos de cristalización, como se detalla a continuación.

Forma B del Compuesto de referencia 2d

La nueva Forma B del Compuesto de referencia 2d se obtuvo suspendiendo el Compuesto de referencia 2d en acetato de etilo a 50 °C, 2-propanol a 50 °C, acetona a 25 °C, agua a 25 °C, agua/metanol a 25 °C o etanol a 25 °C.

Forma C del Compuesto de referencia 2d

La nueva Forma C del Compuesto de referencia 2d se obtuvo suspendiendo el Compuesto de referencia 2d en acetonitrilo a 50 °C, agua/acetonitrilo a 4 °C y 2-metiltetrahidrofurano a 4 °C.

Forma D del Compuesto de referencia 2d

La nueva Forma D del Compuesto de referencia 2d se obtuvo suspendiendo el Compuesto de referencia 2d en ciclopentil metil éter a 50 °C, tolueno a 25 °C, y a partir de cristalización evaporativa en diclorometano.

Forma E del Compuesto de referencia 2d

La nueva Forma E del Compuesto de referencia 2d se obtuvo suspendiendo el Compuesto de referencia 2d en metanol a 25 °C.

Preparación de la Forma 1 de sal hemisulfato del Compuesto de referencia 2d

En un vial de 50 ml se disolvieron 883,2 mg del Compuesto de referencia 2d en 35 ml de metanol. A continuación, se añadió mediante pipeteo H₂SO₄ (1920 µl, 1 M en H₂O, 1 equivalente). El disolvente se dejó evaporar en una atmósfera de N₂. Una vez evaporado, se añadió mediante pipeteo 2-propanol (18 ml) seguido de una barra de agitación. El vial se tapó y se puso en una planta de agitación a 50 °C durante 1 hora, a continuación, la temperatura se redujo a 25 °C, donde se agitó durante 1 día. Después de 1 día, los sólidos se filtraron al vacío y se dejaron secar al aire.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,27 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,96 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,21-2,16 (m, 4H), 1,96 (dd, *J* = 8,0, 15,2 Hz, 1H), 1,83-1,80 (m, 1H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,35-1,31 (m, 1H), 1,28-1,18 (m, 1H), 0,85 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Espectro de masas (ESI) *m/e* 461,2.

Análisis elemental: Calculado: C 58,93 %; H 5,54 %; N 5,50 %; S 3,15. Observado: C 58,30 %; H 5,36 %; N 5,42 %; S 3,47.

La forma 1 de sal hemisulfato del Compuesto de referencia 2d también se obtuvo de la misma manera que se ha mencionado anteriormente usando acetonitrilo (18 ml) como disolvente en lugar de 2-propanol (18 ml).

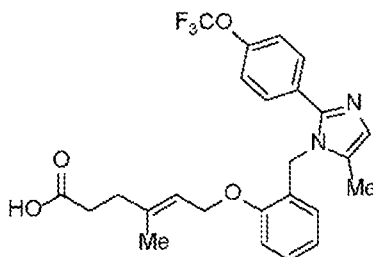
Preparación de la Forma 2 de sal hemisulfato del Compuesto de referencia 2d

Se pesaron aproximadamente de 90 a 110 mg de la forma 1 de hemisulfato del Compuesto de referencia 2d y se transfirieron a un vial de vidrio de color ámbar de 4 ml seguido de 0,8 ml de metanol y una barra de agitación

magnética. El vial se cerró herméticamente y se puso en una placa de agitación con temperatura controlada ajustada a 25 °C y se agitó durante 15 días a 500 rpm. El aislado sólido de este experimento, identificado como forma 2 de hemisulfato del Compuesto de referencia 2d, se obtuvo y se caracterizó, en particular, mediante XRPD.

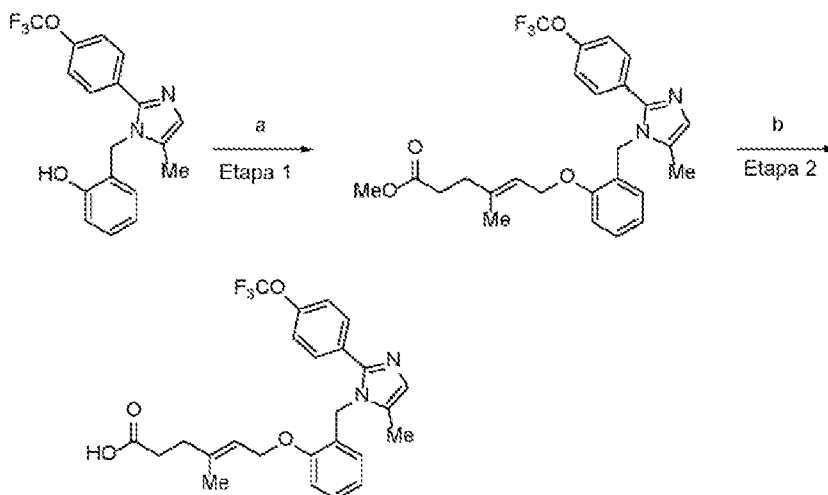
5 Ejemplo de referencia 2e:

Síntesis de ácido (E)-4-metil-6-(2-((5-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hex-4-enoico (Compuesto de referencia 2e)



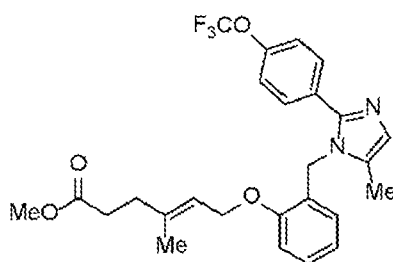
10

Esquema:



Etapa 1: Síntesis de (E)-4-metil-6-(2-((5-metil-2-(4-(trifluorometoxi) fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hex-4-enoato de metilo:

15



El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-((5-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenol (0,3 g, 0,86 mmol) y (E)-6-bromo-4-metilhex-4-enoato de metilo (0,57 g, 2,58 mmol) (cuyo un procedimiento de preparación se divulga en la Solicitud de EE. UU N.º 62/061.483) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 1 del Ejemplo 2c.

20

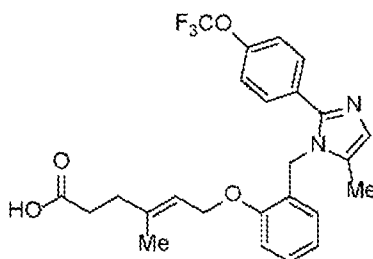
Rendimiento: 0,180 g.

25

LCMS (ESI+, m/z): 489,4 (M+H)⁺.

Etapa 2: Síntesis de ácido (E)-4-metil-6-(2-((5-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hex-4-enoico (Compuesto de referencia 2e):

30



El compuesto del título se sintetizó a partir de (*E*)-4-metil-6-(2-((5-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hex-4-enoato de metilo (0,18 g, 0,36 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 11 del Ejemplo 2a.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,33-5,28 (m, 3H), 4,52 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,34-2,27 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,66 (s, 3H).

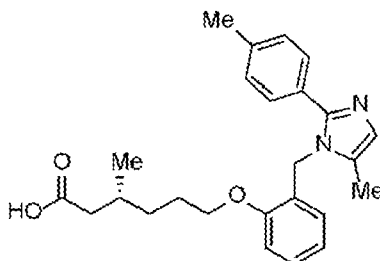
¹⁹F RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ -56,77

LCMS (ESI+, *m/z*): 475,3 (M+H)⁺.

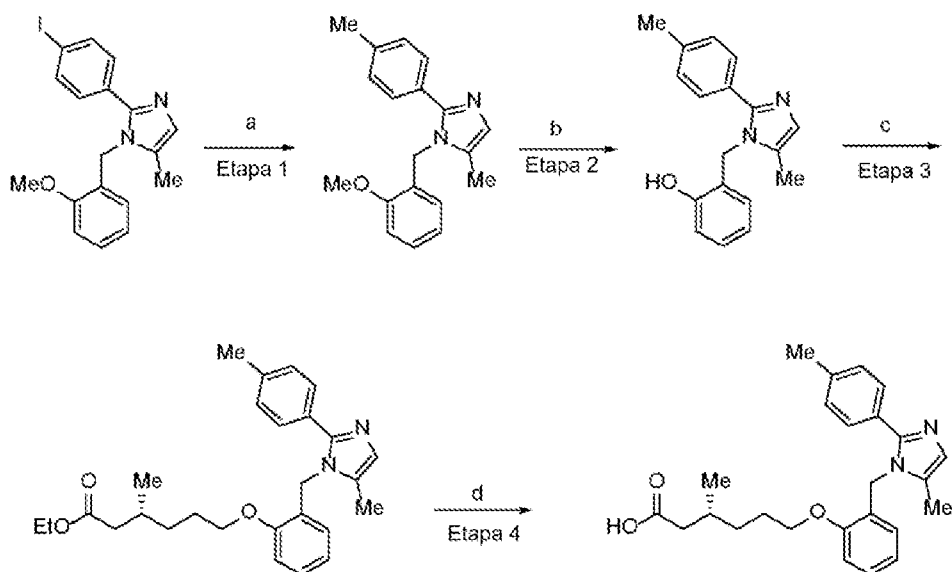
HPLC: 95,75 % (210 nm).

Ejemplo de referencia 2f.

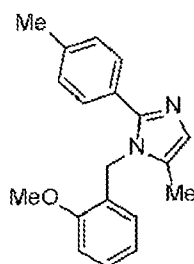
Síntesis de ácido (*R*)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(*p*-tolil)-1*H*-imidazol-1-il)metil)fenoxi) hexanoico (*Compuesto de referencia 2f*):



Esquema:



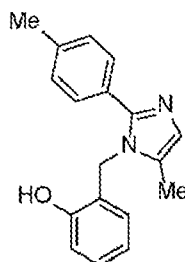
Etapa 1: Síntesis de 1-(2-metoxibencil)-5-metil-2-(p-tolil)-1H-imidazol:



En un tubo de reacción resellable de 50 ml, se disolvieron 2-(4-yodofenil)-1-(2-metoxibencil)-5-metil-1H-imidazol (0,4 g, 0,99 mmol) y ácido metil borónico (0,088 g, 1,48 mmol) en tolueno degasificado (10 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno. A la solución anterior se le añadieron Pd(OAc)₂ (0,011 g, 0,049 mmol) triciclohexilfosfina (0,027 g, 0,09 mmol) y K₃PO₄ (0,63 g, 2,97 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se degasificó purgando gas argón durante 15 min, y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C tras la finalización de la reacción (controlada por TLC). La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua fría y se lavó con acetato de etilo (30 ml x 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,26 g, 89,9 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

Etapla 2: Síntesis de 2-((5-metil-2-(p-tolil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenol:

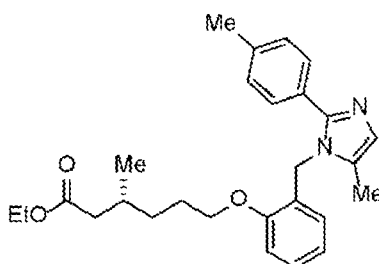


El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(2-metoxibencil)-5-metil-2-(p-tolil)-1H-imidazol (0,25 g, 0,85 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 9 del Ejemplo 2a.

Rendimiento: 0,23 g.

LCMS (ESI+, m/z): 279,3 (M+H)⁺.

Etapla 3: Síntesis de (R)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(p-tolil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoato de etilo:

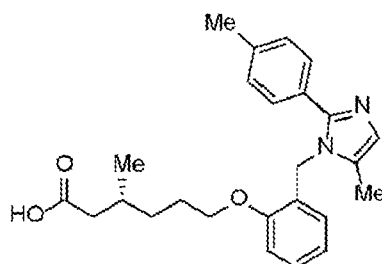


El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-((5-metil-2-(p-tolil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenol (0,23 g, 0,83 mmol) y (R)-6-bromo-3-metilhexanoato de etilo (0,392 g, 1,65 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 1 del Ejemplo 2c.

Rendimiento: 0,21 g (58,4 %).

LCMS (ESI+, m/z): 436,5 (M+H)⁺.

Etapla 4: Síntesis de ácido (R)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(p-tolil)-1H-imidazol-1-il)metil) fenoxi)hexanoico (Compuesto de referencia 2f):



El compuesto del título se sintetizó a partir de (*R*)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(*p*-tolil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoato de etilo (0,2 g, 0,46 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 11 del Ejemplo 2a y se purificó por HPLC preparativa [Luna C18 (21,2 mm x 250 mm, 5 µm); flujo: 18 ml/min; fase móvil: A/B = TFA al 0,1 % en agua/MeCN; T/% de B = 0/30, 2/40/8/80].

Rendimiento: 0,029 g (15,5 %).

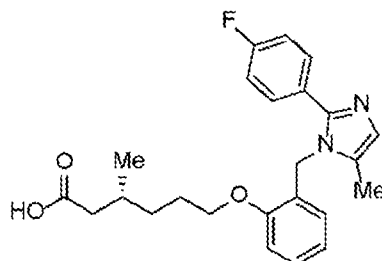
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C): δ 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,87-6,84 (m, 2H), 6,48 (s a, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,04 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,14-2,13 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,91-1,86 (m, 1H), 1,71-1,69 (m, 2H), 1,48-1,40 (m, 1H), 1,35-1,23 (m, 1H), 0,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H).

LCMS (ESI+, *m/z*): 407,1 (M+H)⁺.

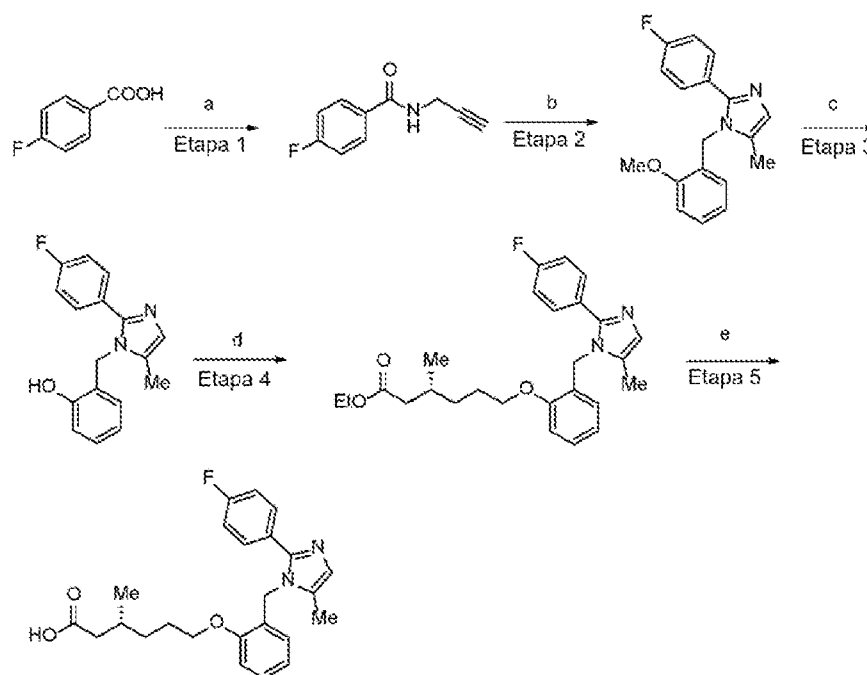
HPLC: 99,28 % (210 nm).

Ejemplo de referencia 2g:

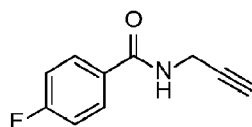
Síntesis de ácido (*R*)-6-(2-((2-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-3-metilhexanoico (*Compuesto de referencia 2g*)



Esquema:



Etapa 1: Síntesis de 4-fluoro-N-(prop-2-in-1-il)benzamida:



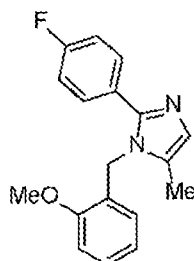
5

El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 4-fluorobenzoico (5,0 g, 35,68 mmol) y prop-2-in-1-amina (2,35 g, 42,81 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 7 del Ejemplo 2a.

10 Rendimiento: 4,25 g (67,22 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,82-7,77 (m, 2H), 7,12 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,26-4,23 (m, 2H), 2,29 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H).

15 *Etapa 2: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxibencil)-5-metil-1H-imidazol:*



20 El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-fluoro-N-(prop-2-in-1-il)benzamida (3,0 g, 16,93 mmol) y 2-metoxibencilamina (3,47 g, 25,39 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 8 del Ejemplo 2a.

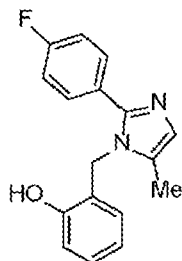
Rendimiento: 3,51 g (69,9 %).

25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,46-7,41 (m, 2H), 7,30 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,04-6,87 (m, 5H), 6,58 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

^{19}F RMN (300 MHz, CDCl_3): δ -113,0

LCMS (ESI+, m/z): 297,3 (M+H)⁺.

Etapa 3: Síntesis de 2-((2-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenol:

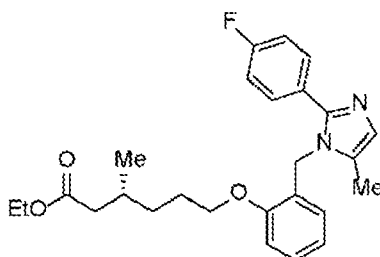


El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxibencil)-5-metil-1H-imidazol (3,5 g, 11,81 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 9 del Ejemplo 2a.

Rendimiento: 2,7 g (81,1 %).

LCMS (ESI+, m/z): 283,3 (M+H)⁺.

Etapa 4: Síntesis de (R)-6-(2-((2-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-3-metilhexanoato de etilo:

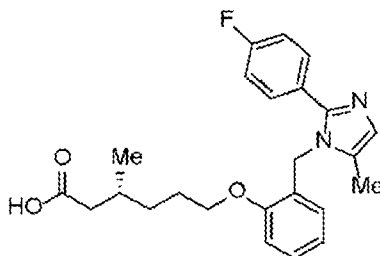


El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-((2-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenol (0,6 g, 2,12 mmol) y (R)-6-bromo-3-metilhexanoato de etilo (1,51 g, 6,38 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 10 del Ejemplo 2a.

Rendimiento: 0,62 g.

LCMS (ESI+, m/z): 439,4 (M+H)⁺.

Etapa 5: Síntesis de ácido (R)-6-(2-((2-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil) fenoxi)-3-metilhexanoico (Compuesto de referencia 2g):



El compuesto del título se sintetizó a partir de (R)-6-(2-((2-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-3-metilhexanoato de etilo (0,62 g, 1,41 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 11 del Ejemplo 2a y se purificó por HPLC preparativa [Phenomenex Luna C 18 (21,2 mm x 250 mm, 5 μm); flujo: 15 ml/min; fase móvil: A/B = TFA al 0,1 % en agua/MeCN; T/% de B = 0/40, 2/40/8/80].

Rendimiento: 0,111 g (18,9 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C): δ 7,50-7,47 (m, 2H), 7,28-7,16 (m, 3H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89-6,85 (m, 2H), 6,46 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,03 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,24-2,20 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,95-1,90 (m, 1H), 1,80-1,67 (m, 2H), 1,50-1,42 (m, 1H), 1,38-1,28 (m, 1H), 0,93 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

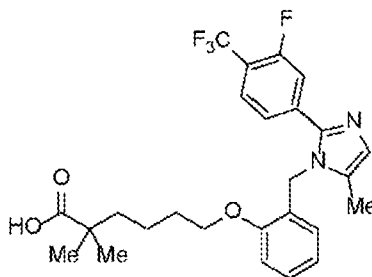
^{19}F RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ -113,00

LCMS (ESI+, m/z): 411,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

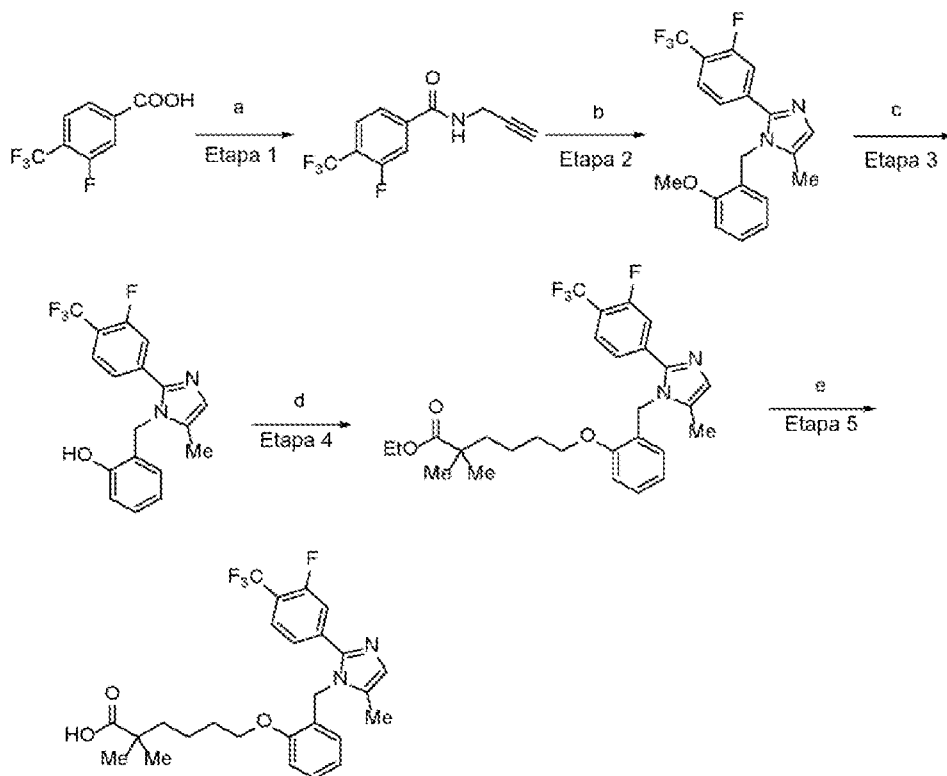
HPLC: 99,3 % (210 nm).

