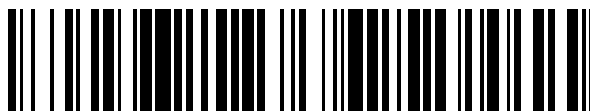


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 754**

51 Int. Cl.:

A61P 1/18 (2006.01) **C07D 401/06** (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

C07D 223/16 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 409/06 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07760766 .1**

96 Fecha de presentación: **17.04.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2010289**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.01.2009**

54 Título: **DERIVADOS DE ÁCIDO BEZOXAZEPIN-OXI-ACÉTICO COMO AGONISTAS DE PPAR-DELTA USADOS PARA AUMENTAR EL HDL-C, DISMINUIR EL LDL-C Y DISMINUIR EL COLESTEROL.**

30 Prioridad:
18.04.2006 US 793001 P

45 Fecha de publicación de la mención BOP:
06.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.03.2012

73 Titular/es:
**JANSSEN PHARMACEUTICA NV
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:
**GEE-HONG, Kuo;
ZHANG, Yan;
SHEN, Lan;
LU, Songfeng;
DEMAREST, Keith T. y
PELTON, Patricia**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

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

ES 2 375 754 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de ácido bezoxazepin-oxi-acético como agonistas de PPAR-DELTA usados para aumentar el HDL-C, disminuir el LDL-C y disminuir el colesterol

Declaración sobre la investigación o el desarrollo patrocinado por el gobierno federal

- 5 El gobierno federal no patrocinó la investigación ni el desarrollo de la invención descrita a continuación.

Antecedentes de la invención

Se considera que los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) son detectores metabólicos que regulan la expresión de genes implicados en la homeostasis de glucosa y lípidos. Son miembros de la superfamilia de receptores nucleares de heterodímeros RXR y son factores de la transcripción activados por ligandos. Para el tratamiento de dislipidemias y diabetes, se usan subtipos de agonistas de PPAR α (por ejemplo, Gemfibrozil) y PPAR γ (por ejemplo, Avandia®), respectivamente. La expresión de cada receptor, con distinta distribución tisular, mostrando el PPAR α mayor expresión en hígado, el PPAR γ en el tejido adiposo y teniendo el PPAR δ la distribución más amplia expresándose de manera ubicua en la rata adulta (Braissant y col., 1996) y en seres humanos, se encontró en muchos tejidos diferentes implicados en el metabolismo de lípidos incluyendo hígado, riñón, tejido adiposo abdominal y músculo esquelético (Auboeuf y col., 1997).

Recientemente, se han publicado fuertes ligandos para el PPAR δ que permiten un mayor entendimiento de su función en el metabolismo de lípidos (Barak y col, 2002; Oliver y col., 2001; Tanaka y col, 2003; Wang y col., 2003). El efecto principal de estos compuestos en ratones db/db (Leibowitz y col., 2000) y en monos Rhesus obesos (Oliver y col., 2001) fue un aumento de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL-C) y una disminución en cuanto a triglicéridos con un escaso efecto sobre la glucosa (aunque los niveles de insulina disminuyeron en monos). El HDL-C sirve para retirar el colesterol de las zonas periféricas a través de un proceso denominado transporte inverso de colesterol. La etapa inicial y limitante de velocidad, que es una transferencia del colesterol y fosfolípidos celulares al componente de la lipoproteína A-I del HDL, está mediada por el transportador A1 del casete de unión al ATP (ABCA1) (Lawn y col., 1999). La activación de PPAR δ parece aumentar el HDL-C mediante regulación transcripcional del ABCA1 (Oliver y col., 2001). Por lo tanto, induciendo el ARNm del ABCA1 en macrófagos, los agonistas de PPAR δ aumentarían los niveles de HDL-C en pacientes y eliminarían el exceso de colesterol de los macrófagos cargados con lípidos, uno de los mayores protagonistas en el desarrollo de la lesión aterosclerótica. Esto sería una terapia alternativa con respecto a fármacos de estatina, que muestran un escaso efecto sobre el HDL-C y principalmente disminuyen el LDL-C de los fibratos, los únicos agonistas de PPAR α comercializados, que tienen baja potencia e inducen solamente modestas elevaciones del HDL-C. Además, al igual que los fibratos, los agonistas de PPAR δ tienen el potencial de reducir también triglicéridos, y un factor de riesgo adicional para enfermedades cardiovasculares.

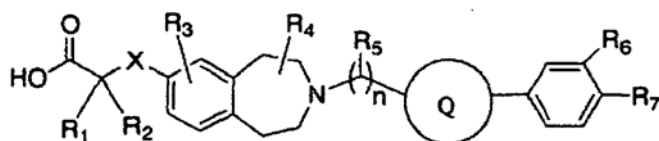
El documento WO 2005/041959 divulga ácidos fenoxiacéticos, específicamente ácidos 4-((fenoxialquil)tio)-fenoxiacéticos y análogos, útiles como agonistas duales de PPAR.

- 35 El documento EP 1 445 258 divulga compuestos bencisoxazol que son activadores de PPAR delta y el documento EP 1 424 330 divulga activadores de PPAR delta.

Los ejemplos de agonistas de PPAR delta conocidos diversamente útiles para hiperlipidemia, diabetes o aterosclerosis incluyen L-165041 (Leibowitz y col., 2000) y GW501516 (Oliver y col., 2001). Existe una continua necesidad de nuevos agonistas de PPAR delta. Existe una necesidad adicional de nuevos agonistas de PPAR delta que aumenten el HDL-C, disminuyan el LDL-C y/o disminuyan el colesterol. Existe una necesidad adicional de nuevos agonistas de PPAR delta para el tratamiento de diabetes, nefropatía, neuropatía, retinopatía, síndrome del ovario poliquístico, hipertensión, isquemia, ictus, trastorno del intestino irritable, inflamación, cataratas, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico X, hipercolesterolemia LDL, dislipidemia (incluyendo hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia mixta; e hipocolesterolemia HDL), aterosclerosis, obesidad y otros trastornos relacionados con el metabolismo de lípidos y complicaciones de homeostasis de energía de los mismos.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I):



Fórmula (I)

en la que:

X es un enlace covalente, O o S;

- 5 R_1 y R_2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-8} y alquilo C_{1-8} sustituido, o R_1 , R_2 y el átomo de carbono al que están unidos pueden formar cicloalquilo C_{3-7} ;

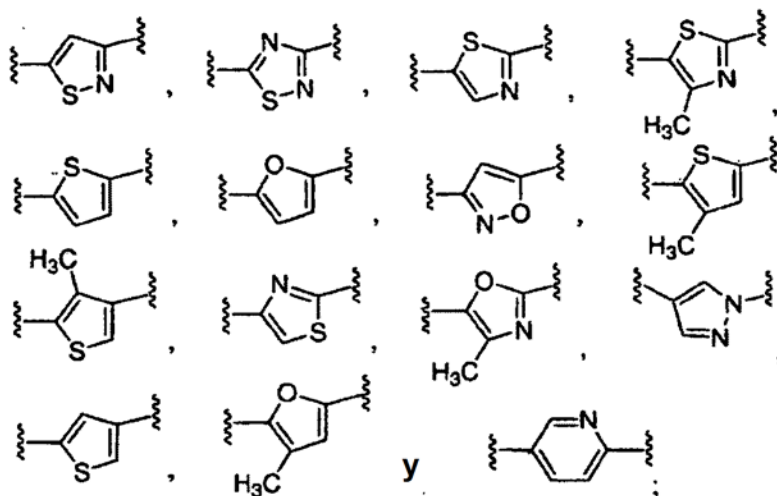
R_3 es H;

- 10 R_4 y R_5 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , cicloalquiloxi C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} , heteroarilo, alquilo C_{1-4} halo sustituido, alquilo C_{1-4} amino sustituido, alquilo C_{1-4} sustituido con arilo C_{6-10} , alquilo C_{1-4} ciano sustituido y alquilo C_{1-4} hidroxilo sustituido;

R_6 y R_7 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} halo sustituido, alcoxi C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} halo sustituido;

n es 1; y

- 15 Q se selecciona entre el grupo que consiste en



y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 20 La presente invención se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de Fórmula (I), y al uso de dichos componentes y composiciones para tratar una afección mediada directa o indirectamente por PPAR delta.

Descripción detallada de la invención

Como se usa en el presente documento, los siguientes términos subrayados pretenden tener los siguientes significados:

- 25 "Ca-b" (en el que a y b son números enteros) se refiere a un radical que contiene de a a b átomos de carbono inclusive. Por ejemplo, C_{1-3} representa un radical que contiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono.

"Alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado o insaturado, de cadena ramificada o lineal o cíclico obtenidos por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono sencillo de un alcano, alqueno o alquino de partida. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero sin limitación, metilo; etilos, tales como etanilo, etenilo, etinilo; propilos, tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo, ciclopropan-1-ilo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-

- ilo, prop-2-en-1-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butilos, tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 2-metil-propan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares. Cuando se requieran niveles específicos de saturación, se usa la nomenclatura "alcanilo", "alquenilo" y/o "alquinilo", como se define a continuación. En realizaciones preferidas, los grupos alquilo son alquilo (C_1-C_6), siendo particularmente preferido (C_1-C_3). El alquilo cíclico puede ser, por ejemplo, alquilo C_{3-10} ; preferentemente, cicloalquilo es cicloalquilo C_{3-7} .
- 5 "Alcanilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado de cadena ramificada o lineal, o cíclico obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono sencillo de un alcano de partida. Los grupos alcanilo típicos incluyen, pero sin limitación, metanilo; etanilo; propanilos, tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo, ciclopropan-1-ilo, etc.; butanilos, tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 2-metil-propan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, etc.; y similares. En realizaciones preferidas, los grupos alcanilo son alcanilo (C_{1-8}), siendo particularmente preferido (C_{1-3}).
- 10 "Alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente insaturado de cadena ramificada o lineal, o cíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono sencillo de un alqueno de partida. El radical puede estar en la conformación cis o trans alrededor del doble enlace o los dobles enlaces. Los grupos alquenilo típicos incluyen, pero sin limitación, etenilo; propenilos, tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo, prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos, tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, etc.; y similares.
- 20 "Alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente insaturado de cadena ramificada o lineal, o cíclico que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono sencillo de un alquino de partida. Los grupos alquinilo típicos incluyen, pero sin limitación, etinilo; propinilos, tales como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butinilos, tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares.
- 25 "Heteroalquilo" y "heteroalcanilo" se refieren a radicales alquilo o alcanilo, respectivamente, en los que uno o más átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado necesario) se reemplazan independientemente por los mismos o diferentes heteroátomos (incluyendo cualquier átomo de hidrógeno necesario u otros átomos). Los heteroátomos típicos para reemplazar el átomo de carbono o los átomos de carbono incluyen, pero sin limitación, N, P, O, S, Si, etc. Los heteroátomos preferidos son O, N y S. Por lo tanto, los radicales heteroalcanilo pueden contener uno o más de los mismos o diferentes grupos heteroatómicos, incluyendo, a modo de ejemplo y sin limitación, epoxi (-O-), epidioxi (-O-O-), tioéter (-S-), epiditio (-SS-), epoxitio (-O-S-), epoxiimino (-O-NR'-), imino (-NR'-), biimino (-NR'-NR'-), azino (=N-N=), azo (-N=N-), azoxi (-N-O-N-), azimino (-NR'-N=N-), fosfano (-PH-), λ^4 -sulfano (-SH₂-), sulfonil (-S(O)₂-), y similares, en los que cada R' es independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_6).
- 30 "Arilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente aromático obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono sencillo de un sistema de anillos aromático de partida. Los grupos arilo típicos incluyen, pero sin limitación, radicales obtenidos a partir de acenatrilenos, acenaftileno, acefenaftileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadenos, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y similares. En realizaciones preferidas, el grupo arilo es arilo (C_{5-20}), siendo particularmente preferido (C_{5-10}). Los grupos arilo particularmente preferidos son grupos fenilo y naftilo.
- 40 "Aralalquilo" se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal, se reemplaza por un radical arilo. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. Cuando se requieran restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura arilalcanilo, arilalquenilo y/o arilalquinilo. En realizaciones preferidas, el grupo arilalquilo es arilalquilo (C_{6-26}), por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es (C_{1-6}) y el resto arilo es (C_{5-20}). En realizaciones particularmente preferidas, el grupo arilalquilo es (C_{6-13}), por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es (C_{1-3}) y el resto arilo es (C_{5-10}). Los grupos arilalquilo incluso más preferidos son fenilalcanilos.
- 45 "Alcaniloxi" se refiere a un radical hidrocarburo de alcohol monovalente saturado de cadena ramificada o lineal, o cíclico obtenido por la eliminación del átomo de hidrógeno del oxígeno del hidróxido del alcohol. Los grupos alcaniloxi típicos incluyen, pero sin limitación, grupos metaniloxi; etaniloxi; propaniloxi, tales como propan-1-iloxi ($CH_3CH_2CH_2O-$), propan-2-iloxi ($(CH_3)_2CHO-$), ciclopropan-1-iloxi, etc.; grupos butaniloxi, tales como butan-1-iloxi, butan-2-iloxi, 2-metil-propan-1-iloxi, 2-metil-propan-2-iloxi, ciclobutan-1-iloxi, etc.; y similares. En realizaciones preferidas, los grupos alcaniloxi son grupos alcaniloxi (C_{1-8}), siendo particularmente preferido (C_{1-3}).
- 55

"Heteroarilo" se refiere a un radical heteroaromático monovalente obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo sencillo de un sistema de anillos heteroaromático de partida. Los grupos heteroarilo típicos incluyen, pero sin limitación, radicales obtenidos a partir de carbazol, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares. En realizaciones preferidas, el grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5-20 miembros, siendo particularmente preferido un heteroarilo de 5-10 miembros.

"Cicloheteroalquilo" se refiere a un radical alquilo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado en el que un átomo de carbono se reemplaza por N, O o S. En ciertas realizaciones específicas, el cicloheteroalquilo puede contener hasta cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. Los restos cicloheteroalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, radicales obtenidos a partir de imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidina, quinuclidina, y similares. En realizaciones preferidas, el cicloheteroalquilo es un cicloheteroalquilo de 3-6 miembros.

"Cicloheteroalcanilo" se refiere a un radical alcanilo monocíclico o bicíclico saturado en el que un átomo de carbono se reemplaza por N, O o S. En ciertas realizaciones específicas el cicloheteroalcanilo puede contener hasta cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. Los restos cicloheteroalcanilo típicos incluyen, pero sin limitación, radicales obtenidos a partir de imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidina, quinuclidina, y similares. En realizaciones preferidas, el cicloheteroalcanilo es un cicloheteroalcanilo de 3-6 miembros.

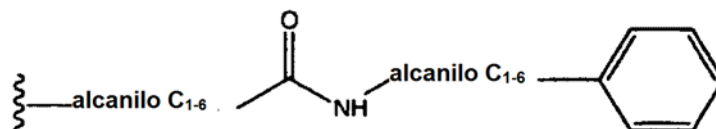
"Cicloheteroalquenilo" se refiere a un radical alquenilo monocíclico o bicíclico saturado en el que un átomo de carbono se reemplaza por N, O o S. En ciertas realizaciones específicas el cicloheteroalquenilo puede contener hasta cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. Los restos cicloheteroalquenilo típicos incluyen, pero sin limitación, radicales obtenidos a partir de imidazolina, pirazolina, pirrolina, indolina, pirano, y similares. En realizaciones preferidas, el cicloheteroalcanilo es un cicloheteroalcanilo de 3-6 miembros.

El término "sustituido" se refiere a un radical en el que cada uno de uno o más átomos de hidrógeno se reemplaza independientemente por los mismos o diferentes sustituyentes. Los sustituyentes típicos incluyen, pero sin limitación, -X, -R, -O-, =O-OR, -O-OR, -SR, -S-, =S, -NRR, =NR, -CX₃, -CN, -OCN, -SCN, -NCO, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -NHOH, -S(O)₂O⁻, -S(O)₂OH, -S(O)₂R, -P(O)(O⁻)₂, -P(O)(OH)₂, -C(O)R, -C(O)X, -C(S)R, -C(S)X, -C(O)OR, -C(O)O⁻, -C(S)OR, -C(O)SR, -C(S)SR, -C(O)NRR, -C(S)NRR y -C(NR)NRR, en los que cada X es independientemente un halógeno (preferentemente -F, -Cl o -Br) y cada R es independientemente -H, alquilo, alcanilo, alquenilo, alquinilo, alquilideno, alquilidino, arilo, arilalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o heteroaril-heteroalquilo, como se define en el presente documento. Los sustituyentes preferidos incluyen hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₈, alcaniloxi C₁₋₈, alcaniloxi fluorado, alquilo fluorado, alquilio C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalcaniloxi C₃₋₈, nitro, amino, alquilamino C₁₋₈, dialquilamino C₁₋₈, cicloalquilamino C₃₋₈, ciano, carboxi, alcaniloxicarbonilo C₁₋₇, alquilcarboniloxi C₁₋₇, formilo, carbamoilo, fenilo, aroilo, carbamoilo, amidino, alquilamino C₁₋₈carbonilo, (arilamino)carbonilo y aril(alquil C₁₋₈)carbonilo.

Con referencia a los sustituyentes, el término "independientemente" significa que cuando más de uno de dichos sustituyentes es posible, dichos sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes entre sí.

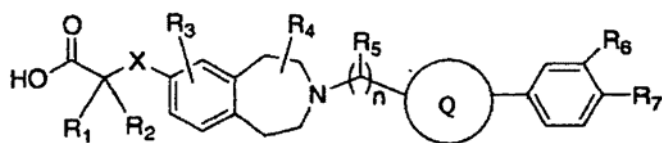
En cualquier estructura que contenga el símbolo , este símbolo designa la ubicación o ubicaciones de la valencia o valencias abiertas en la que la estructura parcial se fija al resto de la molécula.

A lo largo de toda esta divulgación, en primer lugar se describe la porción terminal de la cadena lateral designada seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por lo tanto, por ejemplo, un sustituyente "fenilalcanilaminocarbonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo de la fórmula:



La presente invención se refiere a composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula (I) para su uso como agonistas PPAR delta:

en la que:



Fórmula (I)

en la que:

X es un enlace covalente, O o S;

- 5 R_1 y R_2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-8} y alquilo C_{1-8} sustituido, o R_1 , R_2 y el átomo de carbono al que están unidos pueden formar cicloalquilo C_{3-7} ;

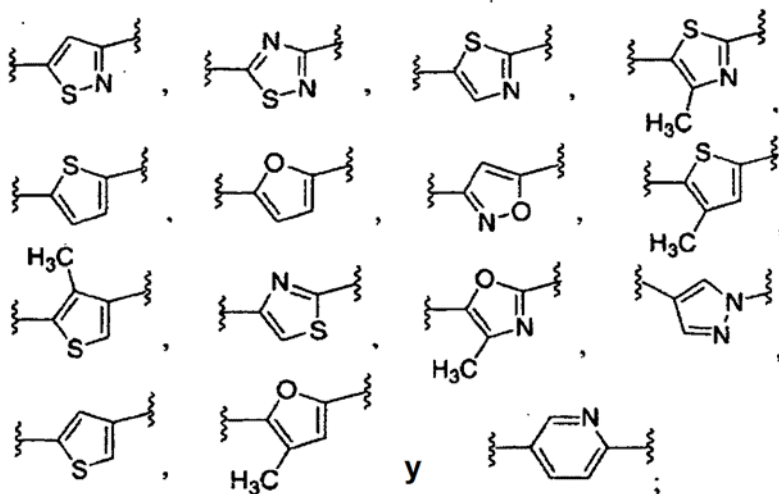
R_3 es H;

- 10 R_4 y R_5 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , cicloalquiloxi C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} , heteroarilo, alquilo C_{1-4} halo sustituido, alquilo C_{1-4} amino sustituido, alquilo C_{1-4} sustituido con arilo C_{6-10} , alquilo C_{1-4} ciano sustituido y alquilo C_{1-4} hidroxilo sustituido;

R_6 y R_7 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} halo sustituido, alcoxi C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} halo sustituido;

n es 1; y

- 15 Q se selecciona entre el grupo que consiste en

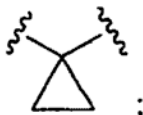


y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En particular, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que:

X es O; o

- 20 R_1 y R_2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-8} , o R_1 , R_2 y el átomo de carbono al que están unidos pueden formar cicloalquilo C_{3-5} , y más particularmente R_1 y R_2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y CH_3 , o R_1 , R_2 y el átomo de carbono al que están unidos pueden formar

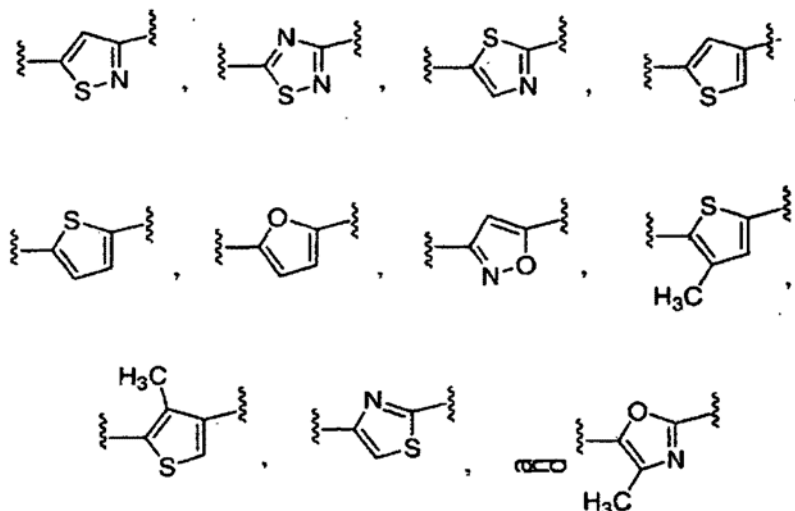


o

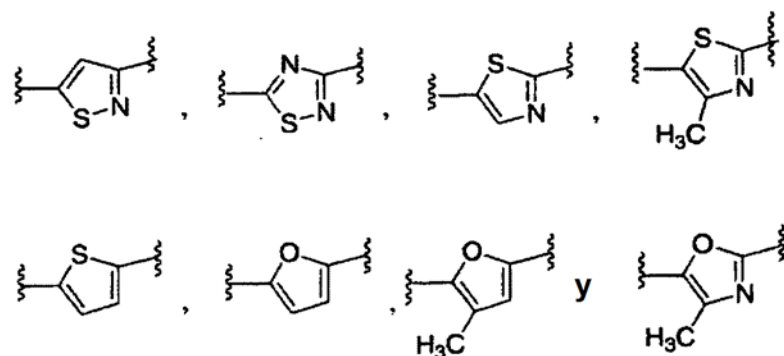
R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₈, y más particularmente R₅ es H, CH₃ o -CH₂CH₃; o

- 5 R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo C₁₋₃ halo sustituido, alcoxi C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃ halo sustituido, y más particularmente R₆ es H y R₇ se selecciona entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₃ halo sustituido y alcoxi C₁₋₃ halo sustituido, y más particularmente R₇ se selecciona entre el grupo que consiste en F, CF₃ y -O-CF₃; o

Q se selecciona entre el grupo que consiste en



- 10 y más particularmente Q se selecciona entre el grupo que consiste en



Más particularmente, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) como se ha mostrado anteriormente en la que:

X es O;

- 15 R₁, R₂, R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₃, o R₁, R₂ y el átomo de carbono al que están unidos pueden formar cicloalquilo C₃₋₅; y

R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ halo sustituido y alcoxi C₁₋₃ halo sustituido;

y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 20 En otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos, sales o solvatos de Fórmula (I) como se describe en el presente documento mezclado con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, en la que las composiciones pueden usarse para tratar una afección mediada directa o indirectamente por PPAR delta.

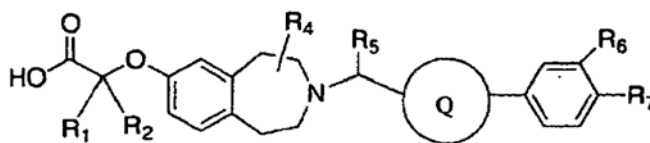
La presente invención también se refiere a compuestos para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad o afección en un sujeto, particularmente un mamífero y más particularmente un ser humano, cuya enfermedad o afección está mediada por la modulación de PPAR delta.

Por lo tanto, en otro aspecto más, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula ID en un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad o afección en un mamífero, cuya enfermedad o afección se ve afectada por la modulación de receptores PPAR delta, cuyo procedimiento comprende administrar a un mamífero que necesita de dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, sal o solvato de Fórmula (I) como se describe en el presente documento. Más particularmente, la cantidad terapéuticamente eficaz comprende un intervalo de dosificación de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 15.000 mg. Más particularmente, la cantidad terapéuticamente eficaz comprende un intervalo de dosificación de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1000 mg. Más particularmente, la cantidad terapéuticamente eficaz comprende un intervalo de dosificación de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a compuestos para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad o afección seleccionada entre el grupo que consiste en diabetes, nefropatía, neuropatía, retinopatía, síndrome del ovario poliquístico, hipertensión, isquemia, apoplejía, trastorno del intestino irritable, inflamación, cataratas, enfermedades cardiovasculares, Síndrome Metabólico X, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia (incluyendo hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia mixta e hipo-HDL-colesterolemia), aterosclerosis y obesidad, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, sal o solvato de Fórmula (I). Más particularmente, la cantidad terapéuticamente eficaz comprende un intervalo de dosificación de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 15.000 mg. Más particularmente, la cantidad terapéuticamente eficaz comprende un intervalo de dosificación de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1000 mg. Más particularmente, la cantidad terapéuticamente eficaz comprende un intervalo de dosificación de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg.

