

(19)

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación:

2 315 912

(51) Int. Cl.:

C07C 69/92 (2006.01) **C07D 263/32** (2006.01)
C07C 43/23 (2006.01) **C07C 69/734** (2006.01)
C07C 59/68 (2006.01) **C07C 65/24** (2006.01)
C07D 261/20 (2006.01) **C07D 275/04** (2006.01)
A61K 31/085 (2006.01) **A61K 31/192** (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01) **A61K 31/235** (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01) **A61K 31/423** (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

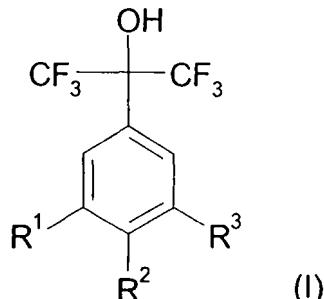
(96) Número de solicitud europea: **05786065 .2**(96) Fecha de presentación : **22.09.2005**(97) Número de publicación de la solicitud: **1802566**(97) Fecha de publicación de la solicitud: **04.07.2007**(54) Título: **Derivados de éter sustituido por hexafluorisopropanol.**(30) Prioridad: **01.10.2004 EP 04104818**(73) Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2009(72) Inventor/es: **Dehmlow, Henrietta;**
Kuhn, Bernd;
Panday, Narendra;
Ratni, Hasane y
Wright, Matthew, Blake(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2009(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de éter sustituido por hexafluorisopropanol.

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados éter sustituido por hexafluorisopropanol de la fórmula (I)



20

en la que

25 R^1 es hidrógeno, alquilo inferior o halógeno;

uno de R^2 y R^3 es hidrógeno, alquilo inferior o halógeno; y

el otro de R^2 y R^3 es $-O-CHR^4-(CH_2)_m-(CHR^5)_n-R^6$;

30 R^4 es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, heteroarilo o heteroaril-alquilo inferior;

R^5 es hidrógeno o arilo;

35 R^6 es fenilo o aril-alquilo inferior, dicho fenilo o aril-alquilo inferior está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por amino, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, $R^8-O-C(O)-$, $R^9R^{10}NC(O)-$, $R^{11}-O-C(O)-alquilo$ inferior, $R^{12}R^{13}NC(O)-alquilo$ inferior, alcoxi inferior y aril-alcoxi inferior; o

40 R^6 es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 eslabones, que está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, halógeno y arilo, dicho arilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por amino, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, $R^8-O-C(O)-$, $R^9R^{10}NC(O)-$, $R^{11}-O-C(O)-alquilo$ inferior, $R^{12}R^{13}NC(O)-alquilo$ inferior, alcoxi inferior y aril-alcoxi inferior; o

45 R^6 es heteroarilo bicíclico de 9 eslabones que está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, halógeno y arilo, dicho arilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por amino, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, $R^8-O-C(O)-$, $R^9R^{10}NC(O)-$, $R^{11}-O-C(O)-alquilo$ inferior, $R^{12}R^{13}NC(O)-alquilo$ inferior, alcoxi inferior y aril-alcoxi inferior; o

50 R^6 es heteroaril-alquilo inferior que está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, halógeno y arilo, dicho arilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por amino, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, $R^8-O-C(O)-$, $R^9R^{10}NC(O)-$, $R^{11}-O-C(O)-alquilo$ inferior, $R^{12}R^{13}NC(O)-alquilo$ inferior, alcoxi inferior y aril-alcoxi inferior; o

R^6 es $-O-R^7$ o alquilo inferior-OR⁷;

60 R^7 es arilo que está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por amino, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, $R^8-O-C(O)-$, $R^9R^{10}NC(O)-$, $R^{11}-O-C(O)-alquilo$ inferior, $R^{12}R^{13}NC(O)-alquilo$ inferior, alcoxi inferior y aril-alcoxi inferior; o

65 R^7 es heteroarilo que está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, halógeno, amino, hidroxi-alquilo inferior, $R^8-O-C(O)-$, $R^9R^{10}NC(O)-$, $R^{11}-O-C(O)-alquilo$ inferior, $R^{12}R^{13}NC(O)-alquilo$ inferior, alcoxi inferior, aril-alcoxi inferior y arilo, dicho arilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior y halógeno;

ES 2 315 912 T3

R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo inferior;

m es un número de 0 a 3;

5 n es el número 0 ó 1;

y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, con lo que el término “alquilo inferior” denota un radical alquilo con uno a siete átomos de carbono.

10 La invención se refiere además a un proceso para la obtención de compuestos, preparaciones farmacéuticas que contienen tales compuestos, así como al uso de estos compuestos para la fabricación de preparaciones farmacéuticas.

15 Los receptores X del hígado (LXR) forman parte del gran grupo de receptores hormonales nucleares. Los LXR se activan con oxiesteroles endógenos y regulan la transcripción de genes que controlan múltiples mecanismos metabólicos. Se han descrito dos subtipos, el LXRAalfa y el LXRBeta (Willy y col., Genes Dev. 1995, 9, 1033-45; Song y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, 91, 10809-13). El LXRBeta se expresa de modo omnipresente, mientras que el LXRAalfa se expresa de forma predominante en tejidos que metabolizan el colesterol, por ejemplo el hígado, tejidos adiposo, intestinos y macrófagos. Los LXR modulan una gran variedad de respuestas fisiológicas incluida la regulación de la absorción del colesterol, eliminación del colesterol (síntesis de ácidos biliares) y transporte del colesterol desde los tejidos periféricos a través de las lipoproteínas del plasma hasta el hígado. Los LXR intervienen además en el metabolismo de la glucosa, metabolismo del colesterol en el cerebro, la diferenciación celular y la inflamación.

20 Actualmente, aproximadamente la mitad de los pacientes con enfermedad arterial coronaria tienen concentraciones bajas de colesterol lipoproteína de alta densidad (HDL-C) en el plasma. La función ateroprotectora de la HDL se descubrió por primera vez hace casi 25 años y estimuló la exploración de los factores genéticos y ambientales que influyen en los niveles de HDL-C (Miller N.E., Lipids 1978, 13, 914-9). La función protectora de la HDL deriva de su rol en un proceso denominado transporte inverso de colesterol. La HDL interviene en la eliminación del colesterol de las células de los tejidos periféricos, incluidas las células espuma de macrófagos de las lesiones ateroscleróticas de la pared arterial. La HDL entrega su colesterol al hígado y a los órganos que metabolizan esteroles para convertirlo en bilis y eliminarse en las heces. Los estudios realizados han puesto de manifiesto que los niveles de HDL-C permiten predecir el riesgo de enfermedad arterial coronaria con independencia de los niveles del colesterol lipoproteína de baja densidad (LDL-C) (Gordon y col., Am. J. Med. 1977, 62, 707-14).

25 35 En la actualidad, el predominio estimado, ajustado a la edad, entre los americanos de 20 años de edad y mayores que tienen un valor de HDL-C inferior a 35 mg/dl es del 16% (hombres) y 5,7% (mujeres). Una disminución sustancial del HDL-C se logra actualmente por tratamiento con niacina en diversas formulaciones. Sin embargo, los efectos secundarios sustancialmente desfavorables limitan el potencial terapéutico de esta estrategia.

40 45 50 55 Se ha observado que hasta un 90% de los 14 millones de pacientes a los que se ha diagnosticado una diabetes de tipo 2 en Estados Unidos tienen sobrepeso o son obesos y una proporción elevada de pacientes diabéticos de tipo 2 tienen concentraciones de lipoproteínas fuera de lo normal. Los estudios realizados han puesto de manifiesto el predominio del colesterol total > 240 mg/dl es del 37% en varones diabéticos y del 44% en mujeres. Los índices de LDL-C > 160 mg/dl son del 31% y del 44% y los índices de HDL-C < 35 mg/dl son del 28% y del 11% en varones y mujeres diabéticos, respectivamente. La diabetes es una enfermedad en la que la capacidad del paciente por controlar los niveles de glucosa en la sangre está mermada debido al desequilibrio parcial de la respuesta a la acción de la insulina. La diabetes de tipo II (T2D) se llama también diabetes mellitus no dependiente de la insulina (NIDDM) y se ha constatado que afecta a un 80-90% de los pacientes diabéticos de los países desarrollados. En la T2D, los islotes de Langerhans del páncreas continúan produciendo insulina. Sin embargo, los órganos diana de la acción de la insulina, principalmente los músculos, el hígado y el tejido adiposo, presentan una resistencia profunda a la estimulación de la insulina. El cuerpo continúa compensando con la producción de niveles fisiológicamente desmesurados de insulina, que termina por disminuir en las últimas etapas de la enfermedad, debido al agotamiento y fallo de la capacidad de producción pancreática de la insulina. Por consiguiente, la T2D es un síndrome metabólico-cardiovascular asociado con una co-morbilidad múltiple, incluida la resistencia a la insulina, la dislipidemia, la hipertensión, la disfunción endotelial y la atherosclerosis inflamatoria.

60 65 La primera línea de tratamiento de la dislipidemia y de la diabetes incluye actualmente por lo general una dieta baja en grasas y baja en glucosa, el ejercicio y la pérdida de peso. Sin embargo, los logros conseguidos pueden resultar moderados y a medida que progresá la enfermedad puede ser necesario el tratamiento de las diversas deficiencias metabólicas con agentes moduladores de lípidos, por ejemplo estatinas y fibratos para la dislipidemia y fármacos hipoglucémicos, p.ej. sulfonilureas, metformina o sensibilizadores de insulina del grupo de las tiazolidinadionas (TZD) de los agonistas PPAR γ , para la resistencia a la insulina. Los estudios recientes ponen de manifiesto que los moduladores de los LXR se convertirían en compuestos de amplio potencial terapéutico y como tales, los moduladores de LXR mejoraría el perfil de lípidos en plasma y aumentarían los niveles de HDL-C (Lund y col., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2003, 23, 1169-77). Se sabe además que los LXR controlan el flujo saliente de colesterol de las células espuma de macrófago de la lesión aterosclerótica y se ha constatado que los agonistas de LXR son ateroprotectores (Joseph y Tontonoz, Curr. Opin. Pharmacol. 2003, 3, 192-7). Por lo tanto, los moduladores de LXR serían tratamientos eficaces de la enfermedad aterosclerótica que subyace a la morbilidad cardiovascular y a la mortalidad por apoplejía

ES 2 315 912 T3

y enfermedades cardíacas. Las observaciones recientes sugieren además que existe un efecto independiente, mediado por los LXR, en la sensibilización a la insulina además de su rol de ateroprotección (Cao y col., J. Biol. Chem. 2003, 278, 1131-6). De este modo, los moduladores LXR pueden desplegar una eficacia terapéutica superior en el aumento del HDL y en la ateroprotección, con efectos adicionales en la diabetes, si se comparan con las terapias convencionales.

Se ha encontrado que los nuevos compuestos de la presente invención se fijan sobre y activan selectivamente el LXR-alfa y el LXR-beta o coactivan el LXR-alfa y el LXR-beta. Por consiguiente se reduce la absorción de colesterol, se aumenta el colesterol HDL y se reduce la aterosclerosis inflamatoria. Dado que las múltiples facetas de la dislipidemia combinada y la homeostasis del colesterol se regulan con los moduladores de LXR, los nuevos compuestos de la presente invención tienen un amplio potencial terapéutico, si se comparan con los compuestos ya conocidos de la técnica. Pueden utilizarse por tanto en el tratamiento y la profilaxis de enfermedades moduladas por agonistas de LXR-alfa y/o LXR-beta. Tales enfermedades incluyen los niveles altos de lípidos y de colesterol, en particular un nivel bajo de colesterol HDL, un nivel alto de colesterol LDL, las enfermedades ateroscleróticas, la diabetes, en particular la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, el síndrome metabólico, la dislipidemia, la enfermedad de Alzheimer, la sepsis y las enfermedades inflamatorias, por ejemplo la colitis, la pancreatitis, la colestasis/fibrosis del hígado, la psoriasis y otras enfermedades inflamatorias de la piel y enfermedades que tienen un componente inflamatorio, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer o la función cognitiva desequilibrada/improbable. Además, los nuevos compuestos de la presente invención pueden utilizarse para el tratamiento y profilaxis de las formas de degeneración macular relacionadas con la edad o hereditarias (p.ej. la enfermedad de Stargardt).

Otros compuestos que se fijan sobre o activan el LXR-alfa y el LXR-beta ya se han sugerido con anterioridad (p.ej. WO 03/099769). Sin embargo, sigue habiendo demanda de nuevos compuestos que tengan propiedades mejoradas. La presente invención proporciona los nuevos compuestos de la fórmula (I) que se fijan sobre el LXR-alfa y/o el LXR-beta. Los compuestos de la presente invención presentan de modo inesperado propiedades farmacológicas mejoradas si se comparan con los compuestos ya conocidos de la técnica, en lo tocante p.ej. a la estabilidad metabólica, la biodisponibilidad y la actividad.

A menos que se indique lo contrario, se establecen las definiciones siguientes para ilustrar y definir los significados y el alcance de los diferentes términos empleados para describir la invención.

En esta descripción, el término “inferior” se utiliza para significar un grupo que contiene de uno a siete átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro.

El término “halógeno” significa flúor, cloro, bromo o yodo, siendo preferidos el flúor, cloro y bromo.

El término “alquilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto hidrocarburo alifático saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada, de uno a veinte átomos de carbono, con preferencia de uno a diecisésis átomos de carbono, con preferencia especial de uno a diez átomos de carbono. Los grupos alquilo inferior descritos a continuación son también grupos alquilo preferidos.

El término “alquilo inferior”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto alquilo monovalente, de cadena lineal o ramificada, de uno a siete átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro átomos de carbono. Este término se ejemplifica también mediante las posibilidades siguientes: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo inferior pueden estar opcionalmente sustituidos, p.ej. por hidroxi. Dichos grupos alquilo inferior se denominan también “hidroxi-alquilo inferior”. Otros sustituyentes opcionales son p.ej. los halógenos. Son preferidos los grupos alquilo sin sustituir.

El término “fluor-alquilo inferior” significa grupos alquilo inferior que están sustituidos una o varias veces por flúor. Son ejemplos de grupos fluor-alquilo inferior p.ej. CFH₂, CF₂H, CF₃, CF₃CH₂, CF₃(CH₂)₂, (CF₃)₂CH y CF₂H-CF₂.

El término “amino”, solo o en combinación, significa un grupo amino primario, secundario o terciario, unido a través del átomo de nitrógeno, el grupo amino secundario lleva un sustituyente alquilo o cicloalquilo y el grupo amino terciario lleva dos sustituyentes similares o diferentes de tipo alquilo o cicloalquilo o los dos sustituyentes del nitrógeno forman, juntos, un anillo, por ejemplo, -NH₂, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metil-etilamino, pirrolidin-1-ilo o piperidino, etc., con preferencia amino primario, dimetilamino y dietilamino y en particular dimetilamino.

El término “cicloalquilo” significa un resto carbocíclico monovalente de 3 a 10 átomos de carbono, con preferencia de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término “alcoxi” significa el grupo R'-O-, en el que R' es un alquilo. El término “alcoxi inferior” significa el grupo R'-O-, en el que R' es un alquilo inferior.

El término “fluor-alcoxi inferior” significa el grupo R''-O-, en el que R'' es fluor-alquilo inferior. Son ejemplos de fluor-alcoxi inferior p.ej. CFH₂-O, CF₂H-O, CF₃-O, CF₃CH₂-O, CF₃(CH₂)₂-O, (CF₃)₂CH-O y CF₂H-CF₂-O.

ES 2 315 912 T3

El término “alquíleno” significa un grupo hidrocarburo alifático saturado divalente, de cadena lineal o ramificada, de 1 a 20 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 16 átomos de carbono, con preferencia especial hasta de 10 átomos de carbono. Los grupos alquíleno inferior descritos a continuación son además grupos alquíleno preferidos. El término “alquíleno inferior” significa un grupo hidrocarburo alifático saturado divalente, de cadena lineal o ramificada, de 1 a

- 5 7 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 6 o de 3 a 6. Son preferidos los grupos alquíleno de cadena lineal y los grupos alquíleno inferior.

El término “arilo” significa un grupo fenilo o naftilo, con preferencia un grupo fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido de 1 a 5 veces, con preferencia de 1 a 3 por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el 10 grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, hidroxi, CN, CF₃, amino, aminocarbonilo, carboxi, NO₂, dioxo-alquíleno inferior (que forma p.ej. un grupo benzodioxilo), alquilo inferior-sufonilo, aminosulfonilo, alquilo inferior-carbonilo, alquilo inferior-carboniloxi, alquilo inferior-carbonil-NH, alcoxi inferior-carbonilo, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, cicloalquilo, feniloxi y metil-oxadiazolilo. Los sustituyentes preferidos son halógeno, 15 alquilo inferior, fluor-alquilo inferior y CN. Además, los grupos arilo pueden estar sustituidos del modo descrito en la descripción que sigue.

El término “heteroarilo” significa un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 eslabones o un anillo bicíclico de 9 ó 10 eslabones que puede contener 1, 2 ó 3 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, por ejemplo el furilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, 20 pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, indazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxazolilo y benzoisoxazolilo. Los grupos heteroarilo preferidos son el piridinilo, el pirimidinilo, el isoxazolilo, el oxazolilo y el triazolilo. Un grupo arilo puede tener un patrón de sustitución descrito anteriormente con ocasión del término “arilo”. Un heteroarilo puede estar sustituido además del modo descrito en la descripción que sigue.

25 El término “heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 eslabones” significa un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 eslabones, ya descrito anteriormente con ocasión del término “heteroarilo”, que puede estar sustituido del modo indicado anteriormente o del modo indicado en la descripción que sigue. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 eslabones son furilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo y 1,2,3-tiadiazolilo. Son preferidos el oxazolilo, isoxazolilo y triazolilo. Un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 eslabones puede tener un patrón de sustitución p.ej. del modo descrito anteriormente con ocasión del término “arilo”. Un heteroarilo puede estar sustituido además con preferencia del modo descrito en la descripción que sigue.

35 El término “heteroarilo bicíclico de 9 eslabones” significa un anillo bicíclico aromático de 9 eslabones que puede tener 1, 2 ó 3 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, del modo descrito con ocasión del término “heteroarilo”, que puede estar sustituido del modo indicado anteriormente o del modo indicado en la descripción que sigue. Los ejemplos de grupos heteroarilo bicíclico de 9 eslabones son el benzoimidazolilo, indolilo, indazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxazolilo y benzoisoxazolilo. Los grupos heteroarilo bicíclico de 9 eslabones preferidos son 40 el benzoisotiazolilo y el benzoisoxazolilo. Un grupo heteroarilo bicíclico de 9 eslabones puede tener un patrón de sustitución p.ej. como el descrito anteriormente con ocasión del término “arilo”. Un heteroarilo puede estar además sustituido con preferencia del modo descrito en la descripción que sigue.

45 El término “grupo saliente” significa un grupo que puede desplazarse por un nucleófilo (p.ej. una amina secundaria). Los grupos salientes típicos son p.ej.: Cl, Br, I, O-SO₂-alquilo inferior (en los que O-SO₂-CH₃ = OM_s), O-SO₂-fluorálquilo inferior (en los que O-SO₂-CF₃ = OTf), O-SO₂-arilo (en los que en los que O-SO₂-p-tolilo = OTs), O-(para-nitrofenilo).