Ejemplo de referencia 2h:

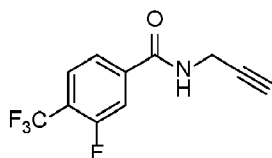
Síntesis de ácido 6-(2-((2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-2,2-dimetilhexanoico (Compuesto de referencia 2h):



Esquema:



Etapa 1: Síntesis de 3-fluoro-N-(prop-2-in-1-il)-4-(trifluorometil)benzamida:



El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 3-fluoro-4-(trifluorometil)benzoico (5,0 g, 24,03 mmol) y prop-2-in-1-amina (1,59 g, 28,84 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 7 del Ejemplo 2a.

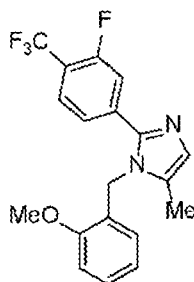
Rendimiento: 4,71 g (79,7 %).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,25 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,93-7,83 (m, 3H), 4,07-4,05 (m, 2H), 3,16 (t, J = 2,4 Hz, 1H).

^{19}F RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ : -115,11, -60,32

LCMS (ESI+, m/z): 246,1 (M+H) $^+$.

Etapa 2: Síntesis de 2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-metoxibencil)-5-metil-1H-imidazol:



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-fluoro-N-(prop-2-in-1-il)-4-(trifluorometil)benzamida (2,5 g, 10,1 mmol) y 2-metoxibencilamina (2,1 g, 15,2 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 8 del Ejemplo 2a.

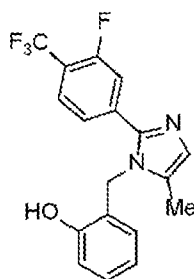
Rendimiento: 2,3 g (61,8 %).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,78 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,88-6,83 (m, 1H), 6,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

^{19}F RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ : -115,36, -59,90

LCMS (ESI+, m/z): 365,0 (M+H) $^+$.

Etapa 3: Síntesis de 2-((2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenol:

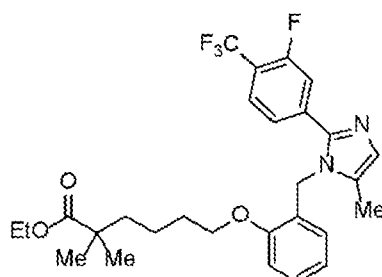


El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-metoxibencil)-5-metil-1H-imidazol (1,0 g, 2,74 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 9 del Ejemplo 2a.

Rendimiento: 1,1 g, (en bruto)

LCMS (ESI+, m/z): 351,2 (M+H) $^+$.

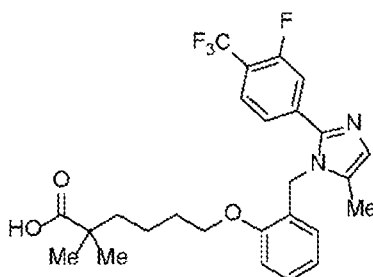
Etapa 4: Síntesis de 6-(2-((2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-2,2-dimetilhexanoato de etilo:



El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-((2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenol (0,5 g, 1,42 mmol) y 6-bromo-2,2-dimetilhexanoato de etilo (1,07 g, 4,28 mmol) (cuyos procedimientos de preparación se divulgan en la Solicitud de EE. UU. N.º 62/061.483) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 1 del Ejemplo 2c.

Rendimiento: 0,31 g (41,81 %).
LCMS (ESI+, m/z): 520,7 (M+H)⁺.

Etapas 5: Síntesis de ácido 6-(2-((2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-2,2-dimetilhexanoico (Compuesto de referencia 2h):



El compuesto del título se sintetizó a partir de 6-(2-((2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-2,2-dimetilhexanoato de etilo (0,3 g, 0,57 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 11 del Ejemplo 2a.

Rendimiento: 0,120 g, (46,4 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C): δ 7,73 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,26 (m, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,86 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,03 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,71-1,67 (m, 2H), 1,53-1,49 (m, 2H), 1,41-1,36 (m, 2H), 1,06 (s, 6H).

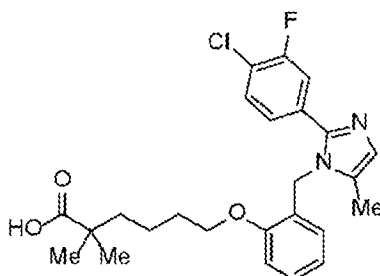
¹⁹F RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ -115,25, -59,87

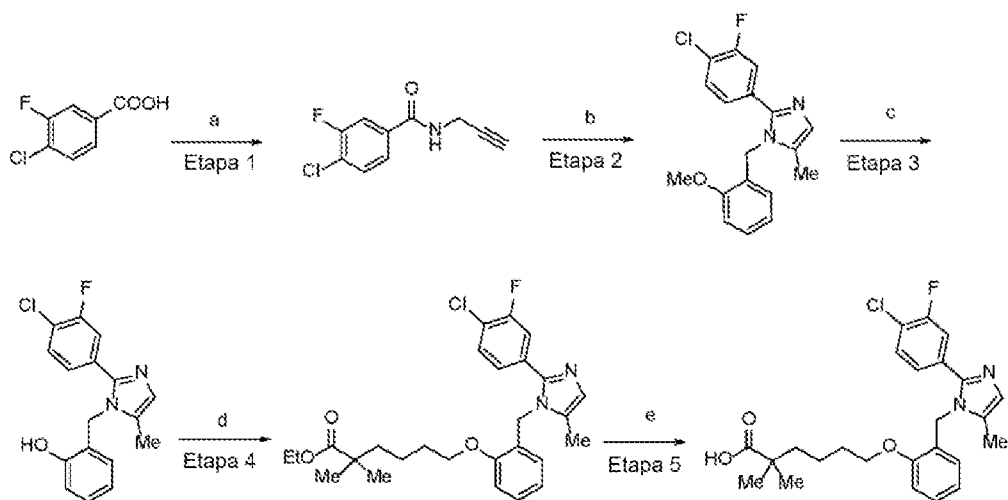
LCMS (ESI+, m/z): 493,3 (M+H)⁺.

HPLC: 97,62 % (210 nm):

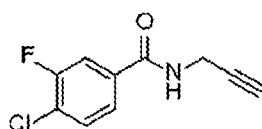
Ejemplo de referencia 2i:

Síntesis de ácido 6-(2-((2-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)-fenoxi)-2,2-dimetilhexanoico (Compuesto de referencia 2i)



Esquema:

Etapa 1: Síntesis de 4-cloro-3-fluoro-N-(prop-2-in-1-il)benzamida:



El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 4-cloro-3-fluorobenzoico (5,0 g, 28,73 mmol) y prop-2-in-1-amina (1,89 g, 34,48 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 7 del Ejemplo 2a.

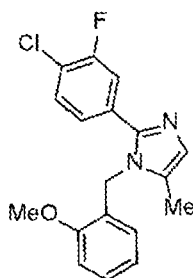
Rendimiento: 5,2 g, (85,5 %).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,09 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 10,0, 0,8 Hz, 1H), 7,72-7,69 (m, 2H), 4,04-4,02 (m, 2H), 3,13 (t, J = 2,4 Hz, 1H).

^{19}F RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ : -115,48

LCMS (ESI+, m/z): 212,0, 214,0 ($M+H$) $^+$.

Etapa 2: Síntesis de 2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(2-metoxibencil)-5-metil-1H-imidazol:



El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-cloro-3-fluoro-N-(prop-2-in-1-il)benzamida (3,5 g, 16,54 mmol) y 2-metoxibencilamina (4,54 g, 33,08 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 8 del Ejemplo 2a.

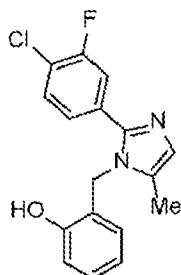
Rendimiento: 1,3 g, (23,7 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,36-7,28 (m, 3H), 7,21-7,17 (m, 1H), 6,99 (s a, 1H), 6,95-6,88 (m, 2H), 6,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

^{19}F RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ -114,79

LCMS (ESI+, m/z): 330,7, 332,7 (M+H)⁺.

Etapa 3: Síntesis de 2-((2-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenol:

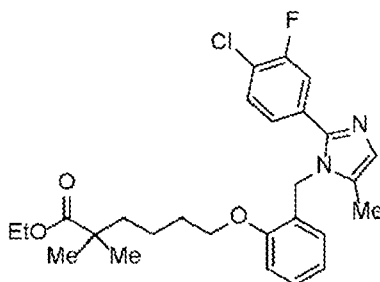


El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(2-metoxibencil)-5-metil-1H-imidazol (1,3 g, 3,93 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 9 del Ejemplo 2a.

Rendimiento: 1,1 g, (88,7 %).

LCMS (ESI+, m/z): 317,0, 319,0 (M+H)⁺.

Etapa 4: Síntesis de 6-(2-((2-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-2,2-dimetilhexanoato de etilo:

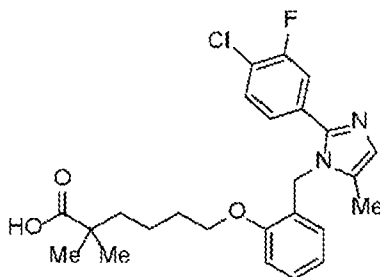


El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-((2-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenol (0,35 g, 1,11 mmol) y 6-bromo-2,2-dimetilhexanoato de etilo (0,831 g, 3,32 mmol) (cuyos procedimientos de preparación se divulgan en la Solicitud de EE. UU. N.º 62/061.483) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 10 del Ejemplo 2a.

Rendimiento: 0,25 g, (46,3 %).

LCMS (ESI+, m/z): 486,9, 488,9 (M+H)⁺.

Etapa 5: Síntesis de ácido 6-(2-((2-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-2,2-dimetilhexanoico (Compuesto de referencia 2i):



El compuesto del título se sintetizó a partir de 6-(2-((2-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-2,2-dimetilhexanoato de etilo (0,25 g, 0,51 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 11 del Ejemplo 2a y se purificó por HPLC preparativa [Columna: Zorbax C18 (21,2 mm x 150 mm, 5 µm); Flujo: 20 ml/min; fase móvil: A/B = TFA al 0,1 % en agua/MeCN; T/% de B = 0/20, 2/20, 8/70].

Rendimiento: 0,070 g (29,8 %)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C): δ 12,02 (s a, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,28-

7,24 (m, 2H), 7,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,87 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,38 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,02 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,69-1,65 (m, 2H), 1,50-1,46 (m, 2H), 1,41-1,33 (m, 2H), 1,08 (s, 6H).

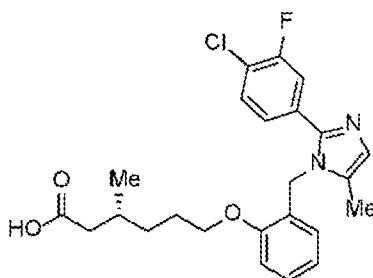
^{19}F RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ -110,89

LCMS (ESI+, m/z): 459,2, 461,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

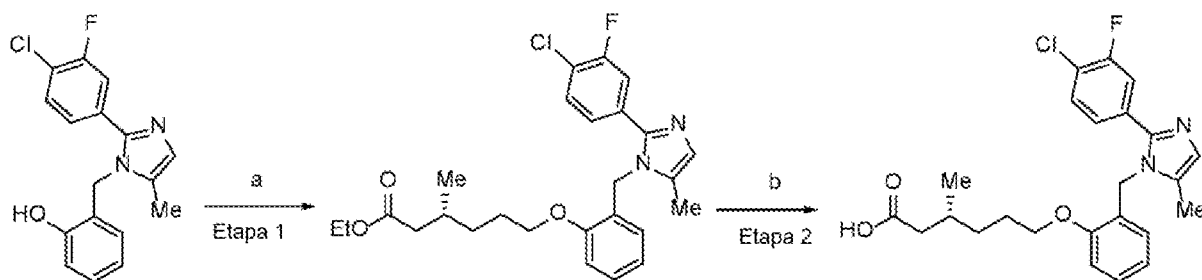
HPLC: 98,95 % (210 nm).

Ejemplo de referencia 2i:

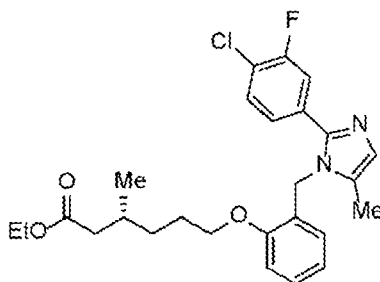
Síntesis de ácido (*R*)-6-(2-((2-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-3-metilhexanoico (Compuesto de referencia 2j):



Esquema:



Etapa 1: Síntesis de (*R*)-6-(2-((2-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-3-metilhexanoato de etilo:

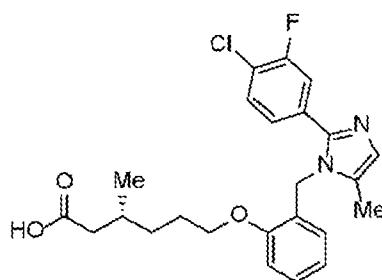


El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-((2-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil)fenol (0,350 g, 1,11 mmol) y (*R*)-6-bromo-3-metilhexanoato de etilo (0,784 g, 3,32 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 10 del Ejemplo 2a.

Rendimiento: 0,15 g (28,6 %).

LCMS (ESI+, m/z): 472,9, 474,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 2: Síntesis de ácido (*R*)-6-(2-((2-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-3-metilhexanoico (Compuesto de referencia 2j):



El compuesto del título se sintetizó a partir de (R)-6-(2-((2-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-3-metilhexanoato de etilo (0,15 g, 0,32 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 11 del Ejemplo 2a.

Rendimiento: 0,115 g (81,5 %).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C): δ 12,02 (s a, 1H), 7,61 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,86 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,00 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,23-2,18 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,02-1,99 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,45-1,35 (m, 1H), 1,31-1,25 (m, 1H), 0,87 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

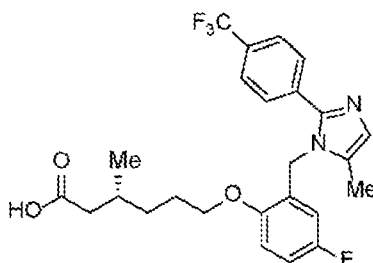
^{19}F RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ -115,50

LCMS (ESI+, m/z): 445,2, 447,2 ($M+H$) $^+$.

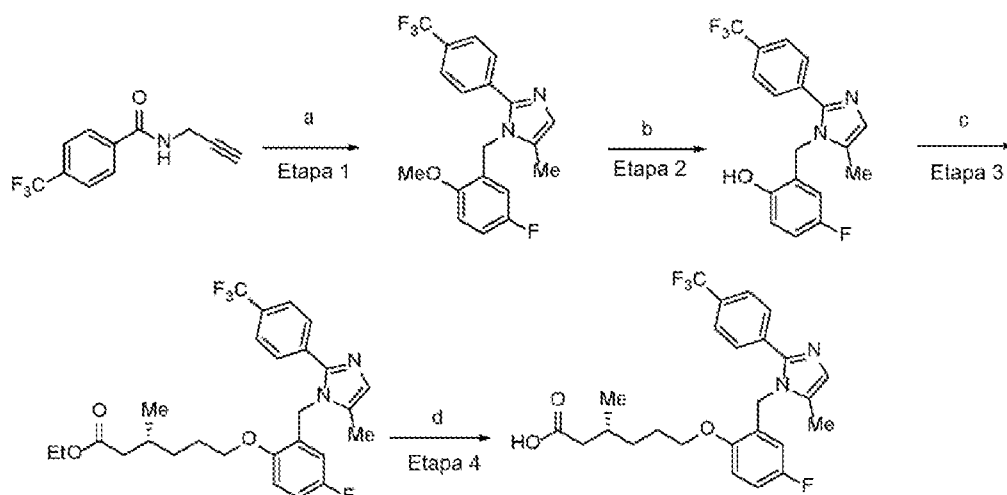
HPLC: 97,30 % (210 nm).

Ejemplo 2k:

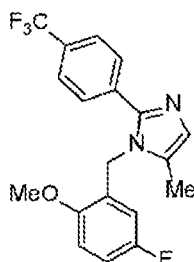
Síntesis de ácido (R)-6-(4-fluoro-2-((5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-3-metilhexanoico (Compuesto de referencia 2k)



Esquema:



Etapas: 1: Síntesis de 1-(5-fluoro-2-metoxibencil)-5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazol:

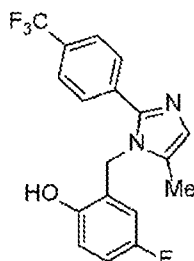


El compuesto del título se sintetizó a partir de N-(prop-2-in-1-il)-4-(trifluorometil)benzamida (1,0 g, 4,39 mmol) y 5-fluoro-2-metoxibencilamina (1,36 g, 8,79 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 8 del Ejemplo 2a.

Rendimiento: 0,901 g (56,3 %).

LCMS (ESI+, m/z): 365,6 (M+H)⁺.

Etapla 2: Síntesis de 4-fluoro-2-((5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenol:

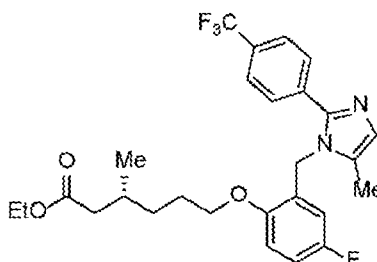


El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(5-fluoro-2-metoxibencil)-5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol (0,45 g, 1,24 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 9 del Ejemplo 2a.

Rendimiento: 0,3 g (en bruto).

LCMS (ESI+, m/z): 350,9 (M+H)⁺.

Etapla 3: Síntesis de (R)-6-(4-fluoro-2-((5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-3-metilhexanoato de etilo:

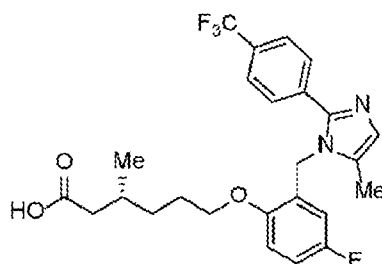


El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-fluoro-2-((5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenol (0,3 g, 0,86 mmol) y (R)-6-bromo-3-metilhexanoato de etilo (0,61 g, 2,57 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 10 del Ejemplo 2a.

Rendimiento: 0,2 g (46,2 %).

LCMS (ESI+, m/z): 507,5 (M+H)⁺.

Etapla 4: Síntesis de ácido (R)-6-(4-fluoro-2-((5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-3-metilhexanoico (Compuesto de referencia 2k):



El compuesto del título se sintetizó a partir de (R)-6-(4-fluoro-2-((5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-3-metilhexanoato de etilo (0,1 g, 0,19 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 11 del Ejemplo 2a.