En un aspecto adicional más, la presente invención se refiere a un kit que comprende en uno o más recipientes una cantidad de la composición de Fórmula (I) eficaz para tratar o prevenir una enfermedad o afección seleccionada entre el grupo que consiste en diabetes, nefropatía, neuropatía, retinopatía, síndrome del ovario poliquístico, hipertensión, isquemia, apoplejía, trastorno del intestino irritable, inflamación, cataratas, enfermedades cardiovasculares, Síndrome Metabólico X, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia (incluyendo hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia mixta e hipo-HDL-colesterolemia), aterosclerosis y obesidad. Más particularmente, la cantidad terapéuticamente eficaz comprende un intervalo de dosificación de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 15.000 mg. Más particularmente, la cantidad terapéuticamente eficaz comprende un intervalo de dosificación de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1000 mg. Más particularmente, la cantidad terapéuticamente eficaz comprende un intervalo de dosificación de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (Ia)



Fórmula (Ia)

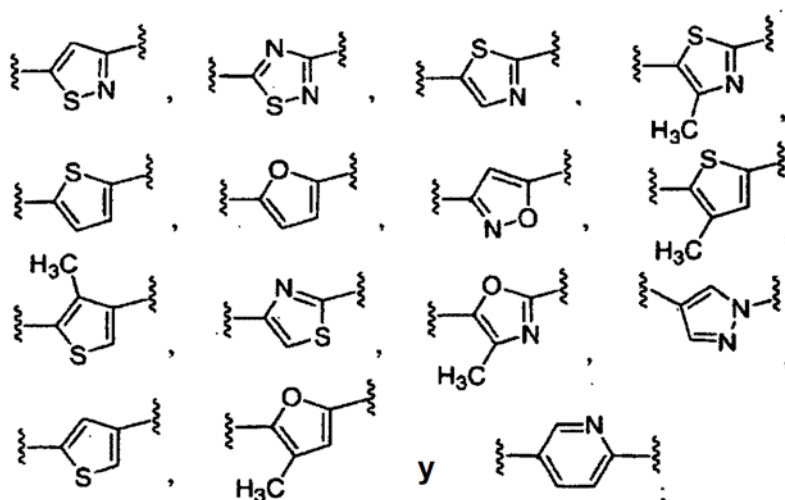
en la que

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₈, o R₁, R₂ y el átomo de carbono al que están unidos pueden formar cicloalquilo C₃₋₅;

R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₈;

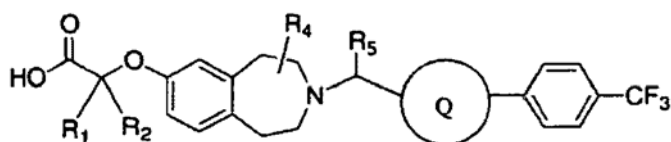
R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃, halo y alquilo C₁₋₃ halo sustituido; y

Q se selecciona entre el grupo que consiste en



y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra realización más, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (Ib)



5

Fórmula (Ib)

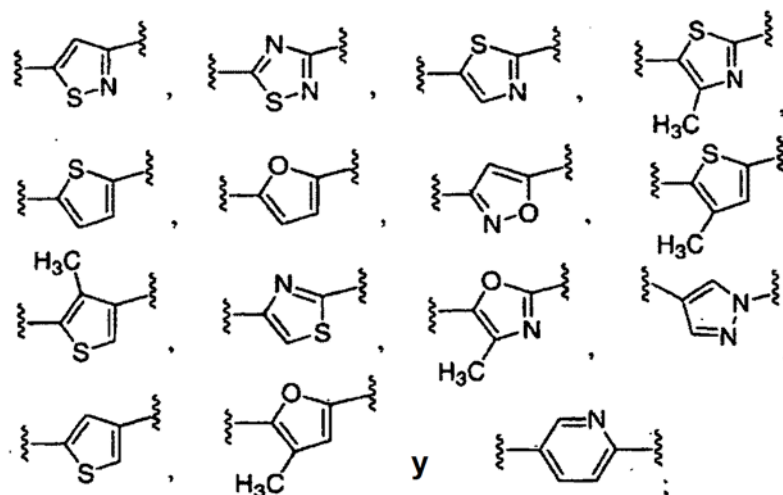
en la que

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y CH_3 , o R_1 , R_2 y el átomo de carbono al que están unidos pueden formar



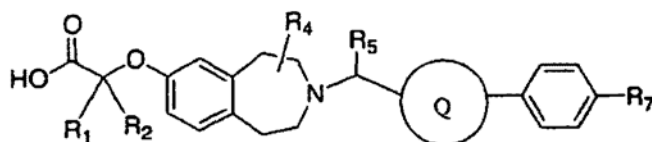
10 R_4 y R_5 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, CH_3 y $-CH_2CH_3$; y

Q se selecciona entre el grupo que consiste en



y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra realización más, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (Ic)



5

Fórmula (Ic)

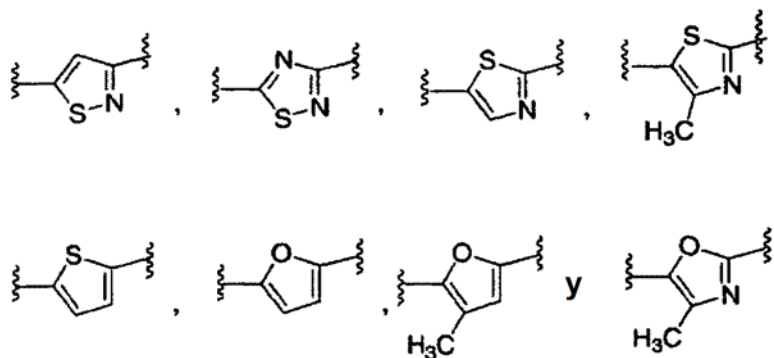
R₁, R₂ y R₄ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y CH₃, o R₁, R₂ y el átomo de carbono al que están unidos pueden formar



R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en H, CH₃ y -CH₂CH₃;

10 R₇ es halo o alquilo C₁₋₃ halo sustituido; y

Q se selecciona entre el grupo que consiste en



y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En particular, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (Ic) en lo sucesivo en el presente documento, en la que:

(a) R_1 o R_2 es H;

(b) tanto R_1 como R_2 son H;

5 (c) R_1 o R_2 es CH_3 ;

(d) tanto R_1 como R_2 son CH_3 ;

(e) R_1 , R_2 y el átomo de carbono al que están unidos forman



(f) R_4 es H o CH_3 ;

10 (g) R_5 es H, CH_3 o $-CH_2CH_3$;

(h) R_1 o R_2 es H y R_4 es H o CH_3 ;

(i) tanto R_1 como R_2 son H y R_4 es H o CH_3 ;

(j) R_1 o R_2 es H y R_5 es H, CH_3 o $-CH_2CH_3$;

(k) tanto R_1 como R_2 son H y R_5 es H, CH_3 o $-CH_2CH_3$;

15 (l) R_1 o R_2 es CH_3 y R_5 es H, CH_3 o $-CH_2CH_3$;

(m) tanto R_1 como R_2 son CH_3 y R_5 es H, CH_3 o $-CH_2CH_3$;

(n) R_1 o R_2 es H, R_4 es H y R_5 es H, CH_3 o $-CH_2CH_3$;

(o) tanto R_1 como R_2 son H, R_4 es H, y R_5 es H, CH_3 o $-CH_2CH_3$;

(p) R_1 o R_2 es CH_3 , R_4 es H, y R_5 es H, CH_3 o $-CH_2CH_3$;

20 (q) tanto R_1 como R_2 son CH_3 , R_4 es H, y R_5 es H, CH_3 o $-CH_2CH_3$;

(r) R_1 , R_2 y el átomo de carbono al que están unidos forman



R_4 es H, y R_5 es H, CH_3 o $-CH_2CH_3$;

(s) R_7 es CF_3 ;

25 (t) R_7 es Cl;

(u) R_1 o R_2 es H, R_7 es CF_3 , y R_4 es H o CH_3 ;

(v) tanto R_1 como R_2 son H, R_7 es CF_3 , y R_4 es H o CH_3 ;

(w) R_1 o R_2 es H, R_7 es CF_3 , y R_5 es H, CH_3 o $-CH_2CH_3$;

(x) tanto R_1 como R_2 son H, R_7 es CF_3 , y R_5 es H, CH_3 o $-CH_2CH_3$;

30 (y) R_1 o R_2 es CH_3 , R_7 es CF_3 , y R_5 es H, CH_3 o $-CH_2CH_3$;

(z) tanto R_1 como R_2 son CH_3 , R_7 es CF_3 , y R_5 es H, CH_3 o $-CH_2CH_3$;

(aa) R_1 o R_2 es H, R_4 es H, R_7 es CF_3 , y R_5 es H, CH_3 o $-CH_2CH_3$;

(bb) tanto R_1 como R_2 son H, R_4 es H, R_7 es CF_3 , y R_5 es H, CH_3 o $-CH_2CH_3$;

(cc) R_1 o R_2 es CH_3 , R_4 es H, R_7 es CF_3 , y R_5 es H, CH_3 o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

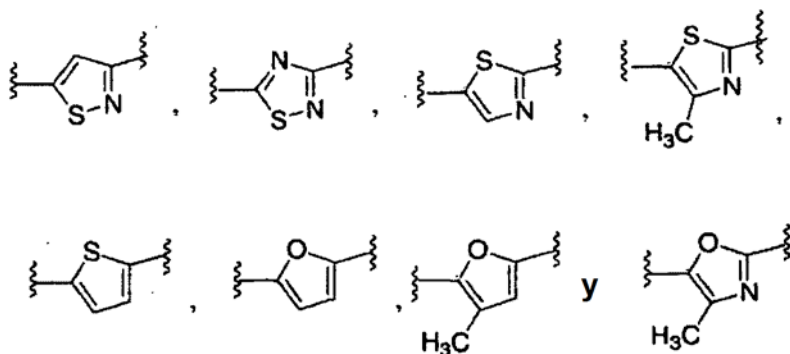
(dd) tanto R_1 como R_2 son CH_3 , R_4 es H, R_7 es CF_3 , y R_5 es H, CH_3 o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

(ee) R_1 , R_2 y el átomo de carbono al que están unidos forman

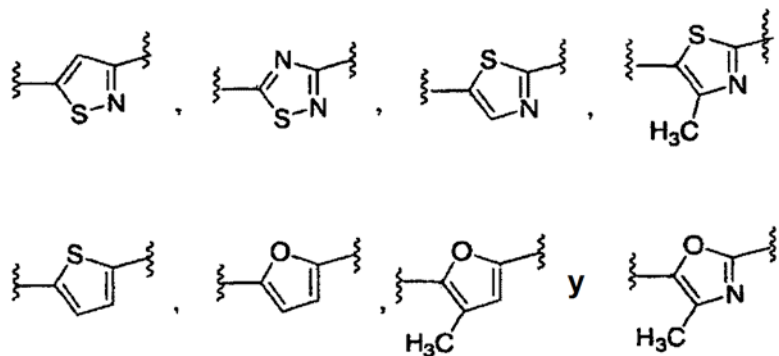


5 R_4 es H, R_7 es CF_3 , y R_5 es H, CH_3 o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

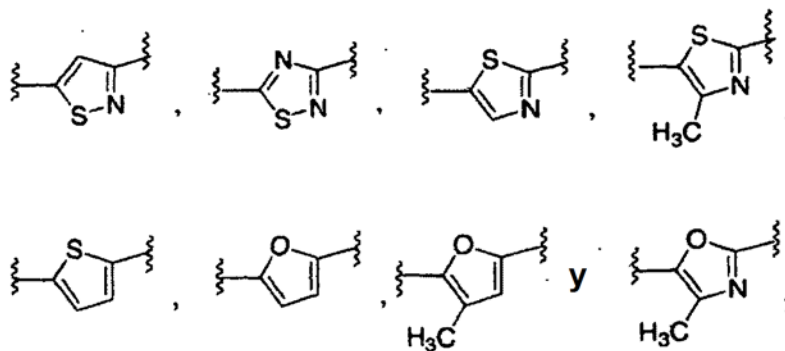
(ff) Q se selecciona entre el grupo que consiste en



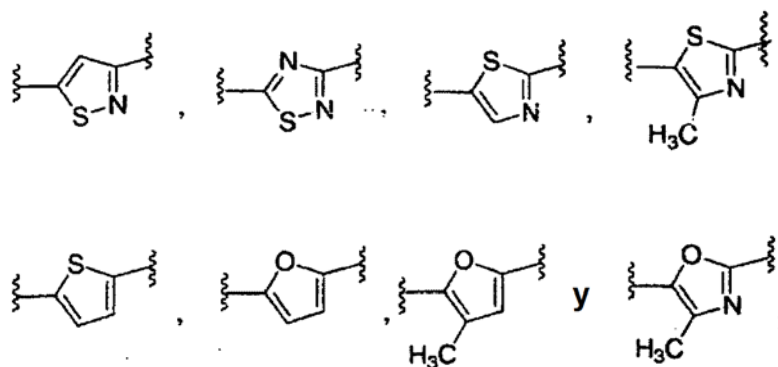
(gg) R_1 o R_2 es H y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



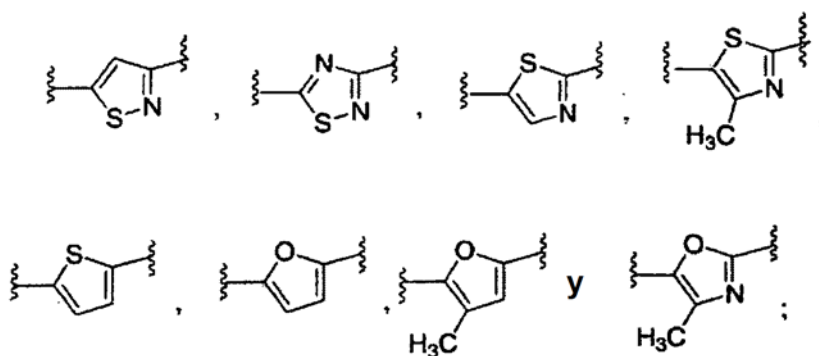
10 (hh) tanto R_1 como R_2 son H y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



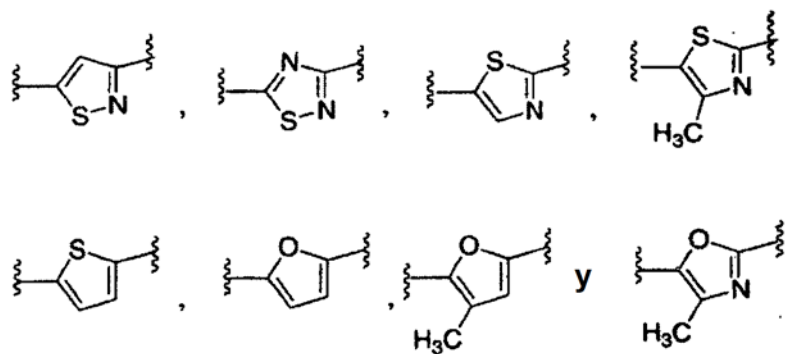
(ii) R_1 o R_2 es CH_3 y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



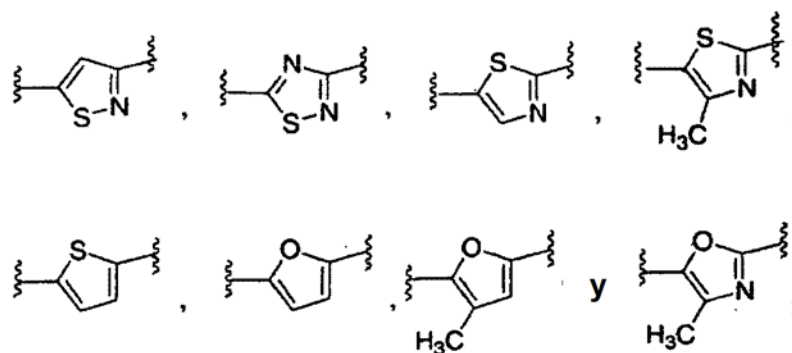
(iii) tanto R₁ como R₂ son CH₃ y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



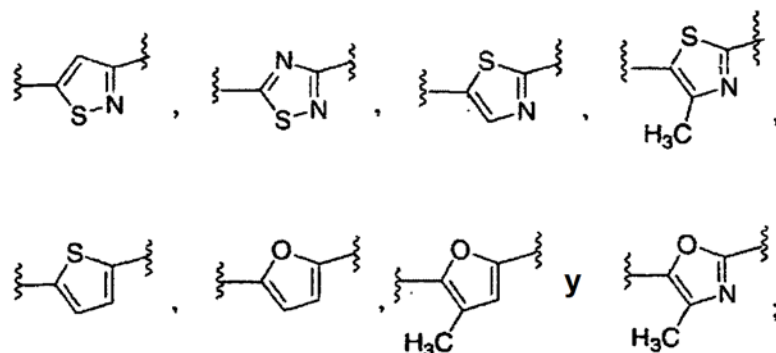
5 (kk) R₄ es H o CH₃ y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



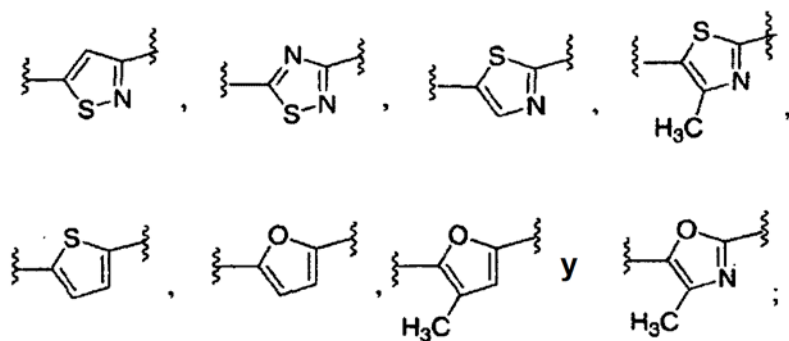
(lll) R₅ es H, CH₃ o -CH₂CH₃ y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



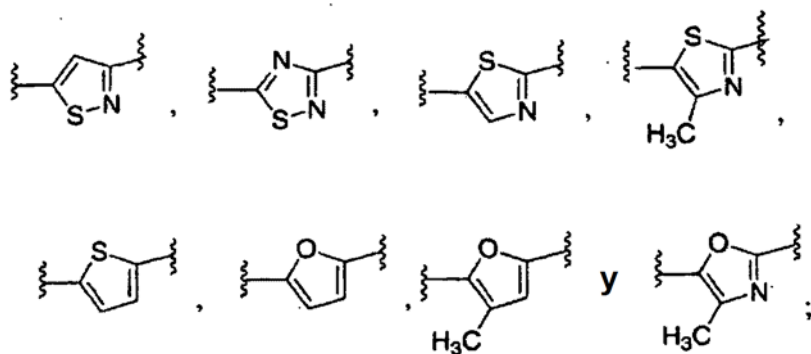
(mm) R_1 o R_2 es H y R_4 es H o CH_3 y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



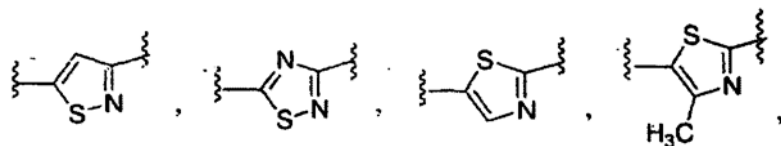
(nn) tanto R_1 como R_2 son H y R_4 es H o CH_3 y Q se selecciona entre el grupo que consiste en

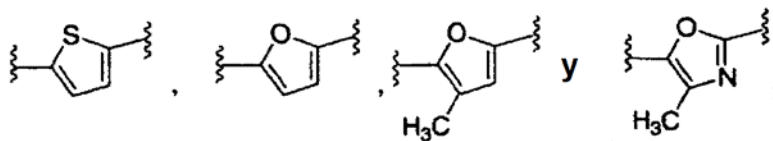


5 (oo) R_1 o R_2 es H y R_5 es H, CH_3 o $-CH_2CH_3$ y Q se selecciona entre el grupo que consiste en

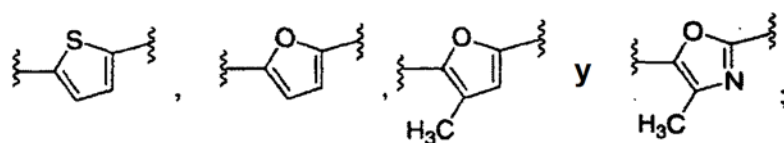
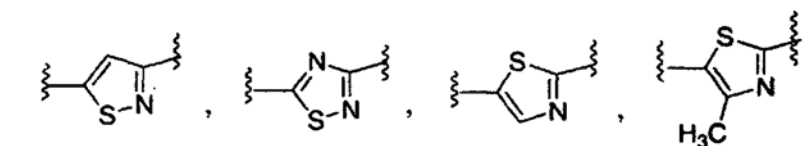


(pp) tanto R_1 como R_2 son H y R_5 es H, CH_3 o $-CH_2CH_3$ y Q se selecciona entre el grupo que consiste en

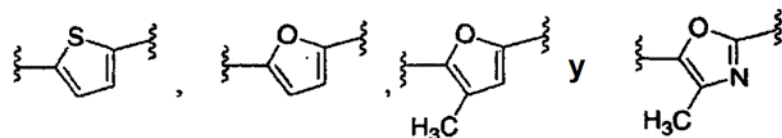
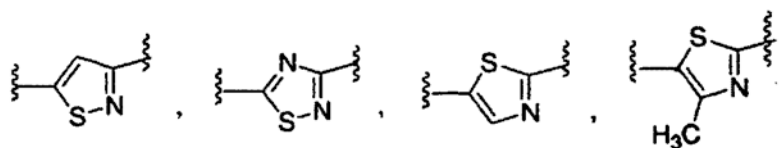




(gg) R_1 o R_2 es CH_3 y R_5 es H, CH_3 o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ y Q se selecciona entre el grupo que consiste en

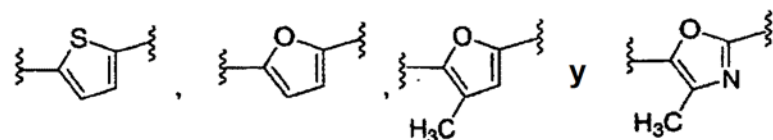
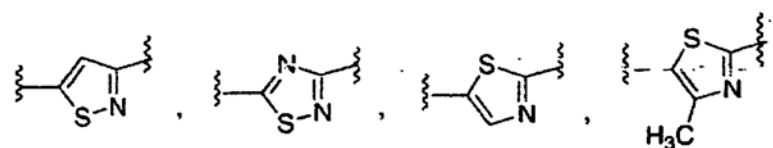


(rr) tanto R_1 como R_2 son CH_3 , R_5 es H, CH_3 o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, y Q se selecciona entre el grupo que consiste en

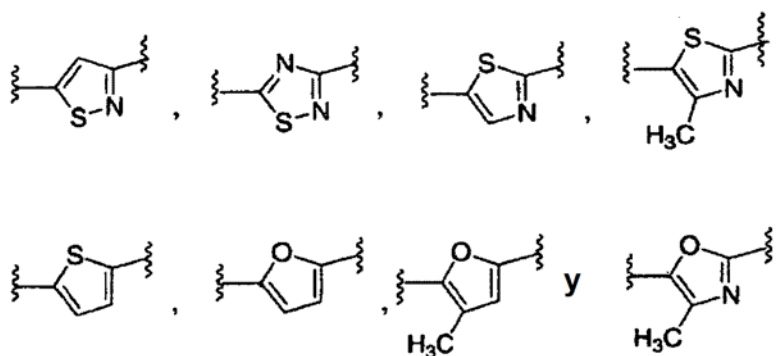


5

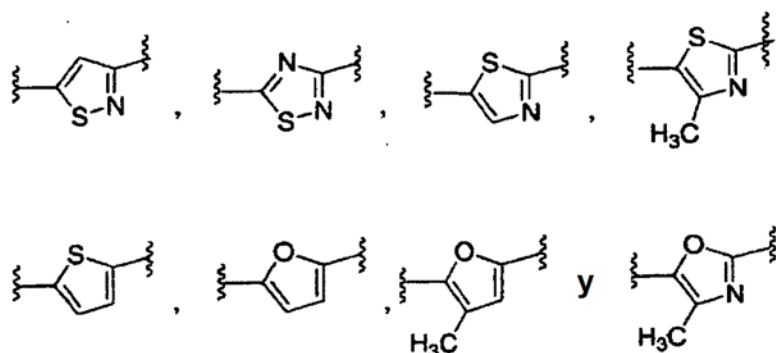
(ss) R_1 o R_2 es H, R_4 es H, R_5 es H, CH_3 o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



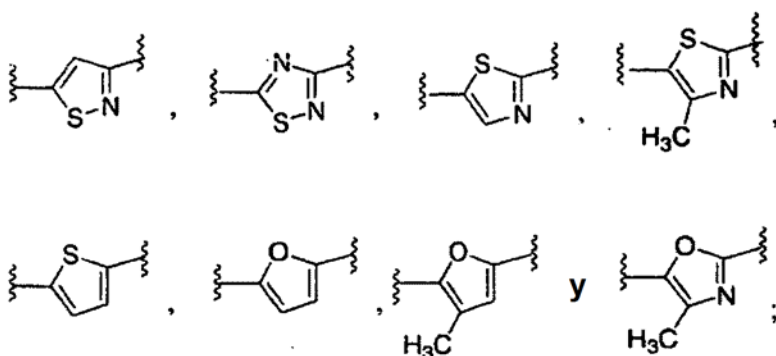
(tt) tanto R_1 como R_2 son H, R_4 es H, R_5 es H, CH_3 o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



(uu) R₁ o R₂ es CH₃, R₄ es H, R₅ es H, CH₃ o -CH₂CH₃, y Q se selecciona entre el grupo que consiste en

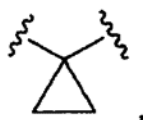


(vv) tanto R₁ como R₂ son CH₃, R₄ es H, R₅ es H, CH₃ o -CH₂CH₃, y Q se selecciona entre el grupo que consiste en

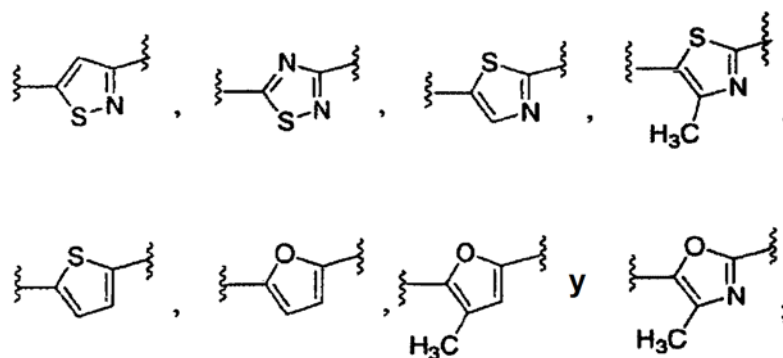


5

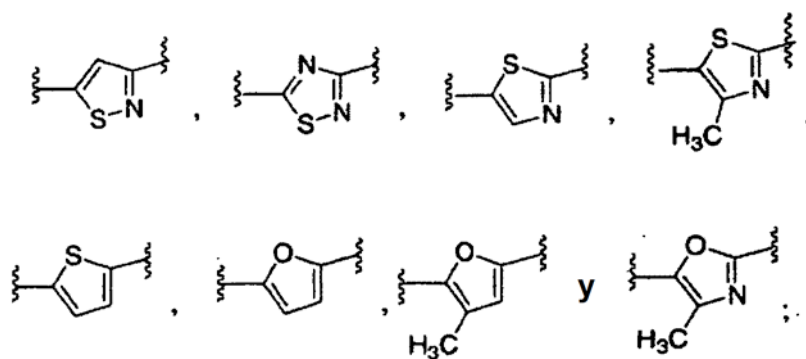
(ww) R₁, R₂ y el átomo de carbono al que están unidos forman



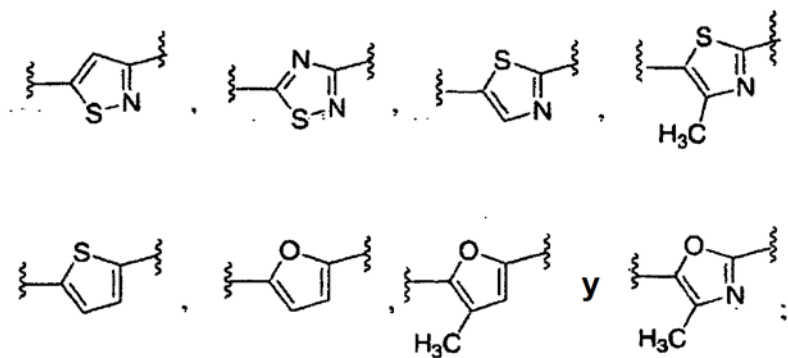
R₄ es H, R₅ es H, CH₃ o -CH₂CH₃, y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



R₇ es CF₃ y Q se selecciona entre el grupo que consiste en

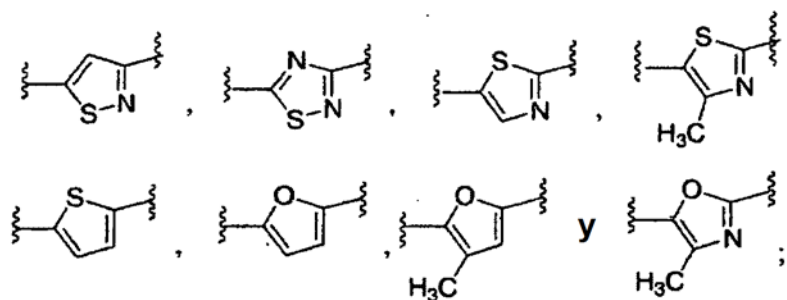


(xx) R₇ es Cl y Q se selecciona entre el grupo que consiste en

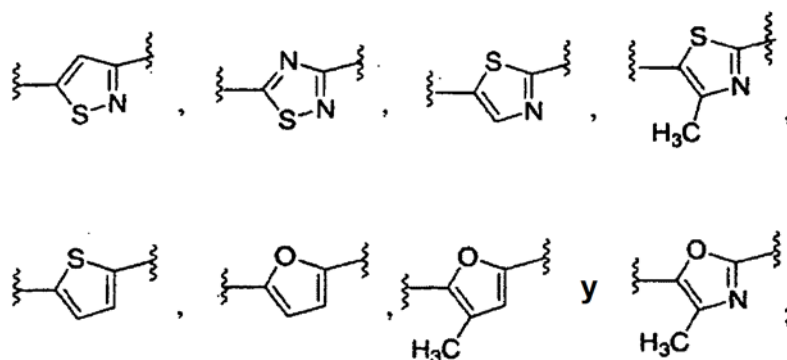


5

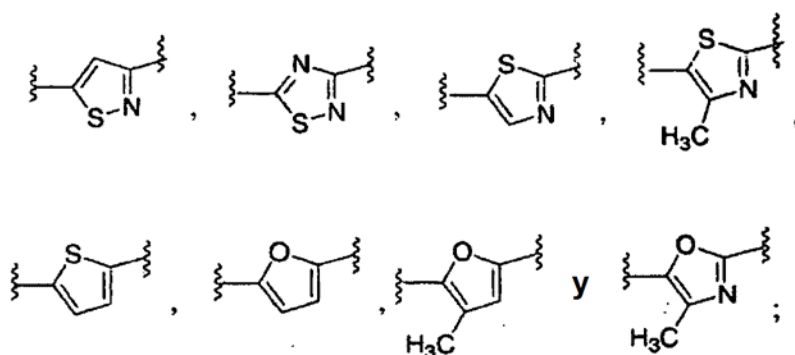
(yy) R₁ o R₂ es H, R₇ es CF₃, R₄ es H o CH₃, y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