50 El término “grupo protector” significa grupos que se utilizan para proteger grupos funcionales, en particular grupos hidroxi, de forma temporal. Los ejemplos de grupos protectores son el bencílio, el p-metoxibencílio, el t-butil-dimethylsílico y el t-butil-difenilsílico.

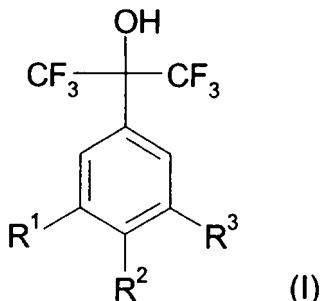
55 Los compuestos de la fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Son ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables las sales de compuestos de la fórmula (I) con ácidos inorgánicos fisiológicamente compatibles, tales como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido sulfuroso o el ácido fosfórico; o con ácidos orgánicos, como el ácido metanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido trifluoracético, el ácido cítrico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido tartárico, el ácido succínico o el ácido salicílico. El término “sales farmacéuticamente aceptables” significa este tipo de sales. Los compuestos de la fórmula (I) en los que está presente un grupo COOH pueden formar además sales con bases. Son ejemplos de tales 60 sales las sales alcalinas, alcalinotérreas y amónicas, p.ej. las sales Na, K, Ca y de trimetilamonio. El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere también a este tipo de sales. Son preferidas las sales obtenidas por adición de un ácido.

65 El término “ésteres farmacéuticamente aceptables” abarca los derivados de compuestos de la fórmula (I), en los que un grupo carboxi se ha convertido en un grupo éster. Son ejemplos de ésteres idóneos los ésteres de alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, mono- o di-(alquilo inferior)-amino-alquilo inferior, morfolino-alquilo inferior, pirrolidino-alquilo inferior, piperidino-alquilo inferior, piperazino-alquilo inferior, (alquilo inferior)-piperazino-alquilo inferior y aralquilo. Son ésteres preferidos los ésteres de metilo,

etilo, propilo, butilo y bencilo. Son especialmente preferidos los ésteres de metilo y etilo. El término “ésteres farmacéuticamente aceptables” abarca además los compuestos de la fórmula (I) en los que los grupos hidroxi se han convertido en los ésteres correspondientes con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo con ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico, que no son tóxicos para los organismos vivos.

La presente invención se refiere en detalle a compuestos de la fórmula (I)

10



15

20

en la que

25 R¹ es hidrógeno, alquilo inferior o halógeno;

uno de R² y R³ es hidrógeno, alquilo inferior o halógeno; y

30 el otro de R² y R³ es -O-CHR⁴-(CH₂)_m-(CHR⁵)_n-R⁶;

R⁴ es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, heteroarilo o heteroaril-alquilo inferior;

R⁵ es hidrógeno o arilo;

35 R⁶ es fenilo o aril-alquilo inferior, dicho fenilo o aril-alquilo inferior está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por amino, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰NC(O)-, R¹¹-O-C(O)-alquilo inferior, R¹²R¹³NC(O)-alquilo inferior, alcoxi inferior y aril-alcoxi inferior; o

40 R⁶ es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 eslabones, que está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, halógeno y arilo, dicho arilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por amino, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰NC(O)-, R¹¹-O-C(O)-alquilo inferior, R¹²R¹³NC(O)-alquilo inferior, alcoxi inferior y aril-alcoxi inferior; o

45

R⁶ es heteroarilo bicíclico de 9 eslabones que está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, halógeno y arilo, dicho arilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por amino, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰NC(O)-, R¹¹-O-C(O)-alquilo inferior, R¹²R¹³NC(O)-alquilo inferior, alcoxi inferior y aril-alcoxi inferior; o

50

55 R⁶ es heteroaril-alquilo inferior que está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, halógeno y arilo, dicho arilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por amino, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰NC(O)-, R¹¹-O-C(O)-alquilo inferior, R¹²R¹³NC(O)-alquilo inferior, alcoxi inferior y aril-alcoxi inferior; o

R⁶ es -O-R⁷ o alquilo inferior-OR⁷;

60 R⁷ es arilo que está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por amino, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰NC(O)-, R¹¹-O-C(O)-alquilo inferior, R¹²R¹³NC(O)-alquilo inferior, alcoxi inferior y aril-alcoxi inferior; o

65

R⁷ es heteroarilo que está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, halógeno, amino, hidroxi-alquilo inferior, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰NC(O)-, R¹¹-O-C(O)-alquilo inferior, R¹²R¹³NC(O)-alquilo inferior, alcoxi inferior, aril-alcoxi inferior y arilo, dicho arilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior y halógeno;

ES 2 315 912 T3

R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo inferior;

m es un número de 0 a 3;

5 n es el número 0 ó 1;

y las sales y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, con lo que el término “alquilo inferior” denota un radical alquilo con uno a siete átomos de carbono.

10 Los compuestos de la fórmula (I) son preferidos a título individual y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos son preferidas a título individual y los ésteres farmacéuticamente aceptable de los mismos son preferidos a título individual, siendo preferidos en especial los compuestos de la fórmula (I).

15 Los compuestos de la fórmula (I) pueden tener uno o varios átomos de C asimétricos y, por consiguiente, pueden existir en forma de mezcla enantiomérica, mezcla diastereoisomérica o en forma de compuestos ópticamente puros.

20 Los compuestos preferidos de la fórmula (I) descrita anteriormente son aquellos, en los que R¹ es hidrógeno, cloro o metilo. Hidrógeno, cloro y metilo constituyen a título individual las formas de ejecución preferidas.

25 Otros compuestos preferidos de la fórmula (I) descrita anteriormente, son aquellos en los que uno de R² y R³ es hidrógeno o alquilo inferior y el otro de R² y R³ es -O-CHR⁴-(CH₂)_m-(CHR⁵)_n-R⁶, en el que R⁴, R⁵, R⁶, m y n tienen los significados definidos anteriormente. Son más preferidos aquellos compuestos, en los que R² es -O-CHR⁴-(CH₂)_m-(CHR⁵)_n-R⁶ y R³ es hidrógeno, en el que R⁴, R⁵, R⁶, m y n tienen los significados definidos anteriormente.

30 Otra forma preferida de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) descrita anteriormente, en la que R⁴ es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aril-alquilo inferior, con mayor preferencia en la que R⁴ es hidrógeno, alquilo inferior o aril-alquilo inferior, con preferencia especial en la que R⁴ es hidrógeno, metilo o bencilo. Hidrógeno, metilo y bencilo constituyen a título individual las formas de ejecución preferidas.

35 Otros compuestos preferidos de la fórmula (I) descrita anteriormente, son aquellos en los que n es 1 y R⁵ es arilo, especialmente en los que n es 1 y R⁵ es fenilo.

40 Son también preferidos los compuestos, en los que R⁶ es fenilo, que está opcionalmente sustituido por R⁸-O-C(O)- o R⁶ es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 eslabones, que está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior y arilo, dicho arilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, R⁸-O-C(O)- y R⁹R¹⁰NC(O)-, en los que R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen los significados definidos anteriormente.

45 Son especialmente preferidos aquellos compuestos en los que R⁶ es fenilo o R⁶ es oxazolilo, dicho oxazolilo está sustituido por alquilo inferior y fenilo, dicho fenilo está sustituido por halógeno, fluor-alquilo inferior o hidroxi-alquilo inferior. Son especialmente preferidos aquellos compuestos en los que R⁶ es fenilo, 2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilo, 5-metil-2-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol-4-ilo o 2-(3-hidroximetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilo.

50 Otra forma preferida de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) descrita anteriormente, en la que R⁶ es -O-R⁷, en el que R⁷ es fenilo que está sustituido por 1 sustituyente seleccionado entre el grupo formado por hidroxi-alquilo inferior, R¹¹-O-C(O)-alquilo inferior y R¹²R¹³NC(O)-alquilo inferior o R⁷ es un heteroarilo seleccionado entre el grupo formado por benzo[d]isotiazolilo y benzo[d]isoxazolilo, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, fluor-alquilo inferior y fenilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por halógeno, en los que R¹¹, R¹² y R¹³ tienen los significados definidos anteriormente. R⁷ es con preferencia fenilo sustituido por alcoxi inferior-carbonilo o alcoxi inferior-carbonil-alquilo inferior. R⁷ es con preferencia especial 3-metoxicarbonilmetyl-fenilo, 4-metoxicarbonilmetyl-fenilo o 4-metoxicarbonil-fenilo.

55 Otra forma de ejecución preferida de la presente invención se refiere a compuestos definidos anteriormente, en los que m es un número de 0 a 2, en particular en los que m es 0 ó 1. Los compuestos, en los que m es 0 y en los que m es 1, constituyen a título individual forma preferida de ejecución de la presente invención. Otros compuestos preferidos son aquellos, en los que n es 0.

60 En una forma preferida de ejecución de la presente invención, m es un número de 0 a 2, con mayor preferencia m es 0 ó 1. Los compuestos de la fórmula (I) descrita anteriormente, en la que n es 0, constituyen también una forma preferida de ejecución de la presente invención.

65 En particular, son compuestos preferidos los compuestos de la fórmula (I) descritos en los ejemplos a título de compuestos individuales así como las sales farmacéuticamente aceptables y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

ES 2 315 912 T3

Los compuestos preferidos de la fórmula (I) son los seleccionados entre el grupo formado por:

- 2-(4-{3-[3-(4-bromo-fenil)-benzo[d]isotiazol-6-iloxi]-propoxi}-fenil)-1,1,1,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
5
3-(3-{3-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-propionato de etilo,
rac-(4-{1-fenil-2-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acetato de metilo,
ácido rac-(4-{1-fenil-2-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acético,
10
rac-4-{1-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-etoxi}-benzoato de metilo,
4-{2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-etoxi}-benzoato de metilo,
15
2-(4-benciloxi-3-cloro-fenil)-1,1,1,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
2-(4-benciloxi-3-metil-fenil)-1,1,1,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
2-(3-benciloxi-fenil)-1,1,1,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
20
2-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-1,1,1,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
2-(4-benciloxi-fenil)-1,1,1,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
(4-{3-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acetato de metilo,
25
4-{3-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-benzoato de metilo,
3-(4-{3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-propionato de metilo,
30
(4-{3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acetato de metilo,
4-{3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-benzoato de metilo,
(4-{3-[2,6-dimetil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acetato de metilo,
35
4-{3-[2,6-dimetil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-benzoato de metilo,
ácido 4-{3-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-benzoico,
ácido (4-{3-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acético,
40
ácido (4-{3-[2,6-dimetil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acético,
ácido 4-{3-[2,6-dimetil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-benzoico,
45
4-{2-[2,6-dimetil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-etoxi}-benzoato de metilo,
3-(4-{(S)-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-3-fenil-propoxi}-fenil)-propionato de
metilo,
50
50
(4-{(S)-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-3-fenil-propoxi}-fenil)-acetato de metilo,
4-{(S)-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-3-fenil-propoxi}-benzoato de metilo,
(4-{(S)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acetato de metilo,
4-{(S)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-benzoato de metilo,
ácido (4-{(S)-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-3-fenil-propoxi}-fenil)-acético,
60
ácido 4-{(S)-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-3-fenil-propoxi}-benzoico,
ácido (4-{(S)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acético,
ácido 4-{(S)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-benzoico,
65
rac-1,1,1,3,3-hexafluor-2-{4-[2-(4-hidroximetil-fenoxi)-1-fenil-etoxi]-fenil}-propan-2-ol,
1,1,1,3,3-hexafluor-2-(3-metil-4-fenetiloxi-fenil)-propan-2-ol,

ES 2 315 912 T3

rac-1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-[3-metil-4-(1-fenil-etoxi)-fenil]-propan-2-ol,
2-{4-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
5 2-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-[4-(5-metil-isoxazol-3-ilmetoxi)-fenil]-propan-2-ol,
10 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-[4-(5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propan-2-ol,
1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propan-2-ol,
15 3-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoximetil]-benzoato de metilo,
ácido 4-{(S)-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-3-fenil-propoxi}-benzoico,
ácido (4-{(S)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acético,
20 3-(4-{(R)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-propionato de metilo,
(4-{(R)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acetato de metilo,
4-{(R)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-benzoato de metilo,
ácido 3-(4-{(R)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-propiónico,
25 ácido (4-{(R)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acético,
ácido 4-{(R)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-benzoico,
2-{4-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
30 2-{3-cloro-4-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-(4-fenetiloxi-fenil)-propan-2-ol,
35 2-(3,5-dimetil-4-fenetiloxi-fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
2-(3-cloro-4-fenetiloxi-fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
rac-1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-[4-(1-fenil-etoxi)-fenil]-propan-2-ol,
40 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-[3-metil-4-(5-metil-2-m-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propan-2-ol,
2-{4-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
45 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-[3-metil-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propan-2-ol,
1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-{3-metil-4-[5-metil-2-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-propan-2-ol,
1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-{4-[2-(4-fluor-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-propan-2-ol,
50 2-{3-cloro-4-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
2-[3-cloro-4-(5-metil-2-m-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
2-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
55 2-[3-cloro-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
2-{3-cloro-4-[5-metil-2-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
2-{3-cloro-4-[2-(4-fluor-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
60 2-{3-cloro-4-[2-(4-fluor-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
2-{3-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-[3-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propan-2-ol,
65 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-{3-[5-metil-2-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-propan-2-ol,
2-{3-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,

ES 2 315 912 T3

1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-[3-(5-metil-2-m-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propan-2-ol,

3-{4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoximetil]-5-metil-oxazol-2-il}-benzoato de metilo,

5 2-{3-cloro-4-[2-(3-hidroximetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,

4-{5-metil-4-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoximetil]-oxazol-2-il}-benzoato de metilo,

10 ácido 4-{5-metil-4-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoximetil]-oxazol-2-il}-benzoico,

N,N-dimetil-4-{5-metil-4-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoximetil]-oxazol-2-il}-benzamida,

(3-{2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acetato de metilo,

15 (4-{2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acetato de metilo,

(3-{2-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acetato de metilo,

20 ácido (3-{2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acético,

ácido (4-{2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acético,

rac-(3-{1-fenil-2-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acetato de metilo,

25 ácido rac-(3-{1-fenil-2-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acético,

rac-N,N-dimetil-2-(3-{1-fenil-2-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acetamida,

2-(4-{2-[3-(4-bromo-fenil)-benzo[d]isotiazol-6-iloxi]-etoxi}-fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,

30 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-{4-[3-(7-propil-3-trifluormetil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-propoxi]-fenil}-propan-2-ol,

1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-{3-[3-(7-propil-3-trifluormetil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-propoxi]-fenil}-propan-2-ol,

35 (4-{3-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acetato de metilo,

(3-{3-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acetato de metilo,

3-(4-{3-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-propionato de metilo y

40 ácido 3-(4-{3-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-propiónico,

y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45 Son preferidos en particular los compuestos de la fórmula (I) seleccionados entre el grupo formado por:

(3-{2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acetato de metilo,

rac-4-{1-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-etoxi}-benzoato de metilo,

50 2-(4-benciloxi-3-cloro-fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,

(4-{(S)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acetato de metilo,

55 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-(3-metil-4-fenetiloxi-fenil)-propan-2-ol,

rac-1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-[3-metil-4-(1-fenil-etoxi)-fenil]-propan-2-ol,

2-{4-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,

60 (4-{(R)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acetato de metilo,

2-{3-cloro-4-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,

65 2-(3-cloro-4-fenetiloxi-fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,

1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-{3-metil-4-[5-metil-2-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-propan-2-ol,

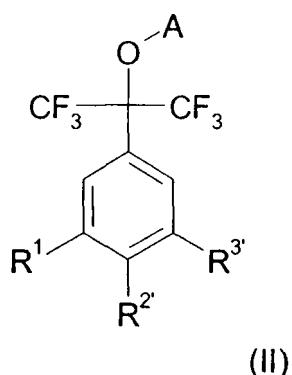
ES 2 315 912 T3

2-{3-cloro-4-[5-metil-2-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol y
 2-{3-cloro-4-[2-(3-hidroximetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
 5 y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se observará que los compuestos de la fórmula general (I) de esta invención pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para obtener derivados que sean capaces de convertirse de nuevo “*in vivo*” en el compuesto original.