Rendimiento: 0,06 g (63,4 %).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,08 (s a, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,14 (s a, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,97 (s a, 2H), 2,25-2,13 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,86-1,82 (m, 1H), 1,75-1,62 (m, 2H), 1,45-1,35 (m, 1H), 1,29-1,19 (m, 1H), 0,86 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

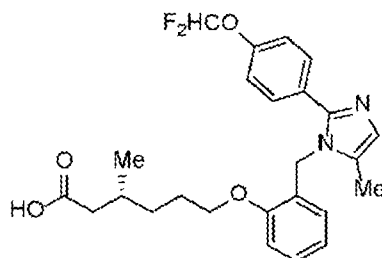
^{19}F RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ -123,14, -61,17

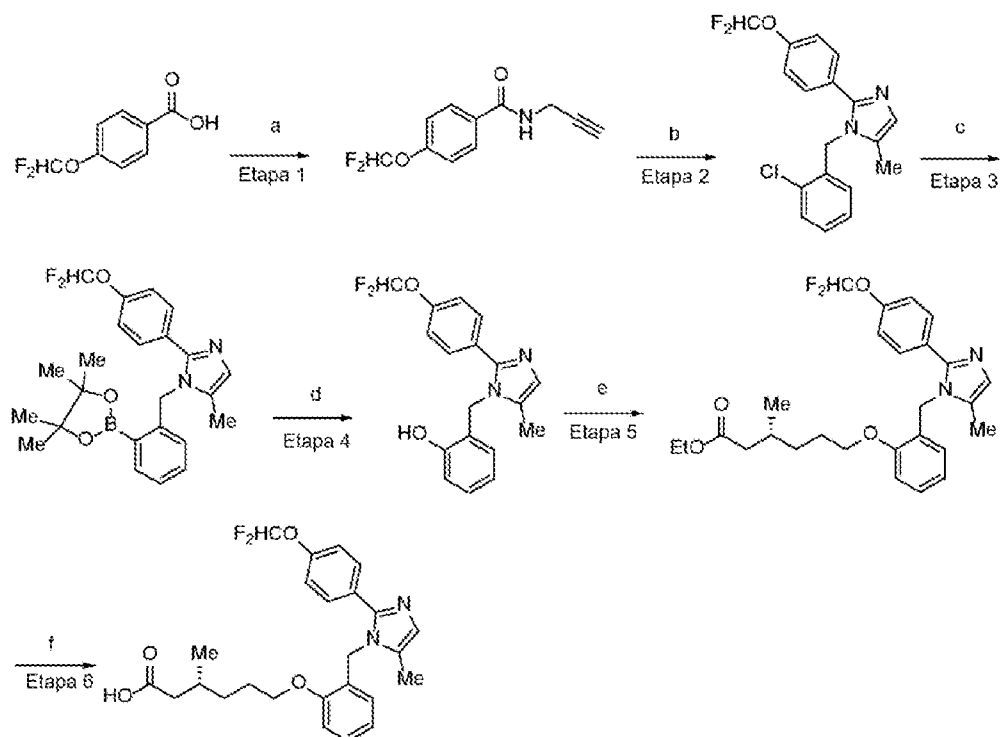
LCMS (ESI+, m/z): 478,8 (M+H) $^+$.

HPLC: 94,6 % (210 nm).

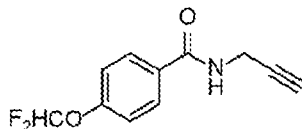
Ejemplo 2l:

Síntesis de ácido (R)-6-(2-((2-(4-(difluorometoxi)fenil)-5-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-3-metilhexanoico (Compuesto 2l)



Esquema:

Etapa 1: Síntesis de 4-(difluorometoxi)-N-(prop-2-in-1-il)benzamida:



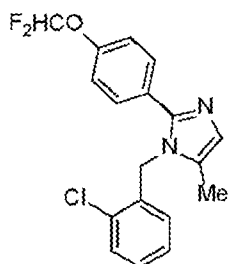
El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 4-(difluorometoxi)benzoico (2,0 g, 10,63 mmol) y prop-2-in-1-amina (0,70 g, 12,76 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 7 del Ejemplo 2a.

Rendimiento: 1,61 g (66,9 %).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,97 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 73,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,07-4,04 (m, 2H), 3,14 (t, J = 2,4 Hz, 1H).

LCMS (ESI+, m/z): 226,0 ($M+H$) $^+$.

Etapa 2: Síntesis de 1-(2-clorobencil)-2-(4-(difluorometoxi)fenil)-5-metil-1H-imidazol:

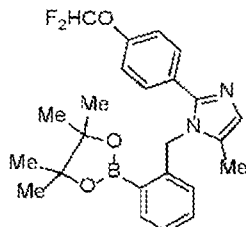


El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(difluorometoxi)-N-(prop-2-in-1-il)benzamida (1,6 g, 7,10 mmol) y 2-clorobencilamina (2,0 g, 14,21 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 8 del Ejemplo 2a.

Rendimiento: 2,5 g (en bruto).

LCMS (ESI+, m/z): 349,3, 351,3 (M+H)⁺.

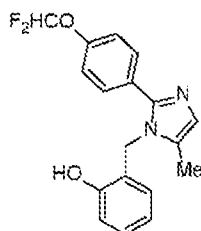
Etapa 3: Síntesis de 2-(4-(difluorometoxi)fenil)-5-metil-1-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-1H-imidazol:



En un tubo de reacción resellable de 100 ml, se disolvieron 1-(2-clorobencil)-2-(4-(difluorometoxi)fenil)-5-metil-1H-imidazol (1,0 g, 2,86 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,18 g, 8,60 mmol) en 1,4-dioxano desgasificado (10 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno. A la solución anterior se le añadieron Pd₂(dba)₃ (0,13 g, 0,14 mmol), Xphos (0,14 g, 0,29 mmol) y KOAc (0,84 g, 8,61 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se desgasificó purgando gas argón durante 15 min, y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C tras la finalización de la reacción (controlada por TLC). La mezcla de reacción se enfrió a TA. Los sólidos se filtraron a través de un lecho de Celite® y el filtrado se lavó con agua (2 x 20 ml). El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y la solución se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó usando MPLC Combiflash (Silasep™, eluciones en gradiente de EtOAc al 50-60 % en hexanos) para dar el compuesto del título (0,45 g, 35,7 %).

LCMS (ESI+, m/z): 441,2 (M+H)⁺

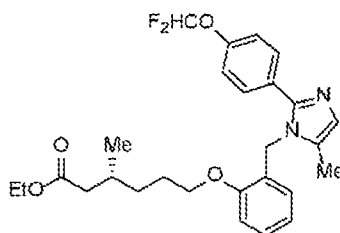
Etapa 4: Síntesis de 2-((2-(4-(difluorometoxi)fenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenol:



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, una solución de 2-(4-(difluorometoxi)fenil)-5-metil-1-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-1H-imidazol (0,45 g, 1,02 mmol) en THF-H₂O (1:1, 10 ml) se trató con NaBO₃·4H₂O (0,47 g, 3,07 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y la solución se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó usando MPLC Combiflash (Silasep™, eluciones en gradiente, EtOAc al 50-60 % en hexanos) para dar el compuesto del título (0,33 g, 97,9 %).

LCMS (ESI+, m/z): 331,4 (M+H)⁺.

Etapa 5: Síntesis de (R)-6-((2-(4-(difluorometoxi)fenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-3-metilhexanoato de etilo:

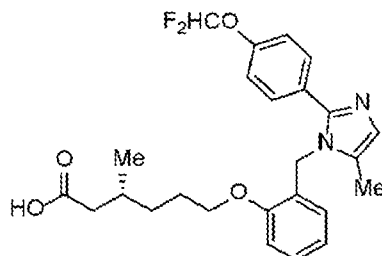


El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-((2-(4-(difluorometoxi)fenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenol (0,33 g, 0,99 mmol) y (R)-6-bromo-3-metilhexanoato de etilo (0,71 g, 2,99 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 10 del Ejemplo 2a.

Rendimiento: 0,25 g (51,4 %).

LCMS (ESI+, m/z): 487,6 (M+H)⁺.

Etapa 6: Síntesis de ácido (R)-6-(2-((2-(4-(difluorometoxi)fenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-3-metilhexanoico (Compuesto 21):



El compuesto del título se sintetizó a partir de (R)-6-(2-((2-(4-(difluorometoxi)fenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-3-metilhexanoato de etilo (0,1 g, 0,19 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 11 del Ejemplo 2a.

Rendimiento: 0,05 g (53,2 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 74,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,87-6,83 (m, 2H), 6,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,01 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,23-2,18 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,08-2,02 (m, 1H), 1,93-1,88 (m, 1H), 1,75-1,69 (m, 2H), 1,49-1,43 (m, 1H), 1,33-1,27 (m, 1H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

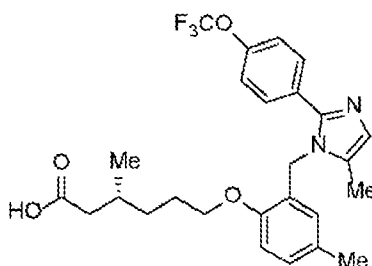
¹⁹F RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ -82,36

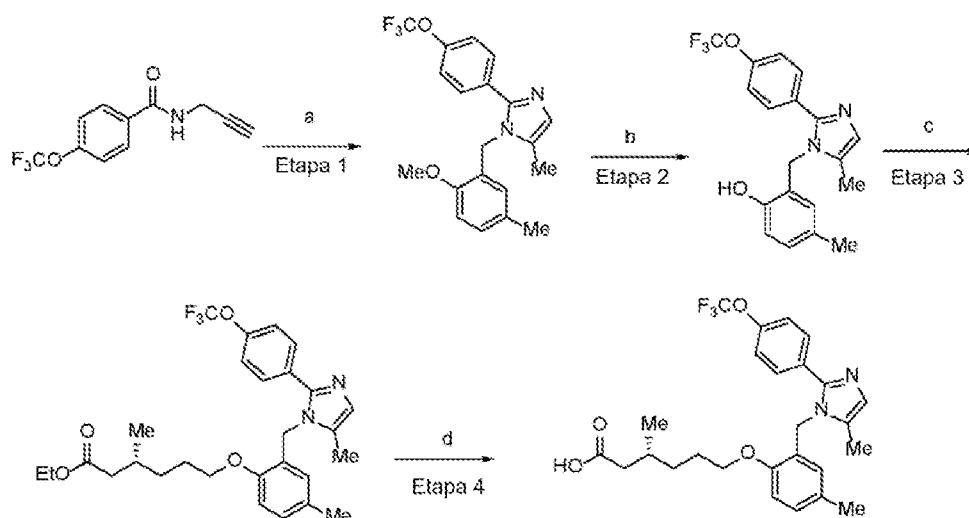
LCMS (ESI+, m/z): 458,9 (M+H)⁺.

HPLC: 95,49 % (210 nm).

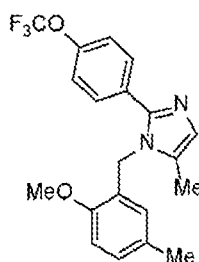
Ejemplo 2m:

Síntesis de ácido (R)-3-metil-6-(4-metil-2-((5-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoico (Compuesto 2m)



Esquema:

Etapa 1: Síntesis de 1-(2-metoxi-5-metilbencil)-5-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol:



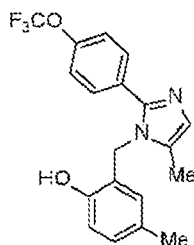
El compuesto del título se sintetizó a partir de N-(prop-2-in-1-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (0,7 g, 2,88 mmol) y 2-metoxi-5-metilbencilamina (1,36 g, 8,79 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 8 del Ejemplo 2a.

Rendimiento: 0,35 g (32,3 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,51 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,81 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

LCMS (ESI+, m/z): 377,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 2: Síntesis de 4-metil-2-((5-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenol:



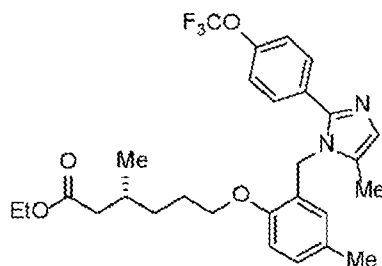
El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(2-metoxi-5-metilbencil)-5-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol (0,35 g, 0,93 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 9 del Ejemplo 2a.

Rendimiento: 0,22 g (65,4 %).

LCMS (ESI+, m/z): 363,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 3: Síntesis de (R)-3-metil-6-(4-metil-2-((5-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-1-

il)metil)fenoxi)hexanoato de etilo:

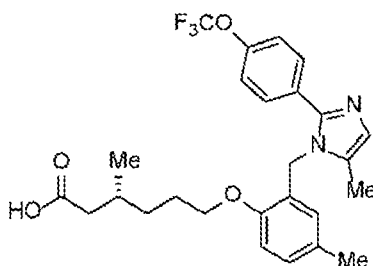


5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-metil-2-((5-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-imidazol-1-il)metil)fenol (0,1 g, 0,27 mmol) y (*R*)-6-bromo-3-metilhexanoato de etilo (0,196 g, 0,83 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 10 del Ejemplo 2a.

Rendimiento: 0,14 g (98,5 %).

LCMS (ESI+, *m/z*): 519,0 (M+H)⁺.

Etapa 4: Síntesis de ácido (*R*)-3-metil-6-(4-metil-2-((5-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoico (Compuesto 2m):



20 El compuesto del título se sintetizó a partir de (*R*)-3-metil-6-(4-metil-2-((5-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoato de etilo (0,15 g, 0,29 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 11 del Ejemplo 2a.

Rendimiento: 0,01 g (10,6 %).

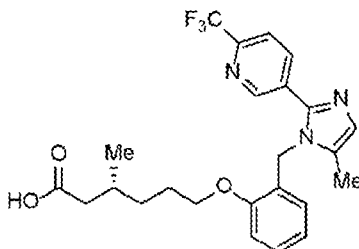
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, 90 °C): δ 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,85-6,82 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,89 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,09 (s, 6H), 2,08-2,03 (m, 2H), 1,86-1,82 (m, 1H), 1,60-1,59 (m, 2H), 1,38-1,18 (m, 2H), 0,87 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

LCMS (ESI+, *m/z*): 490,8 (M+H)⁺.

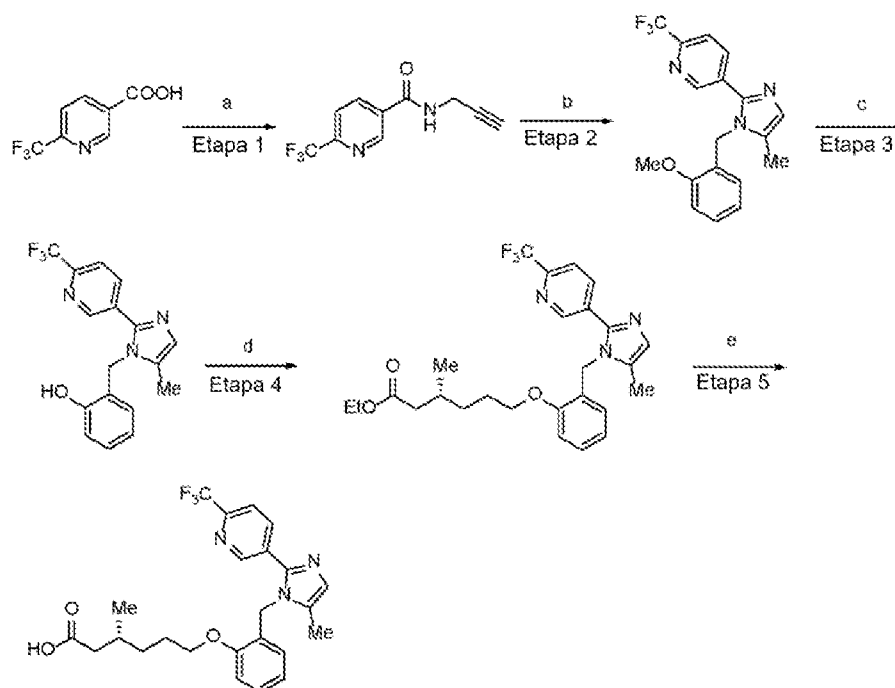
HPLC: 95,7 % (210 nm).

Ejemplo de referencia 2n:

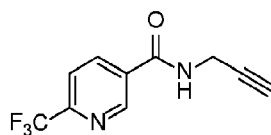
Síntesis de ácido (*R*)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1*H*-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoico (Compuesto de referencia 2n).



Esquema:



Etapa 1: Síntesis de N-(prop-2-in-1-il)-6-(trifluorometil)nicotinamida:

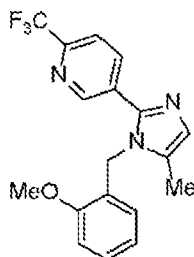


En un matraz de fondo redondo de 100 ml, una solución agitada de ácido 6-(trifluorometil)nicotínico (3 g, 15,70 mmol) y prop-2-in-1-amina (1,05 g, 18,84 mmol) en DMF (50 ml) se trató con HATU (7,2 g, 18,84 mmol) y Et₃N (3,1 ml, 23,55 mmol) a TA en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 3 h. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua fría y el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,6 g, 72,6 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9,08 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,62 (s a, 1H), 4,30-4,28 (m, 2H), 2,33 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H).

LCMS (ESI+, *m/z*): 229,2 (M+H)⁺.

Etapa 2: Síntesis de 5-(1-(2-metoxibencil)-5-metil-1H-imidazol-2-il)-2-(trifluorometil)piridina:



El compuesto del título se sintetizó a partir de N-(prop-2-in-1-il)-6-(trifluorometil)nicotinamida (1,0 g, 4,38 mmol) y 2-metoxifenilbencilamina (1,2 g, 8,77 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 8 del Ejemplo 2a.

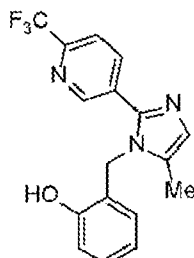
Rendimiento: 0,8 g (52,6 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,79 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,94-6,87 (m, 2H), 6,56 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

LCMS (ESI+, *m/z*): 348,3 (M+H)⁺.

5

Etapa 3: Síntesis de 2-((5-metil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)metil)fenol:



El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-(1-(2-metoxibencil)-5-metil-1H-imidazol-2-il)-2-(trifluorometil)piridina (0,8 g, 2,31 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 9 del Ejemplo 2a.

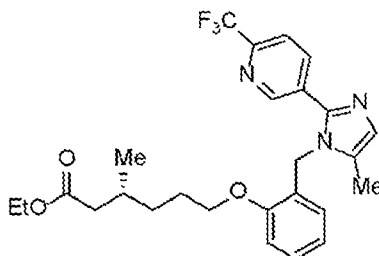
Rendimiento: 0,5 g (65,1 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,92 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,87 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,73 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,15 (s, 3H).

LCMS (ESI+, *m/z*): 334,3 (M+H)⁺.

20

Etapa 4: Síntesis de (R)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoato de etilo:



25

El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-((5-metil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)metil)fenol (0,5 g, 1,50 mmol) y (R)-6-bromo-3-metilhexanoato de etilo (0,710 g, 3,00 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 1 del Ejemplo 2c.

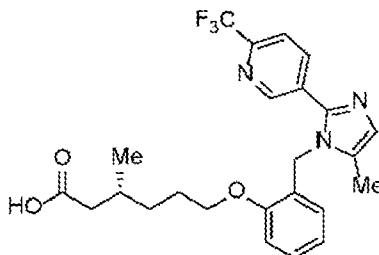
Rendimiento: 0,45 g (61,3 %).

LCMS (ESI+, *m/z*): 491,0 (M+H)⁺.

30

Etapa 5: Síntesis de ácido (R)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoico (Compuesto de referencia 2n):

35



El compuesto del título se sintetizó a partir de (R)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoato de etilo (0,45 g, 0,92 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 11 del Ejemplo 2a.

40

Rendimiento: 0,166 g (39,2 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,96 (s a, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,84 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,98 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,19-2,14 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,85-1,80 (m, 1H), 1,68-1,66 (m, 2H), 1,38-1,36 (m, 1H), 1,28-1,18 (m, 1H), 0,85 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

¹⁹F RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ -66,46

LCMS (ESI+, *m/z*): 462,3 (M+H)⁺.

HPLC: 95,11 % (210 nm).

Preparación de sal de meglumina del Compuesto de referencia 2n

Se usaron dos métodos separados para generar una sal de meglumina del Compuesto de referencia 2n.