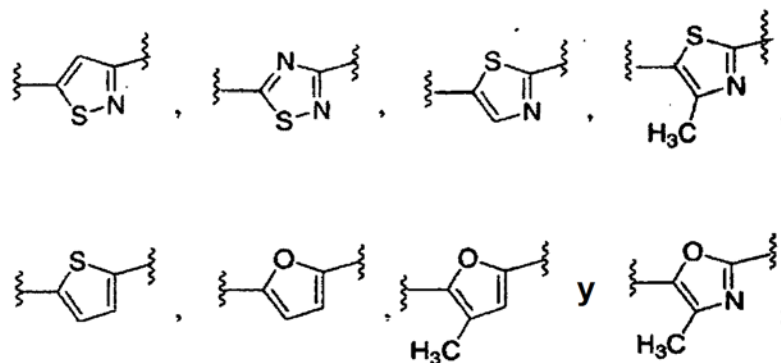
(zz) tanto R₁ como R₂ son H, R₇ es CF₃, R₄ es H o CH₃, y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



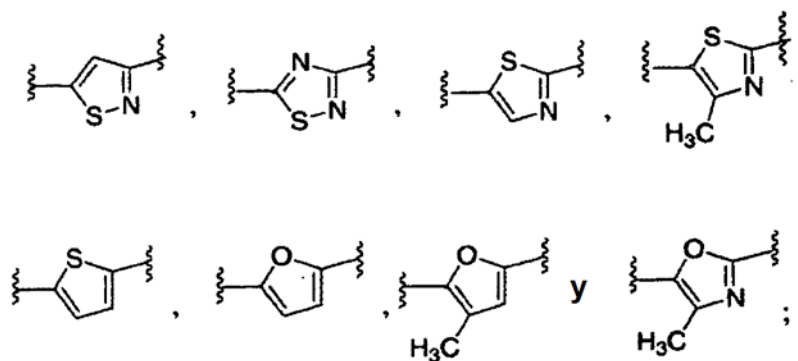
(aaa) R_1 o R_2 es H, R_7 es CF_3 , R_5 es H, CH_3 o $-CH_2CH_3$, y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



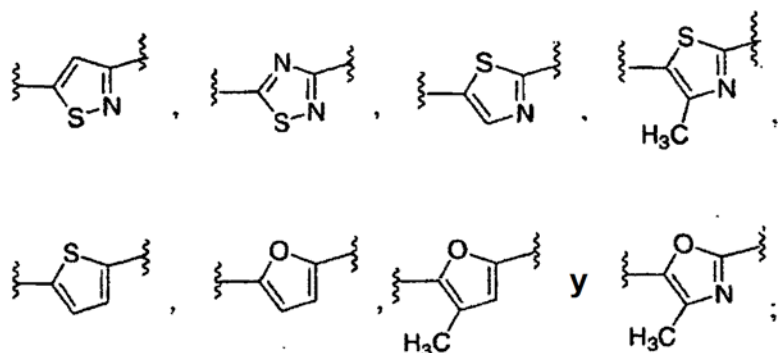
(bbb) tanto R_1 como R_2 son H, R_7 es CF_3 , R_5 es H, CH_3 o $-CH_2CH_3$, y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



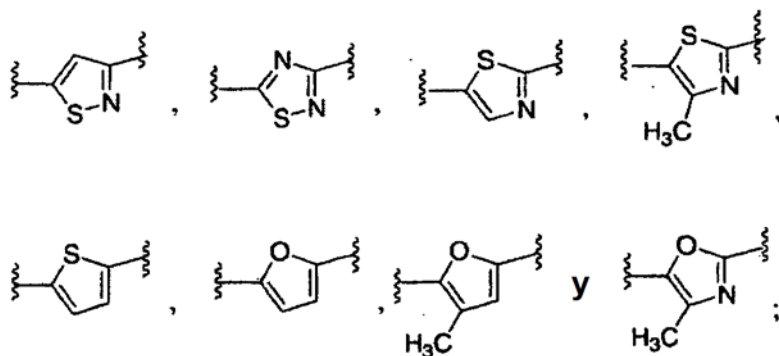
(ccc) R_1 o R_2 es CH_3 , R_7 es CF_3 , R_5 es H, CH_3 o $-CH_2CH_3$, y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



(ddd) tanto R₁ como R₂ son CH₃, R₇ es CF₃, R₅ es H, CH₃ o -CH₂CH₃, y Q se selecciona entre el grupo que consiste en

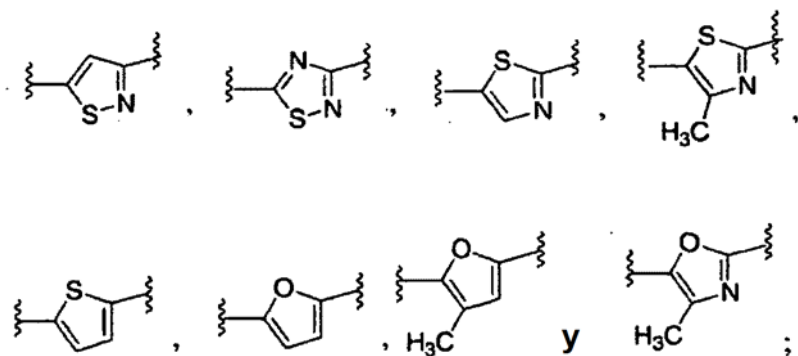


R₁ o R₂ es H, R₄ es H, R₇ es CF₃, R₅ es H, CH₃ o -CH₂CH₃, y Q se selecciona entre el grupo que consiste en

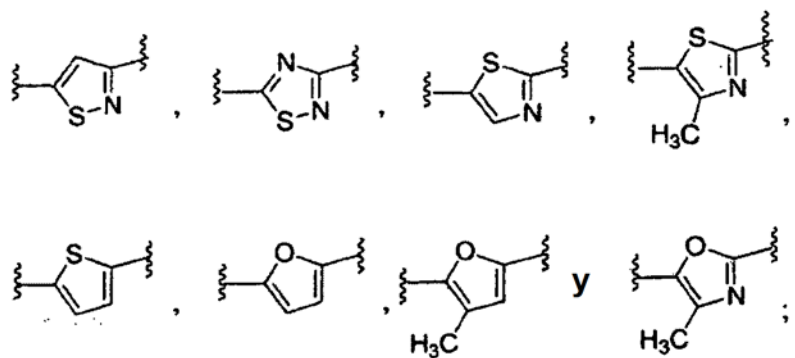


5

(eee) tanto R₁ como R₂ son H, R₄ es H, R₇ es CF₃, R₅ es H, CH₃ o -CH₂CH₃, y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



(fff) R₁ o R₂ es CH₃, R₄ es H, R₇ es CF₃, R₅ es H, CH₃ o -CH₂CH₃, y Q se selecciona entre el grupo que consiste en

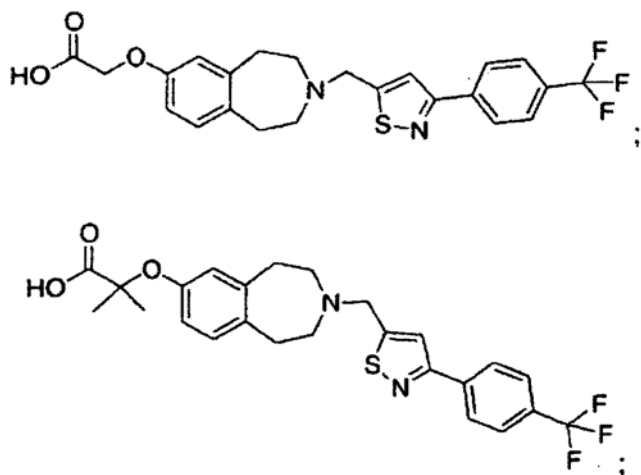


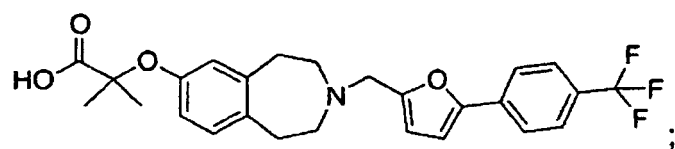
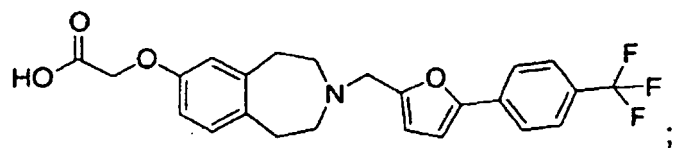
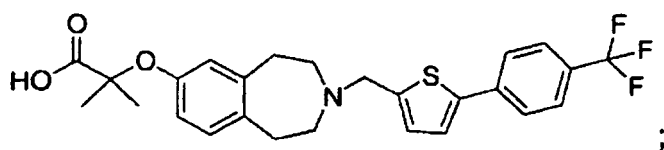
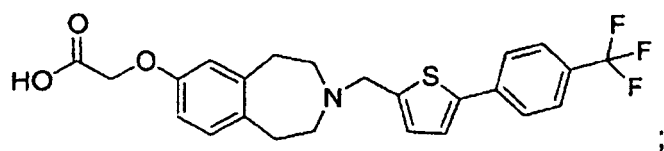
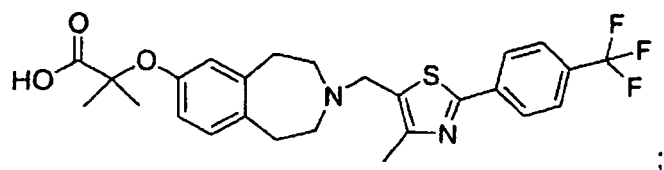
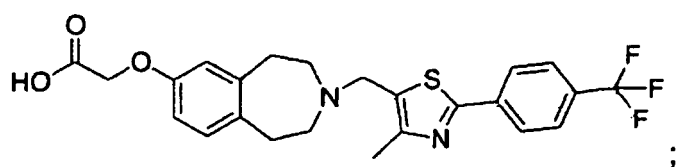
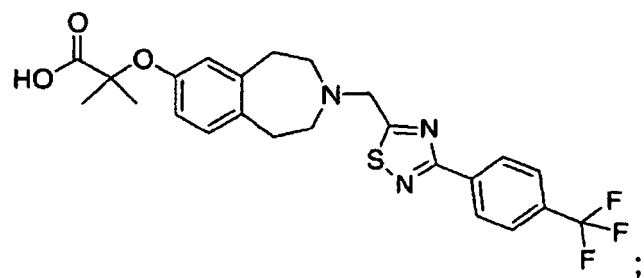
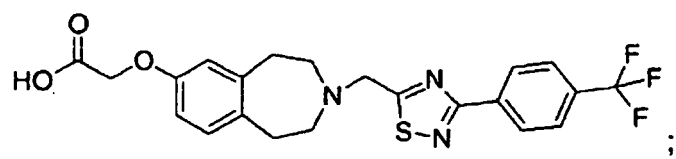
o

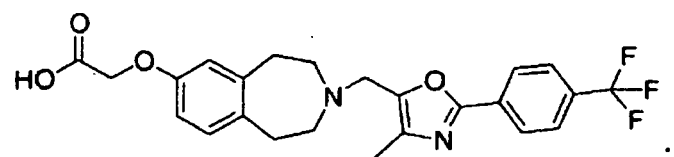
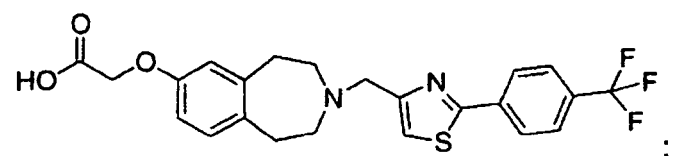
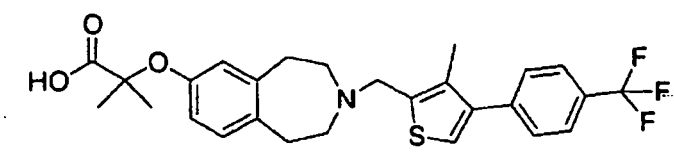
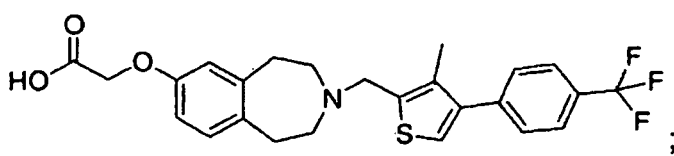
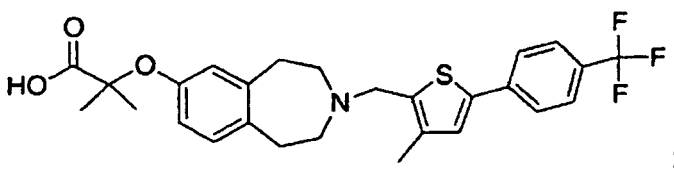
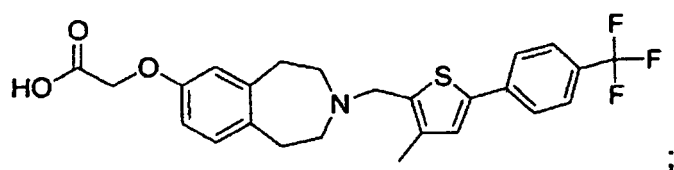
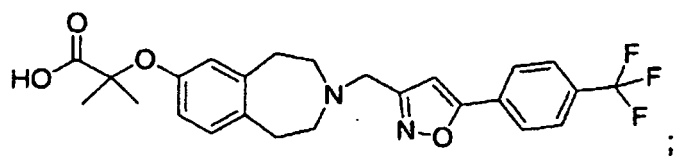
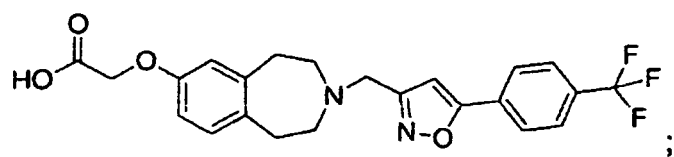
(a) tanto R₁ como R₂ son CH₃, R₄ es H, R₇ es CF₃, R₅ es H, CH₃ o -CH₂CH₃, y Q se selecciona entre el grupo que consiste en

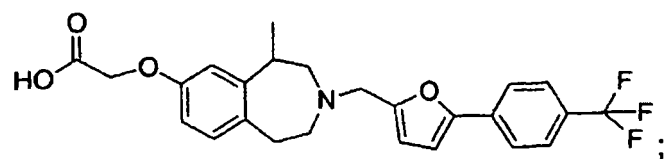
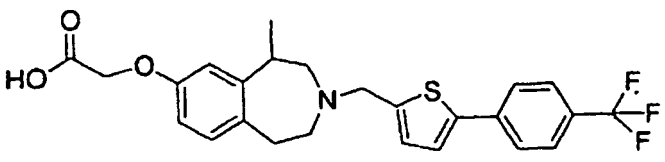
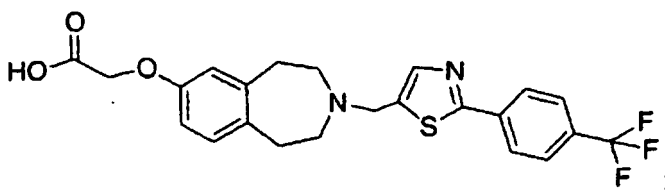
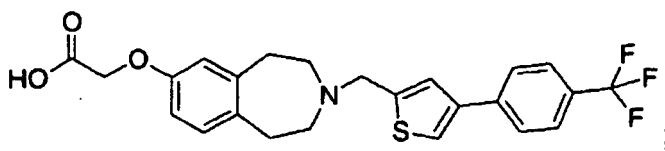
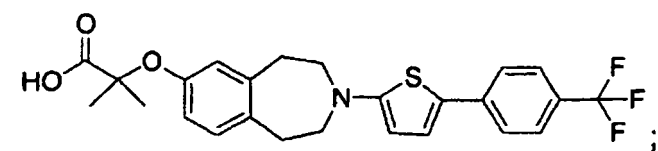
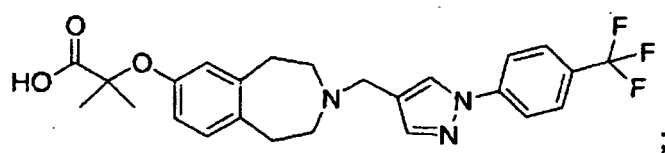
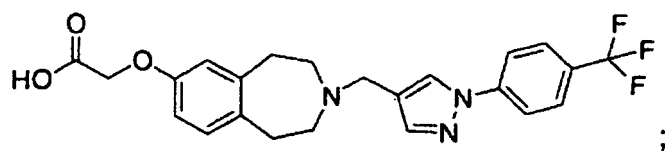
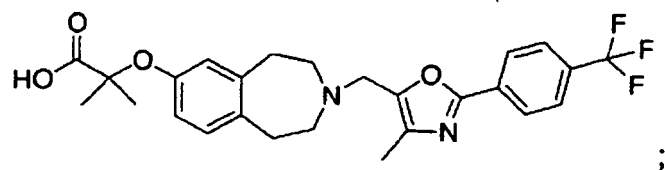
5 y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

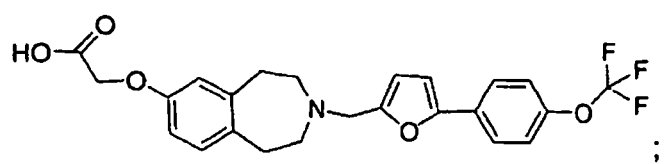
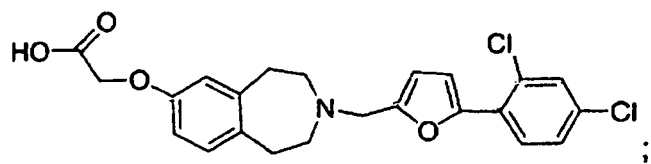
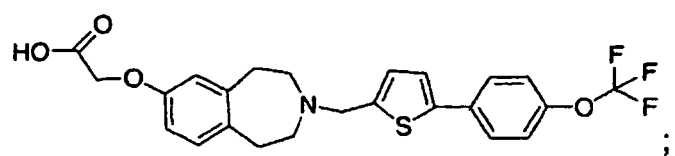
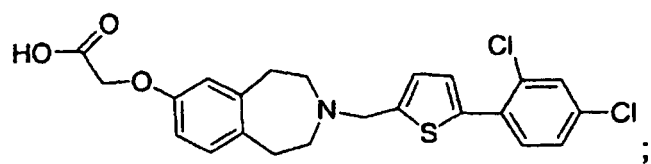
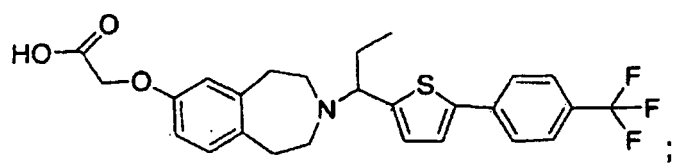
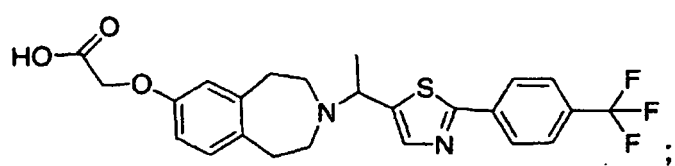
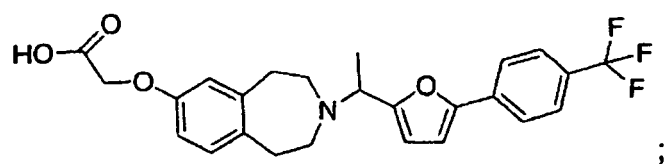
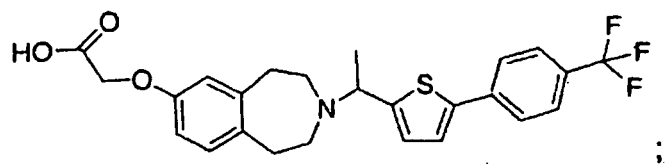
En otra realización más, la presente invención se refiere a un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en

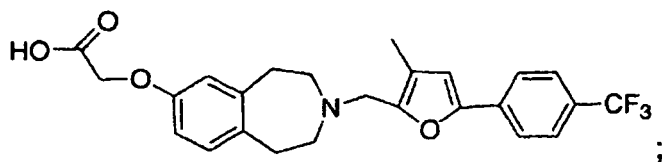
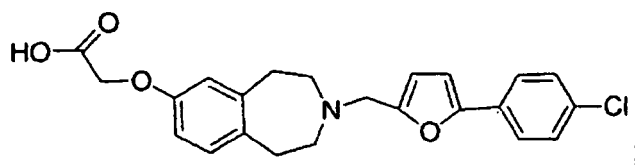




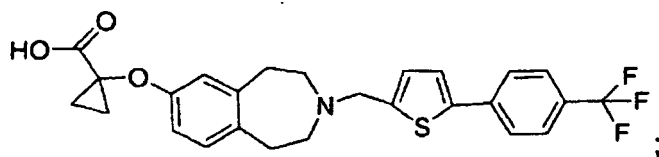




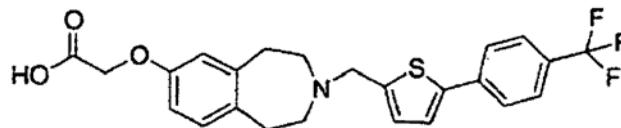




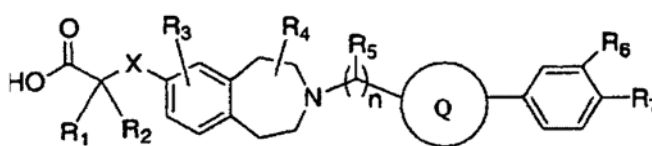
y



- 5 y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Específicamente, el compuesto de fórmula (I) es



La presente invención se refiere adicionalmente a un compuesto de Fórmula (II)



Fórmula (II)

- 10 en la que:

X es un enlace covalente, O o S;

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈ y alquilo C₁₋₈ sustituido, o R₁, R₂ y el átomo de carbono al que están unidos pueden formar cicloalquilo C₃₋₇;

R₃ es H;

- 15 R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, alquilo C₁₋₄ halo sustituido, alquilo C₁₋₄ amino sustituido, alquilo C₁₋₄ sustituido con arilo C₆₋₁₀, alquilo C₁₋₄ heteroarilo sustituido, alquilo C₁₋₄ ciano sustituido y alquilo C₁₋₄ hidroxil sustituido;

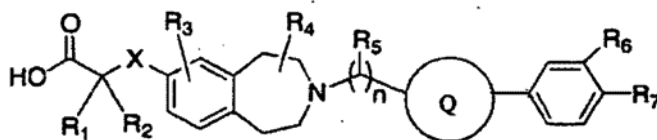
- 20 R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ halo sustituido, alcoxi C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃ halo sustituido;

n es 1; y

Q es arilo C₆₋₁₀;

y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

La presente invención también se refiere a un compuesto de Fórmula (III)



5 **Fórmula (III)**

en la que:

X es un enlace covalente, O o S;

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈ y alquilo C₁₋₈ sustituido, o R₁, R₂ y el átomo de carbono al que están unidos pueden formar cicloalquilo C₃₋₇;

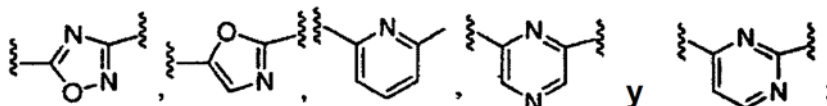
10 R₃ es H;

R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, cicloalquiloxi C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, alquilo C₁₋₄ halo sustituido, alquilo C₁₋₄ amino sustituido, alquilo C₁₋₄ sustituido con arilo C₆₋₁₀, alquilo C₁₋₄ heteroarilo sustituido, alquilo C₁₋₄ ciano sustituido y alquilo C₁₋₄ hidroxil sustituido;

15 R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ halo sustituido, alcoxi C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃ halo sustituido;

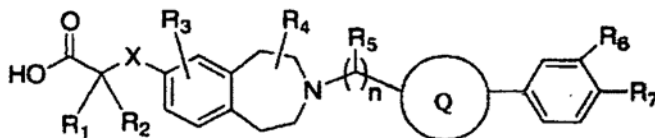
n es 1 ó 2; y

Q se selecciona entre el grupo que consiste en



20 y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

La presente invención también se refiere a un compuesto de Fórmula (IV)



Fórmula (IV)

en la que:

25 X es un enlace covalente, O o S;

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈ y alquilo C₁₋₈ sustituido, o R₁, R₂ y el átomo de carbono al que están unidos pueden formar cicloalquilo C₃₋₇;

R₃ es H;

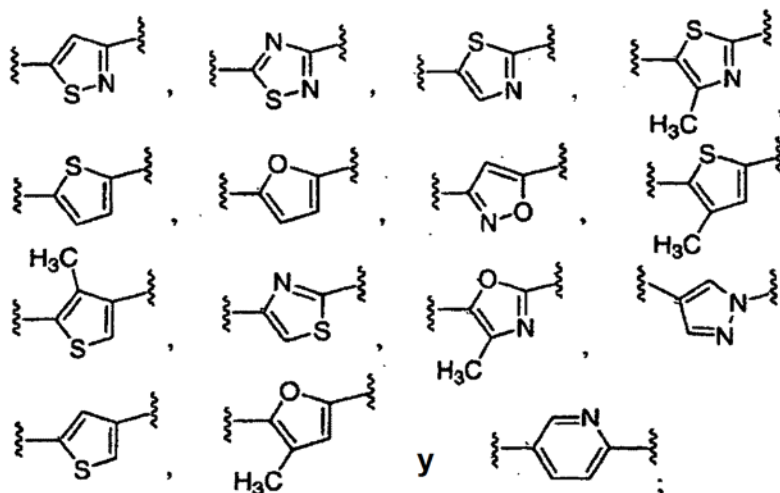
30 R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, cicloalquiloxi C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, alquilo C₁₋₄

halo sustituido, alquilo C₁₋₄ amino sustituido, alquilo C₁₋₄ sustituido con arilo C₈₋₁₀, alquilo C₁₋₄ ciano sustituido y alquilo C₁₋₄ hidroxi sustituido;

R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ halo sustituido, alcoxi C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃ halo sustituido;

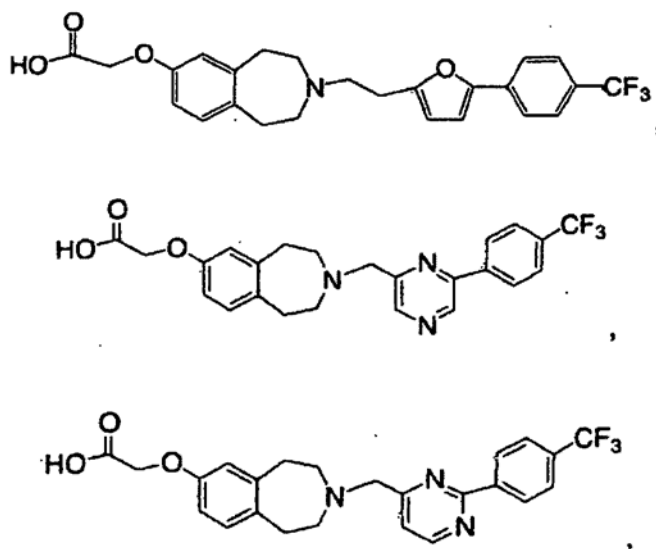
5 n es 2; y

Q se selecciona entre el grupo que consiste en

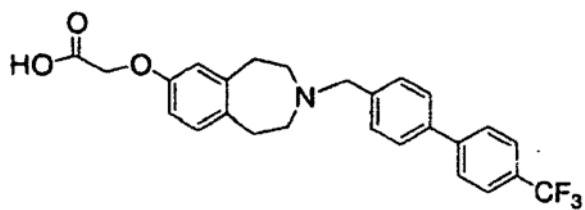


y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 En otra realización más, la presente invención se refiere a un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en



y



y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Los compuestos de la presente invención también pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas (Ref. International J. Pharm., 1986, 33, 201-217; J. Pharm. Sci., 1997 (Enero), 66, 1, 1). Sin embargo, otras sales bien conocidas por los expertos en la técnica pueden ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos orgánicos o inorgánicos representativos incluyen, pero sin limitación, ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, mandélico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, oxálico, pamoico, 2-naftatenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico, sacarínico o trifluoroacético. Las bases orgánicas o inorgánicas representativas incluyen, pero sin limitación, sales básicas o catiónicas, tales como benzatina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaína, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc.

Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir por consiguiente en forma de enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente en forma de diastereómeros. Debe apreciarse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir en forma de polimorfos, y como tales pretenden incluirse en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y dichos solvatos también pretenden incluirse dentro del alcance de esta invención.

Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a la mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales, tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o los enantiómeros individuales pueden prepararse mediante síntesis enantioespecífica o por resolución. Por ejemplo, los compuestos pueden resolverse en sus enantiómeros de componentes mediante técnicas convencionales, tales como la formación de pares diastereoméricos mediante la formación de sales con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-l-tartárico seguido de cristalización fraccional y regeneración de la base libre r. Los compuestos también pueden resolverse mediante la formación de ésteres o amidas diastereoméricas seguido de separación cromatográfica y la eliminación del adyuvante quiral. Como alternativa, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral.

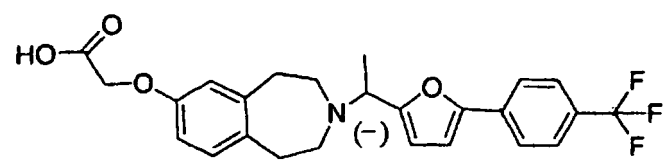
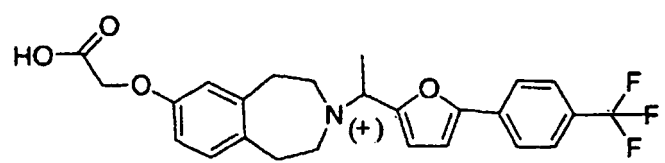
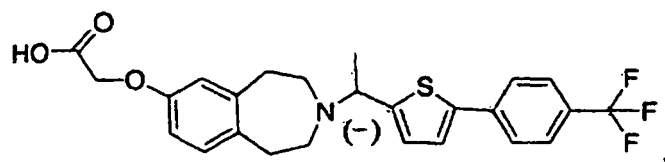
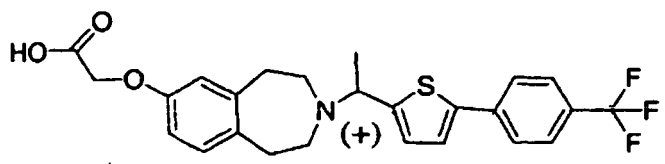
Por lo tanto, otra realización de la presente invención es una composición que comprende el enantiómero dextrorrotatorio de un compuesto de Fórmula (I), en la que dicha composición está sustancialmente libre del isómero levorrotatorio de dicho compuesto. En el presente contexto, sustancialmente libre significa menos del 25%, preferentemente menos del 10%, más preferentemente menos del 5%, incluso más preferentemente menos del 2% e incluso más preferentemente menos del 1% del isómero levorrotatorio calculado como:

$$\% \text{ de levorrotatorio} = \frac{(\text{levorrotatorio en masa})}{(\text{dextrorrotatorio en masa}) + (\text{levorrotatorio en masa})} \times 100$$

Otra realización de la presente invención es una composición que comprende el enantiómero levorrotatorio de un compuesto de fórmula (I) en la que dicha composición está sustancialmente libre del isómero dextrorrotatorio de dicho compuesto. En el presente contexto, sustancialmente libre significa menos del 25%, preferentemente menos del 10%, más preferentemente menos del 5%, incluso más preferentemente menos del 2% e incluso más preferentemente menos del 1% del isómero dextrorrotatorio calculado como

$$\% \text{ de dextrorrotatorio} = \frac{(\text{dextrorrotatorio en masa})}{(\text{dextrorrotatorio en masa}) + (\text{levorrotatorio en masa})} \times 100$$

Por ejemplo, la presente invención también se refiere a un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en



y

en el que el compuesto está sustancialmente libre del otro enantiómero correspondiente.

- 5 Durante cualquiera de los procedimientos para preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos de cualquiera de las moléculas relacionadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una fase posterior
10 conveniente usando procedimientos conocidos en la técnica.

- Incluso aunque los compuestos de la presente invención (incluyendo sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables) puedan administrarse en solitario, generalmente se administrarán mezclados con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéutico seleccionado con respecto a la vía de administración deseada y a la práctica veterinaria o farmacéutica convencional. Por tanto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y veterinarias
15 que comprenden los compuestos de Fórmula (I) y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

A modo de ejemplo, en las composiciones farmacéuticas de la presente invención, los compuestos de la presente invención pueden mezclarse con cualquier aglutinante (o aglutinantes), lubricante (o lubricantes), agente (o agentes) de suspensión, agente (o agentes) de revestimiento y/o agente (o agentes) solubilizante adecuados.

- 20 Los comprimidos o cápsulas de los compuestos pueden administrarse individualmente o dos o más a la vez, según sea apropiado. También es posible administrar los compuestos en formulaciones de liberación prolongada.

- Como alternativa, los compuestos de Fórmula general (I) pueden administrarse por inhalación o en forma de un supositorio o pesario o pueden aplicarse por vía tópica en forma de una loción, solución, crema, pomada o polvos de uso externo. Un medio alternativo de administración transdérmica es mediante el uso de un parche cutáneo. Por
25 ejemplo, estos pueden incorporar una crema que consiste en una emulsión acuosa de polietilenglicoles o parafina líquida. También pueden incorporar, a una concentración de entre el 1 y 10% en peso, una pomada que consiste en una base de cera blanca o de parafina blanda junto con dichos estabilizantes y conservantes según sea necesario.

Para algunas aplicaciones, preferentemente las composiciones se administran por vía oral en forma de comprimidos que contienen excipientes tales como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvulos bien en solitario o mezclados con

excipientes, o en forma de elixires, soluciones o suspensiones que contienen agentes saporíferos o colorantes.

Las composiciones (así como los compuestos en solitario) también pueden inyectarse por vía parenteral, por ejemplo por vía intracavernosa, intravenosa, intramuscular o subcutánea. En este caso, las composiciones comprenderán un vehículo o diluyente adecuado.

- 5 Para la administración parenteral, las composiciones se usan mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo sales o monosacáridos suficientes para hacer que la solución sea isotónica con la sangre.

Para la administración bucal o sublingual las composiciones pueden administrarse en forma de comprimidos o pastillas para chupar que pueden formularse de una manera convencional.

- 10 A modo de ejemplo adicional, las composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo uno o más de los compuestos de la invención, descritos en el presente documento, pueden prepararse mezclando íntimamente el compuesto o compuestos con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas farmacéuticas convencionales de preparación de compuestos. El vehículo puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral). Por tanto para las preparaciones orales líquidas, tales como suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, 15 alcoholes, agentes saporíferos, conservantes, estabilizantes, agentes colorantes y similares; para las preparaciones orales sólidas, tales como polvos, cápsulas y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden revestirse con sustancias tales como azúcares o revestirse entéricamente para modular el sitio principal de absorción. Para la administración parenteral, el vehículo normalmente consistirá en agua estéril y para aumentar la solubilidad o conservación pueden añadirse otros principios. También pueden prepararse suspensiones o soluciones inyectables utilizando vehículos acuosos junto con aditivos apropiados.

- 25 Ventajosamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una sola dosis diaria o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse de forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados o mediante parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos en la materia.

- Es también evidente para un experto en la materia que la dosis terapéuticamente eficaz para los compuestos activos de la invención o una composición farmacéutica de los mismos variará de acuerdo con el efecto deseado. Por lo tanto, dosificaciones óptimas para administrar pueden determinarse fácilmente y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la fuerza de la preparación y el avance de la patología. Además, factores asociados con el sujeto particular a tratar, incluyendo la edad del sujeto, el peso, la dieta y el tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado. Las dosificaciones anteriores son por tanto ilustrativas de un caso corriente. Estas pueden ser, por supuesto, ejemplos 35 individuales en los que se mencionan intervalos de dosificación mayores o menores y como tal se encuentran dentro del ámbito de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse mediante cualquiera de las composiciones y regímenes de dosificación anteriores o mediante las composiciones y regímenes de dosificación establecidos en la materia siempre que sea necesario el uso de los compuestos de la invención para un sujeto que lo necesite.

- 40 La invención también proporciona un envase o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes cargados con uno o más de los principios de las composiciones farmacéuticas y veterinarias de la presente invención. Opcionalmente junto con dicho recipiente (o recipientes) puede haber una información en el formulario prescrito por una agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de los productos farmacéuticos o biológicos, información que refleje la aprobación, por parte de la agencia de la fabricación, del uso o la venta para la 45 administración en seres humanos.

Para la administración oral, se proporciona preferentemente una composición farmacéutica en forma de comprimidos que contienen 0,01, 10,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del principio activo para la adaptación sintomática de la dosificación al sujeto a tratar.

- 50 Los ejemplos de afecciones que se pretenden incluir dentro del ámbito de la presente invención incluyen, pero sin limitación, diabetes, nefropatía, neuropatía, retinopatía, síndrome del ovario poliquístico, hipertensión, isquemia, ictus, trastorno del intestino irritable, inflamación, cataratas, enfermedades cardiovasculares, Síndrome Metabólico X, hipercolesterolemia-LDL, dislipidemia (incluyendo hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia mixta e hipocolesterolemia- HDL), aterosclerosis, obesidad y otros trastornos relacionados con el metabolismo de lípidos y complicaciones relacionadas con la homeostasis energética de los mismos.

- 55 Los compuestos de la presente invención también son útiles como agonistas de PPAR delta para el tratamiento, prevención o inhibición de la progresión de una afección mediada, directa o indirectamente, por PPAR delta.

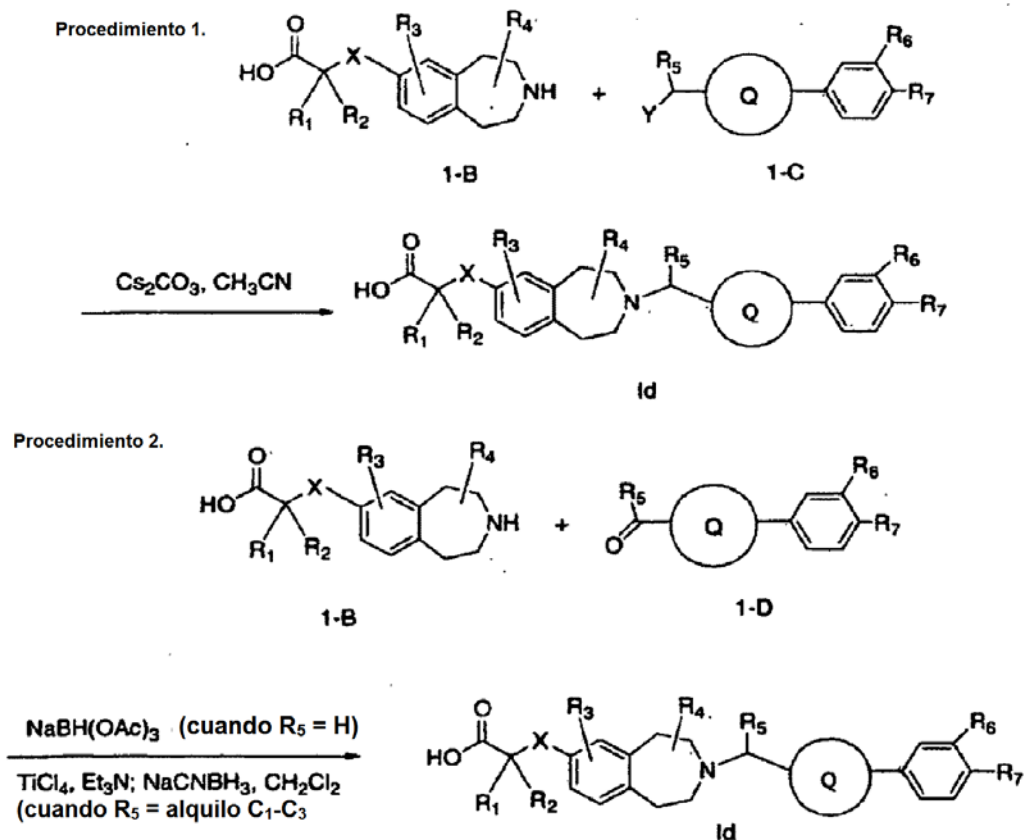
Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles en el tratamiento de diabetes, nefropatía, neuropatía, retinopatía, síndrome del ovario poliquístico, hipertensión, isquemia, ictus, trastorno del intestino irritable, inflamación, cataratas, enfermedades cardiovasculares, Síndrome Metabólico X, hipercolesterolemia-LDL, dislipidemia (incluyendo hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia mixta e hipocolesterolemia- HDL), aterosclerosis, obesidad y otros trastornos relacionados con el metabolismo de lípidos y complicaciones relacionadas con la homeostasis energética de los mismos

Con respecto al uso de los compuestos para el tratamiento de las enfermedades o afecciones tales como las indicadas anteriormente, expertos en la materia pueden determinar una dosis terapéuticamente eficaz mediante el uso de modelos animales establecidos. Dicha dosis se encontraría probablemente en el intervalo de desde aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 15.000 mg de principio activo administrado de 1 a 4 veces al día para un ser humano corriente (70 kg).

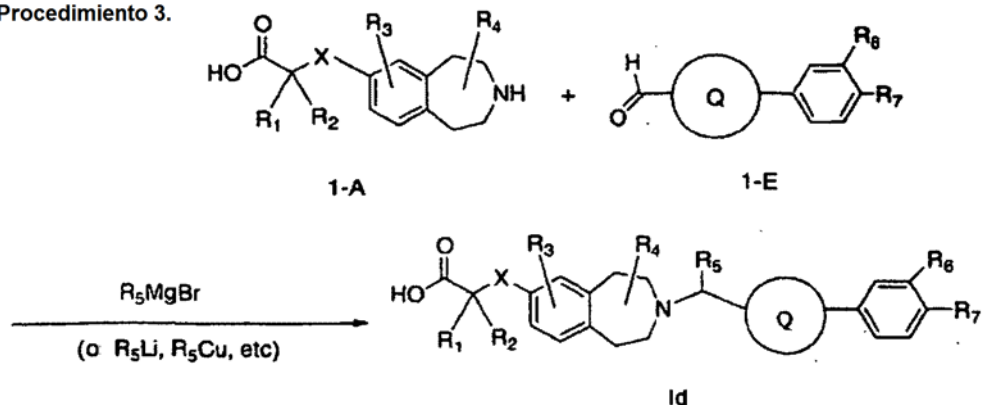
PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS GENERALES

Los compuestos representativos de la presente invención pueden sintetizarse de acuerdo con los procedimientos sintéticos generales descritos a continuación, así como los ejemplos ilustrativos que se indican más adelante. Ya que los esquemas son una ilustración, la invención no debe interpretarse como limitada por las reacciones y condiciones químicas expresadas. La preparación de los diversos materiales de partida usados en los esquemas se conoce bien por los expertos versados en la técnica.

Esquema 1. Procedimientos generales para la síntesis de los compuestos de fórmula (Id)



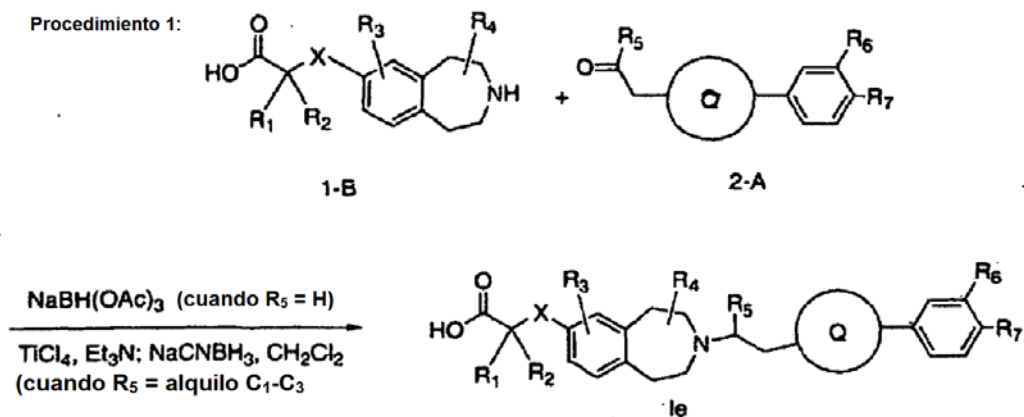
Procedimiento 3.



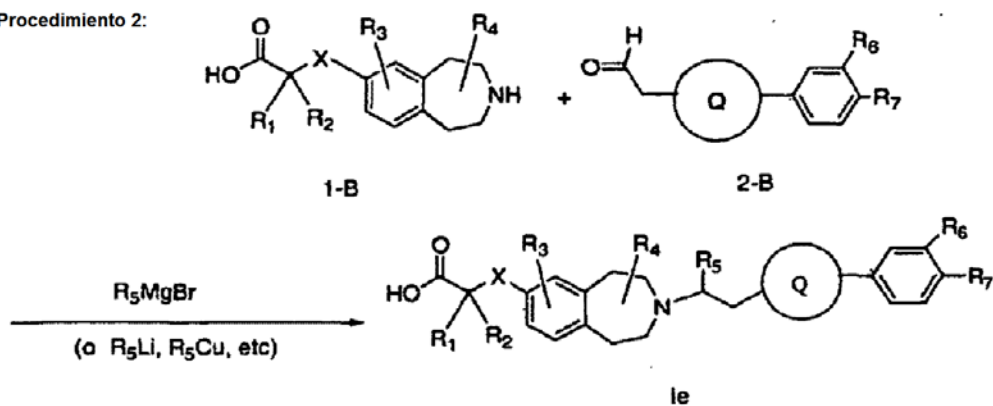
El Esquema 1, en el que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X y Q son como se ha descrito anteriormente, describe varios procedimientos generales para la síntesis de Fórmula **Id**. Por ejemplo, en el Procedimiento 1, la alquilación de la benzoazepina sustituida **1-B** con un compuesto de Fórmula **1-C** en la que Y puede ser un grupo saliente, tal como Br, Cl, I, mesilato, etc. en una condición básica, tal como Cs_2CO_3 en CH_3CN , puede generar el compuesto correspondiente de **Id**. En el Procedimiento 2, la aminación reductora de **1-B** con arilo aldehído **1-D** (por ejemplo, $R_5 = \text{H}$) usando $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ generará **Id**; o la reacción de **1-B** con aril cetona (por ejemplo, $R_5 = \text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3$) para dar la base Schiff seguido de reducción con NaCNBH_3 generará **Id**. En el Procedimiento 3, la reacción de **1-B** con aril aldehído **1-E** para dar la base Schiff seguido de reacción con reactivos de órgano-alquilo, tales como reactivos de Grignard, CH_3Li o un reactivo de órgano-cobre, también proporcionará **Id**.

Esquema 2. Procedimientos generales para la síntesis de los compuestos de fórmula (Ie)

Procedimiento 1:



Procedimiento 2:



El Esquema 2, en el que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X y Q son como se ha descrito anteriormente, describe varios

procedimientos generales para la síntesis de compuestos de Fórmula **Ie**. Por ejemplos, en el Procedimiento 1, la aminación reductora de 1-B con arilo aldehído 2-A (por ejemplo, $R_5 = H$) usando $NaBH(OAc)_3$ generará **Ie**; o la reacción de 1-B con aril cetona (por ejemplo, $R_5 =$ alquilo C_1-C_3) para dar la base Schiff seguido de reducción con $NaCNBH_3$ generará **Ie**. En el Procedimiento 2, la reacción de 1-B con aril aldehído 2-B para dar la base Schiff seguido de reacción con reactivos de órgano-alquilo, tales como reactivos de Grignard, CH_3Li o un reactivo de órgano-cobre, también proporcionará **Ie**.

Los compuestos de Fórmula (I) que son quirales pueden separarse en sus enantiómeros por cromatografía sobre una fase quiral estacionaria. Como alternativa, los compuestos básicos de la presente invención pueden convertirse en sales diastereoméricas por la mezcla con un ácido quiral y resolverse en sus enantiómeros por cristalización fraccional.

Se prefiere generalmente que el producto respectivo de cada etapa de proceso pueda separarse de otros componentes de la mezcla de reacción y se someta a purificación antes de su uso en forma de un material de partida en una etapa posterior. Las técnicas de separación típicamente incluyen evaporación, extracción, precipitación y filtración. Las técnicas de purificación típicas incluyen cromatografía en columna (Still, W. C. y col., J. Org. Chem. 1978, 43, 2921), cromatografía de capa fina, cristalización y destilación. Las estructuras de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirman por procedimientos espectroscópicos, espectrométricos y analíticos, incluyendo resonancia magnética nuclear (RMN), espectrometría de masas (EM) y cromatografía líquida (HPLC). En las descripciones para la preparación de compuestos de esta invención, éter etílico, tetrahidrofurano y dioxano son ejemplos comunes de un disolvente etéreo; benceno, tolueno, hexanos y heptanos son disolventes de hidrocarburo típicos y diclorometano y dicloroetano son disolventes de hidrocarburo halogenados representativos. En los casos en los que el producto se aísla como la sal de adición de ácidos la base libre puede obtenerse mediante técnicas conocidas por los expertos en la técnica. En los casos en los que el producto se aísla como una sal de adición de ácidos, la sal puede contener uno o más equivalentes del ácido. Los enantiómeros de los compuestos de la presente invención pueden separarse usando HPLC quiral.

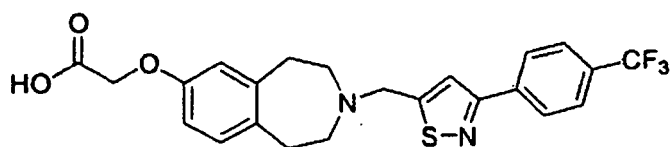
Abreviaturas

Ac =	$CH_3C(O)-$	
Ac. =	acuoso	
Comp. =	Compuesto	
conc. =	concentración	
DCE =	dicloroetano	
DMF =	<i>N,N</i> -dimetilformamida	
DMSO =	dimetilsulfóxido	
dppf =	difenilfosfinoferroceno	
Et =	etilo	
EtOAc =	acetato de etilo	
h =	hora(s)	
HATU =	hexafluorofosfato de metilmetanaminio	$N-[(\text{dimetilamino})(3H-1,2,3\text{-triazolo}(4,5-b)\text{piridin-3-iloxi})\text{metileno}]-N-$
LAH =	hidruro de litio y aluminio	
Me =	metilo	
min =	minuto(s)	
Ph =	fenil	
PPA =	ácido polifosfórico	
kPa (psi) =	kilopascal (pascal por pulgada cuadrada)	
t-Boc =	terc-butoxicarbonilo	
t-Bu =	terc-butilo	

TEA =	triethylamina
TFA =	ácido trifluoroacético
THF =	tetrahidrofurano
TLC =	(cromatografía de capa fina)
LiN(TMS) ₂ =	bis(trimetilsilil)amida de litio
Tol =	tolueno

Ejemplos

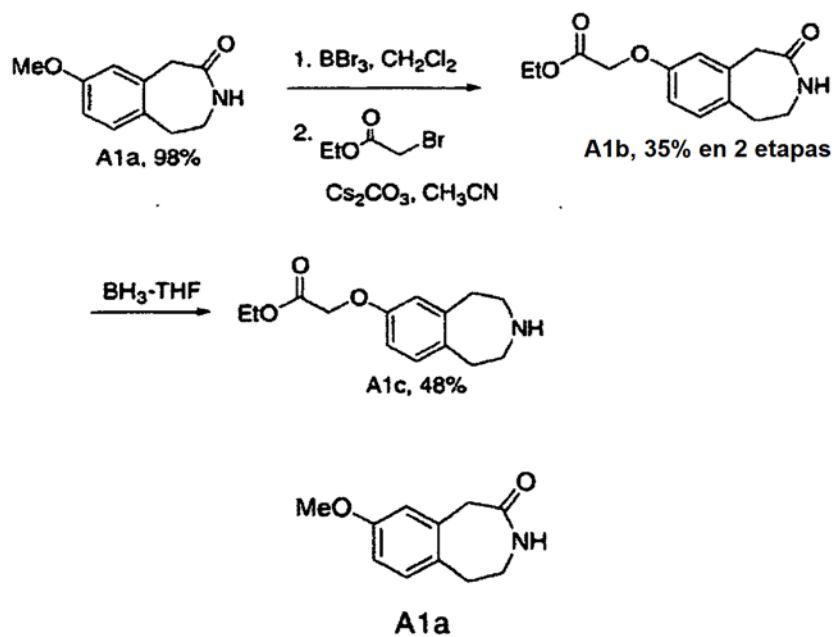
Ejemplo A



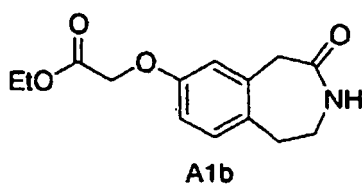
- 5 **Compuesto 1:** Ácido {3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-isotiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

[0063] El compuesto del título se fabricó de acuerdo con los Esquemas A1 y A2.

Esquema A1



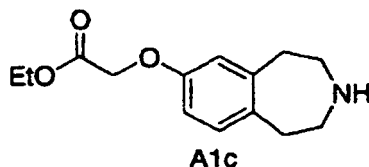
- 10 El comp. A1a puede prepararse de acuerdo con los procedimientos publicados (Patente de Estados Unidos N° 4.659.706 y Sol. Pat. Eur. 204349).



Éster etílico del ácido (4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-acético

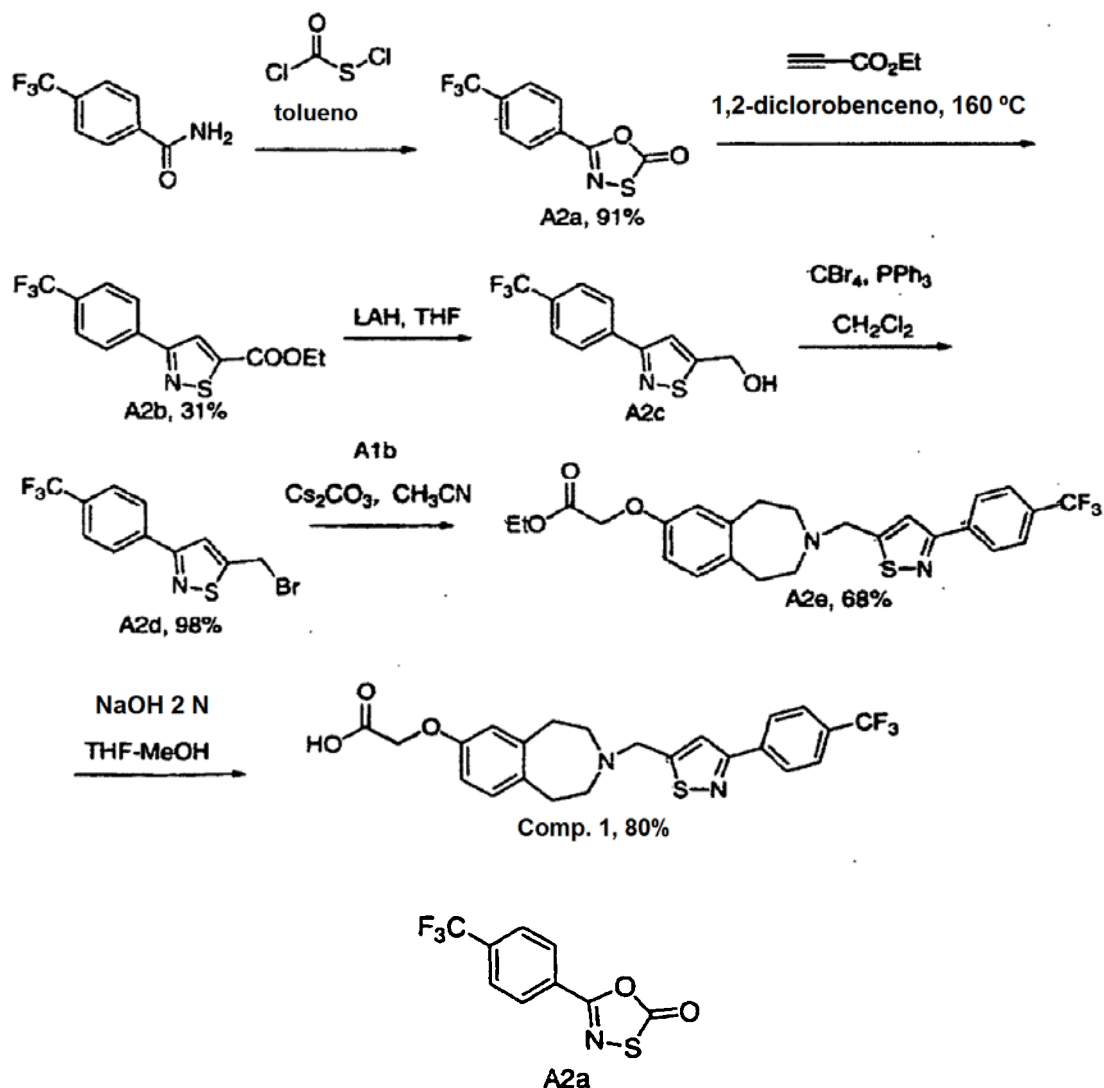
A una solución de A1a (725 mg, 3,8 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a -78°C se le añadió BBr_3 (1 M en CH_2Cl_2 , 11,4 ml, 11,4 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió lentamente MeOH (5 ml) para interrumpir la reacción. Después, la mezcla de reacción se concentró, dando un sólido de color amarillo.