10 La invención se refiere además a un procedimiento de obtención de los compuestos de la fórmula (I) definida anteriormente, dicho proceso consiste en:

15 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)

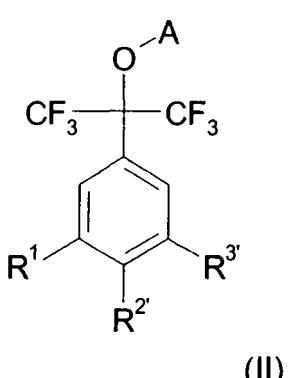


30 con un compuesto HO-CHR⁴-(CH₂)_m-(CHR⁵)_n-R⁶,

en los que R¹, R⁴, R⁵, R⁶, m y n tienen los significados definidos anteriormente, uno de R^{2'} y R^{3'} es OH y el otro de R^{2'} y R^{3'} es hidrógeno, alquilo inferior o halógeno y A es hidrógeno o un grupo protector,

35 o

40 b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)



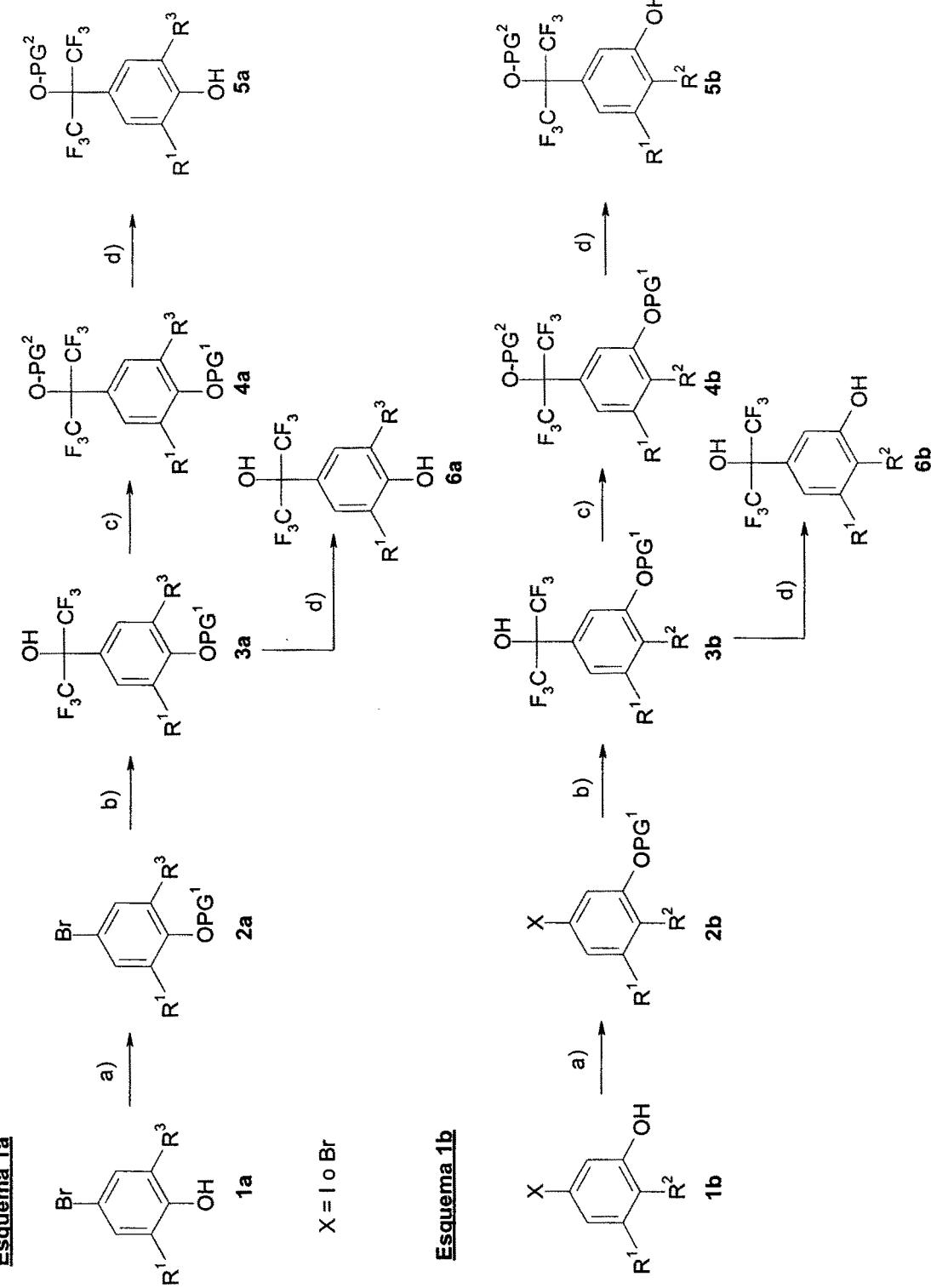
45 con un compuesto LG-CHR⁴-(CH₂)_m-(CHR⁵)_n-R⁶

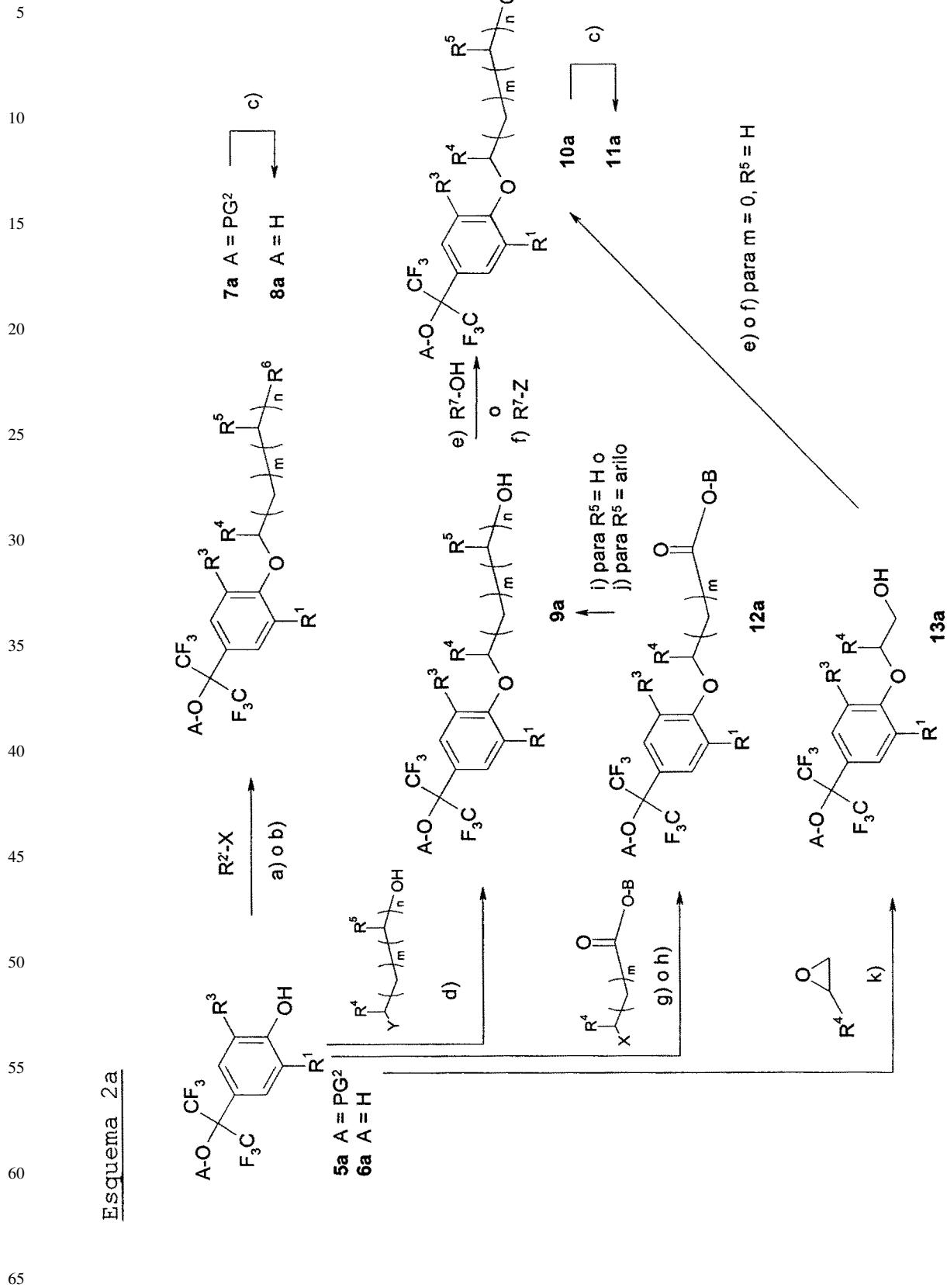
50 en los que R¹, R⁴, R⁵, R⁶, m y n tienen los significados definidos anteriormente, uno de R^{2'} y R^{3'} es OH y el otro de R^{2'} y R^{3'} es hidrógeno, alquilo inferior o halógeno, LG es un grupo saliente (por ejemplo I, Br, Cl, OTf, OMs, OTs) y A es hidrógeno o un grupo protector.

55 La reacción de un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto HO-CHR⁴-(CH₂)_m-(CHR⁵)_n-R⁶ o con LG-CHR⁴-(CH₂)_m-(CHR⁵)_n-R⁶ y la eliminación del grupo protector A, si fuera necesario, puede realizarse en condiciones de reacción bien conocidas de las personas expertas en la materia. Tales reacciones de un fenol (II) pueden llevarse a cabo de modo conveniente en las condiciones de reacción de Mitsunobu con un alcohol HO-CHR⁴-(CH₂)_m-(CHR⁵)_n-R⁶ en presencia de DEAD o DIAD y Ph₃P en un disolvente, por ejemplo THF, a una temperatura idónea, o bien con un agente alquilante LG-CHR⁴-(CH₂)_m-(CHR⁵)_n-R⁶ con bases del tipo Cs₂CO₃, K₂CO₃, opcionalmente en presencia de KI o NaI, en disolventes inertes del tipo acetona, THF, DMF o DMA.

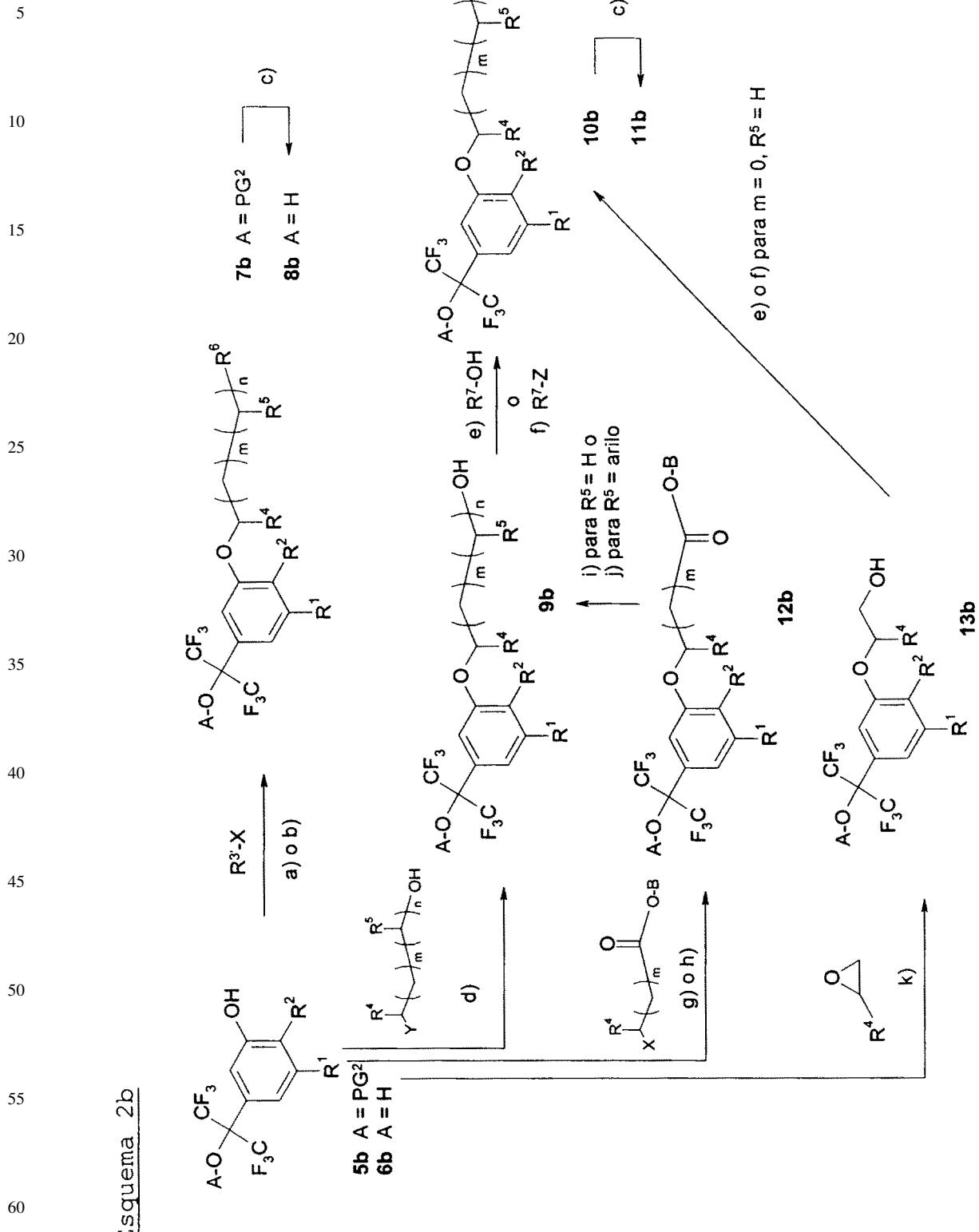
La presente invención se refiere además a compuestos de la fórmula (I) definida anteriormente, cuando se obtienen por el procedimiento descrito anteriormente.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica o del modo que se describe a continuación. A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, m y n tienen los significados definidos anteriormente.



Esquema 2a

Esquema 2b



La obtención de los materiales de partida para la síntesis de los compuestos de la fórmula (I) se ilustra en los esquemas 1a/1b. Los derivados de bromofenol 1a o 1b se transforman en los derivados debidamente protegidos 2a o 2b por tratamiento p.ej. con agentes silylantes del tipo t-BuMe₂SiCl o t-BuPh₂SiCl, en disolventes del tipo DMF o THF, en presencia de una base, por ejemplo imidazol o trietilamina, a temperaturas entre 0°C y la temperatura ambiente (paso a). Los compuestos 2a o 2b pueden convertirse en los derivados 3a o 3b por tratamiento con n-BuLi o t-BuLi en disolventes del tipo THF o éter y posterior reacción con hexafluor-acetona a una temperatura baja, p.ej. -78°C (paso b). Los compuestos 3a o 3b pueden protegerse sobre O mediante una reacción de Mitsunobu con reactivos del tipo alcohol benzílico o alcohol 4-metoxibenzílico (PMB-OH) en THF, en presencia de trifenilfosfina y DEAD o DIAD, obteniéndose los compuestos 4a y 4b, respectivamente (paso c). La eliminación del grupo protector PG¹ puede realizarse por tratamiento del compuesto 3a, 3b, 4a o 4b con TBAF en THF o HBr acuoso del 48%, KF en DMF, obteniéndose los bloques estructurales deseados 5a, 5b, 6a y 6b, respectivamente (paso d).

Los esquemas 2a/2b representan la síntesis de los productos finales. Por tratamiento del fenol 5a o 5b con R²-X o R³-X (siendo R² o R³ = CHR⁴-(CH₂)_m-(CHR⁵)_n-R⁶) en las condiciones de Mitsunobu para X = OH p.ej. con Ph₃P, DEAD o DIAD, en un disolvente del tipo THF, se obtiene el compuesto 7a o 7b (paso a). Como alternativa, el compuesto 5a o 5b puede tratarse con agentes alquilantes R²-X o R³-X en los que X es un grupo saliente del tipo Cl, Br, I, MsO, TsO o TfO. Estas reacciones se llevan a cabo en presencia de una base, por ejemplo Cs₂CO₃ o K₂CO₃, en disolventes inertes del tipo acetona, dioxano, DMF o DMA, opcionalmente en presencia de KI o NaI, obteniéndose el compuesto 7a o 7b (paso b). La eliminación del grupo protector PG² puede efectuarse por hidrogenación en presencia de un catalizador del tipo Pd/C, en un disolvente del tipo EtOAc o alcoholes (EtOH, MeOH) para el caso de ser PG² = Bn o PMB. Un método alternativo para la eliminación del grupo PMB puede ser el tratamiento del compuesto 7a o 7b con DDQ en CH₂Cl₂ o dicloroetano, en presencia de H₂O, a temperaturas entre -20°C y la temperatura de refluxo o el tratamiento con nitrato célico-amónico en acetonitrilo/agua, obteniéndose el compuesto 8a (paso c). En algunos casos puede efectuarse la conversión directa de 6a y 6b (A = H) en 8a y 8b, respectivamente, en condiciones de Mitsunobu con los alcoholes R²-X y R³-X.

Como alternativa, el producto final puede recogerse en diversos pasos. Por tratamiento del fenol 5a o 5b con Y-CHR⁴-(CH₂)_m-(CHR⁵)_n-OH (Y = grupo saliente del tipo p.ej. Cl, Br, I, MsO, TsO o TfO) en presencia de bases tales como Cs₂CO₃ o K₂CO₃ en disolventes inertes, del tipo acetona, dioxano, DMF o DMA, opcionalmente en presencia de KI o NaI, se obtiene el alcohol 9a o 9b (paso d). El compuesto 9a o 9b puede convertirse en el 10a o 10b por reacción con un derivado arilo o heteroarilo R⁷-OH, aplicando condiciones de Mitsunobu (Ph₃P, DEAD o DIAD), en un disolvente del tipo THF (paso e). Como alternativa puede someterse el alcohol 9a o 9b a una reacción de sustitución aromática nucleófila con R⁷-Z, en la que Z es un grupo saliente del tipo F, Br o I o a una reacción de unión catalizada por un metal de transición con R⁷-Z en el que Z es Cl, Br, I o OTf (paso f). La desprotección para obtener el producto final 11a o 11b puede efectuarse del modo descrito anteriormente: por hidrogenación (para el caso de ser PG² = Bn o PMB) o por eliminación oxidante (para el caso de ser PG² = PMB) con DDQ en CH₂Cl₂ o diclorometano, dicloroetano y agua, a temperaturas entre -20°C y la temperatura de refluxo o con nitrato célico-amónico en acetonitrilo y agua (paso c).

Otro procedimiento consiste en el tratamiento de 5a o 5b con un éster de la fórmula X-CHR⁴-(CH₂)_m-CO₂-B en las condiciones de Mitsunobu para el caso de ser X = OH con Ph₃P, DEAD o DIAD, en un disolvente del tipo THF, obteniéndose el compuesto 12a o 12b (paso g). Como alternativa, se puede tratar el compuesto 5a o 5b con X-CHR⁴-(CH₂)_m-CO₂-B en condiciones alquilantes para el caso de ser X = un grupo saliente del tipo Cl, Br, I, MsO, TsO o TfO con bases tales como Cs₂CO₃ o K₂CO₃ en acetona, dioxano, DMF o DMA, en presencia de KI o NaI, obteniéndose el compuesto 12a o 12b (paso h). Por reducción del éster 12a o 12b con borhidruro sódico en un disolvente del tipo THF, metanol o etanol o mezclas de los mismos se obtiene el compuesto 9a o 9b (para el caso de ser R⁵ = H, paso i). Como alternativa, el éster puede convertirse en el derivado 9a o 9b (para el caso de ser R⁵ ≠ H, paso j) en dos o tres pasos. La reducción del éster a aldehído puede realizarse directamente p.ej. con DIBAH o por reducción a alcohol p.ej. con LiAlH₄ y posterior reoxidación a aldehído. La reacción del aldehído con un reactivo de Grignard R⁵-MgBr o R⁵-MgCl o un reactivo orgánico de litio R⁵-Li permite obtener el derivado 9a o 9b (para el caso de ser R⁵ ≠ H, paso j). El compuesto 9a puede convertirse en el 10a y 11a del modo descrito anteriormente (pasos e,c o f,c).

Si se trata el compuesto 5a o 5b con un oxirano sustituido por R⁴ en un disolvente del tipo dioxano, DMF o DMA, en presencia de bases tales como Cs₂CO₃ o K₂CO₃ por calentamiento en microondas (paso k), entonces podrá aislarse el alcohol 13a o 13b. Estos alcoholes 13a o 13b pueden convertirse en los compuestos 10a o 10b y 11a o 11b (en los que m = 0 y R⁵ = H), respectivamente, empleando las condiciones de reacción descritas previamente para los pasos e y c o f y c.

Un gran número de compuestos X-(CHR⁴)(CH₂)_m(CHR⁵)_nR⁶, en los que de R⁴ a R⁶, m, n y X tienen los significados definidos anteriormente, son productos comerciales. En caso contrario, pueden obtenerse a partir de material de partida que sea producto comercial, p.ej. un alcohol HO-(CHR⁴)-(CH₂)_m(CHR⁵)_nR⁶, un éster alquil-OOC-(CH₂)_m-(CHR⁵)_nR⁶ o un ácido carboxílico HOOC-(CH₂)_m-(CHR⁵)_nR⁶ con arreglo a procedimientos estándar de la bibliografía técnica, conocidos en general de los expertos en la materia. Los oxiranos sustituidos con R⁴ pueden obtenerse por tratamiento de R⁴CH=CH₂ con un agente epoxidante habitual, por ejemplo el m-CPBA. Muchos de los X-(CHR⁴)-(CH₂)_m(CHR⁵)_nR⁶ en los que R⁴, R⁵ = H y R⁶ = heteroarilo pueden obtenerse con arreglo a procedimientos descritos en la bibliografía técnica (p.ej. Binggeli y col., WO2004031162, WO200292084 y WO97019311, Boehringer y col., WO2003037327, Bouillot y col., WO2004006922; Morita y col., JP9095482; Cynkowski y col., J. Chem. Soc.