Método 1

El Compuesto de referencia 2n (102,7 mg) se combinó con meglumina (43,7 mg) y 2 ml de 2-propanol en un vial de vidrio de 4 ml. El vial se cerró herméticamente con un tapón y el contenido se sometió a sonicación a 25 °C durante 20 minutos seguida de agitación a 50 °C durante 60 minutos. A continuación, el vial se trasladó a una nueva placa de agitación y la suspensión en el vial se agitó a 25 °C.

Método 2

El Compuesto de referencia 2n (102,2 mg) se combinó con meglumina (43,2 mg) y 2 ml de acetonitrilo en un vial de vidrio de 4 ml. El vial se cerró herméticamente con un tapón y el contenido se sometió a sonicación a 25 °C durante 20 minutos seguida de agitación a 50 °C durante 60 minutos. A continuación, el vial se trasladó a una nueva placa de agitación y la suspensión en el vial se agitó a 25 °C.

Tanto para el método 1 como para el método 2, después de 2 días de agitación a 25 °C, ambas muestras se centrifugaron, los sobrenadantes se descartaron y los sólidos se secaron al aire.

Preparación de hidrato de sal de meglumina del Compuesto de referencia 2n

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, una solución agitada de ácido ((R)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1*H*-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoico (20 g, 43,33 mmol) en THF (100 ml) y agua (100 ml) se trató con meglumina (8,45 g, 43,33 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el sólido obtenido se secó a presión reducida (3 h) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (28,5 g, 98,95 %).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,75 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,85 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,09-3,99 (m, 3H), 3,97-3,77 (m, 2H), 3,74-3,61 (m, 3H), 3,29-3,06 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,99-1,94 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 2H), 1,51-1,38 (m, 1H), 1,32-1,22 (m, 1H), 0,86 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

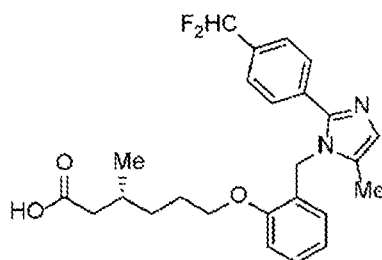
¹⁹F RMN (400 MHz, CD₃OD): δ -69,39

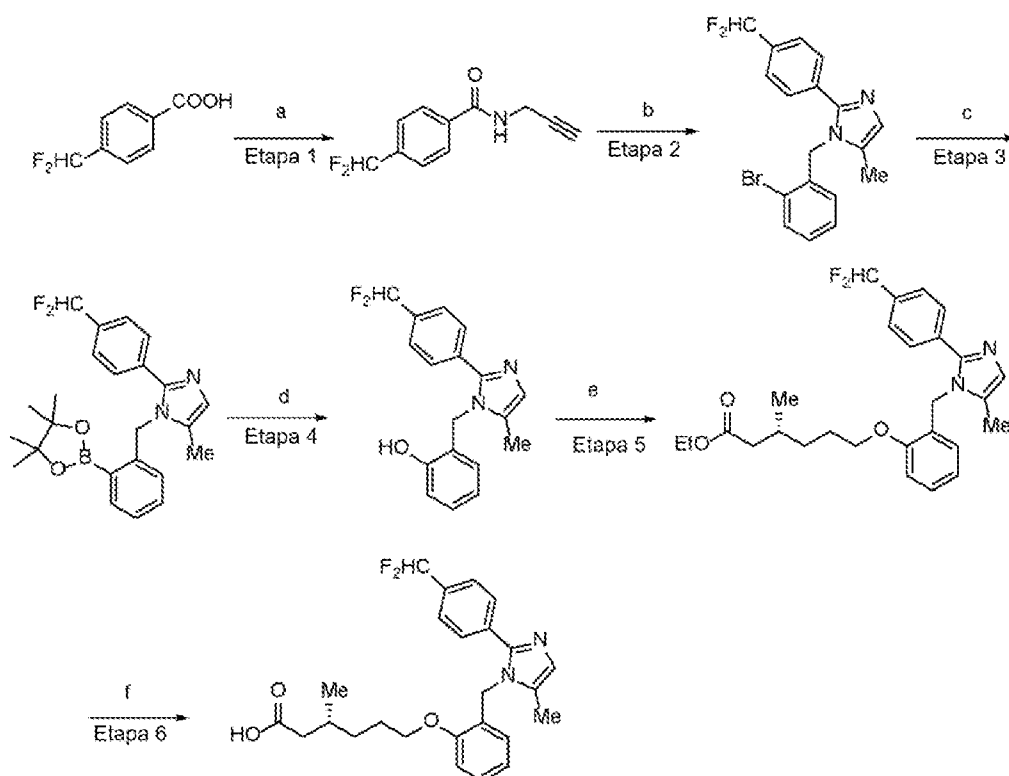
Análisis elemental: Calc. para C₃₁H₄₃F₃N₄O₈ · H₂O: C, 55,18; H, 6,72; N, 8,30. Encontrado: C, 54,95; H, 6,89; N, 8,07

Contenido de humedad (Karl Fischer): 2,33 %

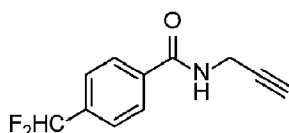
Ejemplo de referencia 2o:

Síntesis de ácido (R)-6-(2-((2-(4-(difluorometil)fenil)-5-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil) fenoxi)-3-metilhexanoico (Compuesto de referencia 2o)



Esquema:

Etapa 1: Síntesis de 4-(difluorometil)-N-(prop-2-in-1-il)benzamida:



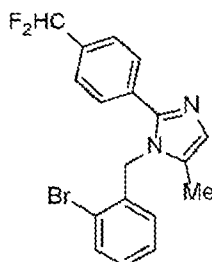
5

El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 4-(difluorometil)benzoico (2,0 g, 11,61 mmol) y prop-2-in-1-amina (0,77 g, 13,94 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 7 del Ejemplo 2a.

10 Rendimiento: 1,5 g (62,5 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,70 (t, $J = 56,0$ Hz, 1H), 6,47 (s a, 1H), 4,29-4,27 (m, 2H), 2,31 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H).

15 *Etapa 2: Síntesis de 1-(2-bromobencil)-2-(4-(difluorometil)fenil)-5-metil-1H-imidazol:*



20 El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(difluorometil)-N-(prop-2-in-1-il)benzamida (3,0 g, 14,44 mmol) y 2-bromobencilamina (5,4 g, 28,88 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 8 del Ejemplo 2a.

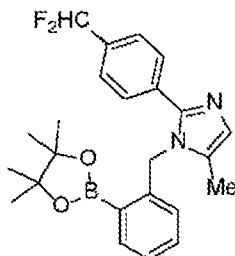
Rendimiento: 2,3 g (43,3 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,65 (dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,55-7,48 (m, 4H), 7,32-7,19 (m, 2H), 7,04 (m, 1H),

6,64 (t, $J = 56,0$ Hz, 1H), 6,63-6,62 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 2,13 (s, 3H).

LCMS (ESI+, m/z): 376,8, 378,8 (M+H)⁺.

- 5 *Etapa 3: Síntesis de 2-(4-(difluorometil)fenil)-5-metil-1-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-1H-imidazol:*



- 10 El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(2-bromobencil)-2-(4-(difluorometil)fenil)-5-metil-1H-imidazol (0,5 g, 1,32 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 3 del Ejemplo 2l.

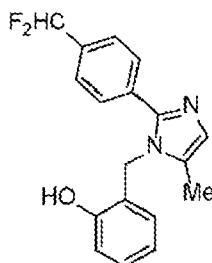
Rendimiento: 0,18 g (32,2 %).

- 15 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,92 (dd, $J = 7,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,75 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,62 (t, $J = 56,1$ Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,31-1,23 (s, 12).

¹⁹F RMN (300 MHz, CDCl₃): δ -111,02

- 20 LCMS (ESI+, m/z): 424,0 (M+H)⁺.

Etapa 4: Síntesis de 2-((2-(4-(difluorometil)fenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenol:

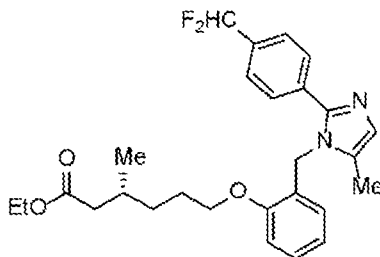


- 25 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(4-(difluorometil)fenil)-5-metil-1-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-1H-imidazol (0,18 g, 0,424 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 4 del Ejemplo 2l.

- 30 Rendimiento: 0,12 g (44,4 %).

LCMS (ESI+, m/z): 314,7 (M+H)⁺.

- 35 *Etapa 5: Síntesis de (R)-6-(2-((2-(4-(difluorometil)fenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-3-metilhexanoato de etilo:*

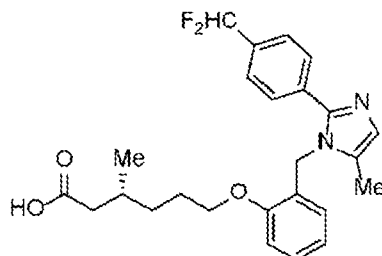


- 40 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-((2-(4-(difluorometil)fenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenol (0,11 g, 1,5 mmol) y (R)-6-bromo-3-metilhexanoato de etilo (0,25 g, 1,05 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 1 del Ejemplo 2c.

Rendimiento: 0,13 g (en bruto).

LCMS (ESI+, m/z): 471,1 ($M+H$)⁺.

Etapa 6: Síntesis de ácido (*R*)-6-(2-((2-(4-(difluorometil)fenil)-5-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-3-metilhexanoico (Compuesto de referencia 2o):



El compuesto del título se sintetizó a partir de (*R*)-6-(2-((2-(4-(difluorometil)fenil)-5-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-3-metilhexanoato de etilo (0,30 g, 0,638 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 11 del Ejemplo 2a.

Rendimiento: 0,091 g (32,3 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,03 (s, 1H), 7,57 (s a, 4H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 7,02 (t, J = 56,0 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,90-6,84 (m, 1H), 6,39-6,37 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,99 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,19-2,17 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,86-1,84 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 2H), 1,45-1,42 (m, 1H), 1,28-1,18 (m, 1H), 0,87 (d, J = 6,4 Hz, 2H).

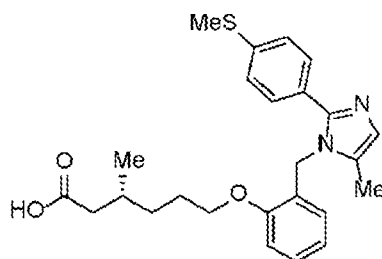
¹⁹F RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ -110,00

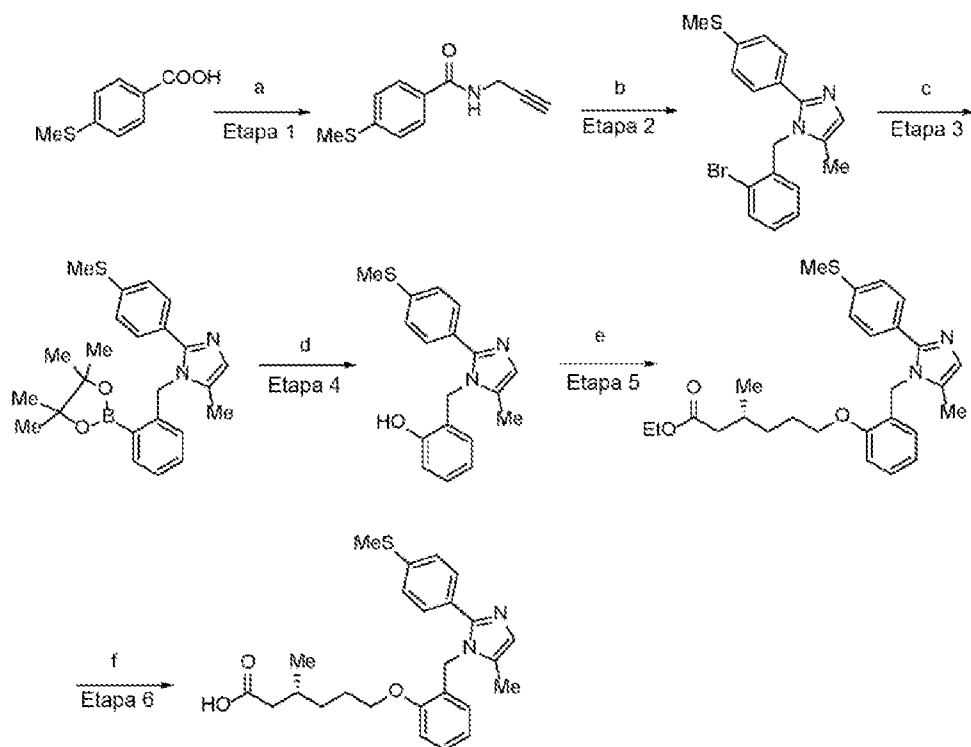
LCMS (ESI+, m/z): 443,0 ($M+H$)⁺.

HPLC: 95,65 % (210 nm).

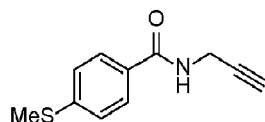
Ejemplo de referencia 2p:

Síntesis de ácido (*R*)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(4-(metiltio)fenil)-1*H*-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoico (Compuesto de referencia 2p)



Esquema:

Etapa 1: Síntesis de 4-(metiltio)-N-(prop-2-in-1-il)benzamida:



5

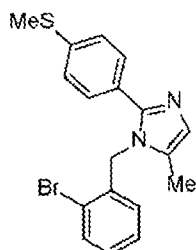
El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 4-(metiltio)benzoico (12,0 g, 58,53 mmol) y prop-2-in-1-amina (5,89 g, 107,14 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 7 del Ejemplo 2a.

10 Rendimiento: 13,81 g (94,5 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,32 (s, 1H), 4,26-4,24 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,29 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H).

15 LCMS (ESI+, m/z): 206,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 2: Síntesis de 1-(2-bromobencil)-5-metil-2-(4-(metiltio)fenil)-1H-imidazol:



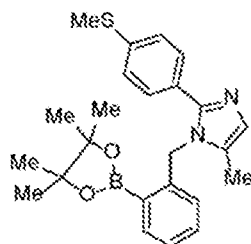
20

El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(metiltio)-N-(prop-2-in-1-il)benzamida (3,0 g, 14,63 mmol) y 2-bromobencilamina, (4,0 g, 21,95 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 8 del Ejemplo 2a.

25 Rendimiento: 4,38 g (80,3 %).

LCMS (ESI+, m/z): 372,9, 374,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 3: Síntesis de 5-metil-2-(4-(metiltio)fenil)-1-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-1H-imidazol:

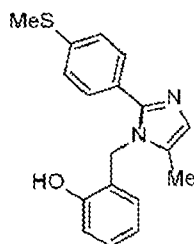


El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(2-bromobencil)-5-metil-2-(4-(metiltio)fenil)-1H-imidazol (1,5 g, 4,02 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,22 g, 4,82 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 3 del Ejemplo 2l.

Rendimiento: 2,1 g

LCMS (ESI+, m/z): 421,2 (M+H)⁺

Etapa 4: Síntesis de 2-((5-metil-2-(4-(metiltio)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenol:

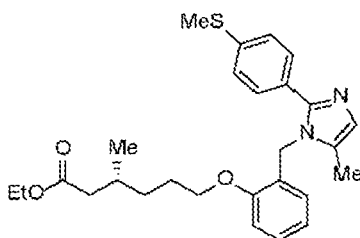


El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-2-(4-(metiltio)fenil)-1-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-1H-imidazol (1,0 g, 2,38 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 4 del Ejemplo 2l.

Rendimiento: 0,530 g.

LCMS (ESI+, m/z): 311,4 (M+H)⁺.

Etapa 5: Síntesis de (R)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(4-(metiltio)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoato de etilo:

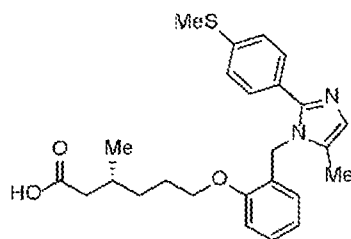


El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-((5-metil-2-(4-(metiltio)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenol (0,3 g, 0,96 mmol) y (R)-6-bromo-3-metilhexanoato de etilo (0,685 g, 2,90 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 1 del Ejemplo 2c.

Rendimiento: 0,43 g

LCMS (ESI+, m/z): 467,3 (M+H)⁺.

Etapa 6: Síntesis de ácido (R)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(4-(metiltio)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoico (Compuesto de referencia 2p):



El compuesto del título se sintetizó a partir de (R)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(4-(metiltio)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoato de etilo (0,310 g, 0,66 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 11 del Ejemplo 2a.

Rendimiento: 0,075 g (25,7 %).

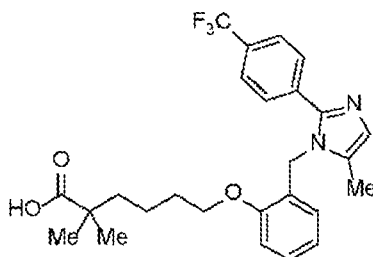
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 90 °C): δ 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26-7,22 (m, 3H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88-6,84 (m, 2H), 6,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,03 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,24-2,18 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,04-1,99 (m, 1H), 1,92-1,89 (m, 1H), 1,76-1,70 (m, 2H), 1,49-1,43 (m, 1H), 1,35-1,26 (m, 1H), 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

LCMS (ESI+, m/z): 439,0 ($M+H$) $^+$.

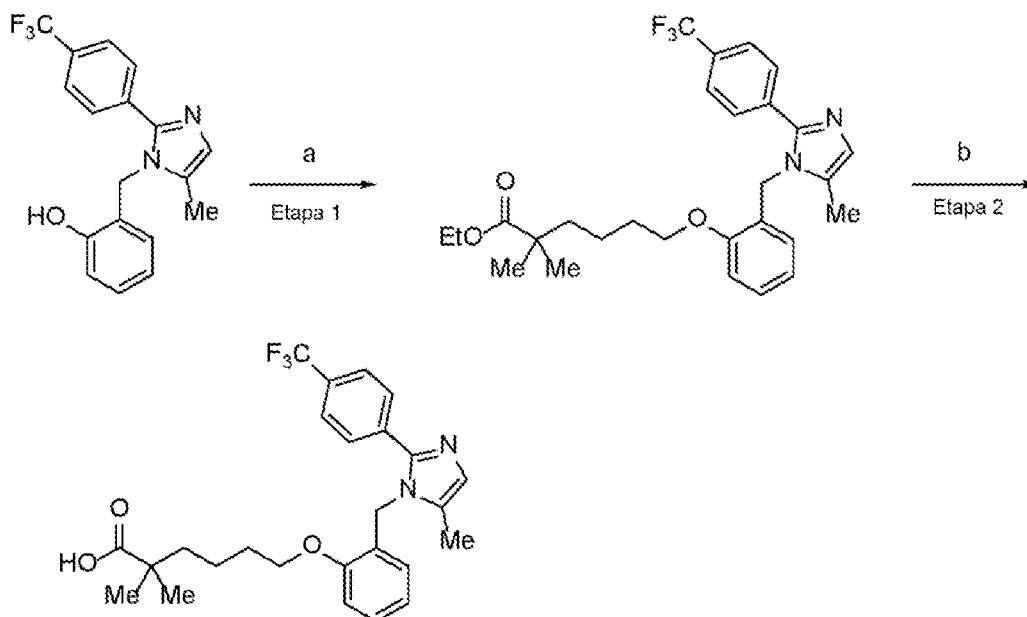
HPLC: 98,5 % (210 nm).

Ejemplo de referencia 2q:

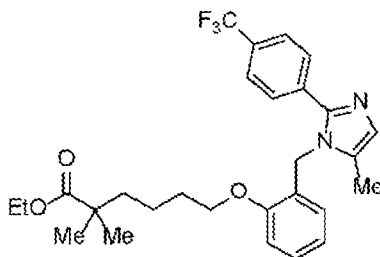
Síntesis de ácido 2,2-dimetil-6-(2-((5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoico (Compuesto de referencia 2q)



Esquema:



Etapla 1: Síntesis de 2,2-dimetil-6-(2-((5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoato de etilo:



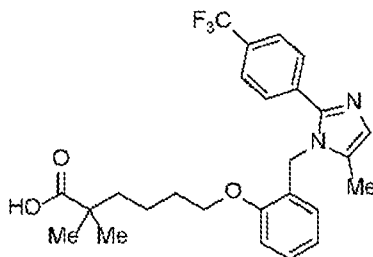
- 5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-((5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenol (0,25 g, 0,75 mmol) y 6-bromo-2,2-dimetilhexanoato de etilo (0,6 g, 2,25 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 1 del Ejemplo 2c.