Una mezcla del fenil en bruto anterior, bromoacetato de etilo (950 mg, 5,69 mmol) y Cs_2CO_3 (2,47 g, 7,58 mmol) en CH_3CN (15 ml) se agitó a 80°C durante 20 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre EtOAc y H_2O y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna, dando 350 mg (35%) del Comp. A1b en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,77 (dd, $J = 8,4, 2,7$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 5,83 (s a, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 4,27 (c, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,80-(s, 2 H), 3,58-3,52 (m, 2 H), 3,06 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 286 (M+Na $^+$).

**Éster etílico del ácido (2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-acético**

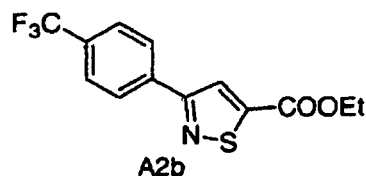
Se añadió gota a gota una solución 1 M de borano-THF (1 ml, 1,02 mmol) a una solución enfriada con hielo y agitada de A1b (90 mg, 0,342 mmol) en THF (5 ml). La agitación continuó a 0°C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 20 min. La solución se enfrió de nuevo a 0°C y se añadió lentamente HCl 1 N (2 ml) para destruir el exceso de borano. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, la solución se concentró para retirar el THF. La solución acuosa se lavó con EtOAc, después se basificó con Na_2CO_3 hasta un pH >10 y después se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y se secaron al vacío, dando 43 mg (48%) de A1c en forma de un aceite gelatinoso de color amarillo: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 6,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 4,28 (c, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 2,97 (m a, 4 H), 2,84 (m a, 4 H), 2,67 (s, 1 H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 250 (M+H $^+$).

Esquema A2



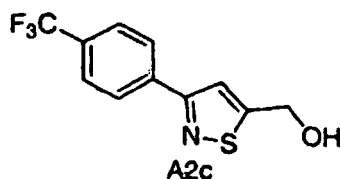
5-(4-Trifluorometil-fenil)-[1,3,4]oxatiazol-2-ona

- 5 La mezcla de reacción de 4-trifluorometilbenzamida (11,3 g, 59,8 mmol), cloruro de clorocarbonilsulfenilo (10,1 ml, 119,6 mmol) en tolueno (120 ml) se calentó a 80°C durante 15 h, se enfrió y se concentró. El sólido se transfirió a un embudo sinterizado, se lavó con una pequeña cantidad de etanol y se secó al vacío, dando 13,4 g (91%) de A2a en forma de cristales de color blanco: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,77 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H).



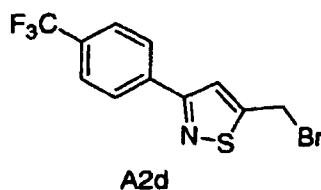
10 Éster etílico del ácido 3-(4-trifluorometil-fenil)-isotiazol-5-carboxílico

- 15 La mezcla de reacción de A2a (608 mg, 2,46 mmol) y propiolato de etilo (726 mg, 7,41 mmol) en clorobenceno (10 ml) se calentó a 135°C durante 20 h. El análisis por TLC mostró que todavía quedaba un poco del material de partida A2a. Se añadió más cantidad de propiolato de etilo (726 mg, 7,41 mmol) y 1,2-diclorobenceno (10 ml) y la solución se calentó a 160°C durante 7 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna, dando 229 mg (31%) de A2b en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (s, 1 H), 8,09 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 4,44 (c, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 1,43 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); EM (EN) m/z : 302 ($\text{M}+\text{H}^+$).



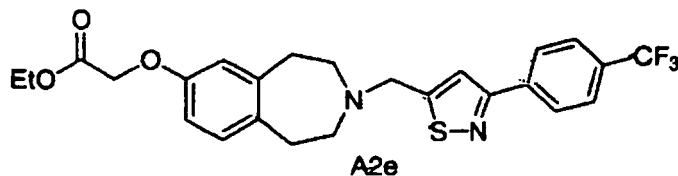
[3-(4-Trifluorometil-fenil)-isotiazol-5-il]-metanol

5 A la solución de A2b (104 mg, 0,345 mmol) en THF (2 ml) a -78 °C se le añadió LiAlH₄ 1,0 M (0,21 ml, 0,21 mmol) en THF. Después de agitar a -78 °C durante 30 min, se añadió lentamente agua y la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtró y se aclaró con CH₂Cl₂. El filtrado se lavó con NH₄Cl saturado y la solución acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, dando 98 mg de A2c en bruto en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,51 (s, 1 H), 5,06 (s, 2 H); EM (EN) m/z: 260 (M+H⁺).



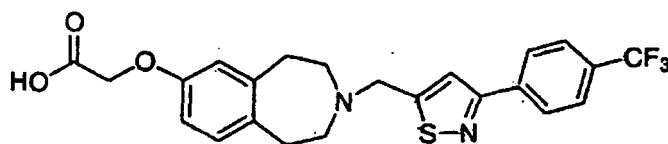
5-Bromometil-3-(4-trifluorometil-fenil)-isotiazol

10 A la solución de A2c (1,0 g, 3,86 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) a 0 °C se le añadieron PPh₃ (1,3 g, 5,01 mmol) y CBr₄ (1,7 g, 5,01 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se purificó a través de cromatografía en columna para obtener 1,36 g (98%) A2d en forma de un sólido de color blanco:



Éster etílico del ácido {3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-isotiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

15 Una mezcla de A1e (15 mg, 0,060 mmol), A2d (23 mg, 0,072 mmol) y Et₃N (20 mg, 0,18 mmol) en CH₃CN (1 ml) se agitó durante 5 horas. Se añadieron EtOAc y H₂O y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron a través de cromatografía en columna para obtener 20 mg (68%) del comp. A2e en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,45 (s, 1 H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,70 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,62 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 4,27 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,98 (s, 2 H), 2,90 (m, 4 H), 2,70 (m, 4 H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 491 (M+H⁺).

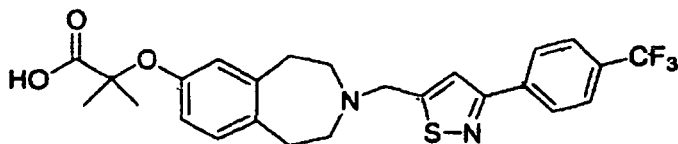


Ácido {3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-isotiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

20 Una mezcla de A2e (20 mg, 0,041 mmol) y NaOH 2 M (41 μl, 0,082 mmol) en THF-MeOH (0,6 ml, 0,2 ml) se agitó en una atmósfera de N₂ durante 2 h y se concentró. Se añadieron CH₂Cl₂ y agua y la mezcla se acidificó con HCl concentrado. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna, dando 15 mg (80%) del Comp. 1 en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 7,71 (d,

$J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,95 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,75 (dd, $J = 8,1, 2,6$ Hz, 1 H), 6,65 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 4,38 (s, 2 H), 3,07 (m, 4 H), 2,93 (m, 4 H); EM (EN) m/z : 463 ($M+H^+$).

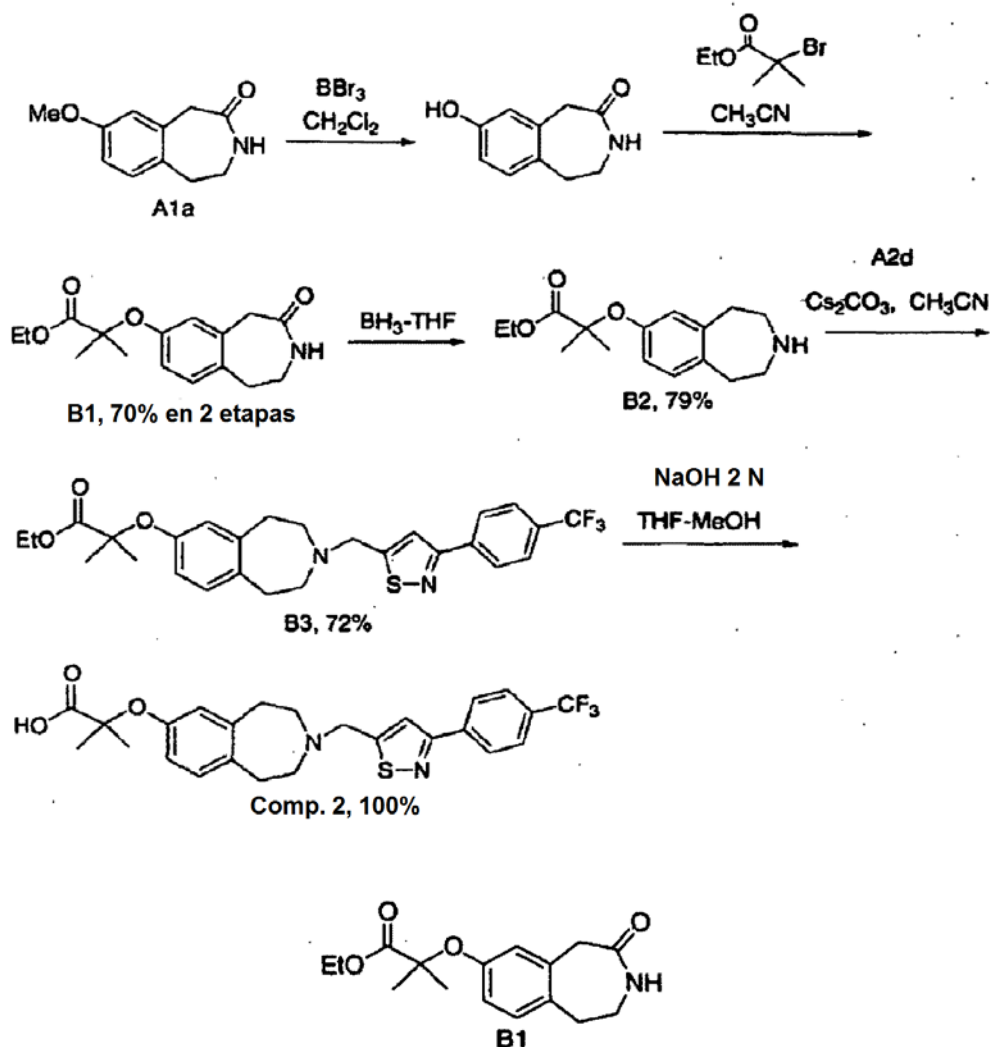
Ejemplo B



5 Compuesto 2: Ácido 2-metil-2-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-isotiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-propiónico

El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema B.

Esquema B



10

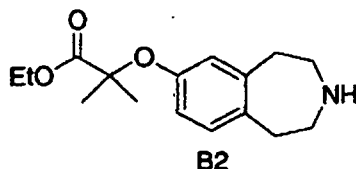
Éster etílico del ácido 2-metil-2-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-propiónico

A una solución de A1a (4,0 g, 20,9 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a -78°C se le añadió BBr_3 (1 M en CH_2Cl_2 , 62,8 ml, 62,8 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió lentamente MeOH (5 ml) para interrumpir la reacción. Después, la mezcla de reacción se concentró, dando un sólido de color amarillo.

15

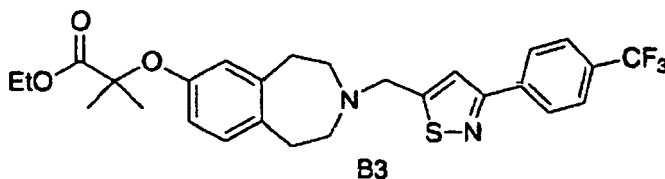
Una mezcla del fenil en bruto anterior, bromoisobutirato de etilo (6,1 g, 31,4 mmol) y Cs_2CO_3 (20,8 g, 63,8 mmol) en

CH₃CN (200 ml) se agitó a 80 °C durante 20 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se repartió entre EtOAc y H₂O y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna, dando 4,2 g (70%) de B1 en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,68 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1 H), 6,63 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 4,21 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 3,57-3,52 (m, 2 H), 3,04 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 1,53 (s, 6 H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 314 (M+Na⁺).



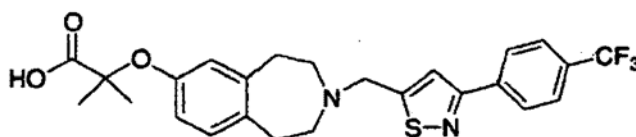
Éster etílico del ácido 2-metil-2-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-propiónico

Se añadió gota a gota la solución 1 M de borano-THF (20,5 ml, 20,5 mmol) a solución enfriada con hielo y agitada de B1 (2,0 g, 6,85 mmol) en THF (20 ml). La agitación continuó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió lentamente HCl 1 N (25 ml) para destruir el exceso de borano. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, la solución se concentró para retirar el THF. La solución acuosa se lavó con EtOAc, se basificó con Na₂CO₃ hasta un pH >10 y después se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron, dando 1,5 g (79%) de B2 en forma de un aceite gelatinoso incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,64 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,53 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1 H), 4,22 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,99 (m, 2 H), 2,88 (m, 2 H), 1,59 (s, 6 H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 278 (M+H⁺).



Éster etílico del ácido 2-metil-2-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-isotiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-propiónico

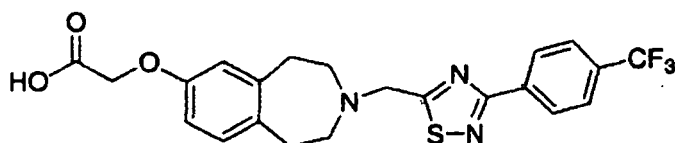
El Comp. B3 se preparó usando el mismo procedimiento que para el comp. A2e reemplazando A1b por B2 (sólido de color blanco, 72%): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,64 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,57 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1 H), 4,23 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,05 (s, 2 H), 2,92 (m, 4 H), 2,80 (m, 4 H), 1,57 (s, 6 H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 519 (M+H⁺).



Ácido 2-metil-2-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-isotiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-propiónico

El Comp. 2 se preparó usando un procedimiento similar al del comp. 1. El comp. 2 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (100%): RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,21 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 8,06 (s, 1 H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,78 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,72 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 3,33 (m, 4 H), 3,11 (m, 4 H), 1,54 (s, 6 H); EM (EN) m/z: 491 (M+H⁺).

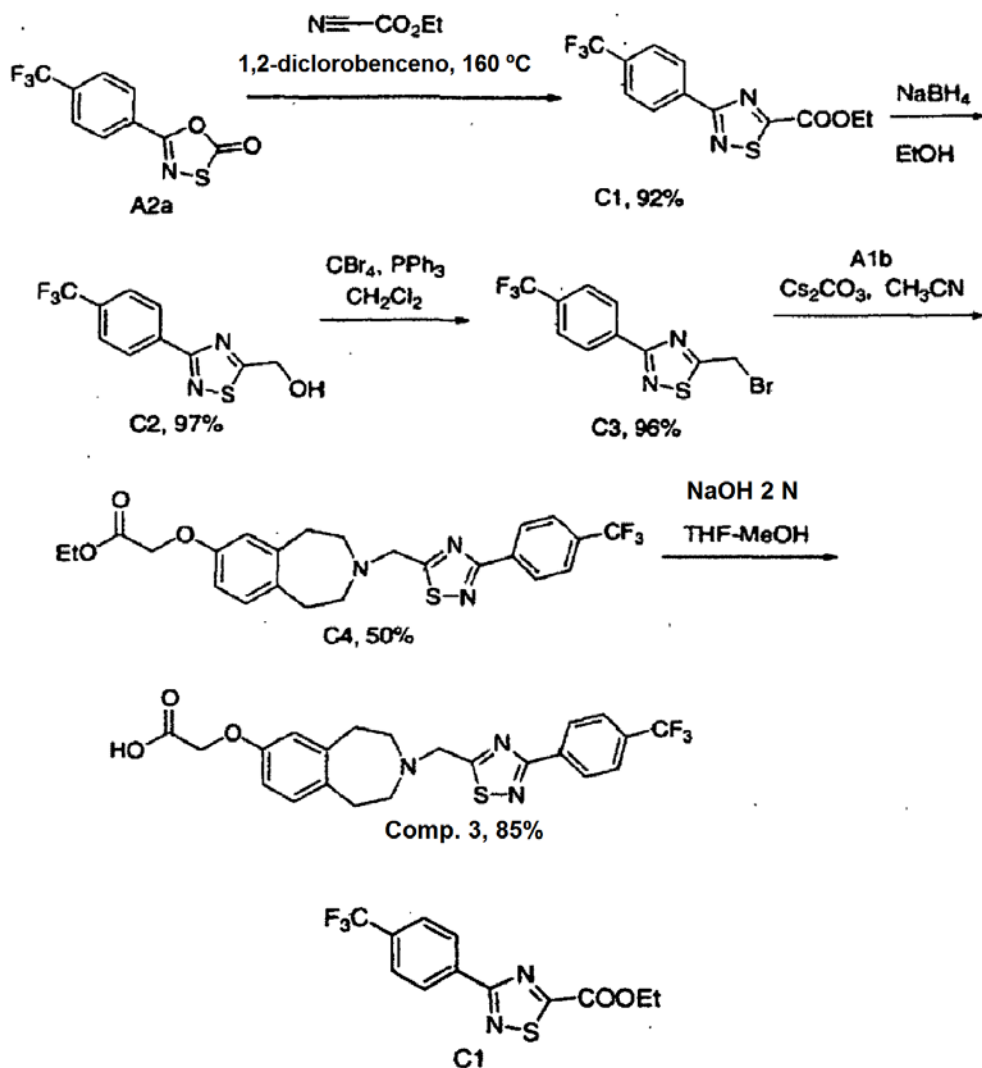
Ejemplo C



Compuesto 3: Ácido {3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

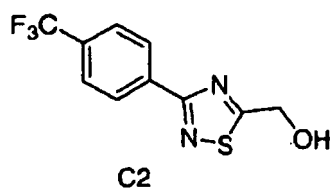
El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema C.

Esquema C



Éster etílico del ácido 3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-carboxílico

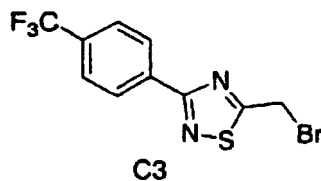
Una mezcla de reacción de A2a (448 mg, 1,81 mmol) y cianoformiato de etilo (722 mg, 7,29 mmol) en 1,2-diclorobenceno (7 ml) se calentó a 160 °C durante 20 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna, dando 505 mg (92%) de C1 en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 4,57 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 1,49 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 303 (M+H⁺).



[3-(4-Trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-metanol

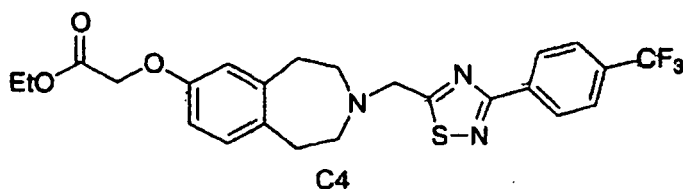
A una solución de C1 (200 mg, 0,662 mmol) en EtOH (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió NaBH₄ (64 mg,

1,7 mmol). Después de agitar durante 2 h, se añadieron unas gotas de agua para inactivar el exceso de hidruro, se evaporó el EtOH y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y agua. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró, proporcionando 167 mg (97%) de C2 en forma de cristales de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 5,20 (s, 2 H), 2,65 (a, 1 H); EM (EN) m/z: 261 (M+H⁺).



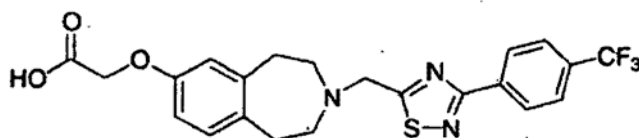
5-Bromometil-3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol

El comp. C3 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del comp. A2d. El comp. C3 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (96%): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,83 (s, 2H); EM (EN) m/z: 321 (M-H⁺).



Éster etílico del ácido {3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo(d)azepin-7-iloxi)-acético

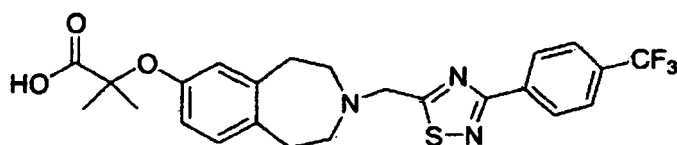
El comp. C4 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del comp. A2e. El comp. C4 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (50%): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,02 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,72 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,65 (dd, J = 8,2, 2,7 Hz, 1 H), 4,59 (s, 2, H), 4,27 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,11 (s, 2 H), 2,95-2,83 (m, 8 H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 492 (M+H⁺).



Ácido {3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo(d)azepin-7-iloxi)-acético

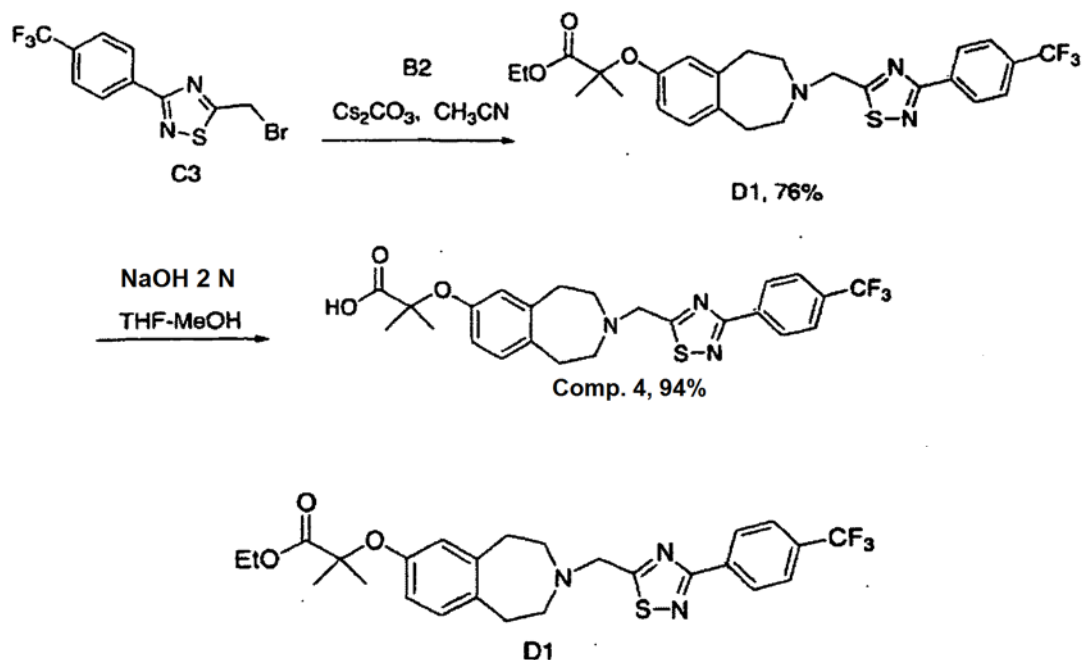
El comp. 3 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del 1. El comp. 3 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (85%): RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,48 (d, J = 7,7 Hz, 2 H), 7,83 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 6,73 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 3,22 (m, 4 H), 3,07 (m, 4 H); EM (EN) m/z: 464 (M+H⁺).

Ejemplo D



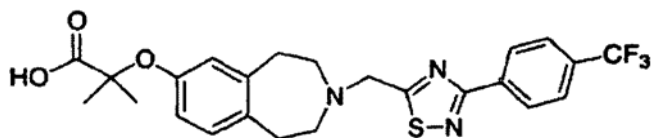
El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema D.

Esquema D



Éster etílico del ácido 2-metil-2-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-propiónico

El comp. D1 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del comp. B3. El comp. B3 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (76%): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,39 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,95 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,66 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,58 (dd, $J = 8,1, 2,6$ Hz, 1 H), 4,24 (c, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 2,91 (m, 4 H), 2,88 (m, 4 H), 1,58 (s, 6 H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); EM (EN) m/z : 520 ($\text{M}+\text{H}^+$).

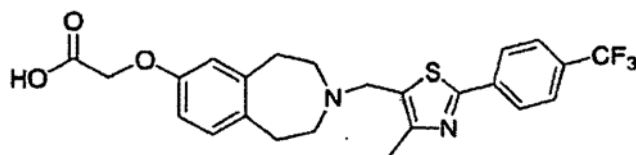


Comp. 4

Ácido 2-metil-2-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-propiónico

El comp. 4 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del 2. El comp. 4 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (94%): RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,84 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,09 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,78 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,72 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Hz, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 3,46 (m, 4 H), 3:16 (m, 4 H), 1,55 (s, 6 H); EM (EN) m/z : 492 ($\text{M}+\text{H}^+$).

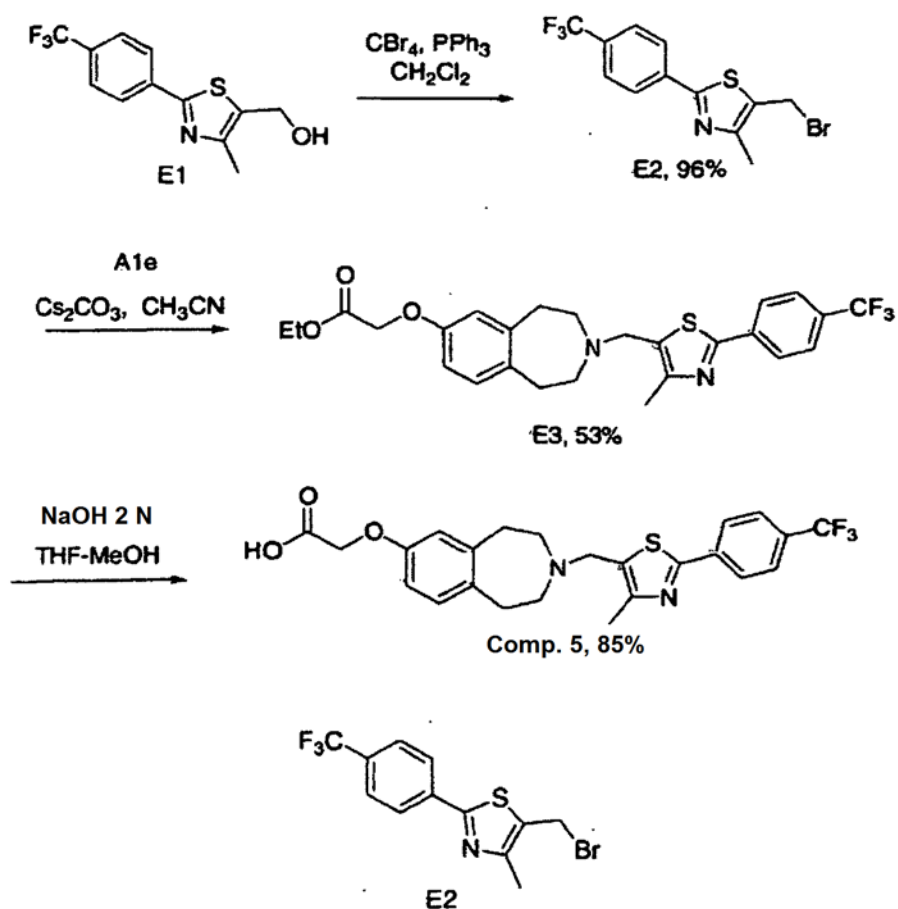
Ejemplo E



Compuesto 5: Ácido {3-[4-metil-2-{4-trifluorometil-fenil}-tiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

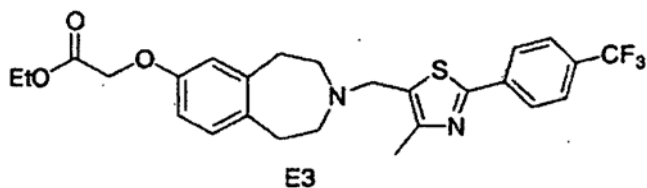
El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema E.

Esquema E



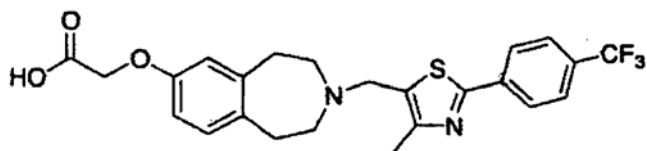
5-Bromometil-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol

- 5 El comp. E2 se preparó a partir del comp. E1 (Bioorg & Med. Chem. Lett., 2003, 13 (9), 1517-1521) siguiendo un procedimiento similar al del comp. A2d. El comp. E2 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (96%): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,68 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 4,72 (s, 2 H), 2,48 (s, 3 H).