ES 2 315 912 T3

Chem. Commun., 1995, 2335-2336; Kodama y col., US6472386; Faul y col., Heterocycles, 2001, 55 (4), 689-704, Ackermann y col., WO200236584, Adams y col., WO9728137).

Después de la obtención de los derivados 7a,7b o 10a,10b con arreglo a la descripciones de síntesis detalladas anteriormente, pueden convertirse los grupos funcionales presentes en R⁶ o R⁷ antes de efectuar la eliminación del grupo protector A. Los ejemplos de transformaciones típicas de tales grupos funcionales se resumen a continuación:

Los restos éster pueden hidrolizarse para obtener los ácidos correspondientes mediante tratamiento con LiOH, NaOH o KOH, en disolventes del tipo THF, metanol o etanol. Los ácidos resultantes pueden convertirse en amidas por tratamiento con una amina NHR^aR^b en presencia de un reactivo de unión, por ejemplo la N,N-diclohexilcarbodiimida (DCC), el clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o el tetrafluorborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N,N-tetra-metiluronio (TPTU) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y una base, por ejemplo la base de Huenig, Et₃N o NMM (N-metilmorfolina), en un disolvente del tipo THF, éter o diclorometano. Por reducción de los ésteres con agentes reductores del tipo NaBH₄, LiAlH₄ en disolventes tales como MeOH o THF pueden obtenerse los correspondientes restos hidroxialquilo. Como alternativa, las conversiones pueden llevarse a cabo con los derivados sin proteger 8a, 8b, 11a y 11b, respectivamente.

Antes de las derivatizaciones del grupo funcional de R⁶ o R⁷, pueden protegerse oportunamente los grupos funcionales sensibles (p.ej. silitación de un grupo hidroxi) y desprotegerse de nuevo cuando sea necesario o deseable (del modo descrito p.ej. en "Protective Groups in Organic Synthesis" de T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 2^a ed., 1991, editorial Wiley, N.Y.).

La conversión de un compuesto de la fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable puede llevarse a cabo mediante el tratamiento de tal compuesto con un ácido inorgánico, por ejemplo un ácido halohídrico, tal como el ácido clorhídrico el ácido bromhídrico u otros ácidos inorgánicos, tales como el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico, etc. o con un ácido orgánico, por ejemplo, el ácido acético, el ácido cítrico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido tartárico, el ácido metanosulfónico o el ácido p-toluenosulfónico. Las correspondientes sales carboxilato pueden obtenerse a partir de los compuestos de la fórmula (I) por tratamiento con bases fisiológicamente compatibles.

La conversión de los compuestos de la fórmula (I) en ésteres farmacéuticamente aceptables puede realizarse p.ej. por tratamiento de los correspondientes grupos amino o hidroxi de las moléculas con un ácido carboxílico, tal como el ácido acético, mediando un agente condensante, por ejemplo el hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), la N,N-diclohexilcarbodiimida (DCC), el clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o el tetrafluorborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N,N-tetra-metiluronio (TPTU) para obtener el éster o la amida del ácido carboxílico.

En el supuesto de que su obtención no se describa en los ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) así como los productos intermedios pueden obtenerse con arreglo a métodos similares o con arreglo a los métodos definidos anteriormente. Los materiales de partida son productos comerciales o son compuestos conocidos en la técnica.

Tal como se ha descrito anteriormente, se ha encontrado que los nuevos compuestos de la presente invención se fijan sobre y activan selectivamente al LXR-alfa y al LXR-beta o coactivan al LXR-alfa y al LXR beta. Por consiguiente se reduce la absorción de colesterol, se aumenta el nivel de colesterol HDL y se reduce la aterosclerosis inflamatoria. Pueden utilizarse por tanto en el tratamiento y la profilaxis de enfermedades moduladas por agonistas de LXR-alfa y/o LXR-beta. Tales enfermedades influyen un nivel bajo de colesterol HDL, un nivel alto de colesterol LDL, las enfermedades ateroscleróticas, la diabetes, en particular la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, el síndrome metabólico, la dislipidemia, la enfermedad de Alzheimer, la sepsis y las enfermedades inflamatorias, por ejemplo la colitis, la pancreatitis, la colestasis/fibrosis del hígado, la psoriasis y otras enfermedades inflamatorias de la piel y las enfermedades que tienen un componente inflamatorio, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer o la función cognitiva desequilibrada/improbable. Además, los nuevos compuestos de la presente invención pueden utilizarse para el tratamiento y profilaxis de las formas de degeneración macular relacionadas con la edad o hereditarias (p.ej. la enfermedad de Stargardt).

La invención, pues, se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto definido anteriormente y un excipiente y/o un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

La invención abarca igualmente los compuestos descritos anteriormente para el uso como sustancias terapéuticamente activas, en especial como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades moduladas por agonistas de LXR-alfa y/o LXR-beta, en particular como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o la profilaxis de niveles altos de lípidos, niveles altos de colesterol, niveles bajos de colesterol HDL, niveles altos de colesterol LDL, enfermedades ateroscleróticas, diabetes, diabetes mellitus no dependiente de la insulina, el síndrome metabólico, dislipidemia, sepsis, enfermedades inflamatorias, enfermedades de la piel, colitis, pancreatitis, colestasis del hígado, fibrosis del hígado, degeneración macular y/o la enfermedad de Alzheimer.

En otra forma de ejecución, la invención se refiere a un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades moduladas por agonistas de LXR-alfa y/o LXR-beta, en particular para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de niveles altos de lípidos, niveles altos de colesterol, niveles bajos de colesterol HDL, niveles altos de

ES 2 315 912 T3

colesterol LDL, enfermedades ateroscleróticas, diabetes, diabetes mellitus no dependiente de la insulina, el síndrome metabólico, dislipidemia, sepsis, enfermedades inflamatorias, enfermedades de la piel, colitis, pancreatitis, colestasis del hígado, fibrosis del hígado, degeneración macular y/o la enfermedad de Alzheimer, dicho método consiste en administrar un compuesto ya definido antes a un ser humano o a un animal.

5 La invención abarca también el uso de compuestos ya definidos anteriormente para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades moduladas por agonistas de LXR-alfa y/o LXR-beta, en particular para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de niveles altos de lípidos, niveles altos de colesterol, niveles bajos de colesterol HDL, niveles altos de colesterol LDL, enfermedades ateroscleróticas, diabetes, diabetes mellitus no dependiente de la insulina, el síndrome metabólico, dislipidemia, sepsis, enfermedades inflamatorias, enfermedades de la piel, colitis, pancreatitis, colestasis del hígado, fibrosis del hígado, degeneración macular y/o la enfermedad de Alzheimer.

10 La invención se refiere también al uso de compuestos ya definidos antes para la fabricación de medicamentos destinados tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades moduladas por agonistas de LXR-alfa y/o LXR-beta, en particular para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de niveles altos de lípidos, niveles altos de colesterol, niveles bajos de colesterol HDL, niveles altos de colesterol LDL, enfermedades ateroscleróticas, diabetes, diabetes mellitus no dependiente de la insulina, el síndrome metabólico, dislipidemia, sepsis, enfermedades inflamatorias, enfermedades de la piel, colitis, pancreatitis, colestasis del hígado, fibrosis del hígado, degeneración macular y/o la enfermedad de Alzheimer.

15 Tales medicamentos contienen un compuesto ya definido anteriormente.

20 La indicación preferida es la prevención y/o el tratamiento de niveles elevados de lípidos, niveles elevados de colesterol, enfermedades ateroscleróticas, dislipidemia o diabetes, en particular la prevención y/o el tratamiento de niveles elevados de lípidos, niveles elevados de colesterol, enfermedades ateroscleróticas o dislipidemia, en especial la prevención y/o el tratamiento de enfermedades ateroscleróticas o dislipidemia.

25 Los ensayos siguientes se llevan a cabo con el fin de determinar la actividad de los compuestos de la presente invención. La información de referencia sobre los ensayos realizados se puede encontrar en: Nichols, J.S. y col., "Development of a scintillation proximity assay for peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand binding domain", Anal. Biochem. 1998, 257, 112-119.

30 Se construyen los vectores de expresión en mamíferos para expresar el LXR-alfa y el LXR-beta humanos de longitud completa. Los vectores de expresión bacteriana se construyen para producir la glutationa-s-transferasa (GST) fusionada con dominios de fijación de ligando (LBD) de del LXR-alfa humano (aa de 164 a 447) y el LXR-beta humano (aa de 155 a 460). Para conseguirlo se amplifican las porciones de las secuencias que codifican los LBD a partir de clones de longitud completa por PCR y después se subclonian en los vectores de plásmidos. Los clones finales se verifican por análisis de secuencia de DNA (Willy y col., Genes Dev. 1995, 9, 1033-45; Song y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, 91, 10809-13).

35 Se efectúan la inducción, la expresión y la purificación de las proteínas de fusión GST-LBD en células de la cepa BL21 de *E. coli* (pLysS) por método estándar (véase: Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Press, coordinado por Ausubel y col.).

Ensayo de fijación de radioligando

40 La fijación de los receptores LXR-alfa y LXR-beta se ensaya en un tampón que consta de 50 mM HEPES, pH 7,4, 10 mM NaCl, 5 mM MgCl₂. Para cada reacción de 96 hoyos se fijan 500 ng de proteínas de fusión de GST-LXR α -LBD o 700 ng de GST-LXRbeta-LBD sobre 80 μ g o 40 μ g esferillas de SPA (Pharmacia Amersham), respectivamente, en un volumen final de 50 μ l con agitación. Se incuba la suspensión resultante a t.a. durante 1 h y se centrifuga durante 2 min a 1300 rpm. Se desecha el líquido sobrenadante que contiene proteína no fijada y se suspende de nuevo el culote semiseco que contiene las esferillas recubiertas de receptor en 50 μ l de tampón. Se añade el radioligando (p.ej. 100.000 dpm de (N-(2,2,2-trifluoretil)-N-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetiletil)-fenil]-bencenosulfonamida)) y se incuba la mezcla reaccionante a t.a. durante 1 h en presencia de los compuestos a ensayar y seguidamente se realiza el ensayo de recuento de proximidad de centelleo. Todos los ensayos de fijación se realizan en placas de 96 hoyos y se determina la cantidad de ligando fijado con un aparato Packard TopCount empleando placas OptiPlates (Packard). Se miden las curvas de respuesta a la dosis dentro de un intervalo de concentraciones comprendido entre 10⁻¹⁰ M y 10⁻⁴ M.

Ensayos de transcripción del gen informante (reporter) de luciferasa

45 Se cultivan a 37°C células de riñón de hámster lechón (BHK21 ATCC CCL10) en un medio DMEM que contiene un 10% de FBS en una atmósfera de 95% de O₂/5% de CO₂. Se siembran las células en placas de 6 hoyos con una densidad de 10⁵ células/hoyo y después se transfecan por método discontinuo con los plásmidos de expresión de longitud completa del LXRalfa o del LXRbeta más un plásmido informante (reporter) que expresa la luciferasa bajo el control de los elementos de respuesta de LXR. Se lleva a cabo la transfección con el reactivo Fugene 6 (Roche Molecular Biochemicals) con arreglo a las instrucciones del fabricante. Seis horas después de la transfección se recolectan las células por trypsinización y se siembran en placas de 96 hoyos con una densidad de 10⁴ células/hoyo. Pasadas 24 horas en las que se permite la fijación de las células, se retira el medio y se sustituye por 100 μ l de medio exento de rojo fenol que contiene las sustancias a ensayar o los ligandos de control (concentración final de DMSO: 0,1%). Despues

ES 2 315 912 T3

de la incubación de las células durante 24 con estas sustancias se desechan 50 μl del líquido sobrenadante y entonces se añaden 50 μl del reactivo Luciferase Constant-Light (Roche Molecular Biochemicals) para lisar las células e iniciar la reacción de la luciferasa. Se determina la luminiscencia, como un indicativo de la actividad de la luciferasa, en un aparato Packard TopCount. Se expresa la activación transcripcional en presencia de una sustancia de ensayo en forma 5 de múltiplo del cambio de luminiscencia comparada con la de las células incubadas en ausencia de la sustancia. Los valores EC₅₀ se calculan empleando el programa XLfit (ID Business Solutions Ltd., U.K.).

Los compuestos de la fórmula (I) tienen una actividad por lo menos en uno de los ensayos anteriores (EC50 o IC50) de 1 nM a 100 μM , con preferencia 1 nM de 10 μM , con preferencia especial de 1 nM a 1 μM .

10 Por ejemplo, los compuestos siguientes presentan los valores IC50 siguientes en un ensayo de fijación:

ejemplo	fijación del LXRalpha	fijación del LXRbeta
	IC50 [$\mu\text{moles/l}$]	IC50 [$\mu\text{moles/l}$]
11	0,093	0,014
13	0,237	0,236
57	0,033	0,0227

30 Estos resultados se han obtenido aplicando el método recién descrito.

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, 35 por ejemplo, por vía peroral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, por vía parenteral, p. ej. en forma de soluciones o suspensiones inyectables o de soluciones para infusión o por vía tópica, p.ej. en forma de ungüentos, 40 cremas o aceites. Es preferida la administración oral.

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que será familiar a cualquier experto en la materia y que consiste en incorporar los compuestos descritos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica junto con materiales excipientes idóneos, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles, sólidos o líquidos y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos usuales.

45 Los materiales excipientes idóneos no se limitan a materiales excipientes inorgánicos, sino que también se contemplan los materiales excipientes orgánicos. Por lo tanto se pueden utilizar, por ejemplo, la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales como materiales excipientes de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los materiales excipientes para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos (sin embargo, en función de la naturaleza del ingrediente activo es posible que no sean necesario los excipientes en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales excipientes idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sucrosa, el azúcar invertido y similares. Los materiales excipientes idóneos para las soluciones inyectables son, por ejemplo, el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina y los aceites vegetales. Los materiales excipientes idóneos 50 para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos o líquidos. Los materiales excipientes idóneos para las preparaciones tópicas son los glicéridos, los glicéridos semisintéticos y sintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los alcoholes grasos líquidos, los esteroles, los polietilenglicoles y los derivados de celulosa.

60 Como adyuvantes farmacéuticos se toman en consideración los estabilizantes, conservantes, agentes humectantes y emulsionantes usuales, los agentes que mejoran la consistencia, los agentes que mejoran el sabor, las sales para variar la presión osmótica, las sustancias tampón, los solubilizantes, los colorantes y los agentes enmascarantes y antioxidantes.

65 La dosificación de los compuestos de la fórmula I puede variar dentro de amplios límites en función de la enfermedad a controlar, de la edad y el estado de salud del paciente individual y del modo de administración y obviamente deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. Para pacientes adultos se toma en consideración

ES 2 315 912 T3

una dosis diaria de 1 a 1000 mg, en especial de 1 a 300 mg. En función de la gravedad de la enfermedad y del perfil farmacocinético preciso, el compuesto podrá administrar en una o varias unidades de dosificación diarias, p.ej. de 1 a 3 unidades de dosificación.

5 Las preparaciones farmacéuticas contienen de modo conveniente 1-500 mg, con preferencia 1-100 mg de un compuesto de la fórmula I.

10 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención con mayor detalle. Sin embargo, en modo alguno se pretende que limiten su alcance.

Ejemplos

Abreviaturas

15 n-BuLi = n-butil-litio, CH₂Cl₂ = diclorometano, DDQ = 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, DEAD = azodicarboxilato de dietilo, DIAD = azodicarboxilato de di-isopropilo, DMF = dimetilformamida, EDCI = clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, EtOAc = acetato de etilo, EtOH = etanol, Et₂O = éter de dietilo, MeOH = metanol, HOBT = 1-hidroxibenzotriazol, base de Huenig = iPr₂NEt, N-etildiisopropilamina, NMM = N-metilmorfolina, TBAF = fluoruro de tetra-n-butilamonio, TBDMSCl = cloruro de tert-butildimetilsililo, TFA = ácido trifluoracético, THF = tetrahidrofurano.

Observaciones generales

Todas las reacciones se realizan en atmósfera de argón.

Ejemplo 1

4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etyl]-fenol

1.1

30 Se añaden a 0°C a 10 g (57,81 mmoles) de 4-bromo-fenol en 100 ml de DMF 4,33 g (63,6 mmoles) de imidazol y 9,58 g (63,6 mmoles) de TBDMSCl en 30 ml de DMF. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se añade una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae el producto con éter de dietilo (3x). Se lava la fase orgánica con agua y salmuera y se seca (Na₂SO₄). Después de la filtración y la evaporación del disolvente se aíslan 16,57 g (99%) del (4-bromo-fenoxi)-tert-butil-dimetil-silano, en forma de líquido incoloro, EM: 286 (M, 1Br)⁺.

1.2

40 A -78°C se trata una solución de 16,57 g (57,7 mmoles) de (4-bromo-fenoxi)-tert-butil-dimetil-silano en 140 ml de THF con 43,6 ml (69,8 mmoles) de n-BuLi (aprox. 1,6 M en hexano). Despues de 30 min a esta temperatura se hace burbujeante hexafluoracetona a través de la solución (reacción muy exotérmica). Se prosigue la agitación a -78°C durante 30 min más y se añade una solución de NH₄Cl a la mezcla. Se separan las fases y se extrae el producto con EtOAc (3x). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía flash a través de gel de sílice (n-heptano/EtOAc de 97:3 a 9:1) se obtienen 8,5 g (40%) del 2-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol en forma de líquido amarillo, EM: 374 (M)⁺.

1.3

50 A una solución de 4,1 g (29,6 mmoles) de alcohol 4-metoxibencílico en 100 ml de THF se le añaden a temperatura ambiente 7,76 g (29,6 mmoles) de trifenilfosfina y 8,53 g (22,8 mmoles) de 2-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol. Se enfriá la mezcla reaccionante a 0°C y se le añaden 5,7 ml (29,6 mmoles) de azodicarboxilato de diisopropilo. Se agita la solución a temperatura ambiente durante una noche, se le añade una solución de NH₄Cl y se extrae la fase inorgánica con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera y se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Por cromatografía de columna con acetato de etilo/n-heptano 1:99 como eluyente se obtienen 8,39 g (74%) de tert-butil-dimetil-{4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etyl]-fenoxi}-silano en forma de líquido ligeramente amarillo, EM: 494 (M)⁺.

1.4

60 Se disuelven 8,39 g (17,0 mmoles) de tert-butil-dimetil-{4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etyl]-fenoxi}-silano en 70 ml de THF y se les añaden a 0°C 25,4 ml (25,4 mmoles) de una solución 1M de TBAF en THF. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, se le añade una solución 1M de KHSO₄ y se extrae el producto con acetato de etilo (2x). Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Por cromatografía de columna a través de gel de sílice con n-heptano/acetato de etilo 5:1 como eluyente se obtiene el 4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etyl]-fenol, en forma de líquido amarillo, EM: 379 (M-H)⁻.