Rendimiento: 0,121 g.

10

LCMS (ESI+, m/z): 502,7 (M+H)⁺.

Etapla 2: Síntesis de ácido 2,2-dimetil-6-(2-((5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoico



15

El compuesto del título se sintetizó a partir de 2, 2-dimetil-6-(2-((5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoato de etilo (0,12 g, 0,24 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la etapa 11 del Ejemplo 2a.

20

Rendimiento: 0,04 g (35,0 %)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,71-7,66 (m, 4H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,86 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,03 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,71-1,54 (m, 2H), 1,52-1,49 (m, 2H), 1,41-1,34 (m, 2H), 1,07 (s, 6H).

25

¹⁹F RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ -61,16

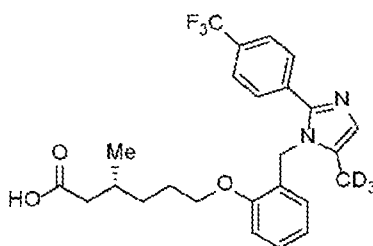
LCMS (ESI+, m/z): 474,8 (M+H)⁺.

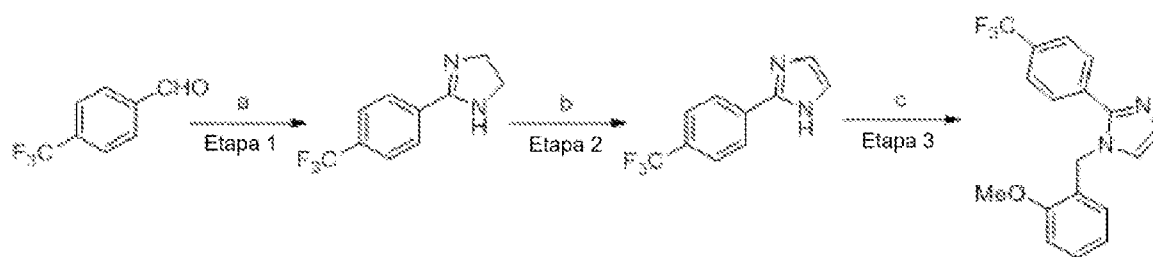
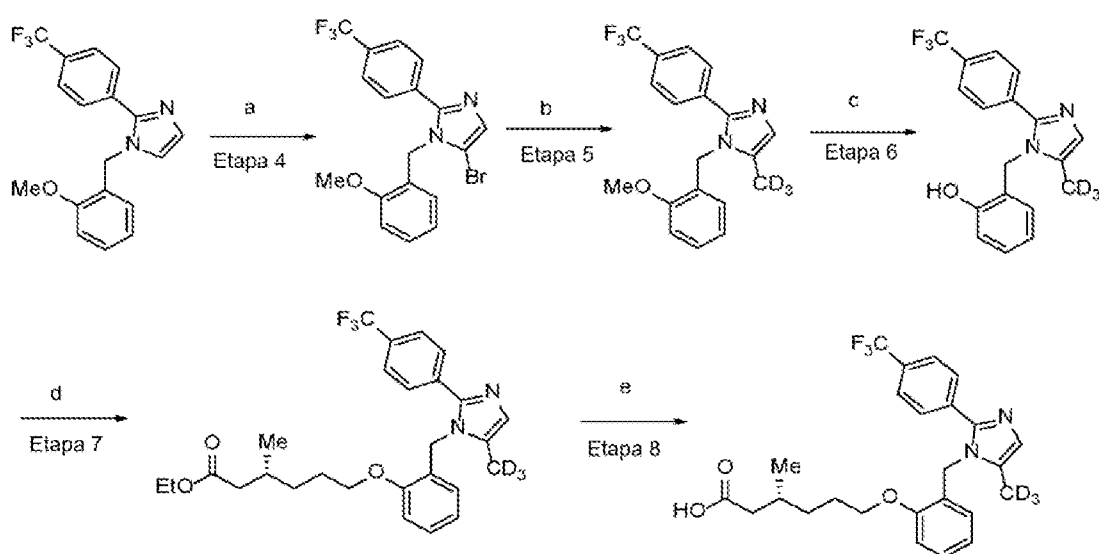
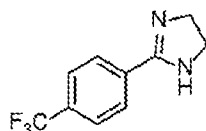
30

HPLC: 98,49 % (210 nm).

Ejemplo de referencia 2r:

- 35 Síntesis de ácido (*R*)-3-metil-6-(2-((5-(metil-d₃)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoico (Compuesto de referencia 2r)



Esquema 1:**Esquema 2:**5 **Etapa 1: Síntesis de 2-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol:**

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, una solución agitada de 4-(trifluorometil)benzaldehído (5,0 g, 27,17 mmol) y etano-1,2-diamina (1,80 g, 29,89 mmol) en ^tBuOH (80 ml) se trató con yodo (8,60 g, 33,96 mmol) y K₂CO₃ (11,30 g, 81,51 mmol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno. Tras la finalización de la reacción (TLC), la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de Na₂S₂O₃ y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo, que se llevó a la siguiente etapa sin ninguna purificación (5,1 g, 83,1 %).

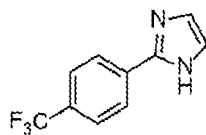
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 4H).

¹⁹F RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ -66,22

LCMS (ESI+, *m/z*): 215,2 (M+H)⁺.

HPLC (210 nm): 90,59 %

25 **Etapa 2: Síntesis de 2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol:**



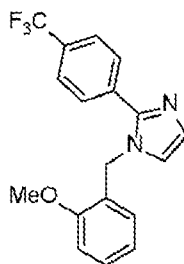
En un matraz de fondo redondo de 250 ml, una solución agitada de 2-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol (5,0 g, 23,36 mmol) en DMSO (80 ml) se trató con K₂CO₃ (3,55 g, 25,7 mmol) y (diacetoxiyodo)benceno (8,30 g, 25,7 mmol) a TA en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h en una atmósfera de nitrógeno. Tras la finalización de la reacción (TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución, EtOAc al 40 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,70 g, 54,7 %)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,81 (s a, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,23 (s, 2H).

¹⁹F RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ -60,98

LCMS (ESI+, m/z): 213,0 (M+H)⁺.

Etapas 3: Síntesis de 1-(2-metoxibencil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol:



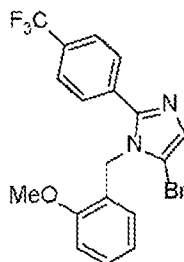
En un matraz de fondo redondo de 250 ml, una solución agitada de 2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol (6,5 g, 30,66 mmol) en DMF (70 ml) se trató con NaH (dispersión al 60 %, 1,41 g, 36,79 mmol) a 0 °C y se agitó durante 30 min a la misma temperatura en una atmósfera de nitrógeno. Después de 30 min, la mezcla se trató con bromuro de 2-metoxibencilo (7,40 g, 36,79 mmol) y mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h en una atmósfera de nitrógeno. Tras la finalización de la reacción (TLC), la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución, EtOAc al 20 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (8 g, 82,5 %)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,80 (s a, 4H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 6,9 Hz, 1H) 6,75 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,68 (s, 3H).

¹⁹F RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ -61,10

LCMS (ESI+, m/z): 333,2 (M+H)⁺.

Etapas 4: Síntesis de 5-bromo-1-(2-metoxibencil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol:



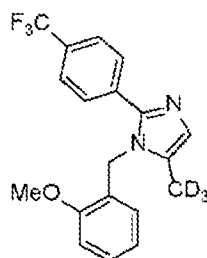
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, una solución agitada de 1-(2-metoxibencil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol (1 g, 3,01 mmol) en DMF (10 ml) se trató con NBS (0,643 g, 3,61 mmol) a TA en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y

se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente, EtOAc al 5 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,4 g, 33,4 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,59 (s, 4H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,93-6,90 (m, 2H), 6,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

LCMS (ESI+, m/z): 410,5 (M+H)⁺.

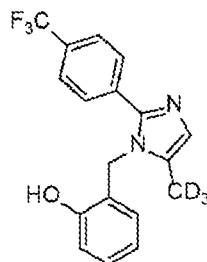
Etapla 5: Síntesis de 1-(2-metoxibencil)-5-(metil-d₃)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol:



En un tubo de reacción resellable de 20 ml, una solución de ZnCh (0,5 M en THF, 820 mg, 12,0 ml, 6,0 mmol) en THF (5 ml) se trató gota a gota con CD₃MgI (1 M en éter dietílico, 890 mg, 5,3 ml, 5,0 mmol) a TA en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a TA durante 1 h y se trató con 5-bromo-1-(2-metoxibencil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol (100 mg, 0,2 mmol) y Ni(PPh₃)₂Cl₂ (8 mg, 0,01 mmol) a la misma temperatura en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 48 h en una atmósfera de nitrógeno. Una vez finalizada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente, EtOAc al 50 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (20 mg) contaminado con material de partida desbromado.

LCMS (ESI+, m/z): 350,1 (M+H)⁺.

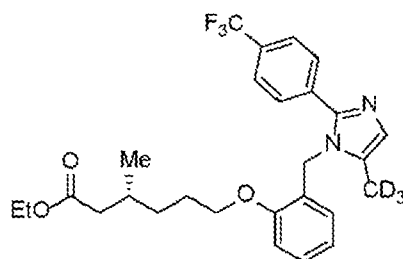
Etapla 6: Síntesis de 2-((5-(metil-d₃)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenol:



En un matraz de fondo redondo de 10 ml, una solución de 1-(2-metoxibencil)-5-(metil-d₃)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol (20 mg) en DCM (2 ml) se trató gota a gota con BBr₃ puro (0,1 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se basificó (pH ~9) con NaHCO₃ acuoso y el sólido obtenido se filtró y se lavó con n-hexano (3 x 5 ml). El producto sólido se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (12 mg). El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS (ESI+, m/z): 336,3 (M+H)⁺.

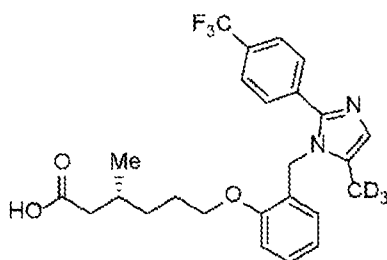
Etapla 7: Síntesis de (R)-3-metil-6-(2-((5-(metil-d₃)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoato de etilo:



En un matraz de fondo redondo de 25 ml, una solución agitada de 2-((5-(metil-d₃)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenol (150 mg, 0,44 mmol) en tolueno (3 ml) se trató secuencialmente con DIAD (135 mg, 0,67 mmol) y PPh₃ (175 mg, 0,67 mmol) a TA en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a TA durante 15 min y se trató con (R)-6-bromo-3-metilhexanoato de etilo (93 mg, 0,53 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a 65 °C y se agitó a la misma temperatura durante 12 h. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a TA y se inactivó con agua enfriada con hielo antes de la extracción con n-hexano (50 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se filtró a través de una columna sobre gel de sílice (elución en gradiente, EtOAc al 5-10 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (200 mg). El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS (ESI+, *m/z*): 492,4 (M+H)⁺.

Etapas 8: Síntesis de ácido (R)-3-metil-6-(2-((5-(metil-d₃)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoico (Compuesto de referencia 2r):



En un matraz de fondo redondo de 500 ml, una solución agitada de (R)-3-metil-6-(2-((5-(metil-d₃)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoato de etilo (1,0 g, 2,03 mmol) en THF (10 ml), MeOH (10 ml) y agua (10 ml) se trató con hidróxido de litio monohidrato (853 mg, 20,3 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se neutralizó con HCl 1 N y el sólido obtenido se filtró para obtener un residuo (400 mg). El residuo se purificó dos veces usando HPLC preparativa [Columna: WATERS X BRIDGE C18 (150 mm x 21,20 mm, 5,0 μ), flujo: 15,0 ml/min, fase móvil: A = agua, B = MeCN, T/% de B = 0/30, 3/40, 10/90] para producir el compuesto del título (40 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,00 (s a, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,89-6,84 (m, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,01 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,27-2,16 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,67-1,65 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 1H), 1,28-1,23 (m, 1H), 0,85 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

¹⁹F RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ -61,11

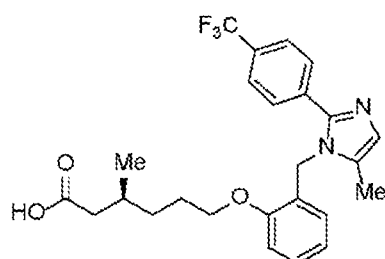
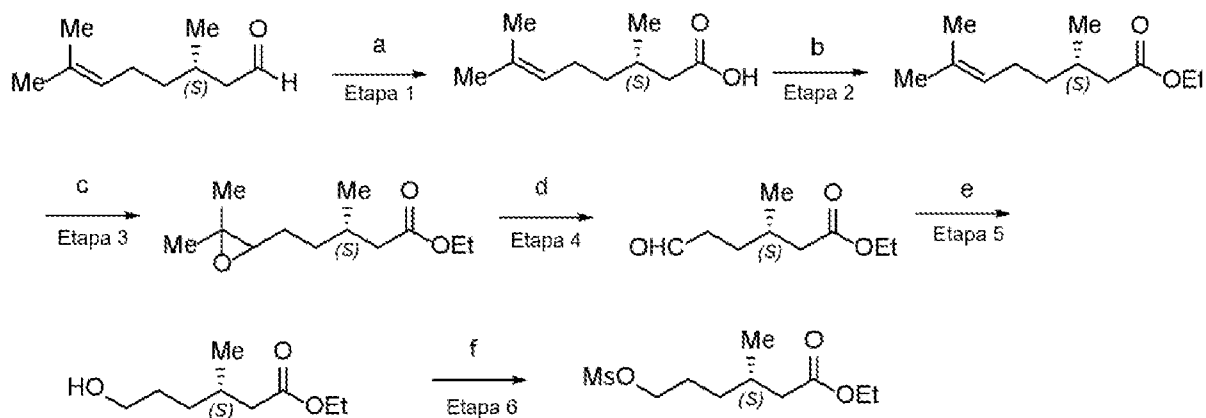
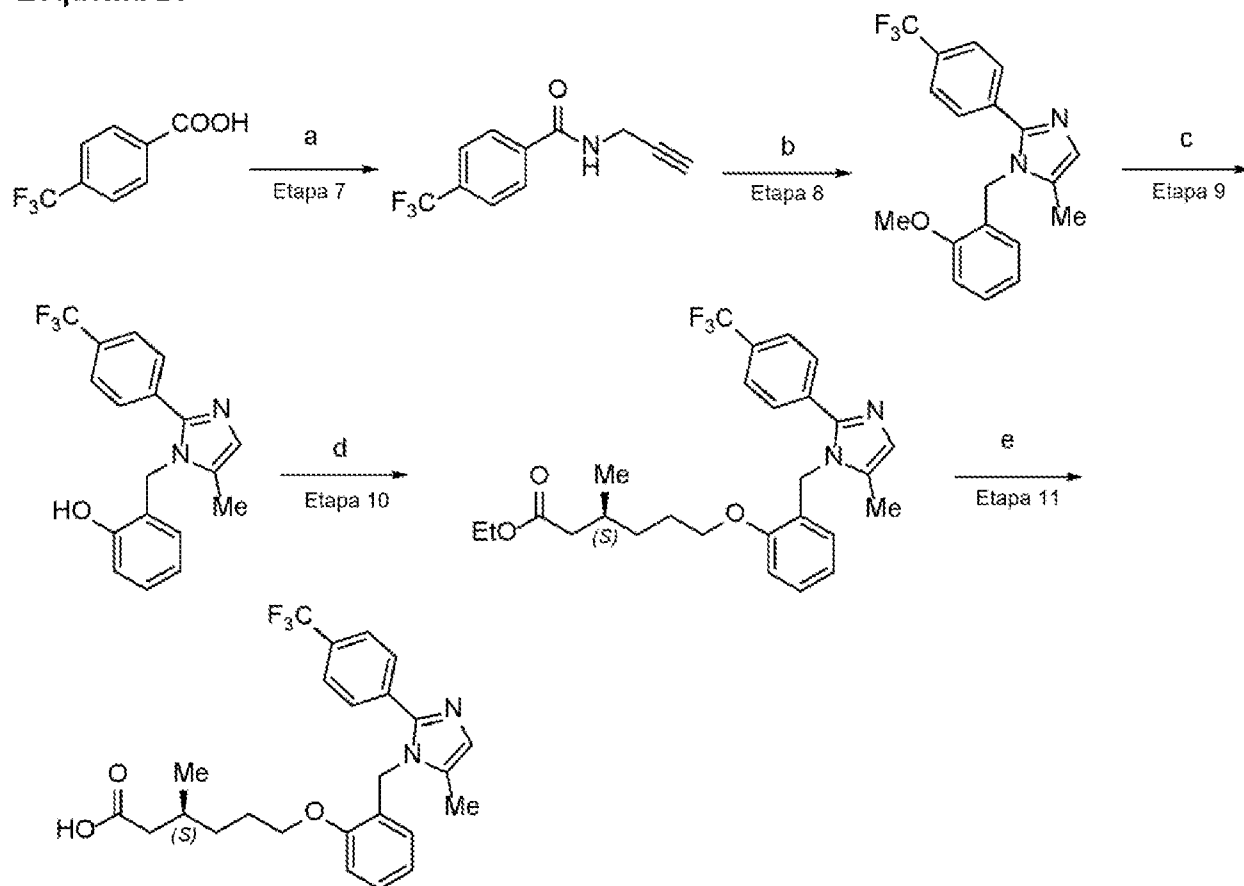
²D RMN (600 MHz, CD₃OD): δ 2,04

LCMS (ESI+, *m/z*): 464,4 (M+H)⁺.

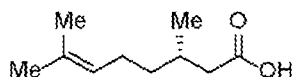
HPLC: 98,21 % (210 nm).