Éster etílico del ácido {3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

El comp. E3 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del comp. A2e. El comp. E3 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (53%): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,68 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,70 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,62 (dd, $J = 8,2, 2,5$ Hz, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 4,27 (c, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 2,90-2,83 (m, 4 H), 2,72-2,64 (m, 4 H), 2,42 (s, 3 H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); EM (EN) m/z : 505 ($\text{M}+\text{H}^+$).

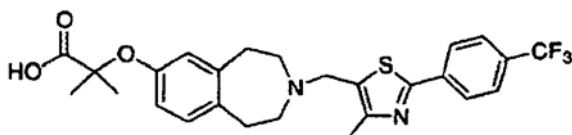


Comp. 5

Ácido {3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

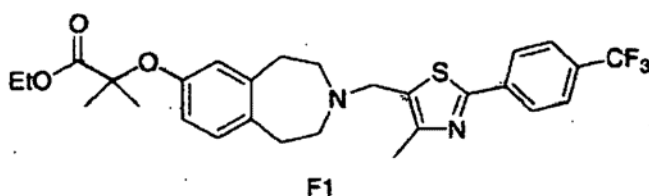
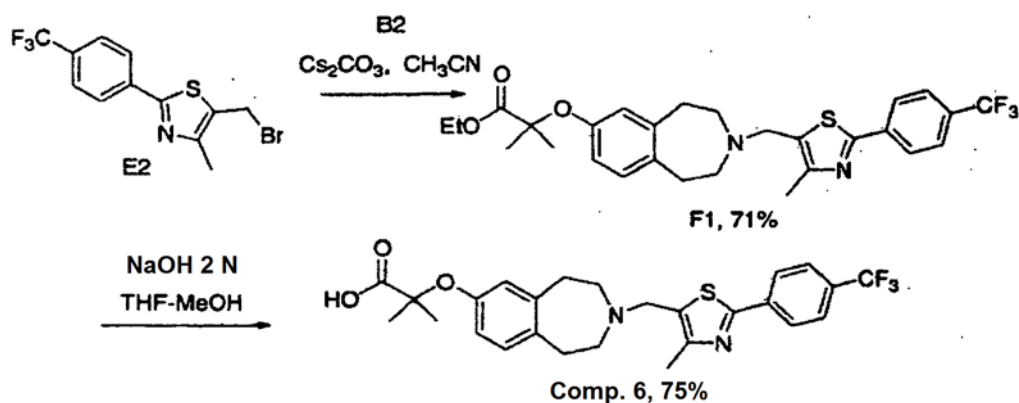
El comp. 5 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del comp. 1. El comp. 1 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (85%): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,97 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,71 (dd, $J = 8,3, 2,5$ Hz, 1 H), 6,66 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 4,63 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,40-2,85 (m, 8H), 2,49 (s, 3H); EM (EN) m/z : 477 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo F

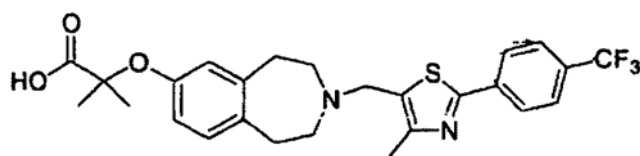
**Compuesto 6: Ácido 2-metil-2-{3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-propiónico**

El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema F.

Esquema F

**Éster etílico del ácido 2-metil-2-{3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-propiónico**

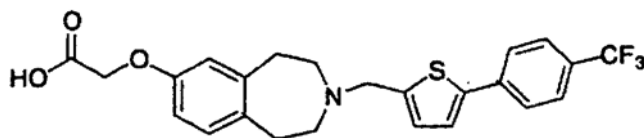
El comp. F1 se preparó usando un procedimiento similar al del comp. B3. El comp. F1 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (71%): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,65 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 6,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,63 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,56 (dd, $J = 8,1, 2,5$ Hz, 1 H), 4,23 (c, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 2,85 (m, 4 H), 2,68 (m, 4 H), 2,47 (s, 3 H), 1,57 (s, 6 H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); EM (EN) m/z : 533 ($\text{M}+\text{H}^+$).



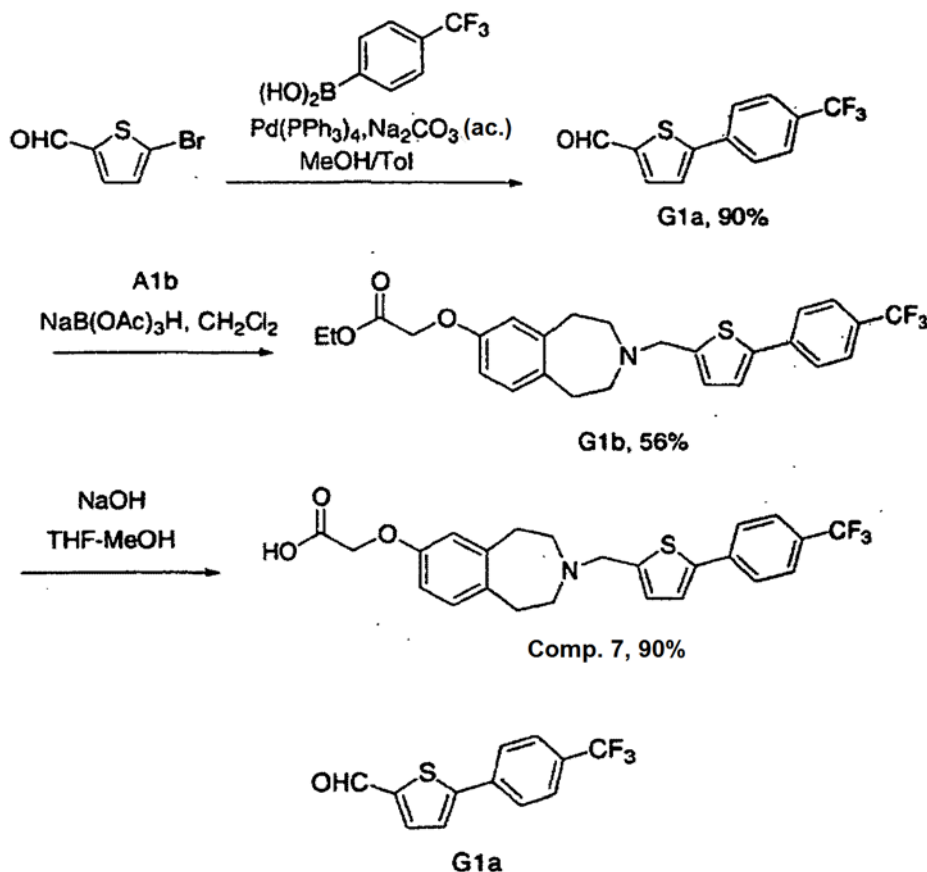
Comp. 6

Ácido 2-metil-2-{3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-propiónico

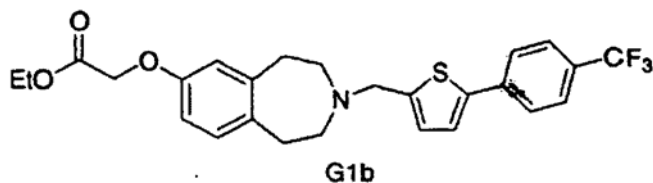
El comp. 6 se preparó usando un procedimiento similar al del comp. 2. El comp. 6 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (75%): RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,80 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,04 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,75 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,71 (dd, $J = 8,2, 2,5$ Hz, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 3,31-3,24 (m; 4 H), 3,01-2,97 (m, 4 H), 2,52 (s, 3 H), 1,56 (s, 6 H); EM (EN) m/z : 505 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo G**Compuesto 7: Ácido {3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético**

El compuesto del título se fabricó de acuerdo con los Esquemas G1 o G2.

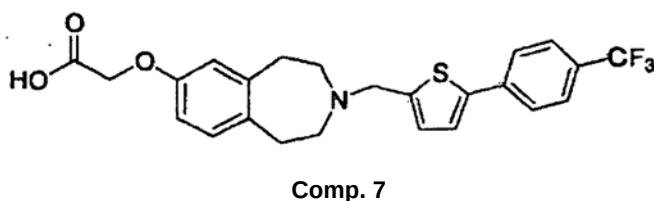
Esquema G1**5-(4-Trifluorometil-fenil)-tiofeno-2-carbaldehído**

Una mezcla de 5-bromotiofeno-2-carboxialdehído mg, 10,5 mmol), ácido 4-trifluorometil-bencenoborónico (2,19 g, 11,5 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3$ (605 mg, 0,52 mmol) y Na_2CO_3 2 N (21 ml, 42 mmol) en tolueno/MeOH (30 ml/15 ml) se desgasificó con N_2 y después se agitó a 80 °C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H_2O y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna, dando G1a (2,4 g, 90%) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,92 (s, 1 H), 7,79-7,77 (m, 3 H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,48 (d, $J = 3,9$ Hz, 1 H); EM (EN) m/z : 279 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



Éster etílico del ácido {3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofeno-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

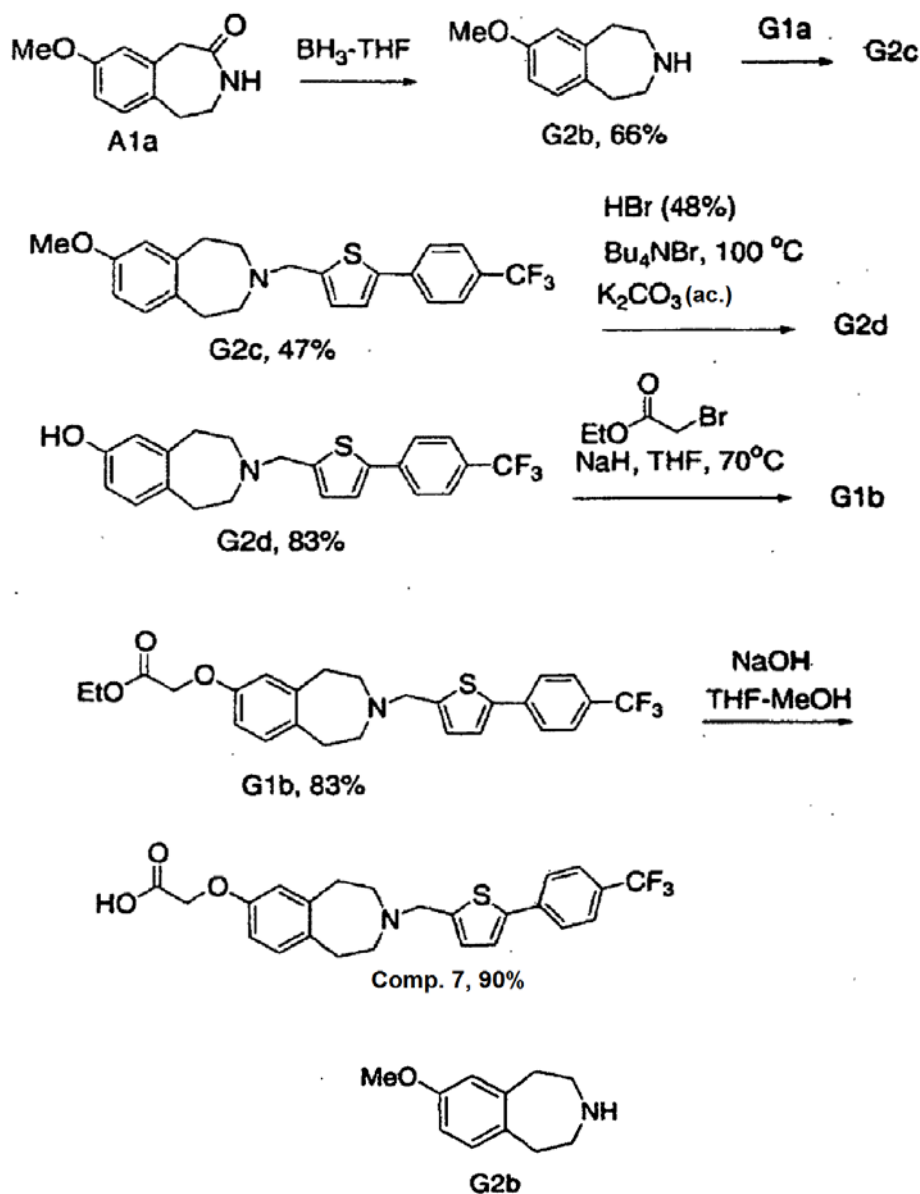
- 5 Una mezcla de A1b (100 mg, 0,401 mmol) y G1a (113 mg, 0,442 mmol) en diclorometano (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (170 mg, 0,803 mmol) y después la mezcla resultante se agitó durante 17 h. Se añadió NaHCO_3 saturado y la solución se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna, dando el comp. G1b (110 mg, 56%) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,60 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,23 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,89 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 6,62 (dd, $J = 8,2, 2,7$ Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,26 (c, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,85 (s, 2 H), 2,91 -2,87 (m, 4 H), 2,71-2,67 (m, 4 H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); EM (EN) m/z : 490 ($\text{M}+\text{H}^+$).
- 10



Ácido {3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

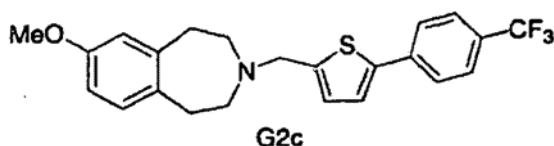
- 15 El comp. 7 se preparó usando un procedimiento similar al del comp. 1. El comp. 7 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (90%): RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,85 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,56 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 7,36 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 7,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,80 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,76 (dd, $J = 8,2, 2,5$ Hz, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 3,35-3,28 (m, 4 H), 3,13-3,07 (m, 4 H); EM (EN) m/z : 462 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Esquema G2



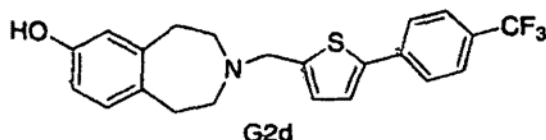
7-Metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

- 5 Se añadió gota a gota una solución 1 M de borano-THF (1 ml, 1,02 mmol) a una solución enfriada con hielo y agitada de A1a (1,91 g, 10 mmol, en THF (50 ml)). A1a se preparó de acuerdo con los procedimientos publicados (Sol. Pat. Eur. 204349). El baño de hielo se retiró y la solución se calentó a reflujo durante 3 h. Después de una nueva refrigeración a 0 °C, se añadió MeOH (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 35 min y se concentró. El residuo sólido de color blanco se trató con HCl 6 N (50 ml), la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h y después a temperatura ambiente durante una noche. La solución acuosa se lavó con Et₂O y después se basificó con NaOH 5 N hasta un pH >10 y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se secaron al vacío, dando G2b (1,17 g, 66%) en forma de un aceite de color amarillo transparente: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,70-6,60 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,01-2,83 (m, 8 H), 2,34 (a, 1 H).

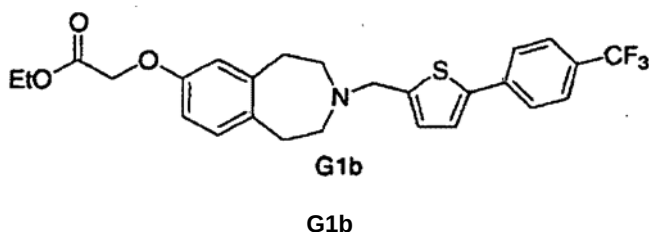


7-Metoxi-3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

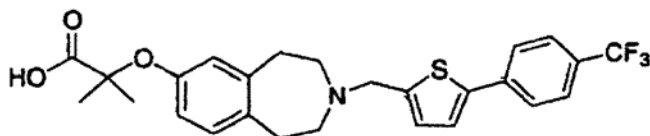
A una solución de G2b (2,02 g, 11,4 mmol) y G1a (2,92 g, 11,4 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió AcOH (0,65 ml, 11,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h. Se añadió Na(OAc)₃BH (3,62 g, 17,1 mmol) y después la mezcla de reacción se agitó durante 20 h más. Se añadió NaOH 2 N (pH ~11) y la solución se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna, dando G2c (2,23 g, 47%) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,24 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 6,91 (m, 1 H), 6,66-6,62 (m, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 2,91 (m, 4 H), 2,72 (m, 4 H); EM (EN) m/z: 418 (M+H⁺)

**3-[5-(4-Trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol**

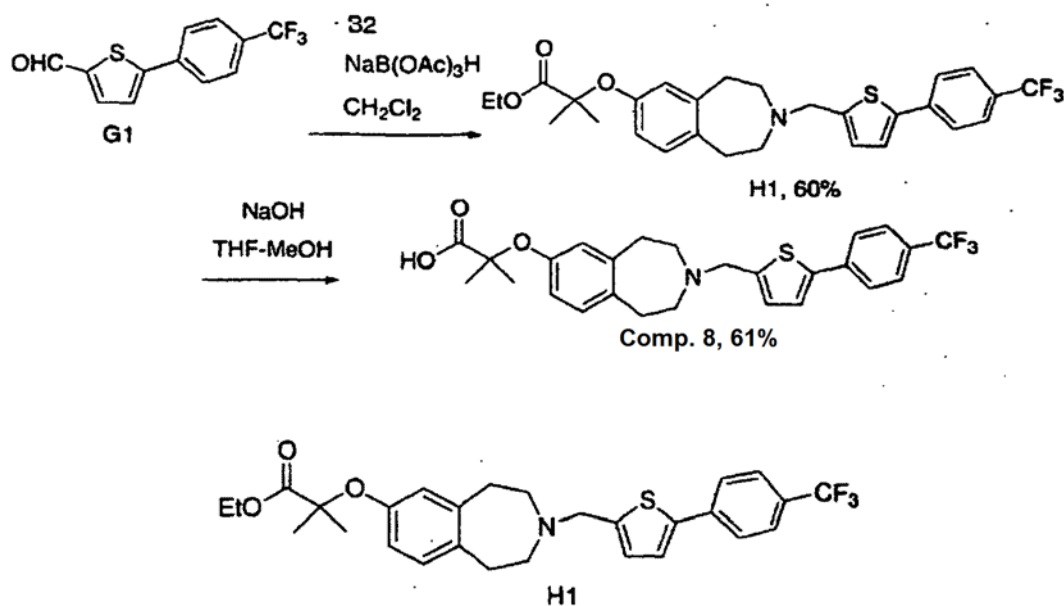
Una mezcla de G2c (2,21 g, 5,30 mmol), HBr (48%, 6,0 ml, 53,0 mmol) y Bu₄NBr (171 mg, 0,53 mmol) en AcOH (6 ml) se agitó a 100 °C durante 16,5 h. Se añadió K₂CO₃ saturado hasta un pH -10 y la solución se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron, dando G2d (1,77 g, 83%) en forma de un sólido de color beige: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,25 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,60-8,57 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 2,94 (m, 4 H), 2,82 (m, 4 H); EM (EN) m/z: 404 (M+H⁺).

**Éster etílico del ácido {3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético**

A una solución de NaH (al 60% en aceite mineral, 317 mg, 7,93 mmol) en THF (12 ml) se le añadió G2d (1,07 g, 2,64 mmol) en THF (5 ml) seguido de bromoacetato de etilo (0,35 ml, 3,17 mmol). Después de agitar a reflujo durante 1 h, la mezcla de reacción se enfrió, se inactivó con soluciones saturadas de NH₄Cl y se repartió entre éter y agua. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por cromatografía en columna, dando G1b (1,02 g, 79%), que se convirtió adicionalmente en el Compuesto 7 como se ha descrito anteriormente.

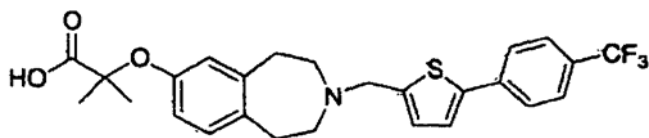
Ejemplo H**Compuesto 8: Ácido 2-metil-2-{3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-propiónico**

El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema H.

Esquema H

Éster etílico del ácido 2-metil-2-{3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-propiónico

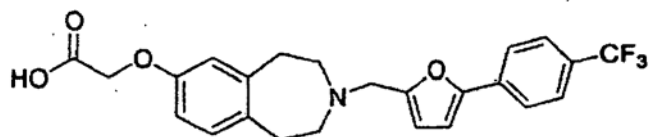
El comp. H1 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del comp. G2. El comp. H1 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (60%): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,24 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 6,94-6,91 (m, 2 H), 6,62 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,55 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1 H), 4,23 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 2,90 (m, 4 H), 2,74 (m, 4 H), 1,57 (s, 6 H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 518 (M+H⁺).



Comp.8

Ácido 2-metil-2-{3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-propiónico

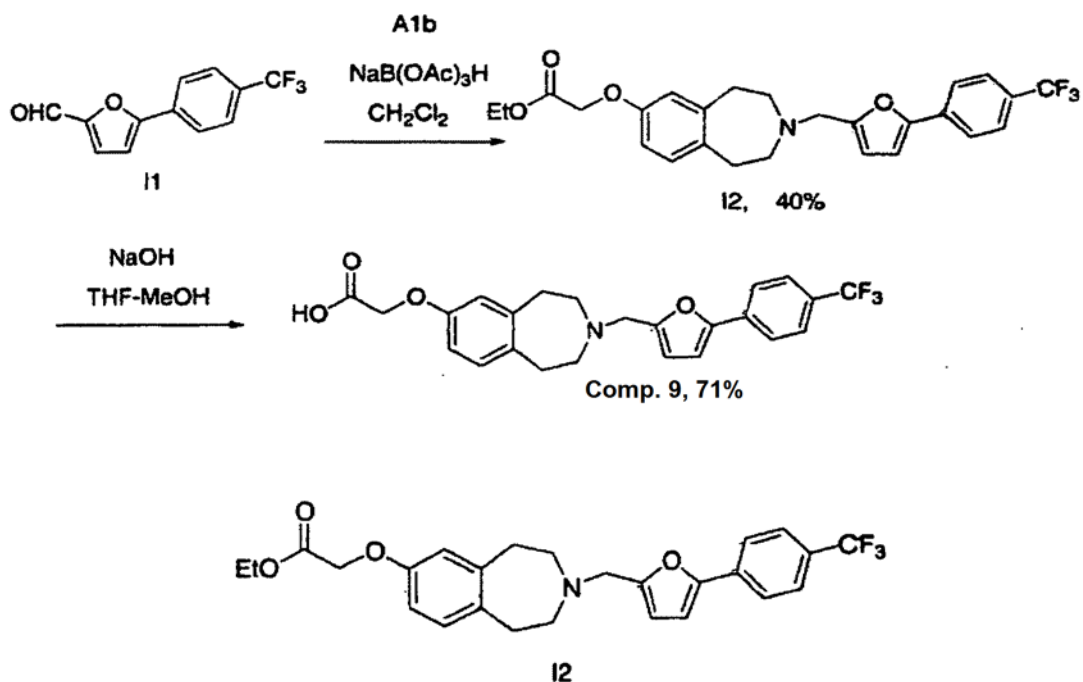
El comp. 8 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del 2. El comp. 8 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (61%): RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,86 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,58 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 6,80 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,73 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 3,21-3,00 (m, 8 H), 1,54 (s, 6 H); EM (EN) m/z: 490 (M+H⁺).

Ejemplo I

Compuesto 9: Ácido {3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

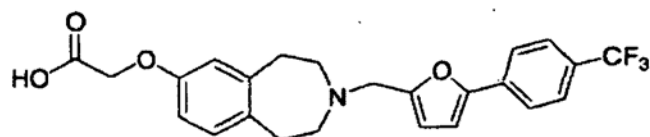
El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema 1.

Esquema I



Éster etílico del ácido {3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

El comp. 12 se preparó a partir del comp. 11 (Bioorg. & Med. Chem. Lett, 2003, 13(13), 2159-2161) usando un procedimiento similar al del comp. G2. El comp. 12 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (40%): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 6,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,68 (m, 2 H), 6,60 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Hz, 1 H), 6,30 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,26 (c, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 2,92-2,87 (m, 4 H), 2,73-2,67 (m, 4 H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); EM (EN) m/z : 474 ($\text{M}+\text{H}^+$).

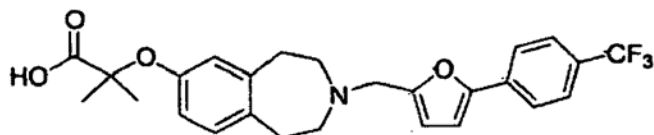


Comp. 9

Ácido {3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

El comp. 9 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del comp. 1. El comp. 9 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (71%): RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,89 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,69 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 6,98-6,94 (m, 2 H), 6,75-6,69 (m, 3 H), 4,44 (s, 2 H), 4,33 (s, 2 H), 3,14 (m, 4 H), 2,82 (m, 4 H); EM (EN) m/z : 446 ($\text{M}+\text{H}^+$).

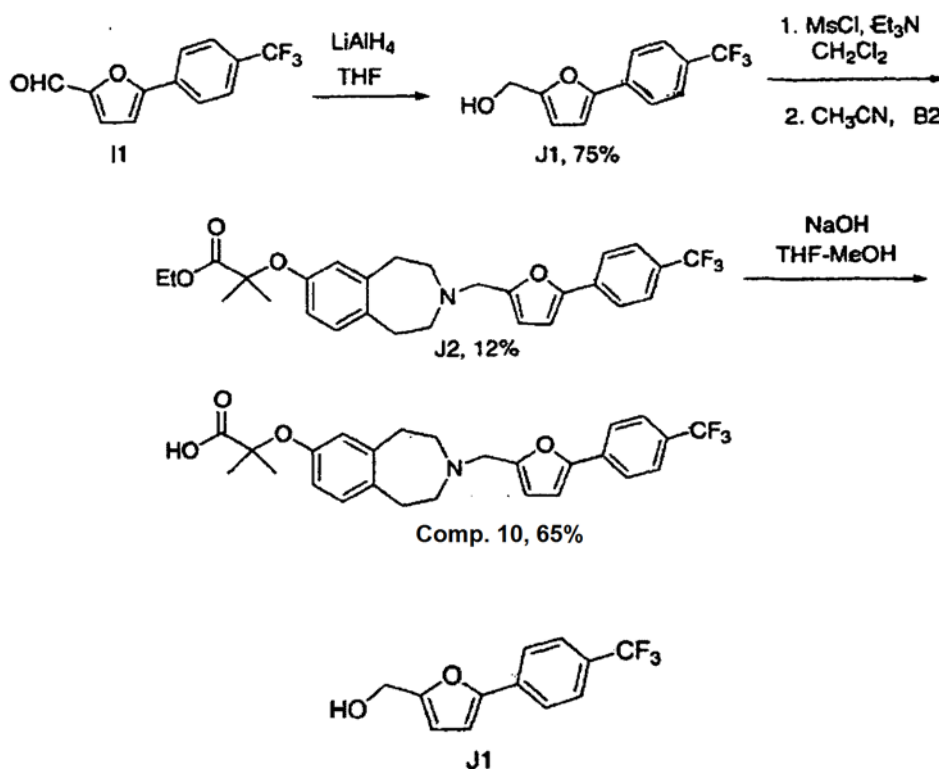
Ejemplo J



Compuesto 10: Ácido 2-metil-2-{3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-propiónico

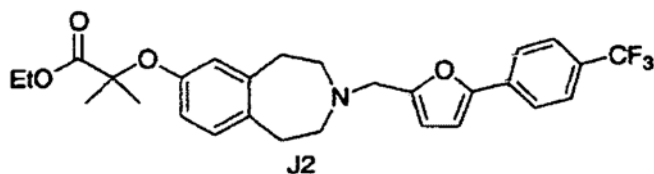
El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema J.

Esquema J



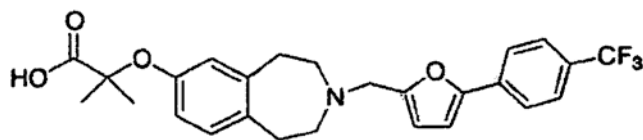
[5-(4-Trifluorometil-fenil)-furan-2-il]-metanol

- 5 El comp. J1 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del comp. E1. El comp. J1 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (75%): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 6,73 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 6,42 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 4,69 (d, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 1,75 (t, $J = 6,0$ Hz, 1 H); EM (EN) m/z : 225 (M-OH).



- 10 **Éster etílico del ácido 2-metil-2-{3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-propiónico**

- Una mezcla de J1 (80 mg, 0,33 mmol), cloruro de metanosulfonilo (38 mg, 0,33 mmol) y trietilamina (230 μl , 1,65 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió el comp. B2 (50 mg, 0,165 mmol) en CH_3CN (1 ml) y la solución se agitó durante una noche en una atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexano), dando 10 mg (12%, 2 etapas) de J2 en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 6,61 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 6,54 (dd, $J = 8,1, 2,2$ Hz, 1 H), 6,30 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 4,21 (c, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 2,87 (m, 4 H), 2,71 (m, 4 H), 1,56 (s, 6 H), 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); EM (EN) m/z : 502 (M+H $^+$).