ES 2 315 912 T3

Ejemplo 2

2-metil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenol

5 De modo similar al descrito en el ejemplo 1.1-1.4, partiendo del 4-bromo-2-metilfenol se obtiene el 2-metil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenol, en forma de sólido blanco, EM: 393 (M-H)⁻.

Ejemplo 3

2-cloro-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenol

10 De modo similar al descrito en el ejemplo 1.1-1.4, partiendo del 4-bromo-2-cloro-fenol se obtiene el 2-cloro-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenol, en forma de sólido blanco mate, EM: 414 (M, 1Cl)⁺.

Ejemplo 4

2,6-dimetil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenol

15 De modo similar al descrito en el ejemplo 1.1-1.4, partiendo del 4-bromo-2,6-dimetil-fenol se obtiene el 2,6-dimetil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenol en forma de sólido amarillo, EM: 407 (M-H)⁻.

Ejemplo 5

3-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenol

20 De modo similar al descrito en el ejemplo 1.1-1.4, partiendo del 3-bromo-fenol se obtiene el 3-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenol, en forma de semisólido blanco, EM: 380 (M)⁺.

Ejemplo 6

4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenol

25 De modo similar al descrito en el ejemplo 1.4, partiendo del 2-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol (ejemplo 1.2) se obtiene el 4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenol en forma de sólido cristalino blanco, EM: 259 (M-H)⁻.

Ejemplo 7

2-(4-{3-(4-bromo-fenil)-benzo[d]isotiazol-6-iloxi}-propoxi)-fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol

30 Se tratan 100 mg (0,23 mmoles) de 3-(4-bromo-fenil)-benzo[d]isotiazol-6-ol (CAS 423159-55-1, obtenido del modo descrito en WO 2002036584) en 2 ml de acetona con 67 mg (0,22 mmoles) de 4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenol (ejemplo 6), 76 mg (0,2 mmoles) de Cs₂CO₃ y 8 mg (0,05 mmoles) de yoduro potásico. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2,5 d, a 45°C durante 4 h y después se diluye con diclorometano. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice, obteniéndose 40 mg (28%) del 2-(4-{3-(4-bromo-fenil)-benzo[d]isotiazol-6-iloxi}-propoxi)-fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol, en forma de sólido incoloro, EM: 604 (M-H, 1Br)⁻.

Ejemplo 8

3-(3-{3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi}-propoxi)-fenil)-propionato de etilo

55 8.1

60 Se tratan 1,12 g (2,9 mmoles) de 3-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenol (ejemplo 5) en 20 ml de acetona con 0,51 ml (5,9 mmoles) de 3-bromo-1-propanol en presencia de 1,9 g (5,9 mmoles) de Cs₂CO₃ y 245 mg (1,5 mmoles) de yoduro potásico. Se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante una noche, se filtra y se concentra. Se disuelve de nuevo el producto en bruto en EtOAc y una solución 1M de KHSO₄, se separan las fases y se extrae la inorgánica con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se evapora el disolvente. Por cromatografía de columna a través de gel de sílice se obtienen 1,1 g (84%) de 3-{3-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi}-propan-1-ol, en forma de líquido incoloro, EM: 438 (M)⁺.

65

ES 2 315 912 T3

8.2

Se tratan 150 mg (0,3 mmoles) de 3-[3-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi]-propan-1-ol y 73 mg (0,38 mmoles) de 3-(3-hidroxi-fenil)-propionato de etilo (CAS 34708-60-6) en 4 ml de THF con 117 mg (0,44 mmoles) de trifenilfosfina. Se enfriá la solución a 0°C y se trata con 88 µl (0,44 mmoles) de DIAD. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, se evapora el disolvente y se purifica la mezcla en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice con un gradiente de EtOAc/n-heptano de 1:5 a 1:3, obteniéndose 110 mg (52%) de 3-[3-(3-[3-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi]-propoxi)-fenil]-propionato de etilo, en forma de líquido incoloro, EM: 614 (M)⁺.

10

8.3

Se hidrogenan 100 mg (0,16 mmoles) de 3-[3-(3-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi)-propoxi)-fenil]-propionato de etilo en 10 ml de EtOAc en presencia de 60 mg de Pd al 10% sobre C. Una vez separado el catalizador y evaporado el disolvente, se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice con un gradiente de EtOAc/n-heptano de 1:5 a 1:3, obteniéndose 64 mg (80%) de 3-(3-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi)-fenil]-propionato de etilo en forma de aceite incoloro, EM: 493 (M-H)⁻.

20 Ejemplo 9

rac-(4-{1-fenil-2-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acetato de metilo

9.1

25

A 1 g (2,6 mmoles) de 3-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenol (ejemplo 5) en 8 ml de dioxano se le añaden 1,0 ml (8,8 mmoles) de 2-fenil-oxirano. Se divide la mezcla reaccionante en 2 porciones. A cada una se le añaden 4,28 g (13,1 mmoles) de Cs₂CO₃ y se trata cada mezcla reaccionante a 130°C durante 30 min en el microondas. Se reúnen las mezclas y se les añade agua y éter. Se extrae la fase acuosa con éter y se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera y se secan (Na₂SO₄). Despues de la evaporación del disolvente se separan los productos en bruto por cromatografía de columna, obteniéndose 810 mg (62%) de rac-1-fenil-2-[3-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi]-etanol en forma de aceite ligeramente amarillo, EM: 500 (M)⁺ y 250 mg (19%) de rac-2-fenil-2-[3-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi]-etanol en forma de aceite ligeramente amarillo, EM: 500 (M)⁺.

35

9.2

De modo similar al descrito en el ejemplo 8.2, a partir del rac-1-fenil-2-[3-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi]-etanol y 4-hidroxifenil-acetato de metilo se obtiene el rac-[4-(1-fenil-2-[3-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi]-etoxi)-fenil]-acetato de metilo, en forma de aceite incoloro, EM: 648 (M)⁺.

40

9.3

45 De modo similar al descrito en el ejemplo 8.3, partiendo del rac-[4-(1-fenil-2-[3-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi]-etoxi)-fenil]-acetato de metilo se obtiene el rac-(4-{1-fenil-2-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acetato de metilo en forma de aceite incoloro, EM: 527 (M-H)⁻.

Ejemplo 10

50

Ácido rac-(4-{1-fenil-2-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acético

Se tratan a temperatura ambiente durante 2 h 40 mg (0,08 mmoles) de rac-(4-{1-fenil-2-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acetato de metilo (ejemplo 9) en 1 ml de THF con 0,76 ml de LiOH 1M. 55 Se añade una solución 1M de KHSO₄, se separan las fases y se extrae la inorgánica con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna, obteniéndose 29 mg (74%) de ácido rac-(4-{1-fenil-2-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acético, en forma de aceite incoloro, EM: 513 (M-H)⁻.

60 Ejemplo 11

rac-4-{1-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-benzoato de metilo

11.1

65

De modo similar al descrito en el ejemplo 10.1, partiendo de 4-hidroxi-benzoato de metilo y rac-2-fenil-oxirano se obtiene el rac-4-(2-hidroxi-1-fenil-etoxi)-benzoato de metilo, EM: 273 (M)⁺.

ES 2 315 912 T3

11.2

De modo similar al descrito en el ejemplo 8.2, partiendo de 4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-ethyl]-fenol y rac-4-(2-hidroxi-1-fenil-etoxy)-benzoato de metilo se obtiene el rac-4-(1-fenil-2-{4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-ethyl]-fenoxi}-etoxy)-benzoato de metilo, en forma de aceite amarillo, EM: 634 (M)⁺.

11.3

Se tratan a temperatura ambiente durante una noche 76 mg (0,12 mmoles) de rac-4-(1-fenil-2-{4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-ethyl]-fenoxi}-etoxy)-benzoato de metilo en 4 ml de una mezcla 9:1 de acetoni-trilo:agua con 250 mg (0,46 mmoles) de nitrato cérico-amónico. Se añaden otros 100 mg (0,18 mmoles) de nitrato cérico-amónico y se continúa la agitación durante 3 h. Se añaden EtOAc y una solución 1 M de KHSO₄ y se separan las fases. Se extrae la inorgánica con EtOAc, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concientran. Por cromatografía de columna a través de ISOLUTE Flash NH₂ con un gradiente de EtOAc/n-heptano a EtOAc se obtienen 30 mg (48%) de rac-4-{1-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-ethyl)-fenoxi]-etoxy}-benzoato de metilo en forma de aceite incoloro, EM: 513 (M-H)⁻.

Ejemplo 12

4-{2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-ethyl)-fenoxi]-etoxy}-benzoato de metilo

12.1

De modo similar al descrito en el ejemplo 8.1, partiendo de 4-hidroxi-benzoato de metilo y 2-bromo-etanol se obtiene el 4-(2-hidroxi-etoxy)-benzoato de metilo en forma de aceite incoloro, EM: 197 (M+H)⁺.

12.2

De modo similar al descrito en el ejemplo 11.2 (8.2) y 11.3, partiendo de 4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-ethyl]-fenol y 4-(2-hidroxi-etoxy)-benzoato de metilo se obtiene el 4-{2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-ethyl)-fenoxi]-etoxy}-benzoato de metilo, en forma de semisólido blanco, EM: 437 (M-H)⁻.

Ejemplo 13

2-(4-benciloxi-3-cloro-fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol

13.1

Se tratan 100 mg (0,2 mmoles) de 2-cloro-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-ethyl]-fenol (ejemplo 3) en 4 ml de acetona con 47 mg (0,3 mmoles) de bromuro de bencilo, 157 mg (0,5 mmoles) de Cs₂CO₃ y 4 mg (0,025 mmoles) de yoduro potásico. Se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante una noche, se enfriá a temperatura ambiente, se filtra y se evapora el disolvente. Se disuelve el residuo en EtOAc y agua, se separan las fases y se extrae la inorgánica con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concientran, obteniéndose 82 mg (67%) del 1-benciloxi-2-cloro-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-ethyl]-benceno en bruto.

13.2

Se tratan a temperatura ambiente durante 1 h 82 mg (0,2 mmoles) del 1-benciloxi-2-cloro-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-ethyl]-benceno en bruto con 3 ml de una mezcla 1:3 de diclorometano/ácido trifluoracético. Se evapora el disolvente y se disuelve de nuevo el residuo en una mezcla de éter de dietilo y una solución de Na₂CO₃. Se extrae la fase inorgánica con éter de dietilo y se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera y se secan (Na₂SO₄). Después de la filtración y evaporación del disolvente, se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna, obteniéndose 7,3 mg (12%) de 2-(4-benciloxi-3-cloro-fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol en forma de goma amarilla, EM: 383 (M-H, 1Cl)⁻.

Ejemplo 14

2-(4-benciloxi-3-metil-fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol

De modo similar al descrito en el ejemplo 13.1-13.2, partiendo de 2-metil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-ethyl]-fenol (ejemplo 2) y bromuro de bencilo se obtiene el 2-(4-benciloxi-3-metil-fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol en forma de goma ligeramente amarilla, EM: 363 (M-H)⁻.

ES 2 315 912 T3

Ejemplo 15

2-(3-benciloxi-fenil)-1,1,1,3,3-hexafluor-propan-2-ol

- 5 De modo similar al descrito en el ejemplo 13.1-13.2, partiendo de 3-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-ethyl]-fenol (ejemplo 5) y bromuro de bencilo se obtiene el 2-(3-benciloxi-fenil)-1,1,1,3,3-hexafluor-propan-2-ol en forma de sólido blanco mate, EM: 349 (M-H)⁻.

Ejemplo 16

10 *2-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-1,1,1,3,3-hexafluor-propan-2-ol*

- 15 De modo similar al descrito en el ejemplo 13.1-13.2, partiendo de 2,6-dimetil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-ethyl]-fenol (ejemplo 4) y bromuro de bencilo se obtiene el 2-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-1,1,1,3,3-hexafluor-propan-2-ol en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: 377 (M-H)⁻.

Ejemplo 17

20 *2-(4-benciloxi-fenil)-1,1,1,3,3-hexafluor-propan-2-ol*

- 25 De modo similar al descrito en el ejemplo 13.1-13.2, partiendo de 4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-ethyl]-fenol (ejemplo 1) y bromuro de bencilo se obtiene el 2-(4-benciloxi-fenil)-1,1,1,3,3-hexafluor-propan-2-ol en forma de sólido blanco mate, EM: 349 (M-H)⁻.

Ejemplo 18

30 *(4-{3-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-ethyl)-fenoxi}-propoxi}-fenil)-acetato de metilo*

18.1

- 35 De modo similar al descrito en el ejemplo 8.1, partiendo de 2-metil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-ethyl]-fenol (ejemplo 2) y 3-bromo-1-propanol se obtiene el 3-{2-metil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-ethyl]-fenoxi}-propan-1-ol en forma de sólido blanco, EM: 452 (M)⁺.

35 18.2

- 40 De modo similar al descrito en el ejemplo 8.2-8.3, partiendo de 3-{2-metil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-ethyl]-fenoxi}-propan-1-ol y (4-hidroxi-fenil)-acetato de metilo se obtiene el (4-{3-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-ethyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acetato de metilo, en forma de aceite amarillo, EM: 479 (M-H)⁻.

Ejemplo 19

45 *4-{3-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-ethyl)-fenoxi]-propoxi}-benzoato de metilo*

- 50 De modo similar al descrito en el ejemplo 8.2-8.3, partiendo de 3-{2-metil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-ethyl]-fenoxi}-propan-1-ol y 4-hidroxi-benzoato de metilo se obtiene el 4-{3-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-ethyl)-fenoxi]-propoxi}-benzoato de metilo en forma de sólido blanco, EM: 465 (M-H)⁻.

50 Ejemplo 20

55 *3-(4-{3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-ethyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-propionato de metilo*

20.1

- 60 De modo similar al descrito en el ejemplo 8.1, partiendo de 2-cloro-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-ethyl]-fenol (ejemplo 3) y 3-bromo-1-propanol se obtiene el 3-{2-cloro-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-ethyl]-fenoxi}-propan-1-ol, en forma de aceite amarillo, EM: 472 (M, 1Cl)⁺.

20.2

- 65 De modo similar al descrito en el ejemplo 8.2-8.3, partiendo de 3-{2-cloro-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-ethyl]-fenoxi}-propan-1-ol y 3-(4-hidroxi-fenil)-propionato de metilo se obtiene el 3-(4-{3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-ethyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-propionato de metilo en forma de aceite incoloro, EM: 513 (M-H, 1Cl)⁻.

ES 2 315 912 T3

Ejemplo 21

(4-{3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acetato de metilo

- 5 De modo similar al descrito en el ejemplo 8.2-8.3, partiendo de 3-{2-cloro-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxy)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi}-propan-1-ol y (4-hidroxi-fenil)-acetato de metilo se obtiene el (4-{3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acetato de metilo en forma de aceite incoloro, EM: 499 (M-H, 1Cl)⁻.

Ejemplo 22

4-{3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-benzoato de metilo

- 15 De modo similar al descrito en el ejemplo 8.2-8.3, partiendo de 3-{2-cloro-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxy)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi}-propan-1-ol y 4-hidroxi-benzoato de metilo se obtiene el 4-{3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-benzoato de metilo en forma de sólido blanco, EM: 485 (M-H, 1Cl)⁻.

Ejemplo 23

20 *(4-{3-[2,6-dimetil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acetato de metilo*

23.1

- 25 De modo similar al descrito en el ejemplo 8.1, partiendo de 2,6-dimetil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxy)-1-trifluormetil-etil]-fenol (ejemplo 4) y 3-bromo-1-propanol se obtiene el 3-{2,6-dimetil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxy)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi}-propan-1-ol, en forma de aceite amarillo, EM: 466 (M)⁺.

23.2

- 30 De modo similar al descrito en el ejemplo 8.2-8.3, partiendo de 3-{2,6-dimetil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxy)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi}-propan-1-ol y (4-hidroxi-fenil)-acetato de metilo se obtiene el (4-{3-[2,6-dimetil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acetato de metilo en forma de aceite incoloro, EM: 493 (M-H)⁻.

Ejemplo 24

4-{3-[2,6-dimetil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-benzoato de metilo

- 40 De modo similar al descrito en el ejemplo 8.2-8.3, partiendo de 3-{2,6-dimetil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxy)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi}-propan-1-ol y 4-hidroxi-benzoato de metilo se obtiene el 4-{3-[2,6-dimetil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-benzoato de metilo en forma de aceite incoloro, EM: 479 (M-H)⁻.

Ejemplo 25

Ácido 4-{3-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-benzoico

- 50 Se tratan a temperatura ambiente durante una noche 94 mg (0,2 mmoles) de 4-{3-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-benzoato de metilo (ejemplo 19) en 2 ml de THF con 2 ml de LiOH 1M. Se añade una solución 1M de KHSO₄, se separan las fases y se extrae la inorgánica con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna con CH₂Cl₂/MeOH 95:5, obteniéndose 60 mg (65%) del ácido 4-{3-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-benzoico, en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: 451 (M-H)⁻.

Ejemplo 26

Ácido (4-{3-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acético

- 60 De modo similar al descrito en el ejemplo 25, partiendo de (4-{3-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acetato de metilo (ejemplo 18) se obtiene el ácido (4-{3-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acético en forma de aceite incoloro, EM: 435 (M-H)⁻.

ES 2 315 912 T3

Ejemplo 27

Ácido (4-{3-[2,6-dimetil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-ethyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acético

5 De modo similar al descrito en el ejemplo 25, partiendo de (4-{3-[2,6-dimetil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-ethyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acetato de metilo (ejemplo 23) se obtiene el ácido (4-{3-[2,6-dimetil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-ethyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acético, en forma de aceite ligeramente marrón, EM: 479 (M-H)⁻.

10 Ejemplo 28

Ácido 4-{3-[2,6-dimetil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-ethyl)-fenoxi]-propoxi}-benzoico

15 De modo similar al descrito en el ejemplo 25, partiendo de 4-{3-[2,6-dimetil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-ethyl)-fenoxi]-propoxi}-benzoato de metilo (ejemplo 24) se obtiene el ácido 4-{3-[2,6-dimetil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-ethyl)-fenoxi]-propoxi}-benzoico en forma de sólido blanco, EM: 465 (M-H)⁻.

Ejemplo 29

20 4-{2-[2,6-dimetil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-ethyl)-fenoxi]-etoxi}-benzoato de metilo

29.1

25 De modo similar al descrito en el ejemplo 8.1, partiendo de 2,6-dimetil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-ethyl]-fenol (ejemplo 4) y 2-bromo-etanol se obtiene el 2-{2,6-dimetil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-ethyl]-fenoxi}-etanol en forma de sólido blanco, EM: 470 (M+NH₄)⁺.

29.2

30 De modo similar al descrito en el ejemplo 8.2, partiendo de 2-{2,6-dimetil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-ethyl]-fenoxi}-etanol y 4-hidroxi-benzoato de metilo se obtiene el 4-(2-{2,6-dimetil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-ethyl]-fenoxi}-etoxi)-benzoato de metilo en forma de aceite incoloro, EM: 604 (M+NH₄)⁺.