Ejemplo de referencia 2s:

Síntesis de ácido (S)-3-metil-6-(2-((5-(metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoico (Compuesto de referencia 2s)

**Esquema A:****Esquema B:**

Etapa 1: Síntesis de ácido (S)-3,7-dimetiloct-6-enoico:

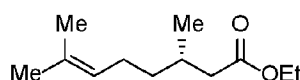


En un matraz de fondo redondo de 500 ml, una solución de NaOH (12,92 g, 325,0 mmol) en agua (100 ml) se trató con AgNO₃ (25,2 g, 149,0 mmol) en agua (100 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó en la oscuridad durante 30 min y se trató con (3S)-3,7-dimetiloct-6-enal (10,0 g, 65,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® y se lavó con agua caliente. El filtrado combinado se acidificó (pH 2) con HCl concentrado y se extrajo con éter dietílico. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 10,0 g (90,9 %)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,8 (s a, 1H), 5,09 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 2,39-2,34 (dd, J = 15,0, 6,0 Hz, 1H), 2,17-2,12 (dd, J = 15,0, 6,0 Hz, 1H), 2,03-1,94 (m, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,36-1,17 (m, 2H), 0,97 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

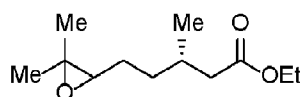
Etapla 2: Síntesis de (S)-3,7-dimetiloct-6-enoato de etilo:



En un matraz de fondo redondo de 500 ml, una suspensión de ácido (S)-3,7-dimetiloct-6-enoico (10,0 g, 58,0 mmol) y K₂CO₃ (20,29 g, 140,0 mmol) en DMF (100 ml) se trató con bromuro de etilo (8,25 g, 76,0 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (1000 ml) y se extrajo con éter dietílico (100 ml x 2). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (11,3 g, 96,5 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 5,08 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,12 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,29 (dd, J = 14,7, 6,0 Hz, 1H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,99-1,94 (m, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,39-1,16 (m, 2H), 1,24 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

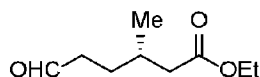
Etapla 3: Síntesis de (S)-5-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-3-metilpentanoato de etilo:



En un matraz de fondo redondo de 5 l, una solución de (S)-3,7-dimetiloct-6-enoato de etilo (25,0 g, 126,0 mmol) en éter dietílico (200 ml) se trató gota a gota con una solución de mCPBA (65 %, 32,5 g, 189,0 mmol) en éter dietílico (300 ml) a -30 °C. La mezcla resultante se calentó a 0 °C y se agitó a la misma temperatura durante 6 h, antes de dejarla en reposo durante una noche (~14 h) a 0-3 °C. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (500 l) y se lavó con NaOH 1 N (2 x 1 l), seguido de agua (1 l). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (24,0 g, 88,8 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4,11 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 2,30 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,55-1,42 (m, 4H), 1,30 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

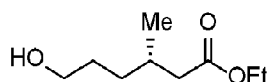
Etapla 4: Síntesis de (S)-3-metil-6-oxohexanoato de etilo:



En un matraz de fondo redondo de 500 ml, una solución de (S)-5-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-3-metilpentanoato de etilo (24,0 g, 11,00 mmol) en 1,4-dioxano (240 l) se trató con una solución de NaIO₄ (71,6 g, 33,0 mol) en agua (240 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 h. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), las sales inorgánicas se filtraron a través de un lecho de Celite® y el filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (20 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9,79 (s, 1H), 4,16-4,07 (m, 2H), 2,48-2,43 (m, 2H), 2,27 (dd, J = 15, 6,6 Hz, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,72-1,66 (m, 1H), 1,54-1,50 (m, 1H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

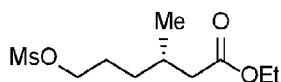
Etapla 5: Síntesis de (S)-6-hidroxi-3-metilhexanoato de etilo:



En un matraz de fondo redondo de 1 l, una solución de (S)-3-metil-6-oxohexanoato de etilo (20,0 g, 116,0 mmol) en metanol (100 ml) se trató con NaBH₄ (7,0 g, 186,0 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (20,0 g, 99,0 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,15-4,07 (m, 2H), 3,65 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,30 (dd, J = 14,7, 6,6 Hz, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,67-1,56 (m, 5H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

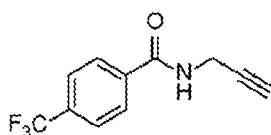
Etapla 6: Síntesis de (S)-3-metil-6-((metilsulfonil)oxi)hexanoato de etilo:



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, una solución de (S)-6-hidroxi-3-metilhexanoato de etilo (2,5 g, 14,3 mmol) en DCM (25 ml) se trató Et₃N (4,35 g, 43,0 mmol) y MsCl (2,45 g, 21,5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 3). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado (2,5 g, 69,5 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,23-4,09 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,32-2,11 (m, 2H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,46-1,41 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Etapla 7: Síntesis de N-(prop-2-in-1-il)-4-(trifluorometil)benzamida:

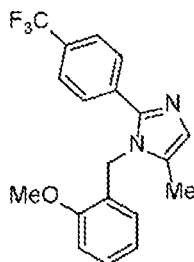


En un matraz de fondo redondo de 2 l, una solución agitada de ácido 4-(trifluorometil)benzoico (100 g, 5,26 mol) y prop-2-in-1-amina (34,73 g, 6,31 mol) en DMF (1000 ml) se trató secuencialmente con EDCI.HCl (200,8 g, 1,05 mol), HOBt (142 g, 1,052 mol) y Et₃N (53,12 g, 1,578 mol) a TA en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h en una atmósfera de nitrógeno. Una vez finalizada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo y el sólido se eliminó por precipitación. El sólido se filtró y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (111 g, 93,2 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,28-4,62 (m, 2H), 3,12 (t, J = 2,4 Hz, 1H).

LCMS (ESI⁺, m/z): 228,2 (M+H)⁺.

Etapla 8: Síntesis de 1-(2-metoxibencil)-5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol:



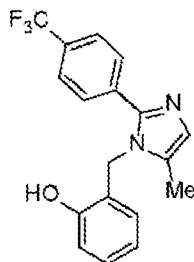
En un tubo de reacción resellable de 500 ml, una solución de N-(prop-2-in-1-il)-4-(trifluorometil)benzamida (30 g, 132,15 mmol) y 2-metoxibencilamina (27,31 g, 198,23 mmol) en tolueno (300 ml) se trató con Zn(OTf)₂ (15,06 g, 39,6 mmol) a TA en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (30 ml). El extracto orgánico se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

(elución, EtOAc al 25 % en hexanos) para producir el compuesto del título (30,4 g, 66,6 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,59-7,54 (m, 4H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,91-6,86 (m, 2H), 6,57 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,11 (s, 3H),

LCMS (ESI+, m/z): 347,3 (M+H) $^+$.

Etapas 9: Síntesis de 2-((5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenol:

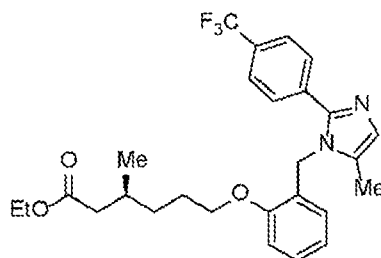


En un matraz de fondo redondo de 1000 ml, una solución de 1-(2-metoxibencil)-5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol (60 g, 173,4 mmol) en diclorometano (600 ml) se trató gota a gota con BBr_3 (60 ml) a -78°C . La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. Una vez finalizada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se basificó con NaHCO_3 acuoso. El sólido obtenido se filtró, se lavó con n-hexano (500 ml x 3) y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (53,1 g, 92,3 %).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,99 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,74-6,70 (m, 1H), 6,55 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,16 (s, 3H).

LCMS (ESI+, m/z): 333,3 (M+H) $^+$.

Etapas 10: Síntesis de (S)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoato de etilo:

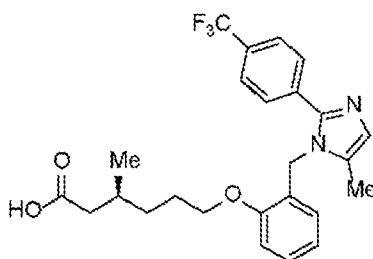


En un matraz de fondo redondo de 100 ml, una solución agitada de 2-((5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenol (1,0 g, 3,0 mmol) en DMF (15 ml) se trató con K_2CO_3 (1,24 g, 9,0 mmol) y (S)-3-metil-6-((metilsulfonil)oxi)hexanoato de etilo (1,13 g, 4,5 mmol) a TA en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a 80°C durante 16 h. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a TA; el sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado combinado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se diluyó con agua fría (50 ml), antes de la extracción con acetato de etilo (50 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente, EtOAc al 15-30 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,8 g, 57,1 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,59 (d, J = 1,5 Hz, 4H), 7,33 (s, 1H), 7,02 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,60 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,15-4,01 (m, 4H), 2,19-2,14 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,40-1,30 (m, 1H), 1,28-1,18 (m, 4H), 0,83 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

LCMS (ESI+, m/z): 488,5 (M+H) $^+$.

Etapas 11: Síntesis de ácido (S)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoico (Compuesto de referencia 2s):



En un matraz de fondo redondo de 50 ml, una solución agitada de (S)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoato de etilo (0,4 g, 0,81 mmol) en THF (40 ml) y agua (10 ml) se trató con hidróxido de litio monohidrato (60 mg, 2,4 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se neutralizó con HCl 1 N y el sólido obtenido se filtró. El compuesto sólido se lavó con éter dietílico al 50 %-pentano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (180 mg, 48,6 %).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,00 (s a, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,87 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,99 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,19-2,14 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,67-1,65 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 1H), 1,28-1,23 (m, 1H), 0,84 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

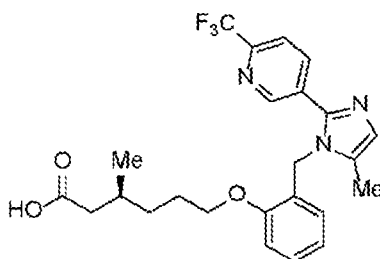
^{19}F RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ -61,61

LCMS (ESI+, m/z): 460,7 ($M+H$) $^+$.

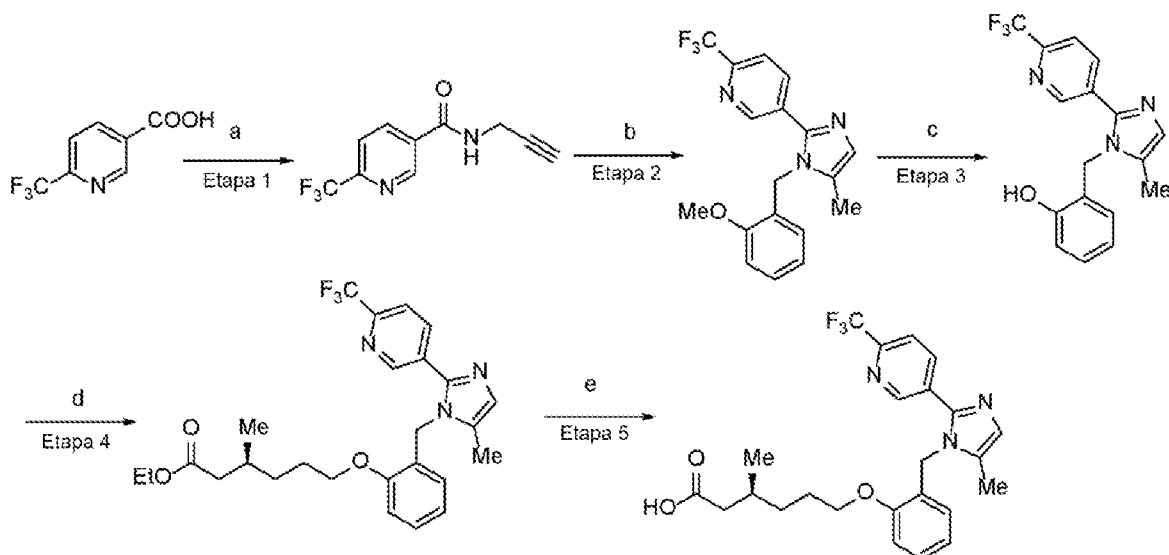
HPLC: 98,65 % (210 nm).

Ejemplo de referencia 2t

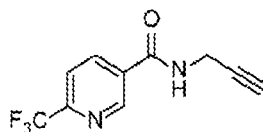
Síntesis de ácido (S)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoico (Compuesto de referencia 2t)



Esquema:



Etapas 1: Síntesis de N-(prop-2-in-1-il)-6-(trifluorometil)nicotinamida:



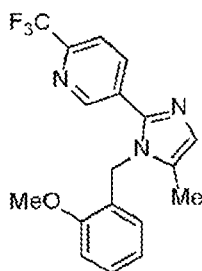
En un matraz de fondo redondo de 3 l, una solución agitada de ácido 6-(trifluorometil)nicotínico (150 g, 785,34 mmol) y prop-2-in-1-amina (51,83 g, 942,40 mmol) en DMF (1,5 l) se trató con HATU (447 g, 1177,50 mmol) y Et₃N (120 g, 1177,5 mmol) a TA en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo y el precipitado obtenido se filtró, se lavó con agua y acetato de etilo al 50 % en hexano. El compuesto sólido se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (137 g, 76,5 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,39 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,12-4,10 (m, 2H), 3,20 (t, *J* = 0,4 Hz, 1H).

¹⁹F RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ -66,70.

LCMS (ESI+, *m/z*): 229,2 (M+H)⁺.

Etapas 2: Síntesis de 5-(1-(2-metoxibencil)-5-metil-1H-imidazol-2-il)-2-(trifluorometil)piridina:

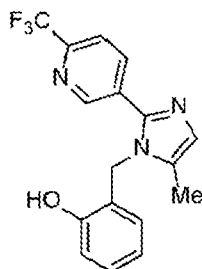


En un tubo de reacción resellable de 500 ml, una solución de N-(prop-2-in-1-il)-6-(trifluorometil)nicotinamida (50 g, 219,29 mmol) y 2-metoxibencilamina (39,0 g, 285,08 mmol) en tolueno (300 ml) se trató con Zn(OTf)₂ (23,8 g, 65,78 mmol) a TA en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 h. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (30 ml). El extracto orgánico se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por lavado con éter dietílico para producir el compuesto del título (46 g, 60,65 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,83 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,88 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

¹⁹F RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ -66,43.

Etapas 3: Síntesis de 2-((5-metil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)metil)fenol:



En un matraz de fondo redondo de 1000 ml, una solución de 5-(1-(2-metoxibencil)-5-metil-1H-imidazol-2-il)-2-(trifluorometil)piridina (80 g, 230,54 mmol) en diclorometano (800 ml) se trató gota a gota con BBr₃ (80 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. Una vez finalizada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se basificó con NaHCO₃ acuoso. El sólido obtenido se filtró, se lavó con n-hexano (500 ml x 3) y se secó a

presión reducida para proporcionar el compuesto del título (65,0 g, 84,66 %).

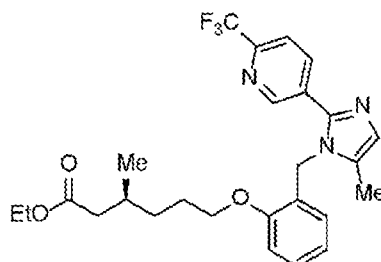
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,94 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,14 (s, 3H).

^{19}F RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ -66,44.

LCMS (ESI+, m/z): 334,3 (M+H) $^+$.

HPLC: 99,23 % (210 nm).

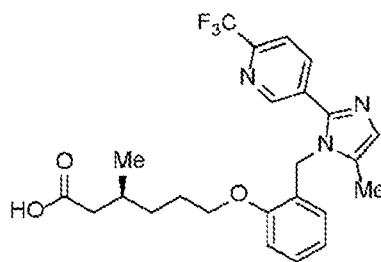
Etapla 4: Síntesis de (S)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoato de etilo:



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, una solución agitada de 2-((5-metil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)metil)fenol (1,0 g, 3,0 mmol) en DMF (15 ml) se trató con K_2CO_3 (1,13 g, 4,5 mmol) y (S)-3-metil-6-((metilsulfonil)oxi)hexanoato de etilo (1,24 g, 9,0 mmol) a TA en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a TA; el sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado combinado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se diluyó con agua fría (50 ml), antes de la extracción con acetato de etilo (50 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente, EtOAc al 15-30 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,7 g, en bruto).

LCMS (ESI+, m/z): 490,2 (M+H) $^+$.

Etapla 5: Síntesis de ácido (S)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoico (Compuesto de referencia 2t):



En un matraz de fondo redondo de 50 ml, una solución agitada de (S)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoato de etilo (0,4 g, 0,81 mmol) en THF (40 ml) y agua (10 ml) se trató con hidróxido de litio monohidrato (60 mg, 2,4 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se neutralizó con HCl 1 N y el sólido obtenido se filtró. El compuesto sólido se lavó con éter dietílico al 50 %-pentano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (200 mg, 53,0 %).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,01 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05-7,02 (m, 2H), 6,86 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,99 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,01-1,86 (m, 1H), 1,86-1,81 (m, 1H), 1,72-1,66 (m, 2H), 1,43-1,37 (m, 1H), 1,28-1,22 (m, 1H), 0,86 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

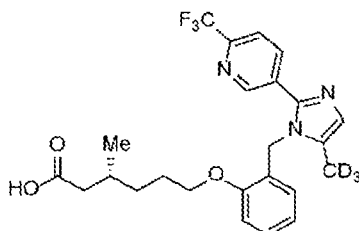
^{19}F RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ -66,77.

LCMS (ESI+, m/z): 463,1 (M+H) $^+$.

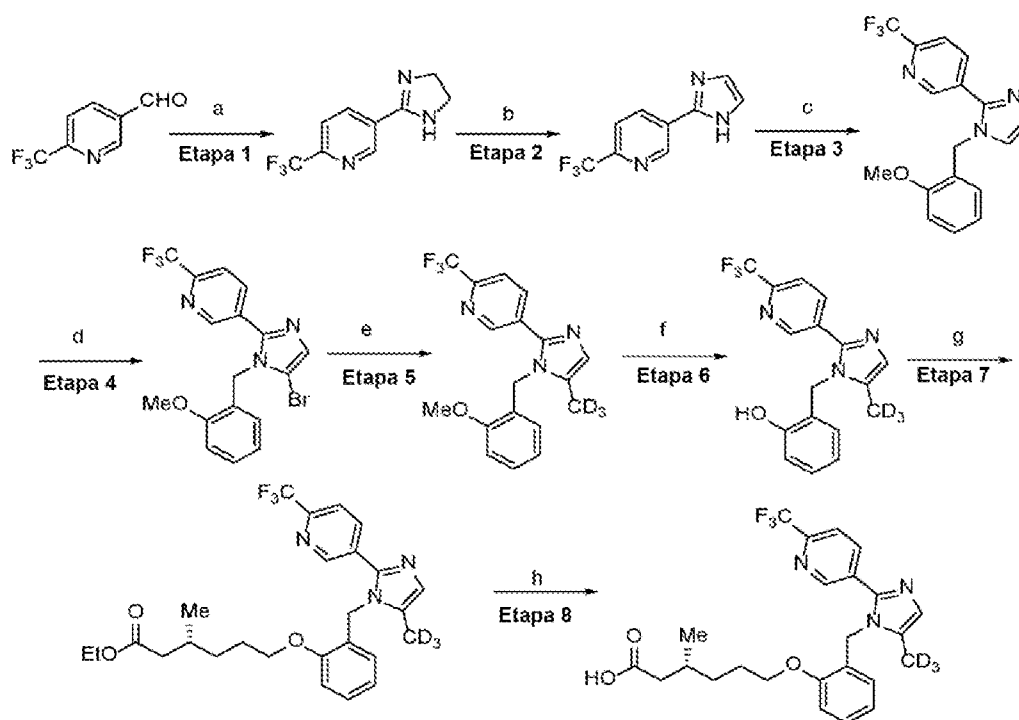
HPLC: 97,23 % (210 nm).

Ejemplo de referencia 2u

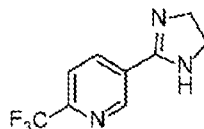
Síntesis de ácido (*R*)-3-metil-6-(2-((5-(metil-d₃)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1*H*-imidazol-1-il) metil)fenoxi)hexanoico (Compuesto de referencia 2u)



Esquema:



*Etapas 1: Síntesis de 5-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-2-(trifluorometil)piridina:*



En un matraz de fondo redondo de 500 ml, una solución agitada de 6-(trifluorometil)nicotinaldehído (15,0 g, 85,71 mmol) y etano-1,2-diamina (5,14 g, 85,71 mmol) en ^tBuOH (150 ml) se agitó durante 45 min a TA en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron yodo (25,8 g, 102,85 mmol) y K₂CO₃ (35,48 g, 257,13 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 12 h en una atmósfera de nitrógeno. Una vez finalizada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de Na₂S₂O₃ y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar un producto deseado en forma de un sólido de color amarillo, que se llevó a la siguiente etapa sin ninguna purificación (13,1 g, 71,1 %).

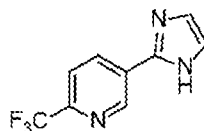
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9,05 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,10-3,50 (s a, 4H). (nota: no se observó protón de NH en la RMN)

^{19}F RMN (300 MHz, CDCl_3): δ -68,07

LCMS (ESI^+ , m/z): 216,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5

Etapla 2: Síntesis de 5-(1H-imidazol-2-il)-2-(trifluorometil)piridina:



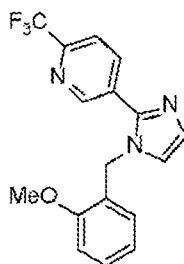
10 En un matraz de fondo redondo de 250 ml, una solución agitada de 5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-(trifluorometil)piridina (6,0 g, 27,9 mmol) en DMSO (50 ml) se trató con K_2CO_3 (4,62 g, 33,4 mmol) y (diacetoxiyodo)benceno (10,78 g, 33,4 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h en una atmósfera de nitrógeno. Una vez finalizada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo y el sólido obtenido se filtró. El sólido se lavó con agua y n-hexano y se secó a presión reducida para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (4,0 g, 67,7 %).

15

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 13,0 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,16 (s, 1H).

20 LCMS (ESI^+ , m/z): 214,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapla 3: Síntesis de 5-(1-(2-metoxibencil)-1H-imidazol-2-il)-2-(trifluorometil)piridina:



25

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, una solución agitada de 5-(1H-imidazol-2-il)-2-(trifluorometil)piridina (3 g, 14,0 mmol) en DMF (30 ml) se trató con NaH (dispersión al 60 % en aceite, 1,12 g, 28,1 mmol) a 0 °C y se agitó durante 30 min a la misma temperatura en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se le añadió bromuro de 2-metoxibencilo (3,68 g, 18,3 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a TA en una atmósfera de nitrógeno. Una vez finalizada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con n-hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,5 g, 76,1 %).