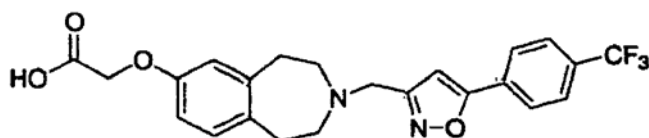


Comp. 10

Ácido 2-metil-2-{3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-propiónico

- 5 El comp. 10 se preparó usando un procedimiento similar al del comp. 2. El comp. 2 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (65%): RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,10-7,05 (m, 2 H), 6,87 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 6,78 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,72 (dd, $J = 8,1, 2,5$ Hz, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 3,40 (m, 4 H), 3,11 (m, 4 H), 1,54 (s, 6 H); EM (EN) m/z : 474 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo K

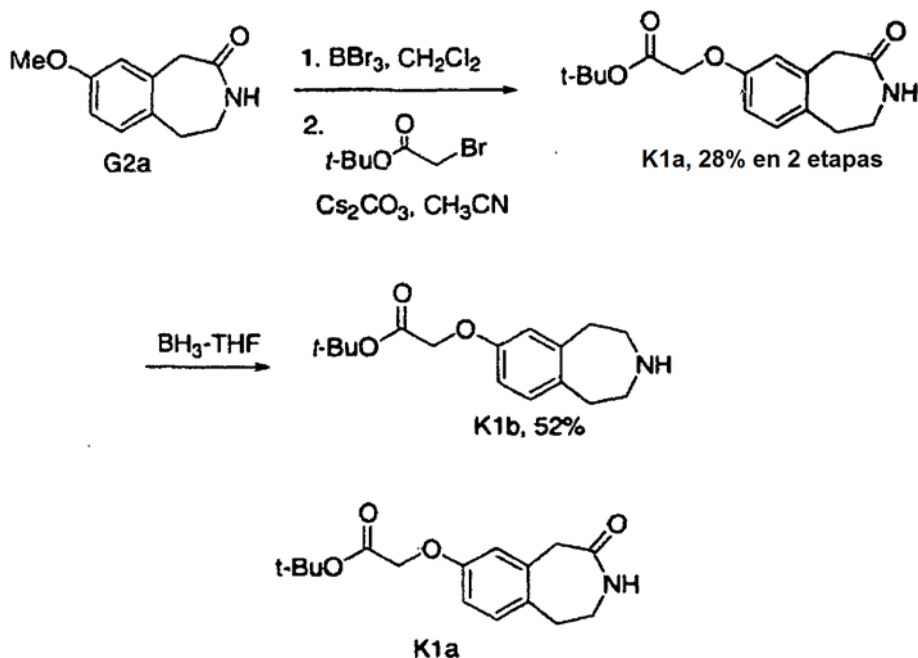


10

Compuesto 11: Ácido {3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

El compuesto del título se fabricó de acuerdo con los Esquemas K1 y K2.

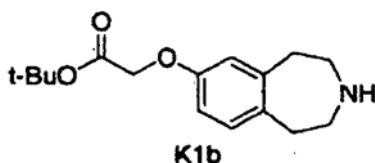
Esquema K1



15

Éster terc-butilico del ácido (4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-acético

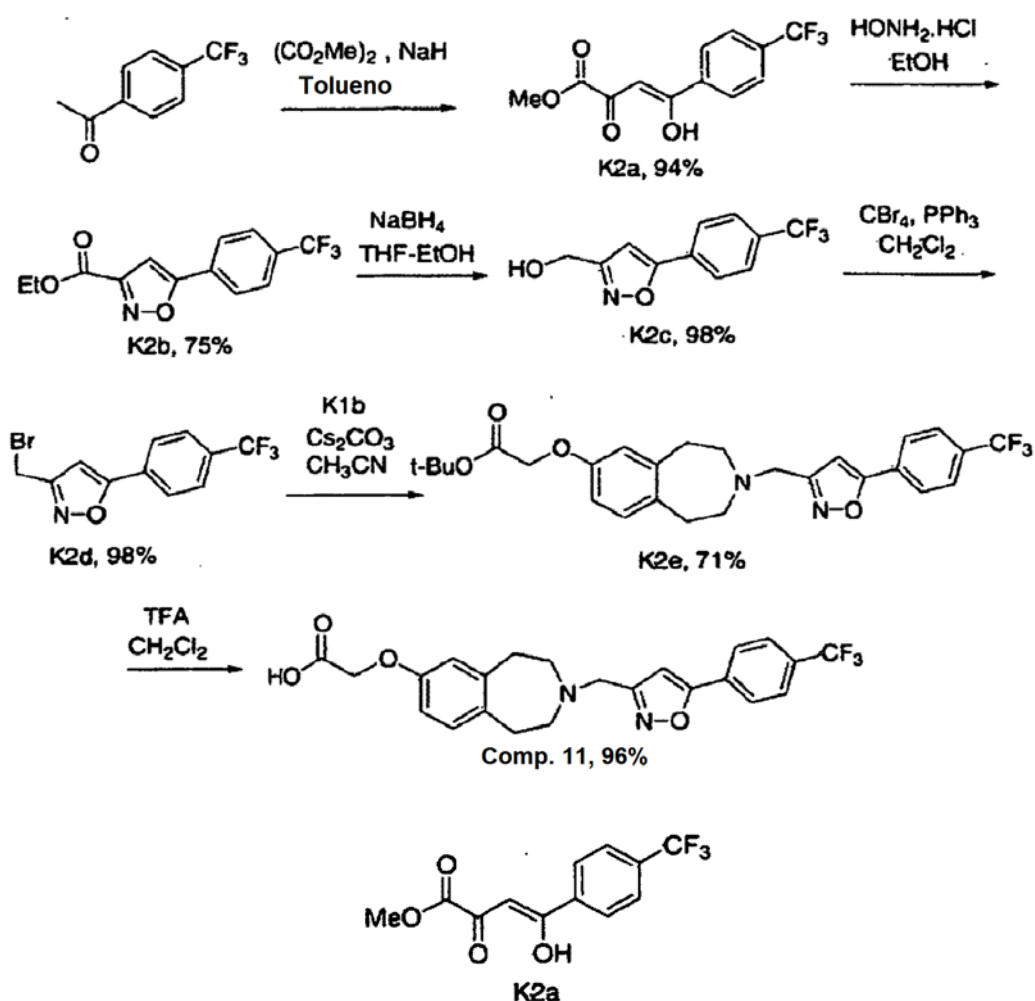
- 20 El comp. K1a se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del comp. A1b. El comp. K1a se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (28% en 2 etapas): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,76 (dd, $J = 8,4, 2,7$ Hz, 1 H), 6,67 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 5,79 (s a, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 3,58-3,52 (m, 2 H), 3,06 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H), 1,49 (s, 9 H); EM (EN) m/z : 314 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



Éster terc-butílico del ácido (2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-acético

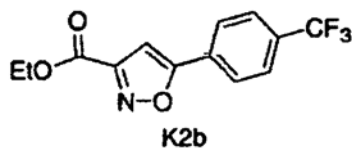
El comp. K1 b se preparó usando un procedimiento similar al del comp. A1 c. El comp. K1b se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (52%): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,68 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,63 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 2,93-2,84 (m, 8 H), 1,49 (s, 9 H); EM (EN) m/z : 278 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Esquema K2



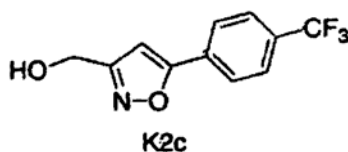
Éster metílico del ácido 4-hidroxi-2-oxo-4-(4-trifluorometil-fenil)-but-3-enoico

- 10 A una solución de 1-(4-trifluorometil-fenil)etanona (2,0 g, 10,6 mmol) y oxilato de dimetilo (1,63 g, 13,8 mmol) en tolueno (450 ml) a 0 °C se le añadió en porciones NaH (60%, 636 mg, 15,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después a 60 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió lentamente H_2O para interrumpir la reacción. La mezcla se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna, dando
- 15 2,74 g (94%) de K2a en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,10 (s, 2 H), 3,97 (s, 3 H); EM (EN) m/z : 297 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



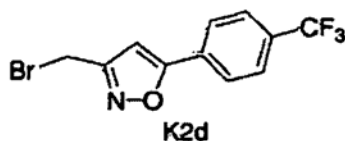
Éster etílico del ácido 5-(4-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico

- 5 A una solución de K2a (2,7 g, 9,85 mmol) en EtOH (40 ml) se le añadió cloruro ácido de hidroxilamina (2,05 g, 29,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se filtró y se lavó con EtOH. El sólido de color blanco se secó al vacío, dando 2,0 g (75%) de K2b: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,03 (s, 1 H), 4,49 (d, J = 7,1 Hz, 2 H), 1,45 (d, J = 7,1 Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 286 (M+H⁺).



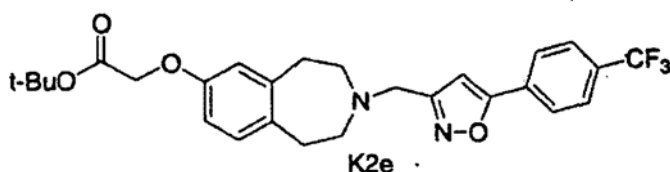
[5-(4-Trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-il]-metanol

- 10 El comp. K2c se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del comp. C2. El comp. K2c se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (98%): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,70 (s, 1 H), 4,84 (s, 2 H); EM (EN) m/z: 244 (M+H⁺).



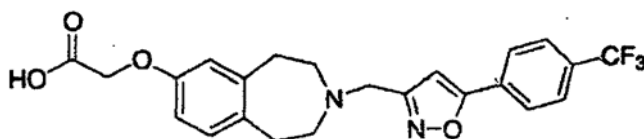
3-Bromometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-isoxazol

- 15 El comp. K2d se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del comp. A2d. El comp. K2d se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (98%): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 6,73 (s, 2 H), 4,49 (s, 2 H); EM (EN) m/z: 306 (M+H⁺).



Éster terc-butílico del ácido {3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

- 20 El comp. K2e se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del comp. A2e. El comp. K2e se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (71%): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,98 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 6,68 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,61 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 2,90-2,86 (m, 4 H), 2,72-2,67 (m, 4 H), 1,48 (s, 9 H); EM (EN) m/z: 503 (M+H⁺).

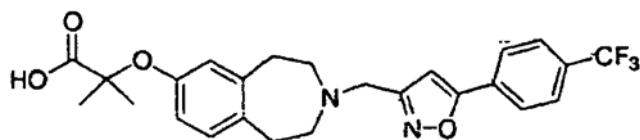


Ácido {3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

A una solución de K2e (38,5 mg, 0,076 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,1 ml). La mezcla

se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, se concentró y se purificó por cromatografía en columna, dando 30 mg (96%) del compuesto 11 en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,86 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,17-7,13(m, 2 H), 6,85 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,78 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Hz, 1 H), 4,64 (s, 4 H), 3,5 (m, 4 H), 3,18 (m, 4 H); EM (EN) m/z : 447 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 Ejemplo L

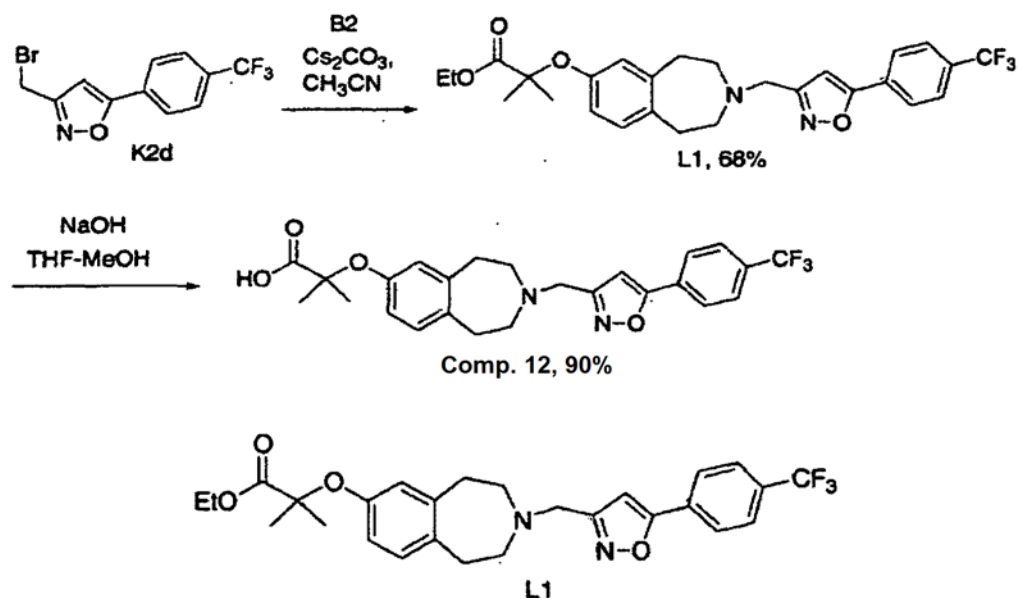


Compuesto 12: Ácido 2-metil-2-{3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-propiónico

El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema L.

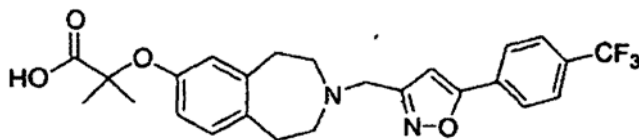
10

Esquema L



Éster etílico del ácido 2-metil-2-{3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-propiónico

15 El comp. L1 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el comp. B3. El comp. L1 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (68%): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,90 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 6,63(d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,55 (dd, $J = 8,1, 2,6$ Hz, 1 H), 4,23(c, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 2,88-2,86 (m, 4 H), 2,73-2,70 (m, 4 H), 1,57 (s, 6 H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); EM (EN) m/z : 503 ($\text{M}+\text{H}^+$).



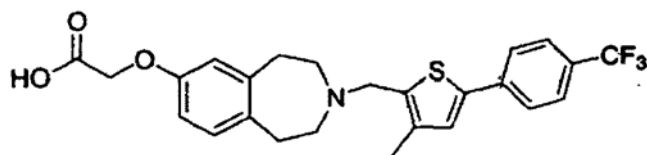
20

Comp. 12

Ácido 2-metil-2-{3-(5-(4-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-propiónico

25 El comp. 12 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el comp. 2. El comp. 12 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (90%): RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,16 (s, 1H), 7,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,80 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,73 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Hz, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 3,54 (m, 4 H), 3,16 (m, 4 H), 1,55 (s, 6 H); EM (EN) m/z : 475 ($\text{M}+\text{H}^+$).

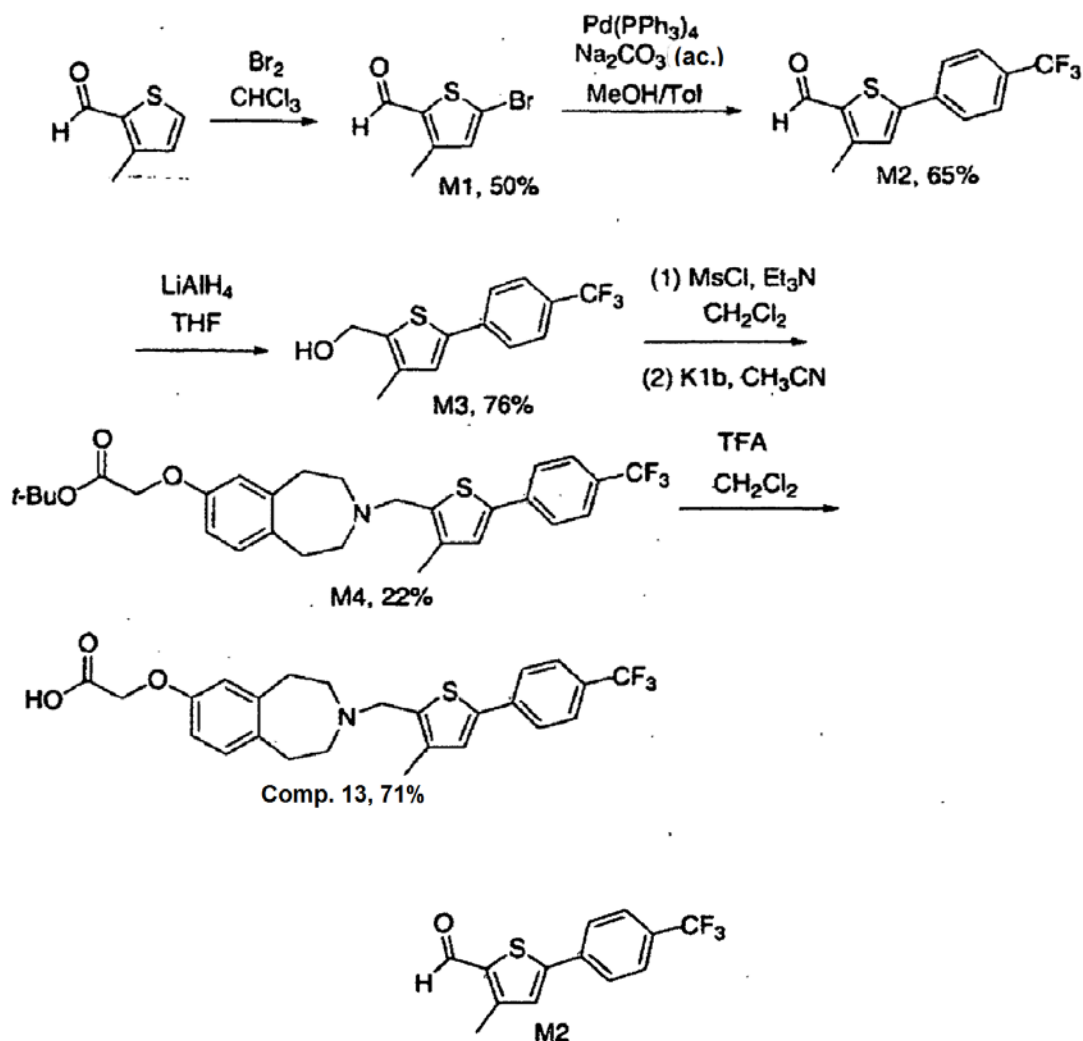
Ejemplo M



Compuesto 13: Ácido {3-[3-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

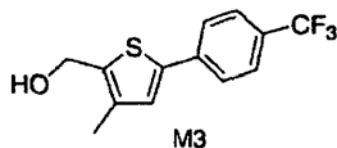
- 5 El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema M.

Esquema M



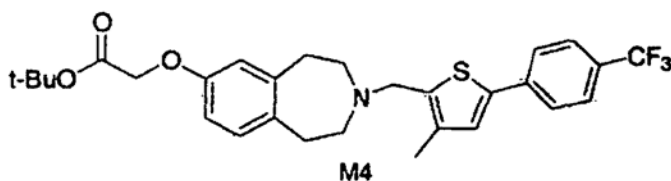
3-Metil-5-{4-trifluorometil-fenil}-tiofen-2-carbaldehído

- 10 El comp. M2 se preparó a partir del comp. M1 (*J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, **1972**, 1866) siguiendo el mismo procedimiento que para el comp. G1a. El comp. M2 se obtuvo en forma de un sólido cristalino de color blanco (65%): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 10,05 (s, 1 H), 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,26 (s, 1 H), 2,61 (s, 3 H); EM (EN) m/z : 293 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



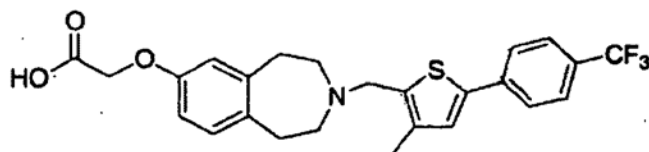
[3-Metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-il]-metanol

El comp. M3 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que para el comp. E1. El comp. M3 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (76%): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 1,68 (s, 1 H); EM (EN) m/z : 255 (M-OH).



Éster terc-butílico del ácido {3-[3-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

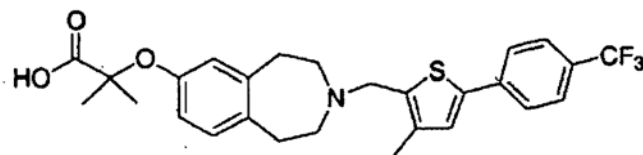
El comp. M4 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el comp. J2. El comp. M4 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (22%): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,05 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,11 (s, 1 H), 6,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,68 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,61 (dd, $J = 8,2, 2,7$ Hz, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 2,88 (m, 4 H), 2,69 (m, 4 H), 2,20 (s, 3 H), 1,48 (s, 9 H); EM (EN) m/z : 532 (M+H $^+$).



Ácido {3-[3-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

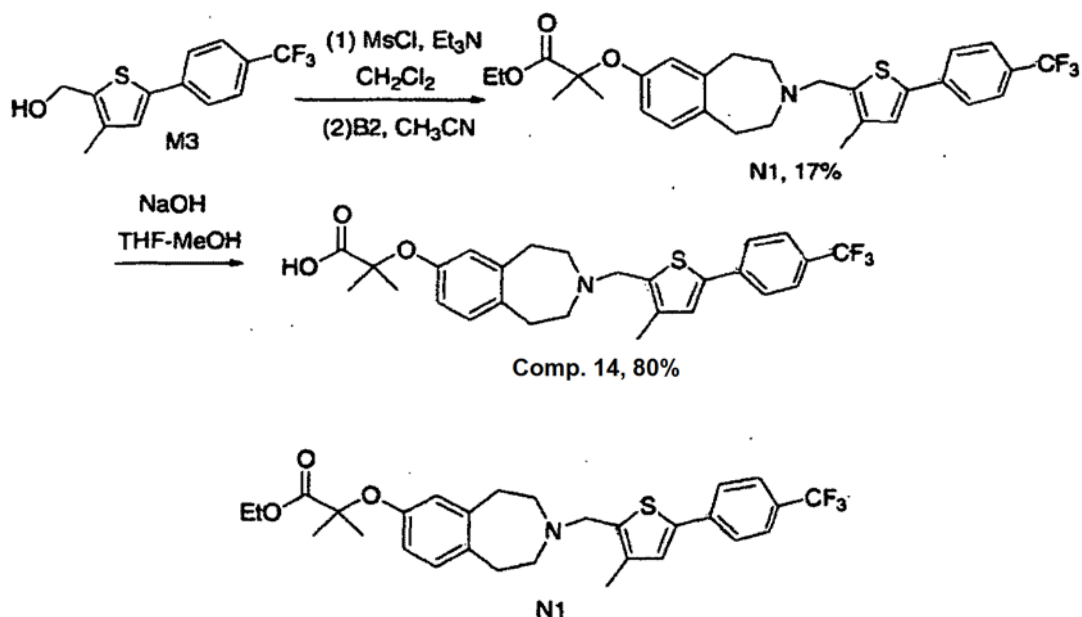
El comp. 13 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el comp. 11. El comp. 13 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (71%): RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,36 (s, 1 H), 6,98 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,73-6,70 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,17 (m, 4H), 2,84 (m, 4H), 2,29 (s, 3H); EM (EN) m/z : 476 (M+H $^+$).

Ejemplo N



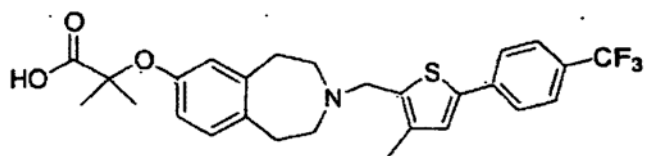
El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema N.

Esquema N



Éster etílico del ácido 2-metil-2-(3-[3-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-propiónico

El comp. N1 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para M4. El comp. N1 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (17%): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,59 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 6,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,62 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,55 (dd, $J = 8,2, 2,7$ Hz, 1 H), 4,22 (c, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 2,86 (m, 4 H), 2,70 (m, 4 H), 2,20 (s, 3H), 1,58 (s, 6 H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); EM (EN) m/z : 532 ($\text{M}+\text{H}^+$).

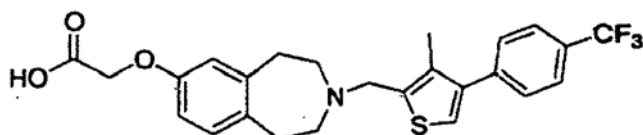


Comp. 14

Ácido 2-metil-2-(3-[3-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-propiónico

El comp. 14 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el comp. 2. El comp. 14 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (80%): RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,84 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,71 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,45 (s, 1 H), 7,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,80 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,74 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Hz, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 3,29 (m, 4 H), 3,13 (m, 4 H), 2,35 (s, 3 H), 1,55 (s, 6 H); EM (EN) m/z : 504 ($\text{M}+\text{H}^+$).

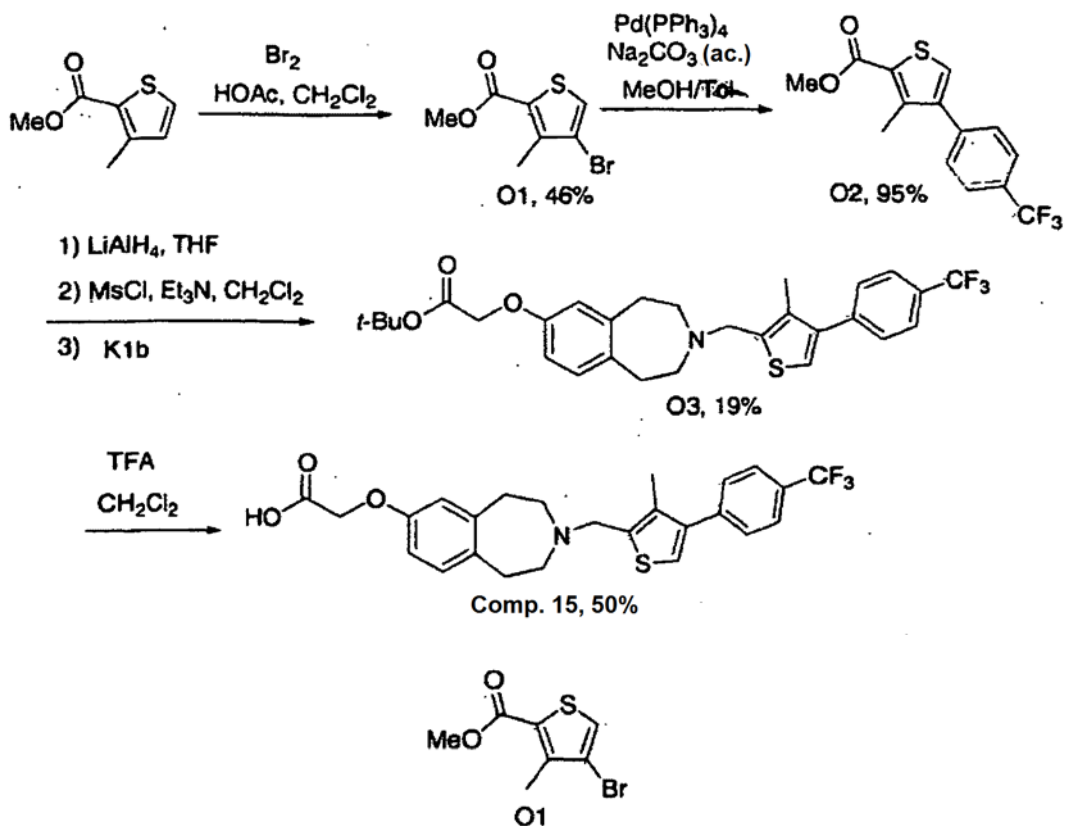
Ejemplo O



Compuesto 15: Ácido {3-[3-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

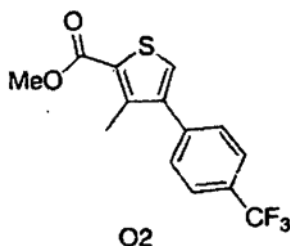
El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema O.