35 29.3

A 105 mg (0,2 mmoles) de 4-(2-{2,6-dimetil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-ethyl]-fenoxi}-etoxi)-benzoato de metilo en 5 ml de dicloroetano se le añaden 61 mg (0,3 mmoles) de DDQ y una gota de agua. Se agita la mezcla reaccionante a 70°C durante una noche, se enfriá a temperatura ambiente y se diluye con diclorometano y EtOAc, se seca (Na₂SO₄) y se concentra. Por cromatografía de columna a través de ISOLUTE Flash NH₂ con EtOAc/n-heptano 1:1 se obtienen 21 mg (25%) de 4-{2-[2,6-dimetil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-ethyl)-fenoxi]-etoxi}-benzoato de metilo en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: 465 (M-H)⁻.

Ejemplo 30

45 3-(4-((S)-2-{2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-ethyl)-fenoxi}-3-fenil-propoxi)-fenil)-propionato de metilo

30.1

50 A 1,27 g (4,9 mmoles) de (R)-2-hidroxi-3-fenil-propionato de bencilo en 10 ml de THF se les añaden 1,5 g (3,8 mmoles) de 2-metil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-ethyl]-fenol (ejemplo 2) y 1,3 g (4,9 mmoles) de trifenilfosfina. Se enfriá la mezcla a 0°C, se trata con 0,77 ml (4,9 mmoles) de DEAD y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente y se purifica la mezcla en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice con EtOAc/n-heptano 1:4, obteniéndose 1,7 g (71%) de (S)-2-{2-metil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-ethyl]-fenoxi}-3-fenil-propionato de bencilo en forma de aceite ligeramente amarillo, EM: 632 (M)⁺.

30.2

60 Se disuelven 1,7 g (2,7 mmoles) de (S)-2-{2-metil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-ethyl]-fenoxi}-3-fenil-propionato de bencilo en una mezcla de 11 ml de metanol y 11 ml de THF y se enfriá a 0°C. A esta solución se le añaden en porciones 1,0 g (26,9 mmoles) de NaBH₄ y se calienta lentamente la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se añade agua, se separan las fases y se extrae la inorgánica con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía de columna con CH₂Cl₂/MeOH 95:5 se obtienen 960 mg (68%) del (S)-2-{2-metil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-ethyl]-fenoxi}-3-fenil-propan-1-ol, en forma de aceite ligeramente amarillo, EM: 528 (M)⁺.

ES 2 315 912 T3

30.3

A 320 mg (0,6 mmoles) de (S)-2-{2-metil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi}-3-fenil-propan-1-ol en 5 ml de THF se les añaden 0,14 g (0,8 mmoles) de 3-(4-hidroxi-fenil)-propionato de metilo y 0,2 g (0,8 mmoles) de trifenilfosfina. Se enfriá la mezcla a 0°, se trata con 0,12 ml (0,8 mmoles) de DEAD y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se añade una solución de NH₄Cl, se separan las fases y se extrae la inorgánica con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice con EtOAc/n-heptano 1:3, obteniéndose 330 mg (79%) de 3-[4-((S)-2-{2-metil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi}-3-fenil-propoxi)-fenil]-propionato de metilo, en forma de aceite amarillo.

30.4

Se hidrogenan 330 mg (0,5 mmoles) de 3-[4-((S)-2-{2-metil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi}-3-fenil-propoxi)-fenil]-propionato de metilo en 10 ml de EtOAc en presencia de 200 mg de Pd al 10% sobre C. Una vez separado el catalizador y evaporado el disolvente, se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice con EtOAc/n-heptano 1:4, obteniéndose 116 mg (42%) de 3-(4-[(S)-2-{2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi}-3-fenil-propoxi}-fenil)-propionato de metilo, en forma de aceite ligeramente amarillo, MS: 569 (M-H)⁻.

20

Ejemplo 31

(4-[(S)-2-{2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi}-3-fenil-propoxi}-fenil)-acetato de metilo

25 De modo similar al descrito en el ejemplo 30.3-30.4, partiendo de (S)-2-{2-metil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi}-3-fenil-propan-1-ol y (4-hidroxi-fenil)-acetato de metilo se obtiene el (4-[(S)-2-{2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi}-3-fenil-propoxi}-fenil)-acetato de metilo en forma de aceite incoloro, EM: 555 (M-H)⁻.

30 Ejemplo 32

4-[(S)-2-{2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi}-3-fenil-propoxi}-benzoato de metilo

35 De modo similar al descrito en el ejemplo 30.3-30.4, partiendo de (S)-2-{2-metil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi}-3-fenil-propan-1-ol y 4-hidroxi-benzoato de metilo se obtiene el 4-[(S)-2-{2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi}-3-fenil-propoxi}-benzoato de metilo en forma de aceite ligeramente amarillo, EM: 541 (M-H)⁻.

40 Ejemplo 33

(4-[(S)-3-fenil-2-{4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi}-propoxi}-fenil)-acetato de metilo

33.1

45 De modo similar al descrito en el ejemplo 30.1-30.2, partiendo de (R)-2-hidroxi-3-fenil-propionato de bencilo y 4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenol (ejemplo 1) se obtiene el (S)-3-fenil-2-{4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi}-propan-1-ol en forma de aceite ligeramente amarillo, EM: 514 (M)⁺.

50 33.2

55 De modo similar al descrito en el ejemplo 30.3-30.4, partiendo de (S)-3-fenil-2-{4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi}-propan-1-ol y (4-hidroxi-fenil)-acetato de metilo se obtiene el (4-[(S)-3-fenil-2-{4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi}-propoxi}-fenil)-acetato de metilo en forma de aceite incoloro, EM: 541 (M-H)⁻.

Ejemplo 34

4-[(S)-3-fenil-2-{4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi}-propoxi}-benzoato de metilo

60 De modo similar al descrito en el ejemplo 30.3-30.4, partiendo de (S)-3-fenil-2-{4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi}-propan-1-ol y 4-hidroxi-benzoato de metilo se obtiene el 4-[(S)-3-fenil-2-{4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi}-propoxi}-benzoato de metilo en forma de aceite incoloro, EM: 527 (M-H)⁻.

65

ES 2 315 912 T3

Ejemplo 35

Ácido (4-{(S)-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-3-fenil-propoxi}-fenil)-acético

5 De modo similar al descrito en el ejemplo 25, partiendo de (4-{(S)-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-3-fenil-propoxi}-fenil)-acetato de metilo (ejemplo 31) se obtiene el ácido (4-{(S)-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-3-fenil-propoxi}-fenil)-acético, en forma de aceite incoloro, EM: 541 (M-H)⁻.

Ejemplo 36

Ácido 4-{(S)-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-3-fenil-propoxi}-benzoico

15 De modo similar al descrito en el ejemplo 25, partiendo de 4-{(S)-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-3-fenil-propoxi}-benzoato de metilo (ejemplo 32) se obtiene el ácido 4-{(S)-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-3-fenil-propoxi}-benzoico, en forma de aceite incoloro, EM: 527 (M-H)⁻.

Ejemplo 37

20 *Ácido (4-{(S)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acético*

25 De modo similar al descrito en el ejemplo 25, partiendo de (4-{(S)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acetato de metilo (ejemplo 33) se obtiene el ácido (4-{(S)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acético en forma de aceite incoloro, EM: 527 (M-H)⁻.

Ejemplo 38

Ácido 4-{(S)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-benzoico

30 De modo similar al descrito en el ejemplo 25, partiendo de 4-{(S)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-benzoato de metilo (ejemplo 34) se obtiene el ácido 4-{(S)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-benzoico, en forma de aceite incoloro, EM: 513 (M-H)⁻.

Ejemplo 39

rac-1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-{4-[2-(4-hidroximetil-fenoxi)-1-fenil-etoxi]-fenil}-propan-2-ol

39.1

40 De modo similar al descrito en el ejemplo 9.1, partiendo de rac-2-fenil-oxirano y p-cresol se obtiene el rac-1-fenil-2-p-toliloxi-etanol, EM: 228 (M)⁺ y el rac-2-fenil-2-p-toliloxi-etanol, EM: 228 (M)⁺.

39.2

45 De modo similar al descrito en el ejemplo 9.2, partiendo de 4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenol (ejemplo 1) y rac-1-fenil-2-p-toliloxi-etanol se obtiene el rac-1-(1-fenil-2-p-toliloxi-etoxy)-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-benceno en forma de aceite amarillo, EM: 590 (M)⁺.

50 39.3

Se tratan a temperatura ambiente durante una noche 90 mg (0,15 mmoles) de rac-1-(1-fenil-2-p-toliloxi-etoxy)-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-benceno en 3 ml de una mezcla 9:1 de acetonitrilo:agua con 100 mg (0,18 mmoles) de nitrato cérico-amónico. Se añaden otros 100 mg (0,18 mmoles) de nitrato cérico-amónico y se prosigue la agitación. Se añaden EtOAc y KHSO₄ 1M y se separan las fases. Se extrae la inorgánica con EtOAC, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. Por cromatografía de columna a través de gel de sílice se obtienen 44 mg (48%) de rac-4-(2-fenil-2-{4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi}-etoxy)-benzaldehído, EM: 663 (M+OAc)⁻.

60 39.4

A 44 mg (0,07 mmoles) de rac-4-(2-fenil-2-{4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi}-etoxy)-benzaldehído en 2 ml de dicloroetano se les añaden 33 mg (0,15 mmoles) de DDQ y una gota de agua. Se agita la mezcla reaccionante a 70°C durante una noche, se enfriá a temperatura ambiente y se diluye con diclorometano y EtOAc, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Por cromatografía de columna a través de gel de sílice con EtOAc/n-heptano 1:5 se obtienen 22 mg (62%) de rac-4-(2-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxy)-benzaldehído, EM: 483 (M-H)⁻.

ES 2 315 912 T3

39.5

Se tratan a 0°C 40 mg (0,08 mmoles) de rac-4-{2-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-benzaldehído en 2 ml de una mezcla 1:1 de THF/EtOH con 31 mg (0,8 mmoles) de NaBH₄. Se agita la mezcla a temperatura ambiente, se le añaden agua y EtOAc y se separan las fases. Se extrae la fase inorgánica con EtOAc, se reúnen las orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Por cromatografía de columna a través de ISOLUTE Flash NH₂ con EtOAc se obtienen 24 mg (59%) de rac-1,1,1,3,3-hexafluor-2-{4-[2-(4-hidroximetil-fenoxi)-1-fenil-etoxi]-fenil}-propan-2-ol, en forma de aceite incoloro, EM: 485 (M-H)⁻.

10 Ejemplo 40

1,1,1,3,3-hexafluor-2-(3-metil-4-fenetiloxi-fenil)-propan-2-ol

De modo similar al descrito en el ejemplo 13.1 y 29.3, partiendo de 2-metil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenol (ejemplo 2) y bromuro de fenetilo se obtiene el 1,1,1,3,3-hexafluor-2-(3-metil-4-fenetiloxi-fenil)-propan-2-ol en forma de aceite ligeramente amarillo, EM: 377 (M-H)⁻.

Ejemplo 41

20 *rac-1,1,1,3,3-hexafluor-2-[3-metil-4-(1-fenil-etoxi)-fenil]-propan-2-ol*

De modo similar al descrito en el ejemplo 13.1 y 29.3, partiendo de 2-metil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenol (ejemplo 2) y rac-(1-bromo-etil)-benceno se obtiene el rac-1,1,1,3,3-hexafluor-2-[3-metil-4-(1-fenil-etoxi)-fenil]-propan-2-ol en forma de aceite incoloro, EM: 377 (M-H)⁻.

25 Ejemplo 42

2-[4-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil]-1,1,1,3,3-hexafluor-propan-2-ol

30 De modo similar al descrito en el ejemplo 13.1 y 29.3, partiendo de 4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenol (ejemplo 1) y 4-clorometil-2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol (CAS 475481-97-1, obtenido con arreglo a WO2002092084) se obtiene el 2-[4-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil]-1,1,1,3,3-hexafluor-propan-2-ol en forma de sólido blanco, EM: 464 (M-H, 1Cl)⁻.

35 Ejemplo 43

2-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-1,1,1,3,3-hexafluor-propan-2-ol

40 De modo similar al descrito en el ejemplo 13.1 y 29.3, partiendo de 4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenol (ejemplo 1) y 4-clorometil-3,5-dimetil-isoxazol (CAS 19788-37-5) se obtiene el 2-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-1,1,1,3,3-hexafluor-propan-2-ol, en forma de sólido blanco, EM: 368 (M-H)⁻.

Ejemplo 44

45 *1,1,1,3,3-hexafluor-2-[4-(5-metil-isoxazol-3-ilmetoxi)-fenil]-propan-2-ol*

De modo similar al descrito en el ejemplo 13.1 y 29.3, partiendo de 4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenol (ejemplo 1) y 3-clorometil-5-metil-isoxazol (CAS 35166-37-1) se obtiene el 1,1,1,3,3-hexafluor-2-[4-(5-metil-isoxazol-3-ilmetoxi)-fenil]-propan-2-ol, en forma de sólido blanco, EM: 354 (M-H)⁻.

50 Ejemplo 45

1,1,1,3,3-hexafluor-2-[4-(5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propan-2-ol

55 De modo similar al descrito en el ejemplo 13.1 y 29.3, partiendo de 4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenol (ejemplo 1) y 4-bromometil-5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol (CAS 13322-02-6) se obtiene el 1,1,1,3,3-hexafluor-2-[4-(5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propan-2-ol, en forma de aceite incoloro, EM: 430 (M-H)⁻.

60 Ejemplo 46

1,1,1,3,3-hexafluor-2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propan-2-ol

65 De modo similar al descrito en el ejemplo 13.1 y 29.3, partiendo de 4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenol (ejemplo 1) y 4-bromometil-5-metil-3-fenil-isoxazol (CAS 180597-83-5) se obtiene el 1,1,1,3,3-hexafluor-2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propan-2-ol, en forma de aceite ligeramente amarillo, EM: 430 (M-H)⁻.

ES 2 315 912 T3

Ejemplo 47

3-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoximetil]-benzoato de metilo

5 De modo similar al descrito en el ejemplo 13.1 y 29.3, partiendo de 4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenol (ejemplo 1) y 3-bromometil-benzoato de metilo (CAS 1129-28-8) se obtiene el 3-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoximetil]-benzoato de metilo en forma de sólido blanco, EM: 407 (M-H)⁻.

Ejemplo 48

4-{(S)-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-3-fenil-propoxi}-benzoato de litio

10 Se tratan 20,2 mg (0,04 mmoles) de ácido 4-{(S)-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-3-fenil-propoxi}-benzoico (ejemplo 36) en 3 ml de THF con 1 mg (0,04 mmoles) de hidróxido de litio.
15 Se evapora el disolvente, obteniéndose 21 mg (rendimiento cuantitativo) de 4-{(S)-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-3-fenil-propoxi}-benzoato de litio, en forma de aceite ligeramente amarillo, EM: 527 (M-H)⁻.

Ejemplo 49

(4-{(S)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acetato de litio

20 De modo similar al descrito en el ejemplo 48, partiendo de ácido (4-{(S)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acético (ejemplo 37) se obtiene el (4-{(S)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acetato de litio, en forma de aceite ligeramente amarillo, EM: 527 (M-H)⁻.

Ejemplo 50

3-(4-{(R)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-propionato de metilo

50.1

30 De modo similar al descrito en el ejemplo 30.1, partiendo de (S)-2-hidroxi-3-fenil-propionato de metilo y 4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenol (ejemplo 1) se obtiene el (R)-3-fenil-2-{4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi}-propionato de metilo, en forma de aceite amarillo, EM: 676 (M)⁺.

50.2

40 De modo similar al descrito en el ejemplo 30.2, partiendo de (R)-3-fenil-2-{4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi}-propionato de metilo se obtiene el (R)-3-fenil-2-{4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi}-propan-1-ol en forma de aceite ligeramente amarillo, EM: 514 (M)⁺.

50.3

45 De modo similar al descrito en el ejemplo 30.3 y 30.4, partiendo de (R)-3-fenil-2-{4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi}-propan-1-ol y 3-(4-hidroxi-fenil)-propionato de metilo se obtiene el 3-(4-{(R)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-propionato de metilo en forma de aceite incoloro, EM: 555 (M-H)⁻.

Ejemplo 51

(4-{(R)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acetato de metilo

55 De modo similar al descrito en los ejemplos 30.3 y 30.4, partiendo de (R)-3-fenil-2-{4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi}-propan-1-ol y (4-hidroxi-fenil)-acetato de metilo se obtiene el (4-{(R)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acetato de metilo, en forma de aceite incoloro, EM: 541 (M-H)⁻.

Ejemplo 52

4-{(R)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-benzoato de metilo

60 De modo similar al descrito en los ejemplos 30.3 y 30.4, partiendo de (R)-3-fenil-2-{4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi}-propan-1-ol y 4-hidroxi-benzoato de metilo se obtiene el 4-{(R)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-benzoato de metilo, en forma de aceite incoloro, EM: 527 (M-H)⁻.

Ejemplo 53

Ácido 3-{(R)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-propiónico

5 De modo similar al descrito en el ejemplo 25, partiendo de 3-{(R)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-propionato de metilo (ejemplo 50) se obtiene el ácido 3-{(R)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-propiónico en forma de aceite incoloro, EM: 541 (M-H)⁻.

10 Ejemplo 54

Ácido (4-{(R)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acético

15 De modo similar al descrito en el ejemplo 25, partiendo de (4-{(R)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acetato de metilo (ejemplo 51) se obtiene el ácido (4-{(R)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acético, en forma de aceite incoloro, EM: 527 (M-H)⁻.

Ejemplo 55

20 *Ácido 4-{(R)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-benzoico*

De modo similar al descrito en el ejemplo 25, partiendo de 4-{(R)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-benzoato de metilo (ejemplo 52) se obtiene el ácido 4-{(R)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-benzoico, en forma de aceite incoloro, EM: 514 (M-H)⁻.

25 Ejemplo 56

2-{4-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol

30 De modo similar al descrito en los ejemplos 13.1 y 29.3, partiendo de 2-metil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etyl]-fenol (ejemplo 2) y 4-clorometil-2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol (CAS 475481-97-1, obtenido con arreglo a WO2002092084) se obtiene el 2-{4-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol, en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: 478 (M-H, 1Cl)⁻.

35 Ejemplo 57

2-{3-cloro-4-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol

40 De modo similar al descrito en los ejemplos 13.1 y 29.3, partiendo de 2-cloro-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etyl]-fenol (ejemplo 3) y 4-clorometil-2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol (CAS 475481-97-1, obtenido con arreglo a WO2002092084) se obtiene el 2-{3-cloro-4-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol, en forma de sólido blanco, EM: 498 (M-H, 2Cl)⁻.

45 Ejemplo 58

1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-(4-fenetiloxi-fenil)-propan-2-ol

50 De modo similar al descrito en los ejemplos 13.1 y 29.3, partiendo de 4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etyl]-fenol (ejemplo 1) y bromuro de fenetilo se obtiene el 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-(4-fenetiloxi-fenil)-propan-2-ol, en forma de aceite ligeramente amarillo, EM: 362 (M-H)⁻.