30

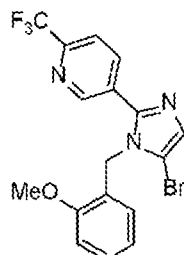
35 ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,96 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,28 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,67 (s, 3H)

^{19}F RMN (300 MHz, CDCl_3): δ -66,43

40

LCMS (ESI^+ , m/z): 334,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapla 4: Síntesis de 5-(5-bromo-1-(2-metoxibencil)-1H-imidazol-2-il)-2-(trifluorometil)piridina:



45

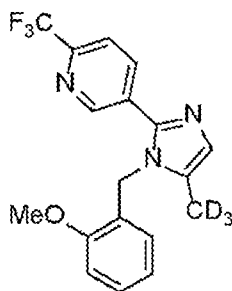
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, una solución agitada de 5-(1-(2-metoxibencil)-1*H*-imidazol-2-il)-2-(trifluorometil)piridina (3 g, 9,00 mmol) en DMF (30 ml) se trató con NBS (1,6 g, 9,00 mmol) a TA en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución de EtOAc al 5 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,9 g, 24,3 %) y la mezcla (2 g) de 5-(4-bromo-1-(2-metoxibencil)-1*H*-imidazol-2-il)-2-(trifluorometil) piridina y 5-(4,5-dibromo-1-(2-metoxibencil)-1*H*-imidazol-2-il)-2-(trifluorometil) piridina.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,87 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,28 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,74 (s, 3H).

¹⁹F RMN (300 MHz, CDCl₃): δ -66,55

LCMS (ESI⁺, *m/z*): 412,2, 414,2 (M+H)⁺.

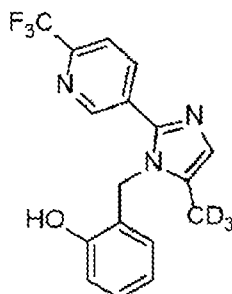
*Etapas 5: Síntesis de 5-(1-(2-metoxibencil)-5-(metil-*d*₃)-1*H*-imidazol-2-il)-2-(trifluorometil)piridina:*



En un tubo de reacción resellable de 100 ml, una solución de ZnCl₂ (0,5 M en THF, 20,0 ml, 40,0 mmol) se trató gota a gota con CD₃MgI (1 M en éter dietílico, 12 ml, 12,0 mmol) a TA en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a TA durante 1 h y se trató con 5-(5-bromo-1-(2-metoxibencil)-1*H*-imidazol-2-il)-2-(trifluorometil)piridina (200 mg, 0,486 mmol) y Ni(PPh₃)₂Cl₂ (26 mg, 0,0486 mmol) a la misma temperatura en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 48 h en una atmósfera de nitrógeno. Una vez finalizada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución de EtOAc al 50 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (50 mg) contaminado con subproducto desbromado, 5-(1-(2-metoxibencil)-1*H*-imidazol-2-il)-2-(trifluorometil) piridina (como se indica por la RMN (~1:1)).

LCMS (ESI⁺, *m/z*): 351,1 (M+H)⁺.

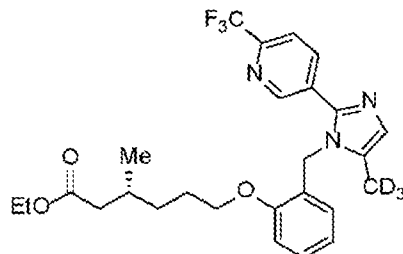
*Etapas 6: Síntesis de 2-((5-(metil-*d*₃)-2-(6-(trifluorometil) piridin-3-il)-1*H*-imidazol-1-il) metil)fenol:*



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, una solución de 5-(1-(2-metoxibencil)-5-(metil-*d*₃)-1*H*-imidazol-2-il)-2-(trifluorometil)piridina (200 mg, 0,571 mmol) en DCM (5 ml) se trató gota a gota con BBr₃ puro (0,2 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a TA y se agitó a TA durante 3 h. Una vez finalizada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se basificó (pH ~9) con NaHCO₃ acuoso y el sólido obtenido se filtró y se lavó con *n*-hexano (3 x 5 ml). El producto sólido se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (180 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS (ESI⁺, *m/z*): 337,1 (M+H)⁺.

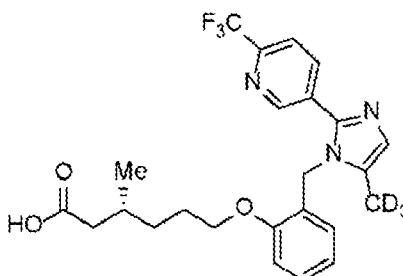
Etapas 7: Síntesis de (R)-3-metil-6-(2-((5-(metil-d₃)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoato de etilo:



En un matraz de fondo redondo de 50 ml, una solución agitada de 2-((5-(metil-d₃)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)metil)fenol (180 mg, 0,365 mmol) en DMF (5 ml) se trató con K₂CO₃ (151 mg, 1,09 mmol) y (R)-3-metil-6-((metilsulfonyl)oxi)hexanoato de etilo (138 mg, 0,548 mmol) a TA en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a 80 °C durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. Una vez finalizada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (elución en gradiente, EtOAc al 15-30 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (258 mg), contaminado con subproducto, (R)-3-metil-6-(2-((2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoato de etilo.

LCMS (ESI⁺, *m/z*): 493,6 (M+H)⁺.

Etapas 8: Síntesis de ácido (R)-3-metil-6-(2-((5-(metil-d₃)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoico (Compuesto 2u):



En un matraz de fondo redondo de 50 ml, una solución agitada de (R)-3-metil-6-(2-((5-(metil-d₃)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoato de etilo (250 mg, 0,508 mmol) en THF (5 ml), EtOH (1 ml) y agua (5 ml) se trató con hidróxido de litio monohidrato (213 mg, 5,08 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se neutralizó con HCl 1 N y el sólido obtenido se filtró. El residuo sólido obtenido se purificó adicionalmente por HPLC preparativa [Kinetex C18, (21,2 mm x 150 mm) 5,0 μ; Flujo: 15,0 ml/min; fase móvil: A = TFA al 0,1 %, B = MeCN, T/% de B = 0/25, 2/35, 8/65]. Las fracciones de HPLC se concentraron a presión reducida y el residuo obtenido se diluyó con agua, antes de la extracción con acetato de etilo (2 x 15 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (30,5 mg, 12,9 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,00 (s a, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,86 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,99 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,28-2,17 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,70-1,65 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 1H), 1,28-1,22 (m, 1H), 0,86 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

¹⁹F RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ -66,45

²D RMN (600 MHz, CH₃OH): δ 2,10 (s, 3D)

LCMS (ESI⁺, *m/z*): 465,2 (M+H)⁺.

HPLC: 95,27 % (210 nm).

Ejemplo 3

Mejora de la biogénesis y la función mitocondrial en células musculares con distrofia muscular de Duchenne (DMD)

Fundamento: Se observan defectos mitocondriales en sistemas modelo de distrofia muscular de Duchenne, incluyendo, pero sin limitación, el metabolismo y la biogénesis de los ácidos grasos. Véase Rybalka, E., *et al.*, Defects in mitochondrial ATP synthesis in dystrophin-deficient mdx skeletal muscles may be caused by complex I insufficiency. PLoS One, 2014. 9(12): p. e115763. En este ejemplo, las células de mioblastos de un paciente con distrofia muscular de Duchenne disponibles comercialmente se trataron con el compuesto de referencia 2d y se ensayaron para determinar mejoras en la oxidación de ácidos grasos y la biogénesis mitocondrial.

Cultivo celular y tratamiento: Las células musculoesqueléticas humanas de DMD se sembraron en placas Seahorse XF (Agilent Technologies) y se dejaron diferenciar durante 7 días. Las células diferenciadas se trataron con vehículo o el compuesto 2d durante 24 horas antes del ensayo en medio DMEM sin piruvato, glucosa, glutamina complementada con galactosa y carnitina 500 µM.

Ensayo de oxidación de ácidos grasos: Los componentes de la prueba de estrés de las mitocondrias se cargaron en tampón de Krebs-Henseleit a concentraciones finales de oligomicina A 2,5 µM (Sigma 75351); FCCP 7 µM (Sigma C2920); 1 µM tanto de rotenona (Sigma R8875) como de antimicina A (Sigma A8674). Después de la calibración, se añadieron 200 µl de KHB mezclados con BSA de control (0,037 mM final; de) o palmitato de BSA (BSA 0,037 mM final; palmitato 500 µM) a los pocillos correspondientes. A continuación, la placa de cultivo celular se puso en el analizador Seahorse XF96 (Agilent Technologies) y se inició el ensayo.

Los datos se analizaron de la siguiente manera: La respiración no mitocondrial (Rot/AA) se restó de todos los valores de la tasa de consumo de oxígeno (OCR, por sus siglas en inglés). Los valores de las mediciones de pocillos individuales para las tres OCR de FCCP de BSA/PAL se dividieron por el promedio de los pocillos para cada valor de OCR de FCCP de BSA. Esta relación sirvió como la cantidad de respiración que fue el resultado de la oxidación del palmitato. A continuación, estos números se normalizaron con respecto al valor de OCR de FCCP promedio del vehículo para generar el factor de cambio informado en la oxidación de palmitato.

Biogénesis mitocondrial: Las células musculoesqueléticas humanas de DMD se sembraron en placas de 96 pocillos. El medio se cambió a medio de diferenciación y se dejó que las células se diferenciaran durante 7 días. El día 4 de la diferenciación, las células se trataron con vehículo, compuesto 2d, o se infectaron con adenovirus PGC-1α o adenovirus LacZ en una modalidad de infección de 200. Tres días después, las células se marcaron con bromodesoxiuridina (BrdU) en medio de cultivo durante 2 horas. Después de la incubación, las células se lavaron y a continuación se incubaron con anticuerpo anti BrdU durante una noche a 4 °C. Al día siguiente, las muestras se lavaron, se incubaron con anti IgG de ratón HRP durante 45 min a 37 °C y a continuación se lavaron. La densidad óptica se midió a una longitud de onda de 450 nm en un SpectraMax M5 (Molecular Devices).

Análisis estadístico: Los datos se analizaron en Graph Pad Prism. La normalidad de la distribución se determinó mediante la prueba de normalidad omnibus de D'Agostino-Pearson. Si las muestras se distribuyeron normalmente, se analizaron mediante ANOVA unidireccional seguida de una prueba de Dunnett *a posteriori* frente a células de control de DMSO o una prueba de la T bilateral para datos independientes. Si las muestras no se distribuyeron normalmente, se usó entonces una prueba de Kruskal-Wallis para determinar la significación. Los resultados de la prueba estadística se muestran a continuación: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, **** p<0,0001.

Resultados: La oxidación del palmitato aumentó de manera dependiente de la dosis con el Compuesto de referencia 2d (figura 1).

La biogénesis mitocondrial aumentó de manera dependiente de la dosis con el tratamiento con el Compuesto de referencia 2d (figura 2). La sobreexpresión del factor de transcripción PGC1a sirvió como control positivo para el ensayo.

Ejemplo 4

Aumento de la capacidad para el ejercicio de resistencia en un modelo de ratón con distrofia muscular de Duchenne

Fundamento: PPAR6 se activa en respuesta al ejercicio, donde provocará un aumento en la utilización de ácidos grasos. La distrofia muscular de Duchenne es una enfermedad muscular degenerativa progresiva de aparición temprana con déficits asociados de la función muscular que son resultantes de la pérdida de la proteína distrofina. Se informa que el metabolismo de los ácidos grasos y la función mitocondrial alterada son un aspecto de la enfermedad. En esta demostración, el modelo de ratón mdx de distrofia muscular de Duchenne se trató diariamente durante 5 semanas con la administración oral del Compuesto de referencia 2d y se evaluó su capacidad de ejercicio de resistencia en una cinta de correr.

Animales y dosificación: Se recibieron ratones C57BL/10ScSn-Dmdmdx/J y C57BL/10ScSnJ de -5-7 semanas de edad y se alojaron individualmente en jaulas de policarbonato. Los animales se alimentaron con pienso estándar y tuvieron

acceso a pienso y agua en todo momento a voluntad. El Compuesto de referencia 2d se formuló fresco cada día para este protocolo en el vehículo, etanol al 5 % + solutol al 5 % en agua purificada, y se ensayó a razón de 10 o 30 mg por kg (mpk). El vehículo se dosificó para los grupos de control. Todos los animales recibieron la dosis por sonda oral (PO) durante 34-35 días. Los ratones recibieron la dosis a las 8 a.m. el último día del estudio en vida y la necropsia comenzó 2 horas después de la dosis final.

Ensayo de carrera de resistencia: Los ratones se aclimataron a una cinta de correr en movimiento en una serie de carreras de aclimatación antes de la evaluación de la resistencia general a una velocidad máxima establecida. Cada ratón corrió en un carril separado que contenía una rejilla de estimulación eléctrica. El instrumento registró la cantidad de visitas a la rejilla de estimulación eléctrica y la cantidad de descargas que recibió cada animal y un técnico evaluó al animal durante la carrera para determinar el tiempo y la distancia hasta el agotamiento. La velocidad máxima para las tres carreras de resistencia se limitó a 20 m/min. Los ratones se consideraron exhaustos si permanecieron en la rejilla de estimulación sin extremidades en la cinta de correr durante más de 10 segundos consecutivos.

Análisis estadístico: Se ensayaron los valores para determinar la normalidad en todos los grupos mediante una prueba de normalidad omnibus de D'Agostino-Pearson y una prueba de normalidad de Shapiro-Wilk y se ensayaron mediante ANOVA unidireccional de Kruskal-Wallis (no paramétrico) seguido de una prueba de comparación múltiple de Dunn *a posteriori* frente al grupo de vehículo de mdx. Los resultados de la prueba estadística se muestran a continuación: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$.

Resultados: Los ratones mdx distróficos fueron superados sistemáticamente por los ratones C57BL10 en las tres carreras de resistencia. Los ratones mdx tratados con el Compuesto de referencia 2d demostraron consistentemente una mayor distancia que los ratones del grupo tratado con el vehículo de mdx tanto en términos de distancia total por carrera como al evaluar el rendimiento promedio de las tres carreras (figura 3).

Ejemplo 5

Reducción del fenotipo muscular distrófico en el modelo de ratón de distrofia muscular de Duchenne

Fundamento: De manera similar a la patología muscular en la distrofia muscular de Duchenne, los ratones mdx tienen patologías distróficas en el músculo esquelético que son evidentes poco después del nacimiento. Los aspectos clave de este fenotipo evidentes por la patología son la pérdida de miofibras a través de apoptosis/necrosis, evidencia de regeneración de fibras musculares, infiltración de células inmunes y aumento de la fibrosis muscular. En esta demostración, se administró por vía oral el Compuesto de referencia 2d a ratones mdx y se evaluó la patología muscular.

Animales y dosificación: Los animales y la dosificación fueron como se ha descrito previamente. Véase el Ejemplo 4.

Evaluación histológica-patológica: Se extrajeron los músculos cuádriceps, gastrocnemio y tibial anterior en la necropsia y se fijaron por inmersión en formalina tamponada neutra al 10 % y se incluyeron en parafina. Los tejidos se seccionaron a 5 μ m de cada bloque y los portaobjetos fueron evaluados por un patólogo veterinario certificado. La evaluación histopatológica incluyó una evaluación cualitativa y semicuantitativa de necrosis de miofibras, inflamación, regeneración de miofibras y fibrosis intersticial, como se describe en las Tablas 1, 2 y 3, respectivamente.

Tabla 1: Criterios de puntuación para la necrosis/regeneración activa de miofibras

Puntuación	Descripción
0	Ninguna
0,5	Escasa: cúmulos individuales dispersos o muy pequeños de necrosis/regeneración de miofibras, afectan a <3 % de la sección
1	Mínima: cúmulos individuales dispersos o pequeños de necrosis/regeneración de miofibras, afectan al 3-10 % de la sección
2	Leve: cúmulos multifocales más visibles de necrosis/regeneración de miofibras, afectan al 11-30 % de la sección
3	Moderada: focos más grandes y coalescentes de necrosis/regeneración de miofibras, afectan al 31-50 % de la sección
4	Acentuada: focos extensos de necrosis/regeneración de miofibras, afectan al 51-70 % de la sección
5	Grave: necrosis/regeneración difusa de miofibras, afecta a >70 % de la sección

Tabla 2: Criterios de puntuación para la inflamación

Puntuación	Descripción
0	Ninguna
0,5	Escasa: infiltrados inflamatorios dispersos, afectan a <3 % de la sección
1	Mínima: infiltrados inflamatorios dispersos, afectan al 3-10 % de la sección
2	Leve: cúmulos multifocales más visibles de infiltrados inflamatorios, afectan al 11-30 % de la sección
3	Moderada: focos más grandes y coalescentes de infiltrados inflamatorios, afectan al 31-50 % de la sección
4	Acentuada: infiltración de células inflamatorias extensa, afecta al 51-70 % de la sección
5	Grave: infiltración de células inflamatorias difusa, afecta a >70 % de la sección

Tabla 3: Criterios de puntuación para la fibrosis intersticial

Puntuación	Descripción
0	Ninguna
0,5	Escasa: fibrosis intersticial dispersa, afecta a <3 % de la sección
1	Mínima: fibrosis intersticial dispersa, afecta al 3-10 % de la sección
2	Leve: áreas más visibles y multifocales de fibrosis intersticial, afectan al 11-30 % de la sección
3	Moderada: focos más grandes y coalescentes de fibrosis intersticial, afectan al 31-50 % de la sección
4	Acentuada: fibrosis intersticial extensa, afecta al 51-70 % de la sección
5	Grave: fibrosis intersticial difusa, afecta a >70 % de la sección

- 5 *Evaluación inmunofluorescente de la necrosis muscular:* Los portaobjetos de parafina precortados se desparafinaron y se incubaron con aglutinina de germen de trigo conjugada con AlexaFluor 488, seguido de una incubación con IgM anti ratón conjugada con Alexa 568 (abcam, producto n.º ab175702). Los portaobjetos se lavaron y se montaron con cubreobjetos usando ProLong Diamond Antifade Mountant con DAPI. La obtención de imágenes se realizó en un microscopio fluorescente Nikon usando un objetivo de 40 aumentos y las imágenes compuestas se unieron usando el software NIS Elements, V4.4 (Nikon, Tokio, Japón). El análisis se completó usando Image J 1.50b, Java 1.8.0_60 (64 bit).

- 15 *Fibrosis del diafragma:* Las muestras del diafragma se extrajeron con cuidado y se cortó el tendón central para garantizar que la señal de hidroxiprolina se derivara del músculo y no del tendón rico en colágeno. El ensayo de hidroxiprolina se realizó de acuerdo con las instrucciones del fabricante (kit de ensayo de hidroxiprolina de Sigma-Aldrich). Los valores finales se calcularon de la siguiente manera:

$$\frac{\text{ug de hidroxiprolina}}{\text{mg de peso de músculo húmedo}} = \frac{\left(\text{ug de HPL determinada por curva estándar} \times \frac{\text{ul de ácido muscular disuelto en}}{\text{ul de sobrenadante ensayado}} \right)}{\text{mg de músculo diseccionado}}$$

- 20 *Análisis estadístico:* El peso del diafragma, las puntuaciones histológicas y los datos de inmunofluorescencia se ensayaron usando una prueba paramétrica si la normalidad se confirmó mediante la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk (prueba de la t para datos independientes para 2 grupos o ANOVA unidireccional seguida de una prueba de comparación múltiple de Dunn *a posteriori* frente al grupo de vehículo de mdx para 3 grupos) y una prueba de Mann-Whitney (2 grupos) o ANOVA unidireccional de Kruskal-Wallis (no paramétrica) seguida de una prueba de comparación múltiple de Dunn *post hoc* frente al grupo de vehículo de mdx (3 grupos) si los datos no se distribuyeron normalmente. Los resultados de la prueba estadística se muestran a continuación: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, **** p<0,0001.

- 30 *Resultados:* El daño muscular total se midió a través de un examen histológico cualitativo y cuantitativamente mediante marcaje inmunofluorescente. Se observó una disminución de la necrosis en el músculo cuádriceps de ratones mdx tratados con el Compuesto 2d (figura 4).

- 35 Se marcaron con fluorescencia secciones del músculo cuádriceps para detectar la acumulación de anticuerpos IgM dentro de las miofibras dañadas, una indicación de pérdida de integridad de las miofibras y necrosis activa. Se tomaron imágenes de cada sección muscular en su totalidad y se midió el número y el tamaño de las regiones necróticas. La obtención de imágenes se realizó en un microscopio fluorescente Nikon usando un objetivo de 40 aumentos y las imágenes compuestas se unieron usando el software NIS Elements, V4.4 (Nikon, Tokio, Japón). El análisis se

completó usando Image J 1.50b, Java 1.8.0_60 (64 bit). El tamaño promedio de las regiones necróticas se redujo significativamente (figura 5).