Ejemplo 59

2-(3,5-dimetil-4-fenetiloxi-fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol

55 De modo similar al descrito en los ejemplos 13.1 y 29.3, partiendo de 2,6-dimetil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etyl]-fenol (ejemplo 4) y bromuro de fenetilo se obtiene el 2-(3,5-dimetil-4-fenetiloxi-fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol, en forma de aceite ligeramente amarillo, EM: 391 (M-H)⁻.

60 Ejemplo 60

2-(3-cloro-4-fenetiloxi-fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol

65 De modo similar al descrito en los ejemplos 13.1 y 29.3, partiendo de 2-cloro-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etyl]-fenol (ejemplo 3) y bromuro de fenetilo se obtiene el 2-(3-cloro-4-fenetiloxi-fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol, en forma de aceite ligeramente amarillo, EM: 397 (M-H, 1Cl)⁻.

ES 2 315 912 T3

Ejemplo 61

rac-1,1,1,3,3-hexafluor-2-[4-(1-fenil-etoxy)-fenil]-propan-2-ol

- 5 De modo similar al descrito en los ejemplos 13.1 y 29.3, partiendo de 4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etyl]-fenol (ejemplo 1) y *rac*-(1-bromo-etyl)-benceno se obtiene el *rac*-1,1,1,3,3-hexafluor-2-[4-(1-fenil-etoxy)-fenil]-propan-2-ol, en forma de aceite ligeramente amarillo, EM: 363 (M-H)⁻.

Ejemplo 62

10 *1,1,1,3,3-hexafluor-2-[3-metil-4-(5-metil-2-m-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propan-2-ol*

- 15 De modo similar al descrito en los ejemplos 13.1 y 29.3, partiendo de 2-metil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etyl]-fenol (ejemplo 2) y 4-clorometil-5-metil-2-m-tolil-oxazol (CAS 521266-92-2, obtenido con arreglo a WO2003037327) se obtiene el 1,1,1,3,3-hexafluor-2-[3-metil-4-(5-metil-2-m-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propan-2-ol, en forma de sólido blanco, EM: 458 (M-H)⁻.

Ejemplo 63

- 20 *2-{4-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-1,1,1,3,3-hexafluor-propan-2-ol*

- 25 De modo similar al descrito en los ejemplos 13.1 y 29.3, partiendo de 2-metil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etyl]-fenol (ejemplo 2) y 4-clorometil-2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol (CAS 475481-96-0, obtenido con arreglo a WO2002092084) se obtiene el 2-{4-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-1,1,1,3,3-hexafluor-propan-2-ol en forma de sólido blanco, EM: 478 (M-H, 1Cl)⁻.

Ejemplo 64

1,1,1,3,3-hexafluor-2-[3-metil-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propan-2-ol

- 30 De modo similar al descrito en los ejemplos 13.1 y 29.3, partiendo de 2-metil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etyl]-fenol (ejemplo 2) y 4-clorometil-5-metil-2-o-tolil-oxazol (CAS 671215-81-9, obtenido con arreglo a WO2004031162) se obtiene el 1,1,1,3,3-hexafluor-2-[3-metil-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propan-2-ol, en forma de sólido blanco, EM: 458 (M-H)⁻.

Ejemplo 65

1,1,1,3,3-hexafluor-2-[3-metil-4-[5-metil-2-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil]-propan-2-ol

- 40 De modo similar al descrito en los ejemplos 13.1 y 29.3, partiendo de 2-metil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etyl]-fenol (ejemplo 2) y 4-clorometil-5-metil-2-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol (CAS 678164-78-8, obtenido con arreglo a WO2004031162) se obtiene el 1,1,1,3,3-hexafluor-2-[3-metil-4-[5-metil-2-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil]-propan-2-ol, en forma de sólido blanco, EM: 512 (M-H)⁻.

Ejemplo 66

1,1,1,3,3-hexafluor-2-[4-[2-(4-fluor-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-3-metil-fenil]-propan-2-ol

- 50 De modo similar al descrito en los ejemplos 13.1 y 29.3, partiendo de 2-metil-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etyl]-fenol (ejemplo 2) y 4-clorometil-2-(4-fluor-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol (CAS 475481-98-2, obtenido con arreglo a WO2002092084) se obtiene el 1,1,1,3,3-hexafluor-2-[4-[2-(4-fluor-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-3-metil-fenil]-propan-2-ol en forma de sólido blanco, EM: 476 (M-H)⁻.

Ejemplo 67

- 55 *2-[3-cloro-4-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil]-1,1,1,3,3-hexafluor-propan-2-ol*

- 60 De modo similar al descrito en los ejemplos 13.1 y 29.3, partiendo de 2-cloro-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etyl]-fenol (ejemplo 3) y 4-clorometil-5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-oxazol (CAS 174258-39-0, obtenido con arreglo a WO2002092084) se obtiene el 2-[3-cloro-4-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil]-1,1,1,3,3-hexafluor-propan-2-ol, en forma de sólido blanco, EM: 532 (M-H, 1Cl)⁻.

Ejemplo 68

- 65 *2-[3-cloro-4-(5-metil-2-m-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-1,1,1,3,3-hexafluor-propan-2-ol*

- De modo similar al descrito en los ejemplos 13.1 y 29.3, partiendo de 2-cloro-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etyl]-fenol (ejemplo 3) y 4-clorometil-5-metil-2-m-tolil-oxazol (CAS 521266-92-2, obtenido con

ES 2 315 912 T3

arreglo a WO2003037327) se obtiene el 2-[3-cloro-4-(5-metil-2-m-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol en forma de sólido blanco, EM: 478 (M-H, 1Cl)⁻.

Ejemplo 69

5 2-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol

De modo similar al descrito en los ejemplos 13.1 y 29.3, partiendo de 2-cloro-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etyl]-fenol (ejemplo 3) y 4-clorometil-2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol (CAS 475481-96-0, obtenido con arreglo a WO2002092084) se obtiene el 2-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol en forma de sólido blanco, EM: 498 (M-H, 2Cl)⁻.

Ejemplo 70

15 2-{3-cloro-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol

De modo similar al descrito en los ejemplos 13.1 y 29.3, partiendo de 2-cloro-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etyl]-fenol (ejemplo 3) y 4-clorometil-5-metil-2-o-tolil-oxazol (CAS 671215-81-9, obtenido con arreglo a WO2004031162) se obtiene el 2-[3-cloro-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol, en forma de sólido blanco, EM: 478 (M-H, 1Cl)⁻.

Ejemplo 71

25 2-{3-cloro-4-[5-metil-2-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol

De modo similar al descrito en los ejemplos 13.1 y 29.3, partiendo de 2-cloro-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etyl]-fenol (ejemplo 3) y 4-clorometil-5-metil-2-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol (CAS 678164-78-8, obtenido con arreglo a WO2004031162) se obtiene el 2-{3-cloro-4-[5-metil-2-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol, en forma de sólido blanco, EM: 532 (M-H, 1Cl)⁻.

Ejemplo 72

30 2-{3-cloro-4-[2-(4-fluor-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol

De modo similar al descrito en los ejemplos 13.1 y 29.3, partiendo de 2-cloro-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etyl]-fenol (ejemplo 3) y 4-clorometil-2-(4-fluor-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol (CAS 475481-98-2, obtenido con arreglo a WO2002092084) se obtiene el 2-{3-cloro-4-[2-(4-fluor-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol, en forma de sólido blanco, EM: 496 (M-H, 1Cl)⁻.

Ejemplo 73

40 2-{3-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol

De modo similar al descrito en los ejemplos 13.1 y 29.3, partiendo de 3-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etyl]-fenol (ejemplo 5) y 4-clorometil-5-metil-2-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol (CAS 678164-78-8, obtenido con arreglo a WO2004031162) se obtiene el 2-{3-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol, en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: 464 (M-H, 1Cl)⁻.

Ejemplo 74

50 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-[3-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propan-2-ol

De modo similar al descrito en los ejemplos 13.1 y 29.3, partiendo de 3-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etyl]-fenol (ejemplo 5) y 4-clorometil-5-metil-2-o-tolil-oxazol (CAS 671215-81-9, obtenido con arreglo a WO2004031162) se obtiene el 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-[3-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propan-2-ol, en forma de aceite amarillo, EM: 444 (M-H)⁻.

Ejemplo 75

60 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-{3-[5-metil-2-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-propan-2-ol

De modo similar al descrito en los ejemplos 13.1 y 29.3, partiendo de 3-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etyl]-fenol (ejemplo 5) y 4-clorometil-5-metil-2-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol (CAS 678164-78-8, obtenido con arreglo a WO2004031162) se obtiene el 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-{3-[5-metil-2-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-propan-2-ol, en forma de sólido blanco, EM: 498 (M-H)⁻.

ES 2 315 912 T3

Ejemplo 76

2-[3-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil]-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol

5 De modo similar al descrito en los ejemplos 13.1 y 29.3, partiendo de 3-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenol (ejemplo 5) y 4-clorometil-2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol (CAS 475481-96-0, obtenido con arreglo a WO2002092084) se obtiene el 2-[3-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil]-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol, en forma de aceite anaranjado, EM: 464 (M-H, 1Cl)⁻.

10 Ejemplo 77

1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-[3-(5-metil-2-m-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propan-2-ol

15 De modo similar al descrito en los ejemplos 13.1 y 29.3, partiendo de 3-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenol (ejemplo 5) y 4-clorometil-5-metil-2-m-tolil-oxazol (CAS 521266-92-2, obtenido con arreglo a WO2003037327) se obtiene el 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-[3-(5-metil-2-m-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propan-2-ol, en forma de sólido amarillo, EM: 444 (M-H)⁻.

20 Ejemplo 78

3-[4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoximetil]-5-metil-oxazol-2-il]-benzoato de metilo

25 De modo similar al descrito en los ejemplos 13.1 y 29.3, partiendo de 2-cloro-4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxy)-1-trifluormetil-etil]-fenol (ejemplo 3) y 3-(4-clorometil-5-metil-oxazol-2-il)-benzoato de metilo (CAS 675148-35-3) se obtiene el 3-[4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoximetil]-5-metil-oxazol-2-il]-benzoato de metilo, en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: 522 (M-H, 1Cl)⁻.

30 Ejemplo 79

2-[3-cloro-4-[2-(3-hidroximetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil]-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol

35 De modo similar al descrito en el ejemplo 30.2, partiendo de 3-[4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoximetil]-5-metil-oxazol-2-il]-benzoato de metilo (ejemplo 78) se obtiene el 2-[3-cloro-4-[2-(3-hidroximetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil]-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol en forma de sólido blanco, EM: 494 (M-H, 1Cl)⁻.

Ejemplo 80

4-[5-metil-4-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoximetil]-oxazol-2-il]-benzoato de metilo

40 De modo similar al descrito en los ejemplos 13.1 y 29.3, partiendo de 3-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenol (ejemplo 5) y 4-(4-clorometil-5-metil-oxazol-2-il)-benzoato de metilo (CAS 675148-38-6, WO2004024705) se obtiene el 4-[5-metil-4-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoximetil]-oxazol-2-il]-benzoato de metilo en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: 488 (M-H)⁻.

45 Ejemplo 81

Ácido 4-[5-metil-4-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoximetil]-oxazol-2-il]-benzoico

50 De modo similar al descrito en el ejemplo 25, partiendo de 4-[5-metil-4-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoximetil]-oxazol-2-il]-benzoato de metilo (ejemplo 80) se obtiene el ácido 4-[5-metil-4-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoximetil]-oxazol-2-il]-benzoico, en forma de sólido blanco, EM: 474 (M-H)⁻.

Ejemplo 82

N,N-dimetil-4-[5-metil-4-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoximetil]-oxazol-2-il]-benzamida

55 A 25 mg (0,05 mmoles) de ácido 4-[5-metil-4-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoximetil]-oxazol-2-il]-benzoico (ejemplo 81) en 1,5 ml de CH₂Cl₂ se les añaden 8,6 mg (0,11 moles) de dimetilamina·HCl y 23 µl (0,11 mmoles) de NMM. Se enfriá la solución a 0°C y se le añaden 13,1 mg (0,07 mmoles, 1,3 eq.) de EDCI y 1,4 mg (0,01 mmoles) de HOBT. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se añade agua y se extrae la fase inorgánica con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Por cromatografía de columna con CH₂Cl₂/MeOH 98:2 se obtienen 22 mg (83%) de la N,N-dimetil-4-[5-metil-4-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoximetil]-oxazol-2-il]-benzamida, en forma de aceite incoloro, EM: 501 (M-H)⁻.

ES 2 315 912 T3

Ejemplo 83

(3-{2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acetato de metilo

5 83.1

De modo similar al descrito en el ejemplo 18.1, partiendo de 4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenol (ejemplo 1) y 2-bromo-etanol se obtiene el 2-{4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi}-etanol, en forma de semisólido blanco, EM: 424 (M)⁺.

10 83.2

De modo similar al descrito en el ejemplo 8.2-8.3, partiendo de 2-{4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi}-etanol y (3-hidroxi-fenil)-acetato de metilo se obtiene el (3-{2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acetato de metilo en forma de polvo blanco, EM: 451 (M-H)⁻.

Ejemplo 84

(4-{2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acetato de metilo

20 83.1

De modo similar al descrito en el ejemplo 8.2-8.3, partiendo de 2-{4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi}-etanol (ejemplo 83.1) y (4-hidroxi-fenil)-acetato de metilo se obtiene el (4-{2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acetato de metilo en forma de polvo blanco, EM: 451 (M-H)⁻.

25 Ejemplo 85

(3-{2-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acetato de metilo

30 85.1

De modo similar al descrito en el ejemplo 18.1, partiendo de 3-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenol (ejemplo 5) y 2-bromo-etanol se obtiene el 2-{3-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi}-etanol en forma de aceite incoloro, EM: 424 (M)⁺.

35 85.2

De modo similar al descrito en el ejemplo 8.2-8.3, partiendo de 2-{3-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi}-etanol y (3-hidroxi-fenil)-acetato de metilo se obtiene el (3-{2-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acetato de metilo, en forma de polvo blanco, EM: 451 (M-H)⁻.

Ejemplo 86

Ácido (3-{2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acético

45 83.1

De modo similar al descrito en el ejemplo 25, partiendo de (3-{2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acetato de metilo (ejemplo 83) se obtiene el ácido (3-{2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acético, en forma de semisólido blanco, EM: 437 (M-H)⁻.

50 Ejemplo 87

Ácido (4-{2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acético

55 84.1

De modo similar al descrito en el ejemplo 25, partiendo de (4-{2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acetato de metilo (ejemplo 84) se obtiene el ácido (4-{2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acético, en forma de sólido incoloro, EM: 437 (M-H)⁻.

Ejemplo 88

60 rac-(3-{1-fenil-2-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acetato de metilo

rac-(3-{1-fenil-2-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acetato de metilo

65 88.1

De modo similar al descrito en el ejemplo 9.2, partiendo de rac-1-fenil-2-{3-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi}-etanol (ejemplo 9.1) y (3-hidroxi-fenil)-acetato de metilo se obtiene a través del rac-[3-(1-fenil-2-{3-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-bencíloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi}-etoxi)-fenil]-acetato de metilo, que se desprotege con arreglo al ejemplo 13.2, obteniéndose el rac-(3-{1-fenil-2-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acetato de metilo, en forma de aceite incoloro, EM: 527 (M-H)⁻.

ES 2 315 912 T3

Ejemplo 89

Ácido rac-(3-{1-fenil-2-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acético

- 5 De modo similar al descrito en el ejemplo 25, partiendo de rac-(3-{1-fenil-2-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acetato de metilo (ejemplo 88) se obtiene el ácido rac-(3-{1-fenil-2-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acético en forma de aceite incoloro, EM: 513 (M-H)⁻.

Ejemplo 90

- 10 *rac-N,N-dimetil-2-(3-{1-fenil-2-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acetamida*

De modo similar al descrito en los ejemplos 25, 82 y 13.2, partiendo del ácido rac-[3-(1-fenil-2-[3-(2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi)-fenil]-acético (ejemplo 91) y dimetilamina HCl se obtiene la rac-N,N-dimetil-2-(3-{1-fenil-2-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acetamida en forma de polvo blanco mate, EM: 542 (M+H)⁺.

Ejemplo 91

- 20 *2-(4-[2-[3-(4-bromo-fenil)-benzo[d]isotiazol-6-iloxi]-etoxi]-fenil)-1,1,1,3,3-hexafluor-propan-2-ol*

95.1

25 De modo similar al descrito en el ejemplo 8.1, partiendo de 3-(4-bromo-fenil)-benzo[d]isotiazol-6-ol (CAS 192443-17-7, obtenido con arreglo a EP778271) y 2-bromo-etanol, se obtiene el 2-[3-(4-bromo-fenil)-benzo[d]isotiazol-6-iloxi]-etanol en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: 350 (M+H, 1Br)⁺.

95.2

30 De modo similar al descrito en los ejemplos 8.2 y 29.3, partiendo de 4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenol (ejemplo 1) y 2-[3-(4-bromo-fenil)-benzo[d]isotiazol-6-iloxi]-etanol, se obtiene el 2-(4-[2-[3-(4-bromo-fenil)-benzo[d]isotiazol-6-iloxi]-etoxi]-fenil)-1,1,1,3,3-hexafluor-propan-2-ol en forma de sólido blanco, EM: 590 (M-H, 1Br)⁻.

Ejemplo 92

1,1,1,3,3-hexafluor-2-[4-[3-(7-propil-3-trifluormetil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-propoxi]-fenil]-propan-2-ol

40 De modo similar al descrito en los ejemplos 8.1 y 8.3, partiendo de 4-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenol (ejemplo 1) y 6-(3-bromo-propoxi)-7-propil-3-trifluormetil-benzo[d]isoxazol (CAS 194608-95-2, obtenido con arreglo a WO9728137), se obtiene el 1,1,1,3,3-hexafluor-2-[4-[3-(7-propil-3-trifluormetil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-propoxi]-fenil]-propan-2-ol, en forma de aceite incoloro, EM: 544 (M-H)⁻.

Ejemplo 93

45 *1,1,1,3,3-hexafluor-2-[3-(7-propil-3-trifluormetil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-propoxi]-fenil]-propan-2-ol*

50 De modo similar al descrito en los ejemplos 8.1 y 8.3, partiendo de 3-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenol (ejemplo 5) y 6-(3-bromo-propoxi)-7-propil-3-trifluormetil-benzo[d]isoxazol (CAS 194608-95-2, obtenido con arreglo a WO9728137) se obtiene el 1,1,1,3,3-hexafluor-2-[3-[3-(7-propil-3-trifluormetil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-propoxi]-fenil]-propan-2-ol, en forma de aceite incoloro, EM: 544 (M-H)⁻.

Ejemplo 94

55 *(4-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi)-fenil)-acetato de metilo*

60 De modo similar al descrito en los ejemplos 8.1 y 30.4, partiendo de 3-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenol (ejemplo 5) y [4-(3-bromo-propoxi)-fenil]-acetato de metilo (CAS 203071-48-1), se obtiene el (4-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi)-fenil)-acetato de metilo, en forma de aceite incoloro, EM: 465 (M-H)⁻.