También se observó una disminución de la inflamación, una indicación de un daño muscular reducido, en el músculo de mdx tratado con el Compuesto de referencia 2d (figura 6).

Si bien la cantidad de daño muscular disminuye en los ratones mdx tratados con el Compuesto de Referencia 2d, la regeneración muscular beneficiosa aumenta con el Compuesto de referencia 2d (figura 7).

Los pacientes con DMD y el modelo mdx de DMD tienen una función respiratoria deteriorada debido, en parte, a la fibrosis del diafragma. Véase Huang, P., *et al.*, Impaired respiratory function in mdx and mdx/utrn(+/-) mice. Muscle Nerve, 2011. 43(2): pág. 263-7. La fibrosis, el reemplazo de músculo con matriz extracelular fibrótica, es un componente de la distrofia muscular que contribuye a la debilidad muscular general y a la regeneración muscular deficiente. Los ciclos repetidos de degeneración y regeneración muscular pueden contribuir al desarrollo de la fibrosis. El tratamiento con el Compuesto de referencia 2d redujo la necrosis del diafragma (figura 8), lo que sugiere que también se reduciría la fibrosis.

Se evaluaron los diafragmas para determinar la fibrosis midiendo la hidroxiprolina, un aminoácido exclusivo del colágeno, en el músculo digerido. Se confirmó que los ratones mdx tenían un aumento de fibrosis en comparación con los ratones de control no distróficos (figura 9).

La administración del Compuesto de referencia 2d redujo la fibrosis en los diafragmas de mdx (figura 10).

Ejemplo 6

La modulación de PPAR δ después de la reperusión por isquemia reduce la lesión renal

Animales, cirugía y dosificación: En estos experimentos se usaron ratas macho Sprague-Dawley de aproximadamente 280-300 g, con acceso a voluntad a alimento y agua estándar. Las ratas se anestesiaron con isoflurano y se colocaron ventralmente sobre una plataforma quirúrgica calentada a temperatura controlada. Se hizo una incisión en la piel en la superficie dorsal, exponiendo ambos riñones a través de incisiones costales. Se aplicaron clips vasculares en ambos pedículos renales y la oclusión duró 45 minutos. Después de 45 min, los clips se retiraron, los riñones se controlaron para determinar la reperusión exitosa y los sitios quirúrgicos se suturaron. El grupo simulado se sometió a procedimientos quirúrgicos similares, excepto que no se aplicaron las pinzas de oclusión. Se realizaron cuatro estudios independientes, ensayando cada compuesto. Los compuestos se formularon como una suspensión diaria fresca en carboximetilcelulosa sódica al 0,25 %, Tween-80 al 0,25 % en agua purificada. Los compuestos se dosificaron por vía oral a razón de 30 mg/kg 4 horas después de que los animales despertaran de la cirugía y los animales de cirugía simulada y de control IRI recibieron una dosis similar con vehículo.

Extracción de sangre y medición de creatinina plasmática: Veinticuatro (24) horas después de la reperusión, la sangre se extrajo en tubos K2 EDTA mediante sangrado retroorbital de todos los grupos bajo anestesia leve con isoflurano. El plasma se separó mediante centrifugación a 3000 rpm durante 10 minutos a 4 °C. La creatinina plasmática se analizó usando un analizador de bioquímica clínica completamente automatizado (Siemens Dimension® Xpand® Plus Integrated Chemistry System)

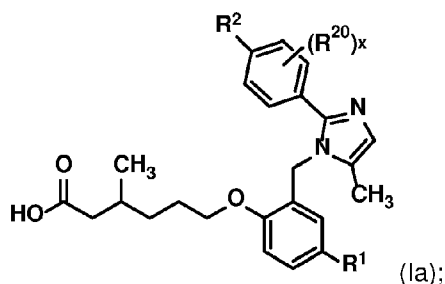
Análisis de datos y análisis estadístico:

Se usó el software GraphPad Prism, versión 6.05 para la realización de gráficos y pruebas estadísticas. Se ensayó la distribución normal de la creatinina en todos los grupos mediante una prueba de normalidad ómnibus de D'Agostino-Pearson y una prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. Los datos distribuidos normalmente se sometieron a una prueba de la t bilateral de datos independientes. Los datos no distribuidos normalmente se sometieron a una prueba de Mann-Whitney (no paramétrica). La significación estadística se determina mediante $p < 0,05$ del vehículo IRI en comparación con los grupos tratados con compuesto.

Resultados: Los agonistas de PPAR δ , dosificados 4 horas después de la isquemia, reducen la lesión renal. El Compuesto 2a (figura 11A), el Compuesto de referencia 2d (figura 11B) y el Compuesto de referencia 2n (figura 11C) reducen la creatinina plasmática cuando se administran por vía oral. El gráfico muestra que los niveles de creatinina plasmática en mg/dl en ratas 24 horas después de la lesión renal reducen la creatinina plasmática cuando se administran por vía oral. Las barras de izquierda a derecha representan los niveles de creatinina plasmática en ratas con cirugía simulada a las que se dosificaron 30 mpk de vehículo; ratas con lesión renal aguda a las que se dosificaron 30 mpk de vehículo; y ratas con lesión renal aguda a las que se dosificaron 30 mpk del Compuesto 2a (figura 11A), el Compuesto de referencia 2d (figura 11B) y el Compuesto de referencia 2n (figura 11C).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (Ia):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

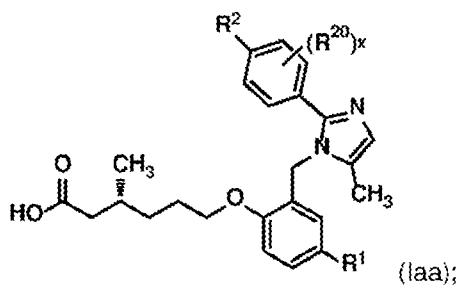
R¹ es hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁-C₄, -haloalquilo C₁-C₄, -CN, -alcoxi C₁-C₄, -haloalcoxi C₁-C₄ o -cicloalquilo C₃-C₆;

R² es -haloalcoxi C₁-C₄;

x es un número entero que tiene un valor de 1 o 2;

cada R²⁰ es independientemente hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁-C₄, -CN o -alcoxi C₁-C₄.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura de Fórmula (Iaa):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es hidrógeno o halógeno.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R²⁰ es independientemente hidrógeno o halógeno.

5. El compuesto de la reivindicación 3 o 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² es -OCF₃ u -OCHF₂.

6. El compuesto de la reivindicación 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² es -OCF₃.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 3-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es hidrógeno o flúor.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 4-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R²⁰ es hidrógeno o flúor.

9. El compuesto de la reivindicación 1 que es ácido (*R*)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1 *H*-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una composición farmacéutica que comprende un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, y el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 10, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con PPARδ, en donde la enfermedad o afección relacionada con PPARδ es un trastorno de la estructura muscular, un trastorno de activación neuronal, un trastorno de fatiga muscular, un trastorno de la masa muscular, una

enfermedad mitocondrial, una enfermedad de beta-oxidación, una enfermedad metabólica, un cáncer, una vasculopatía, una vasculopatía ocular, una enfermedad muscular de los ojos o una nefropatía.

- 5 12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento de la adrenoleucodistrofia.

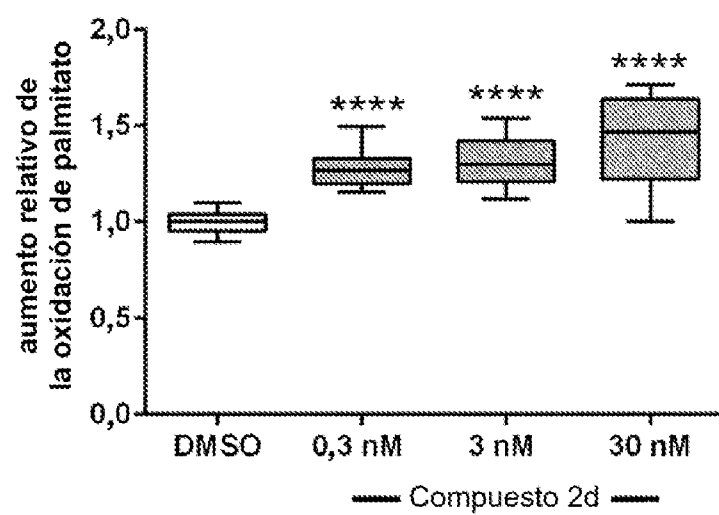
FIG. 1

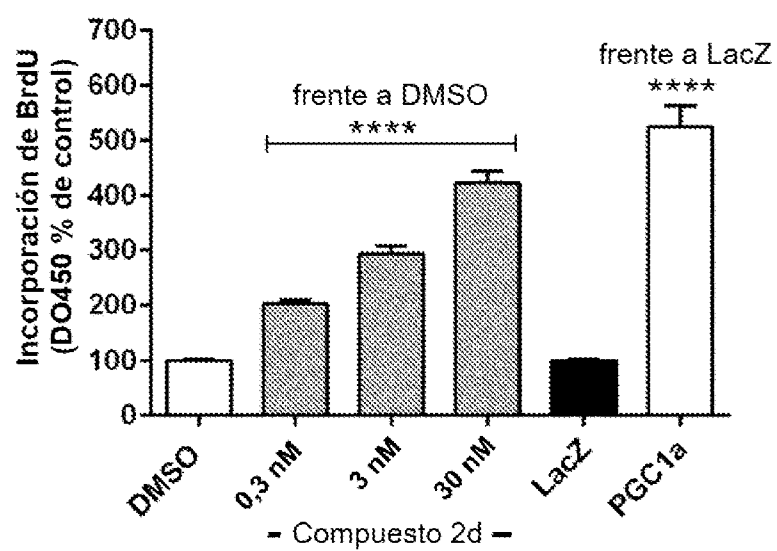
FIG. 2

FIG. 3

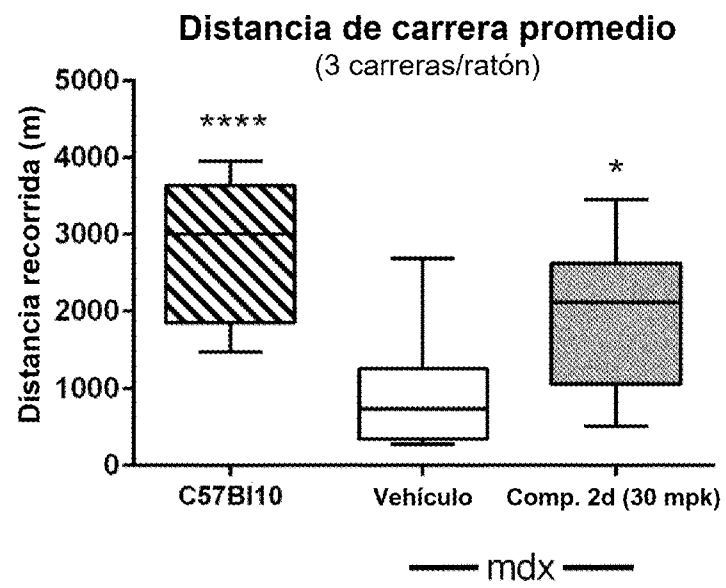


FIG. 4

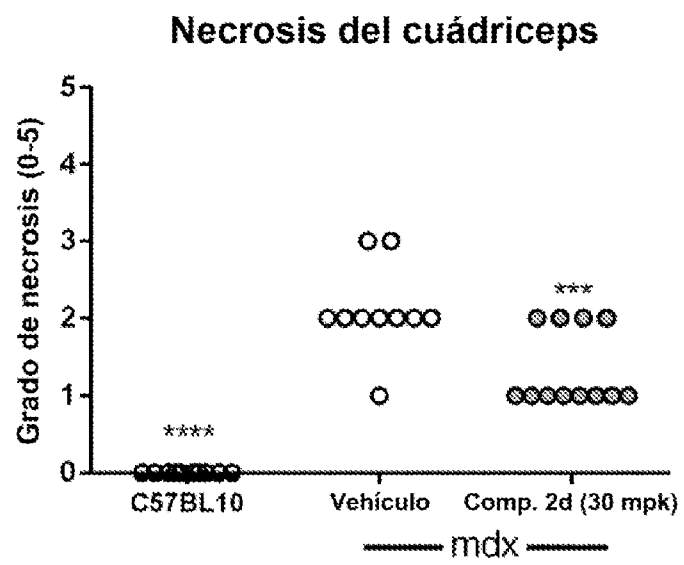


FIG. 5

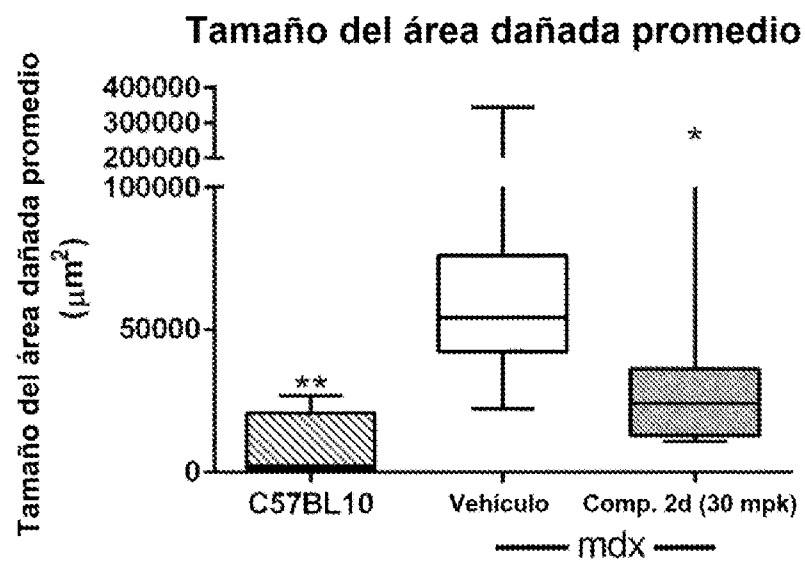


FIG. 6

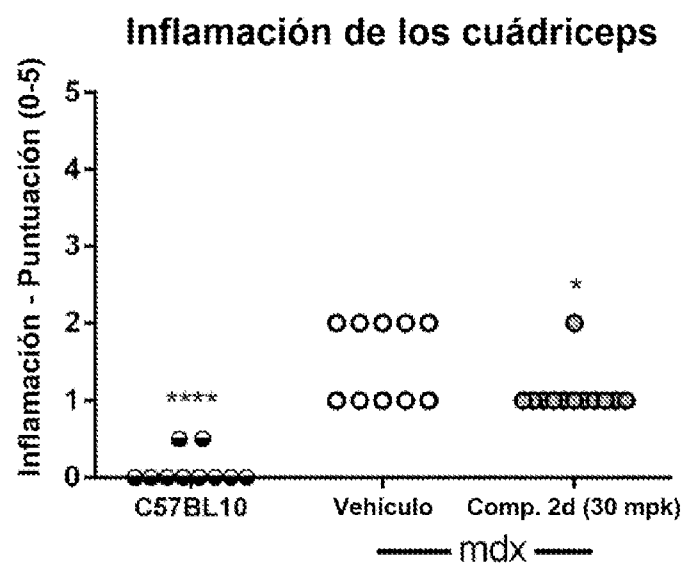


FIG. 7

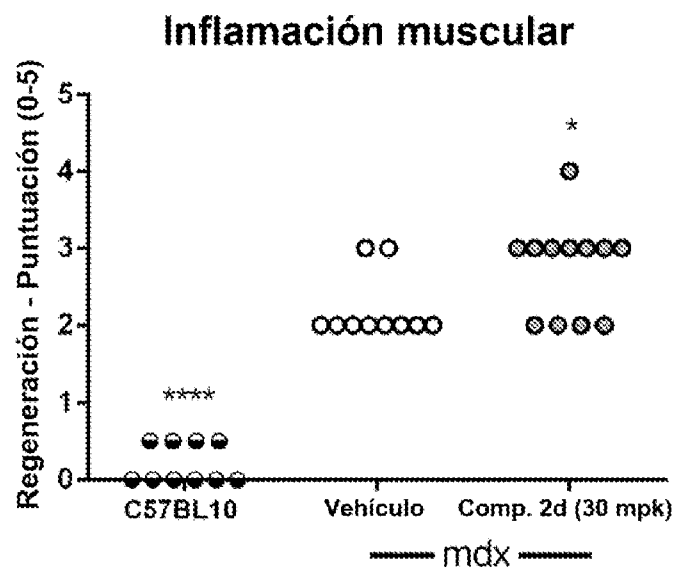


FIG. 8

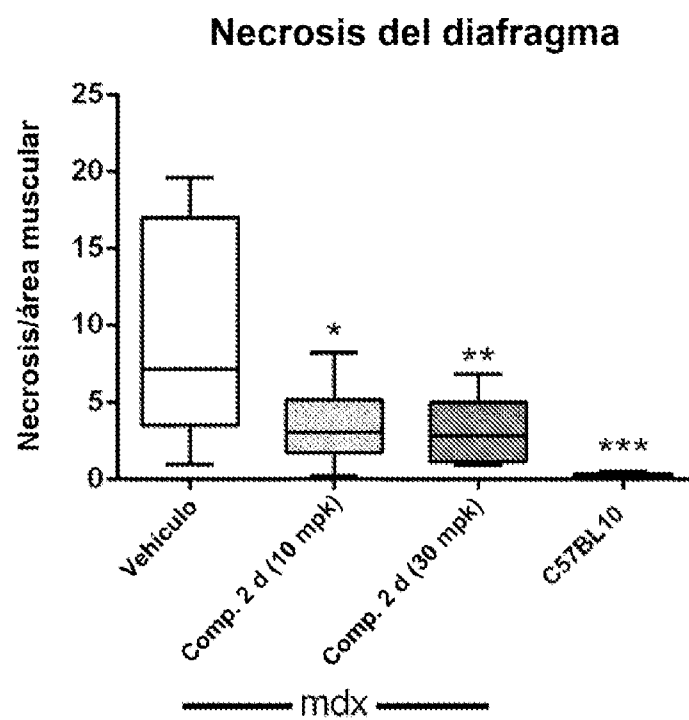


FIG. 9

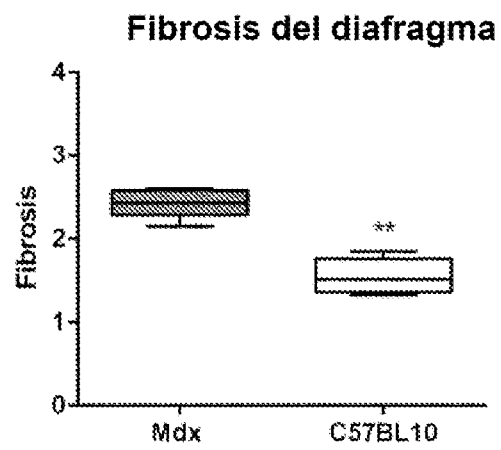


FIG. 10

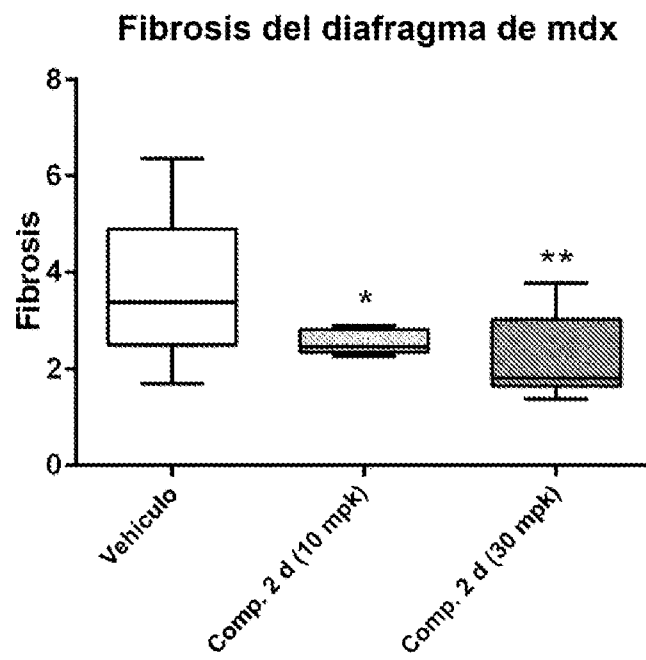


FIG. 11