ES 2 315 912 T3

Ejemplo 95

(3-{3-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acetato de metilo

5 95.1

De modo similar al descrito en el ejemplo 8.1, partiendo de 3-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenol (ejemplo 5) y 3-bromo-1-propanol, se obtiene el 3-{3-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi}-propan-1-ol, en forma de líquido incoloro, EM: 438 (M).

10 95.2

De modo similar al descrito en los ejemplos 8.2 y 30.4, partiendo de 3-{3-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi}-propan-1-ol y (3-hidroxi-fenil)-acetato de metilo, se obtiene el (3-{3-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acetato de metilo en forma de aceite incoloro, EM: 465 (M-H)⁻.

Ejemplo 96

3-(4-{3-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-propionato de metilo

20 De modo similar al descrito en los ejemplos 8.2 y 30.4, partiendo de 3-{3-[2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-benciloxi)-1-trifluormetil-etil]-fenoxi}-propan-1-ol y 3-(4-hidroxi-fenil)-propionato de metilo, se obtiene el 3-(4-{3-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-propionato de metilo en forma de aceite incoloro, EM: 479 (M-H)⁻.

25 Ejemplo 97

Ácido 3-(4-{3-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-propiónico

30 De modo similar al descrito en el ejemplo 25, partiendo de 3-(4-{3-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-propionato de metilo (ejemplo 96), se obtiene el ácido 3-(4-{3-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-propiónico, en forma de aceite incoloro, EM: 465 (M-H)⁻.

35 Ejemplo A

Pueden fabricarse de modo convencional tabletas recubiertas con película, que contienen los siguientes ingredientes:

40 Ingredientes

	núcleo:	por tableta
45	compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg 200,0 mg
	celulosa microcristalina	23,5 mg 43,5 mg
50	lactosa hidratada	60,0 mg 70,0 mg
	Povidone K30	12,5 mg 15,0 mg
55	almidón-glicolato sódico	12,5 mg 17,0 mg
	estearato magnésico	1,5 mg 4,5 mg

60

65

ES 2 315 912 T3

(peso del núcleo) 120,0 mg 350,0 mg

película de recubrimiento:

5 hidroxipropil-metil-celulosa	3,5 mg	7,0 mg
polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
10 talco	1,3 mg	2,6 mg
óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
15 dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

20 Se tamiza el ingrediente activo, se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se compprime para obtener núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos con una suspensión/solución acuosa de los ingredientes de la película de recubrimiento mencionados en la tabla.

25 Ejemplo B

Pueden fabricarse de modo convencional cápsulas que contengan los ingredientes siguientes:

Ingredientes

30	por cápsula
	compuesto de la fórmula (I) 25,0 mg
35	lactosa 150,0 mg
	almidón de maíz 20,0 mg
40	talco 5,0 mg

Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan en cápsulas de tamaño 2.

45 Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

50	compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
	polietilenglicol 400	150,0 mg
55	ácido acético, cantidad sufic. hasta	pH 5,0
	agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

60 Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyección (una parte). Se ajusta el pH a 5,0 con ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml por adición de la cantidad restante de agua. Se filtra la solución, se envasa en viales, empleando un exceso apropiado y se esteriliza.

ES 2 315 912 T3

Ejemplo D

Pueden fabricarse de modo convencional cápsulas de gelatina blanda que contengan los ingredientes siguientes:

5	<u>contenido de la cápsula</u>	
10	compuesto de la fórmula (I)	5,0 mg
cera amarilla	8,0 mg	
aceite de soja hidrogenado	8,0 mg	
15	aceites vegetales parcialm. hidrog.	34,0 mg
aceite de soja	110,0 mg	
20	peso del contenido de la cápsula	165,0 mg
	<u>cápsula de gelatina</u>	
25	gelatina	75,0 mg
glicerina del 85 %	32,0 mg	
30	Karion 83	8,0 mg (materia seca)
dióxido de titanio	0,4 mg	
35	óxido de hierro amarillo	1,1 mg

Se disuelve el ingrediente activo en la masa fundida de los demás componentes y se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina blanda de tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda llenas se tratan con arreglo a los procedimientos habituales.

Ejemplo E

Se fabrican de modo convencional bolsitas que contienen los siguientes ingredientes:

45	compuesto de la fórmula (I)	50,0 mg
lactosa, polvo fino	1015,0 mg	
50	celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
carboximetilcelulosa sódica	14,0 mg	
55	polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
estearato magnésico	10,0 mg	
60	aditivos de aroma	1,0 mg

Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa, la celulosa microcristalina y la carboximetil-celulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona y agua. Se mezcla el granulado con estearato magnésico y los aditivos de aroma y se envasa en bolsitas.

REIVINDICACIONES

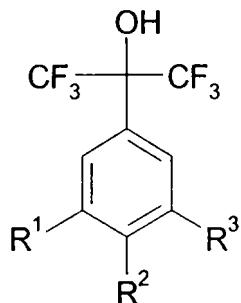
1. Compuestos de la fórmula (I)

5

10

15

20



en la que

25 R¹ es hidrógeno, alquilo inferior o halógeno;uno de R² y R³ es hidrógeno, alquilo inferior o halógeno; yel otro de R² y R³ es -O-CHR⁴-(CH₂)_m-(CHR⁵)_n-R⁶;30 R⁴ es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, heteroarilo o heteroaril-alquilo inferior;R⁵ es hidrógeno o arilo;35 R⁶ es fenilo o aril-alquilo inferior, dicho fenilo o aril-alquilo inferior está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por amino, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰NC(O)-, R¹¹-O-C(O)-alquilo inferior, R¹²R¹³NC(O)-alquilo inferior, alcoxi inferior y aril-alcoxi inferior; o40 R⁶ es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 eslabones, que está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, halógeno y arilo, dicho arilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por amino, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰NC(O)-, R¹¹-O-C(O)-alquilo inferior, R¹²R¹³NC(O)-alquilo inferior, alcoxi inferior y aril-alcoxi inferior; o45 R⁶ es heteroarilo bicíclico de 9 eslabones que está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, halógeno y arilo, dicho arilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por amino, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰NC(O)-, R¹¹-O-C(O)-alquilo inferior, R¹²R¹³NC(O)-alquilo inferior, alcoxi inferior y aril-alcoxi inferior; o50 R⁶ es heteroaril-alquilo inferior que está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, halógeno y arilo, dicho arilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por amino, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰NC(O)-, R¹¹-O-C(O)-alquilo inferior, R¹²R¹³NC(O)-alquilo inferior, alcoxi inferior y aril-alcoxi inferior; oR⁶ es -O-R⁷ o alquilo inferior-OR⁷;60 R⁷ es arilo que está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por amino, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰NC(O)-, R¹¹-O-C(O)-alquilo inferior, R¹²R¹³NC(O)-alquilo inferior, alcoxi inferior y aril-alcoxi inferior; o65 R⁷ es heteroarilo que está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, halógeno, amino, hidroxi-alquilo inferior, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰NC(O)-, R¹¹-O-C(O)-alquilo inferior, R¹²R¹³NC(O)-alquilo inferior, alcoxi inferior, aril-alcoxi inferior y arilo, dicho arilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior y halógeno;

ES 2 315 912 T3

- $R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}$ y R^{13} con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo inferior;
- m es un número de 0 a 3;
- 5 n es el número 0 ó 1;
- y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, con lo que el término “alquilo inferior” denota un radical alquilo con uno a siete átomos de carbono.
- 10 2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R^1 es hidrógeno, cloro o metilo.
3. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en los que uno de R^2 y R^3 es hidrógeno o alquilo inferior con uno a siete átomos de carbono y el otro de R^2 y R^3 es $-O-CHR^4-(CH_2)_m-(CHR^5)_n-R^6$, en los que R^4, R^5, R^6 , m y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1.
- 15 4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en los que R^2 es $-O-CHR^4-(CH_2)_m-(CHR^5)_n-R^6$ y R^3 es hidrógeno, en los que R^4, R^5, R^6 , m y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1.
- 20 5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en los que R^4 es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aril-alquilo inferior, con lo que el término “alquilo inferior” denota un radical alquilo con uno a siete átomos de carbono.
- 25 6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en los que R^4 es hidrógeno, alquilo inferior o aril-alquilo inferior, con lo que el término “alquilo inferior” denota un radical alquilo con uno a siete átomos de carbono.
7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en los que R^4 es hidrógeno, metilo o bencilo.
- 30 8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en los que n es 1 y R^5 es arilo.
9. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en los que n es 1 y R^5 es fenilo.
- 35 10. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en los que R^6 es fenilo que está opcionalmente sustituido por $R^8-O-C(O)-$ o R^6 es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 eslabones, que está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior y arilo, dicho arilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, $R^8-O-C(O)-$ y $R^9R^{10}NC(O)-$, en los que R^8, R^9 y R^{10} tienen los significados definidos en la reivindicación 1, con lo que el término “alquilo inferior” denota un radical alquilo con uno a siete átomos de carbono.
- 40 11. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en los que R^6 es fenilo o R^6 es oxazolilo, dicho oxazolilo está sustituido por alquilo inferior y fenilo, dicho fenilo está sustituido por halógeno, fluor-alquilo inferior o hidroxi-alquilo inferior, con lo que el término “alquilo inferior” denota un radical alquilo con uno a siete átomos de carbono.
- 45 12. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en los que R^6 es fenilo, 2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilo, 5-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilo o 2-(3-hidroximetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilo.
- 50 13. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en los que R^6 es $-O-R^7$, en los que R^7 es fenilo que está sustituido por 1 sustituyente elegido entre el grupo formado por hidroxi-alquilo inferior, $R^{11}-O-C(O)-$ alquilo inferior y $R^{12}R^{13}NC(O)$ -alquilo inferior o R^7 es heteroarilo seleccionado entre el grupo formado por benzo [d]isotiazolilo y benzo[d]isoxazolilo, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, fluor-alquilo inferior y fenilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por halógeno, en los que R^{11}, R^{12} y R^{13} tienen los significados definidos en la reivindicación 1, con lo que el término “alquilo inferior” denota un radical alquilo con uno a siete átomos de carbono.
- 55 14. Compuestos según la reivindicación 13, en los que R^7 es fenilo sustituido por alcoxi inferior-carbonilo o alcoxi inferior-carbonil-alquilo inferior, con lo que el término “alquilo inferior” denota un radical alquilo con uno a siete átomos de carbono.
- 60 15. Compuestos según la reivindicación 14, en los que R^7 es 3-metoxicarbonilmethyl-fenilo, 4-metoxicarbonilmethyl-fenilo o 4-metoxicarbonil-fenilo.
16. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en los que m es un número de 0 a 2.
- 65 17. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en los que m es 0 ó 1.
18. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en los que n es 0.

ES 2 315 912 T3

19. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, seleccionados entre el grupo formado por:

2-(4-{3-[3-(4-bromo-fenil)-benzo[d]isotiazol-6-iloxi]-propoxi}-fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,

5 3-(3-{3-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-propionato de etilo,

rac-(4-{1-fenil-2-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acetato de metilo,

10 ácido rac-(4-{1-fenil-2-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acético,

rac-4-{1-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-etoxi}-benzoato de metilo,

4-{2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-etoxi}-benzoato de metilo,

15 2-(4-benciloxi-3-cloro-fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,

2-(4-benciloxi-3-metil-fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,

20 2-(3-benciloxi-fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,

2-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol, 2-(4-benciloxi-fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,

(4-{3-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acetato de metilo,

25 4-{3-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-benzoato de metilo,

3-(4-{3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-propionato de metilo,

30 (4-{3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acetato de metilo,

4-{3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-benzoato de metilo,

(4-{3-[2,6-dimetil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acetato de metilo,

35 4-{3-[2,6-dimetil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-benzoato de metilo,

ácido 4-{3-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-benzoico,

40 ácido (4-{3-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acético,

ácido (4-{3-[2,6-dimetil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acético,

ácido 4-{3-[2,6-dimetil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-benzoico,

45 4-{2-[2,6-dimetil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-etoxi}-benzoato de metilo,

3-(4-((S)-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-3-fenil-propoxi)-fenil)-propionato de metilo,

50 (4-((S)-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-3-fenil-propoxi)-fenil)-acetato de metilo,

4-((S)-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-3-fenil-propoxi)-benzoato de metilo,

55 (4-((S)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi)-fenil)-acetato de metilo,

4-((S)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi)-benzoato de metilo,

60 ácido (4-((S)-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-3-fenil-propoxi)-fenil)-acético,

ácido 4-((S)-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-3-fenil-propoxi)-benzoico,

ácido (4-((S)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi)-fenil)-acético,

65 ácido 4-((S)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi)-benzoico,

rac-1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-{4-[2-(4-hidroximetil-fenoxi)-1-fenil-etoxi]-fenil}-propan-2-ol,

ES 2 315 912 T3

1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-(3-metil-4-fenetiloxi-fenil)-propan-2-ol,
rac-1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-[3-metil-4-(1-fenil-etoxi)-fenil]-propan-2-ol,
5 2-{4-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
2-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
10 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-[4-(5-metil-isoxazol-3-ilmetoxi)-fenil]-propan-2-ol,
1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-[4-(5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propan-2-ol,
15 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propan-2-ol,
3-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoximetil]-benzoato de metilo,
ácido 4-{(S)-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-3-fenil-propoxi}-benzoico,
20 ácido (4-{(S)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acético,
3-(4-{(R)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-propionato de metilo,
25 (4-{(R)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acetato de metilo,
4-{(R)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-benzoato de metilo,
ácido 3-(4-{(R)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-propiónico,
30 ácido (4-{(R)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acético,
ácido 4-{(R)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etyl)-fenoxi]-propoxi}-benzoico,
2-{4-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
35 2-{3-cloro-4-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-(4-fenetiloxi-fenil)-propan-2-ol,
40 2-(3,5-dimetil-4-fenetiloxi-fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
2-(3-cloro-4-fenetiloxi-fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
rac-1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-[4-(1-fenil-etoxi)-fenil]-propan-2-ol,
45 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-[3-metil-4-(5-metil-2-m-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propan-2-ol,
2-{4-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
50 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-[3-metil-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propan-2-ol,
1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-[3-metil-4-[5-metil-2-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil]-propan-2-ol,
55 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-[4-[2-(4-fluor-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-3-metil-fenil]-propan-2-ol,
2-{3-cloro-4-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
2-[3-cloro-4-(5-metil-2-m-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
60 2-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
2-[3-cloro-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
2-{3-cloro-4-[5-metil-2-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
65 2-{3-cloro-4-[2-(4-fluor-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
2-{3-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,

ES 2 315 912 T3

1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-[3-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propan-2-ol,
1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-{3-[5-metil-2-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-propan-2-ol,
5 2-{3-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-[3-(5-metil-2-m-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propan-2-ol,
10 3-{4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoximetil]-5-metil-oxazol-2-il}-benzoato de metilo,
2-{3-cloro-4-[2-(3-hidroximetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
15 4-{5-metil-4-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoximetil]-oxazol-2-il}-benzoato de metilo,
ácido 4-{5-metil-4-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoximetil]-oxazol-2-il}-benzoico,
20 N,N-dimetil-4-{5-metil-4-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoximetil]-oxazol-2-il}-benzamida,
(3-{2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acetato de metilo,
25 (4-{2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acetato de metilo,
(3-{2-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acetato de metilo,
ácido (3-{2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acético,
30 ácido (4-{2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acético,
rac-(3-{1-fenil-2-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acetato de metilo,
ácido rac-(3-{1-fenil-2-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acético,
35 rac-N,N-dimetil-2-(3-{1-fenil-2-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acetamida,
2-(4-{2-[3-(4-bromo-fenil)-benzo[d]isotiazol-6-iloxi]-etoxi}-fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-{4-[3-(7-propil-3-trifluormetil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-propoxi]-fenil}-propan-2-ol,
40 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-{3-[3-(7-propil-3-trifluormetil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-propoxi]-fenil}-propan-2-ol,
(4-{3-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acetato de metilo,
45 (3-{3-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acetato de metilo,
3-(4-{3-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-propionato de metilo y
ácido 3-(4-{3-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-propiónico,
50 y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20. Comuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, seleccionados entre el grupo formado por:

55 (3-{2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-fenil)-acetato de metilo,
rac-4-{1-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-etoxi}-benzoato de metilo,
2-(4-benciloxi-3-cloro-fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,
60 (4-{(S)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acetato de metilo,
1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-(3-metil-4-fenetiloxi-fenil)-propan-2-ol,
65 rac-1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-[3-metil-4-(1-fenil-etoxi)-fenil]-propan-2-ol,
2-{4-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,

ES 2 315 912 T3

(4-{(R)-3-fenil-2-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-acetato de metilo,

2-{3-cloro-4-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,

5 2-(3-cloro-4-fenetiloxi-fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,

1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-{3-metil-4-[5-metil-2-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-propan-2-ol,

10 2-{3-cloro-4-[5-metil-2-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol y

2-{3-cloro-4-[2-(3-hidroximetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol,

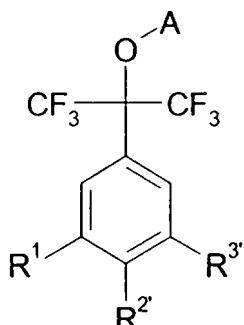
y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15

21. Un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula (I) definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, dicho proceso consiste en:

20 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)

25



35 (II)

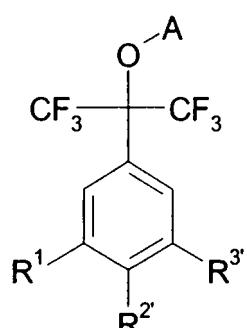
con un compuesto HO-CHR⁴-(CH₂)_m-(CHR⁵)_n-R⁶,

40 en los que R¹, R⁴, R⁵, R⁶, m y n tienen los significados definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1-20, uno de R^{2'} y R^{3'} es OH y el otro de R^{2'} y R^{3'} es hidrógeno, alquilo inferior o halógeno y A es hidrógeno o un grupo protector,

45 o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)

50



60 (II)

con un compuesto LG-CHR⁴-(CH₂)_m-(CHR⁵)_n-R⁶

65 en los que R¹, R⁴, R⁵, R⁶, m y n tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, uno de R^{2'} y R^{3'} es OH y el otro de R^{2'} y R^{3'} es hidrógeno, alquilo inferior o halógeno, LG es un grupo saliente y A es hidrógeno o un grupo protector.

ES 2 315 912 T3

22. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, cuando se obtienen por un proceso según la reivindicación 21.
23. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 y un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
- 5 24. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.
- 10 25. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para el uso como sustancias terapéuticamente activas destinadas al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades moduladas por los agonistas LXR-alfa y/o LXR-beta.
- 15 26. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades moduladas por agonistas LXR-alfa y/o LXR-beta.
- 20 27. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de niveles altos de lípidos, niveles altos de colesterol, niveles bajos de colesterol HDL, niveles altos de colesterol LDL, enfermedades ateroscleróticas, diabetes, diabetes mellitus no dependiente de la insulina, el síndrome metabólico, dislipidemia, sepsis, enfermedades inflamatorias, enfermedades de la piel, colitis, pancreatitis, colestasis del hígado, fibrosis del hígado, degeneración macular y/o la enfermedad de Alzheimer.

25

30

35

40

45

50

55

60

65