Esquema O



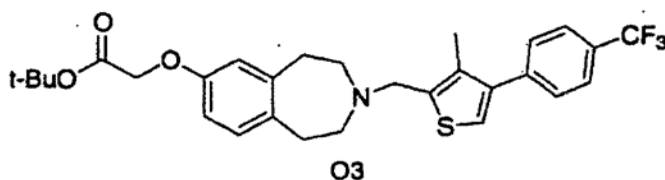
Éster metílico del ácido 4-bromo-3-metil-tiofeno-2-carboxílico

- 5 A una solución de éster metílico del ácido 3-metiltiofeno-2-carboxílico (2,0 g, 12,8 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y ácido acético (10 ml) se le añadió Br_2 (0,79 ml, 15,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y después se repartió entre CH_2Cl_2 y H_2O . La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de tiosulfato sódico, se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna, dando 1,4 g (46%) de **O1** en forma de un sólido de color blanco: RMN^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,41 (s, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 2,52 (s, 3 H).
- 10



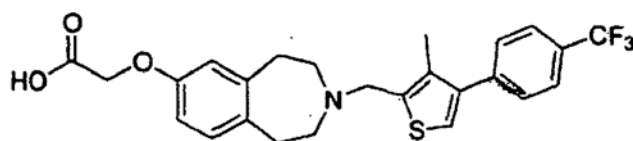
Éster metílico del ácido 3-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-carboxílico

- El comp. **O2** se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el comp. **G1**. El comp. **O2** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (95%): RMN^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,40 (s, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 2,51 (s, 3 H).
- 15



Éster terc-butílico del ácido {3-[3-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

A la solución de O2 (590 mg, 2,0 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se le añadió LiAlH₄ 1,0 M (2,16 ml, 2,16 mmol) en THF. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió lentamente agua y el sólido precipitado se filtró y se aclaró con CH₂Cl₂. El filtrado se lavó con NH₄Cl saturado y la solución acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron, dando un sólido en bruto. Se usó para la realización a través de un procedimiento similar que para preparar el comp. J2 y dio el compuesto O3 en forma de un sólido de color blanco (19%): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,16 (s, 1 H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,69 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,61 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 2,90 (m, 4 H), 2,73 (m, 4 H), 2,15 (s, 3 H), 1,48 (s, 9 H); EM (EN) m/z: 532 (M+H⁺).

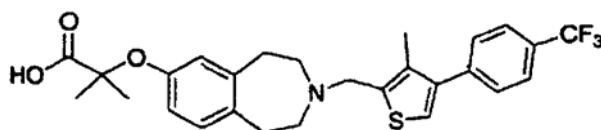


Comp. 15

Ácido {3-[3-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

El comp. 15 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el comp. 11. El comp. 15 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (50%): RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 6,97 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,72-6,67 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,01 (m, 4H), 2,84 (m, 4H), 2,21 (s, 3H); EM (EN) m/z: 476 (M+H⁺).

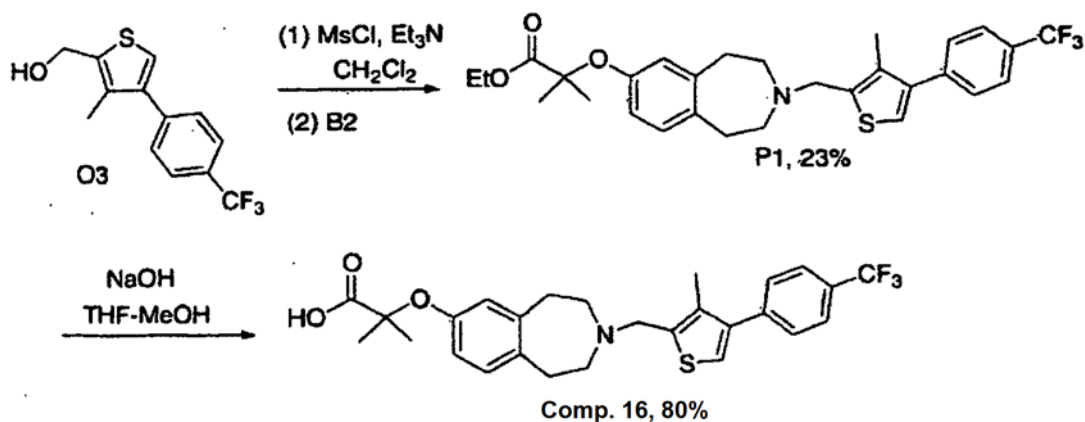
Ejemplo P

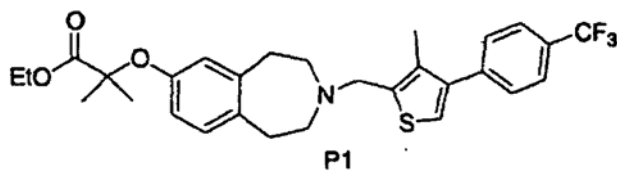


Compuesto 16: Ácido 2-metil-2-{3-[3-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-propiónico

El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema P.

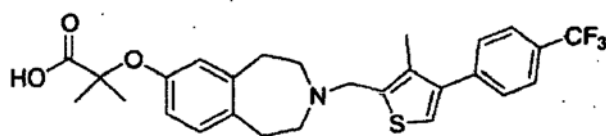
Esquema P





Éster etílico del ácido 2-metil-2-{3-[3-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-propiónico

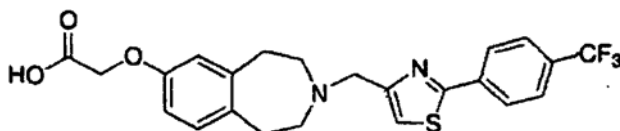
El comp. P1 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el comp. J2. El comp. P1 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (23%): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 6,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,63 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,55 (dd, $J = 8,1, 2,4$ Hz, 1 H), 4,24 (c, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,77 (s, 2 H), 2,86 (m, 4 H), 2,68 (m, 4 H), 2,15 (s, 3 H), 1,58 (s, 6 H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); EM (EN) m/z : 532 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Ácido 2-metil-2-{3-[3-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-propiónico

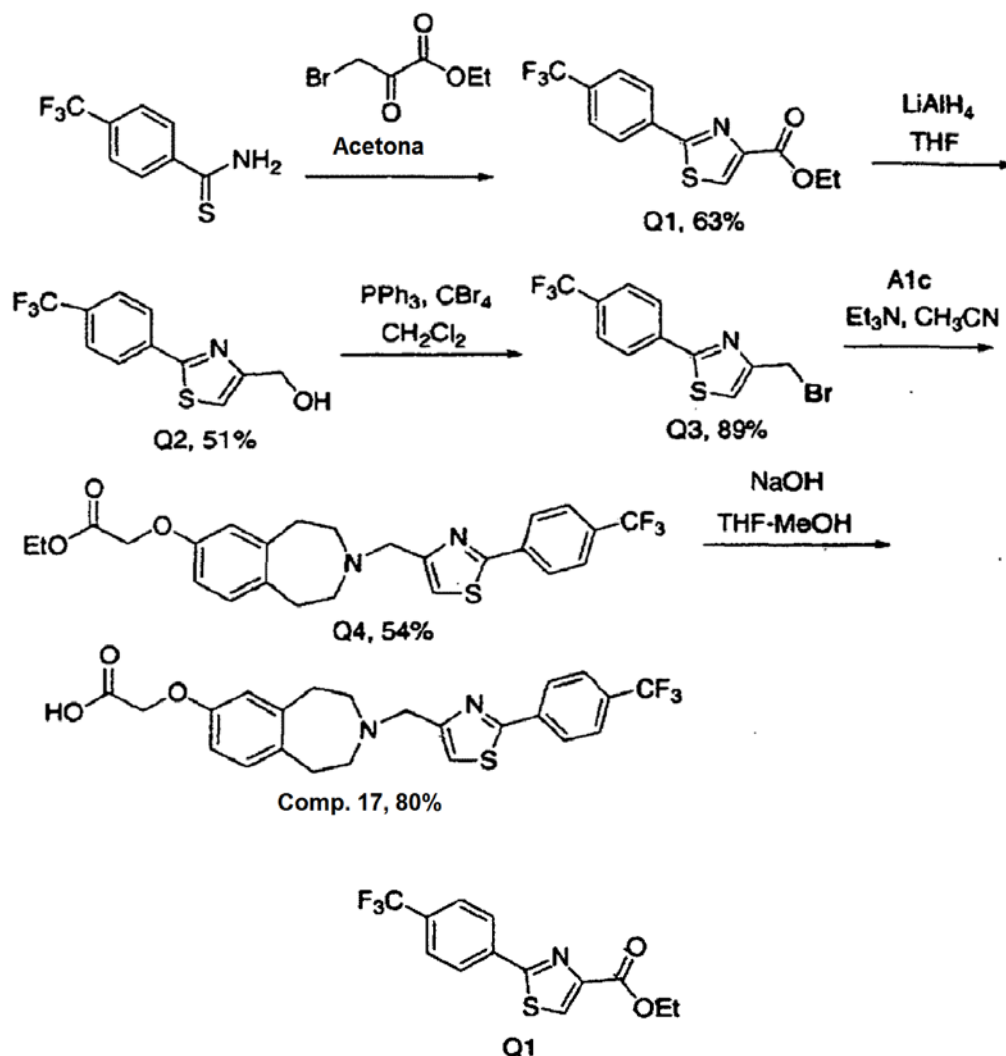
El comp. 16 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el comp. 2. El comp. 16 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (80%): RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,72-7,56 (m, 3 H), 6,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,73-6,68 (m, 2 H), 4,47 (s, 2 H), 3,30-3,12 (m, 4 H), 2,95-2,89 (m, 4 H), 2,24 (s, 3 H), 1,57 (s, 6 H); EM (EN) m/z : 504 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo Q



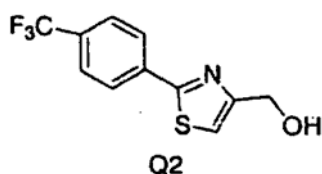
El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema Q.

Esquema Q



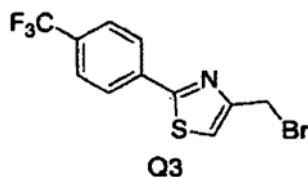
Éster etílico del ácido 2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico

- 5 A una solución agitada de 4-trifluorometiltiobenzamida (2,05 g, 10 mmol) en acetona (10 ml) se le añadió gota a gota bromopiruvato de etilo (1,95 g, 10 mmol) en acetona (10 ml). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna, dando 1,9 g (63%) del comp. Q1 en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (s, 1 H), 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 4,45 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 1,44 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 302 (M+H⁺).
- 10



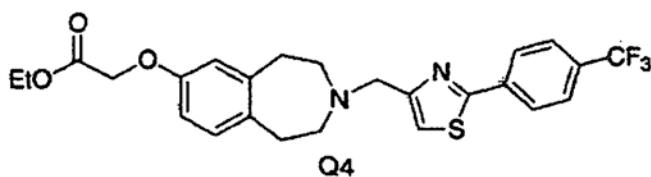
2-(4-Trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-metanol

- El comp. Q2 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el comp. E1. El comp. Q2 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (51%): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,27 (s, 1 H), 4,86 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,21 (t, J = 6,0 Hz, 1 H); EM (EN) m/z: 260 (M+H⁺).
- 15



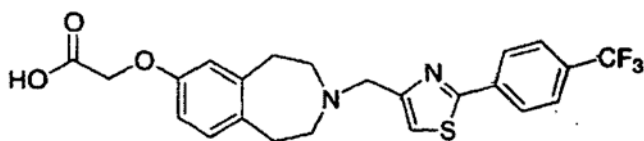
4-Bromometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol

El comp. Q3 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el comp. A2d. El comp. Q3 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (89%): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,70 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,38 (s, 1 H), 4,64 (s, 2 H).



Éster etílico del ácido {3-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

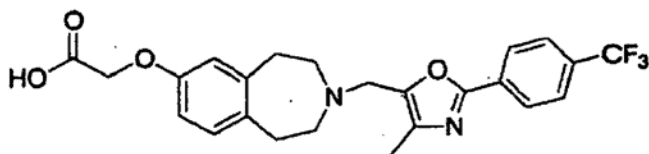
El comp. Q4 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el comp. A2e. El comp. Q4 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (54%): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,68 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,25 (s, 1 H), 6,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,70 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,61 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,26 (c, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 2,94-2,88 (m, 4 H), 2,79-2,71 (m, 4 H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); EM (EN) m/z : 491 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Ácido {3-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

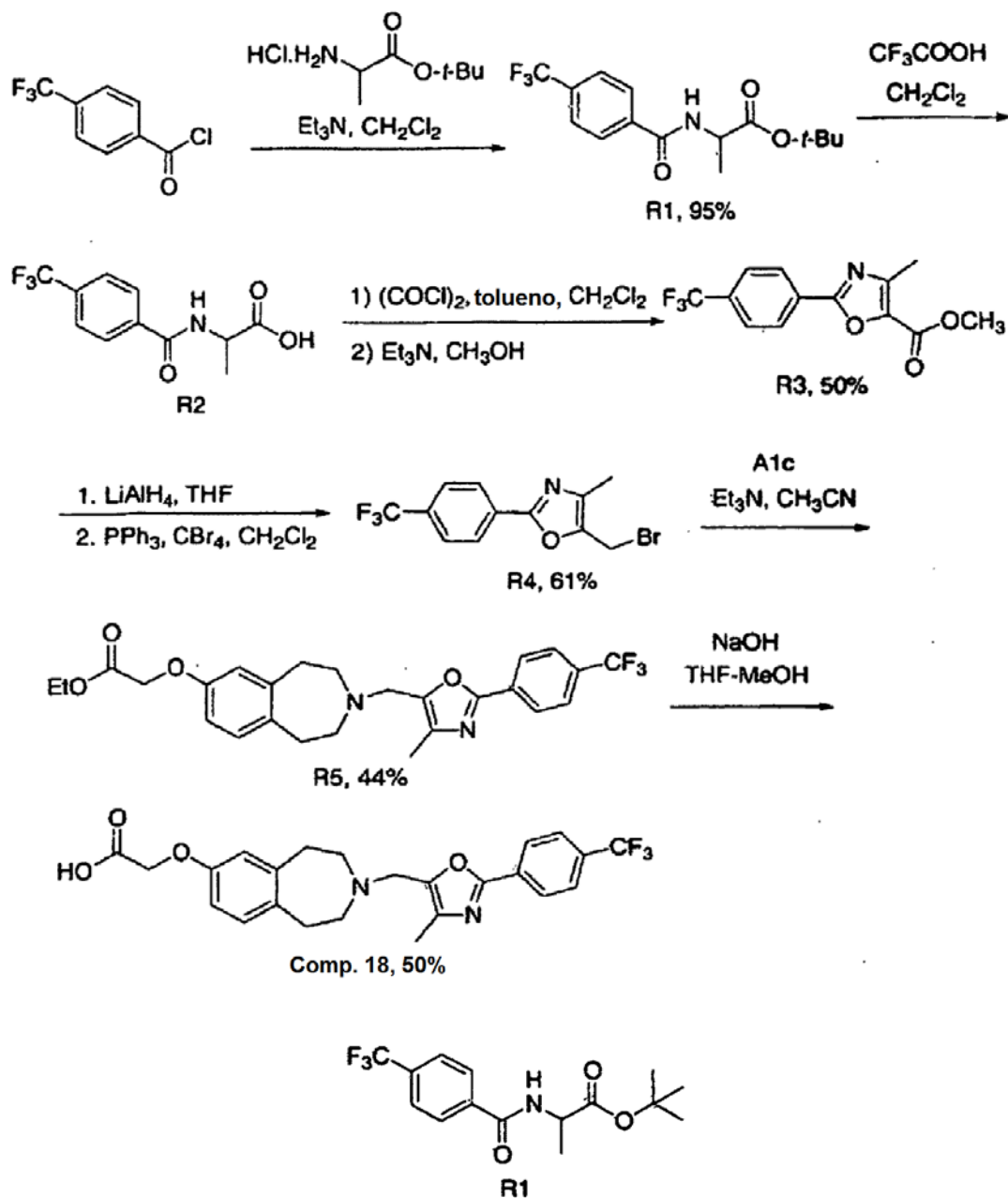
El comp. 17 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el comp. A2e. El comp. 17 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (80%): RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,81 (s, 1 H), 7,77 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 6,96 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 6,71-6,68 (m, 2 H), 4,41 (s, 2 H), 4,33 (s, 2 H), 3,14 (m, 4 H), 2,84 (m, 4 H); EM (EN) m/z : 463 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo R



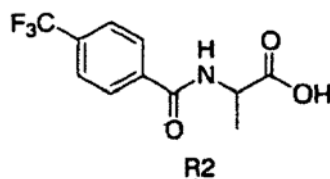
El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema R.

Esquema R



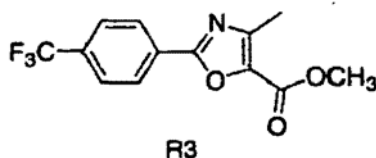
Éster terc-butílico del ácido 2-(4-trifluorometil-benzoilamino)-propiónico

- 5 A una solución de clorhidrato del éster terc-butílico del ácido 2-aminopropiónico (2,18 g, 12 mmol) y trietil amina (3,03 g, 30 mmol) en CH_2Cl_2 (60 ml) a 0°C se le añadió cloruro de 4-trifluorometilbenzoílo (1,48 ml, 10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y después se lavó con H_2O , HCl 1 N y H_2O . Después del secado sobre Na_2SO_4 , la solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna, dando 3,0 g (95%) de R1 en forma de un sólido de color blanco: RMN^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 6,83 (s a, 1 H), 4,65 (m, 1 H), 1,51 (s, 12 H); EM (EN) m/z : 316 (M-H^+).
- 10



Ácido 2-(4-trifluorometil-benzoilamino)-propiónico

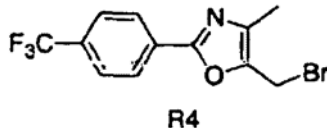
El comp. R2 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el comp. 11. El comp. R2 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (en bruto): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 6,81 (d, J = 6,7 Hz, 1 H), 4,84 (m, 1 H), 1,62 (d, J = 7,2 Hz, 3 H).



Éster metílico del ácido 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-carboxílico

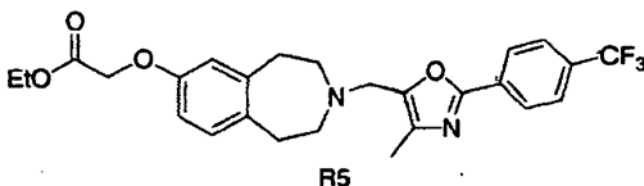
A una solución de R2 (1,95 g, 7,47 mmol) en tolueno (30 mmol) y CH₂Cl₂ (7,5 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (6,52 ml, 74,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se concentró.

10 Al intermedio en bruto anterior a 0 °C se le añadió Et₃N (1,53 ml, 11,2 mmol) seguido de MeOH (56 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se concentró y se purificó por cromatografía en columna, dando 1,06 g (50%) de R3 en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H); EM (EN) m/z: 286 (M+H⁺).



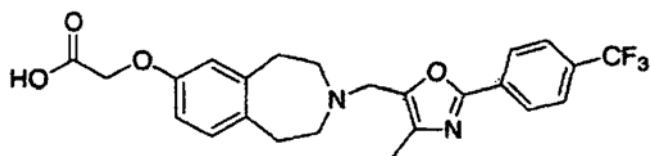
15 **5-Bromometil-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol**

El comp. R3 se redujo, dando un intermedio de alcohol en bruto siguiendo el mismo procedimiento que en la preparación del compuesto E1. El comp. R4 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el comp. A2d. El comp. R4 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (61%): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 2,26 (s, 3 H).



20 **Éster etílico del ácido {3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético**

25 El comp. R5 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el comp. A2e. El comp. R5 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (44%): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,69 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,61 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,26 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,77 (s, 2 H), 2,92-2,87 (m, 4 H), 2,72-2,68 (m, 4 H), 2,23 (s, 3 H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 489 (M+H⁺).

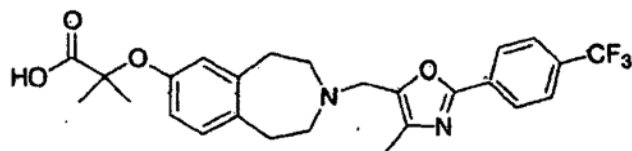


Comp. 18

Ácido {3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

- 5 El comp. 18 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el comp. A2e. El comp. 18 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (50%): RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,81 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 6,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,70-6,67 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,05-2,95 (m, 4H), 2,90-2,80 (m, 4H), 2,27 (s, 3H); EM (EN) m/z : 461 ($\text{M}+\text{H}^+$).

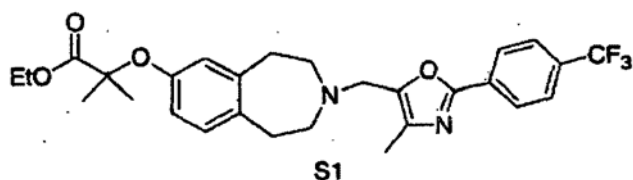
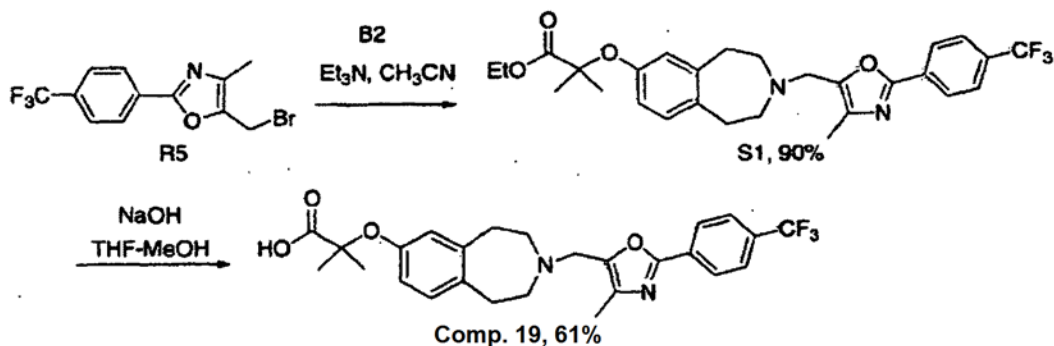
Ejemplo S



Compuesto 19: Ácido 2-metil-2-{3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-propiónico

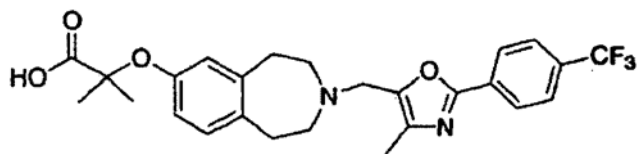
El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema S.

Esquema S



Éster etílico del ácido 2-metil-2-{3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-propiónico

- 20 El comp. S1 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el comp. 83. El comp. S1 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (90%): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,62 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,54 (dd, $J = 8,1, 2,5$ Hz, 1 H), 4,22 (c, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 2,90-2,82 (m, 4 H), 2,70 -2,63 (m, 4 H), 2,23 (s, 3 H), 1,56 (s, 6 H), 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); EM (EN) m/z : 517 ($\text{M}+\text{H}^+$).

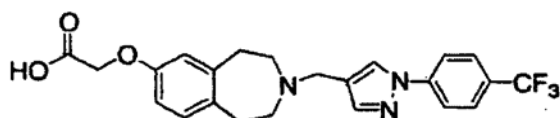


Comp. 19

Ácido 2-metil-2-{3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-propiónico

- 5 El comp. 19 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el comp. 2. El comp. 19 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (61%): RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,12 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,80 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,73 (dd, $J = 8,2, 2,5$ Hz, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 3,85-3,75 (m, 2 H), 3,25-3,02 (m, 6 H), 2,34 (s, 3 H), 1,54 (s, 6 H); EM (EN) m/z : 489 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 20

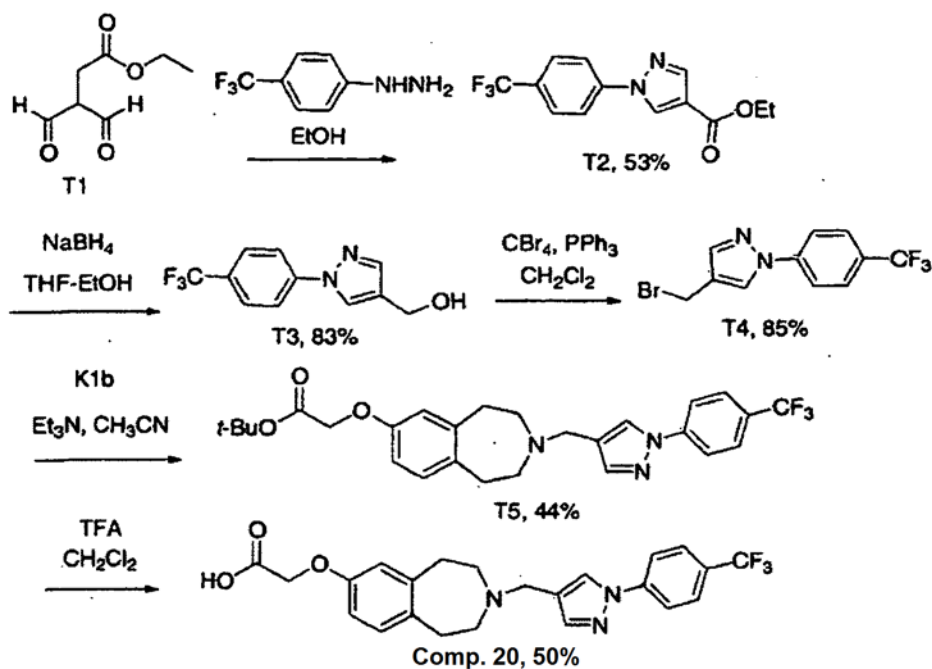


10

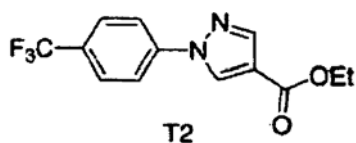
Compuesto 20: Ácido {3-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema T.

Esquema T



15

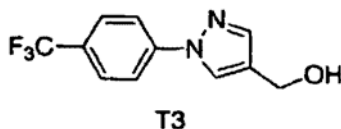


T2

Éster etílico del ácido 1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

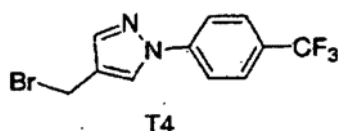
A una solución de T1 (864 mg, 6 mmol, J. Org. Chem., 1982,47, 2217-2218) en EtOH (6 ml) a 0 °C se le añadió (4-

trifluorometilfenil)hidrazina (1,06 g, 6 mmol) en EtOH (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y después se lavó con H₂O, HCl 1 N y H₂O. Después del secado sobre Na₂SO₄, la solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna, dando 3,0 g (95%) de R1 en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,36 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3 H).



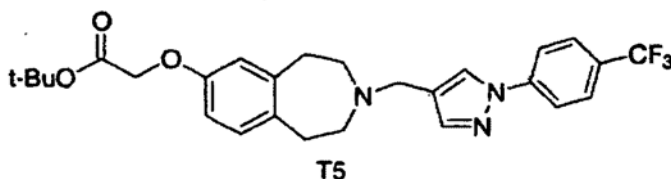
[1-(4-Trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-il]-metanol

El comp. T3 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que en la preparación de K2c. El comp. T3 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (83%): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (s, 1 H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,70 (d, J = 5,4 Hz, 2 H), 1,66 (t, J = 5,5 Hz, 1 H); EM (EN) m/z: 243 (M+H⁺).



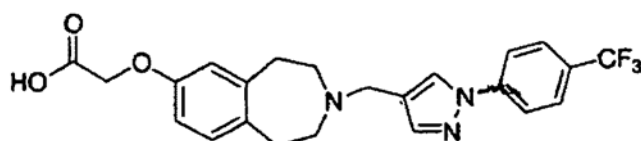
4-Bromometil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol

El comp. T4 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el comp. A2d. El comp. T4 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (85%): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (s, 1 H), 7,75-7,60 (m, 5 H), 4,43 (s, 2 H).



Éster terc-butílico del ácido {3-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

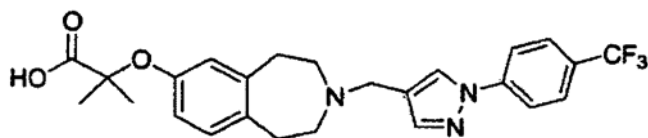
El comp. T5 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el comp. B3. El comp. T5 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (44%): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (s, 1 H), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,72-7,67 (m, 3 H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,68 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,61 (dd, J = 8,2, 2,7 Hz, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 2,93 (m, 4 H), 2,73 (m, 4 H), 1,48 (s, 9 H); EM (EN) m/z: 502 (M+H⁺).



Ácido {3-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

El comp. 20 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que en la preparación del comp. 11. El comp. 20 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (50%): RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,59 (s, 1 H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,93 (m, 1 H), 7,83 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,83 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,77 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 3,84-3,78 (m, 2 H), 3,25-2,99 (m, 6 H); EM (EN) m/z: 446 (M+H⁺).

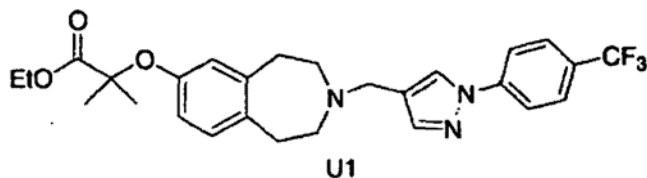
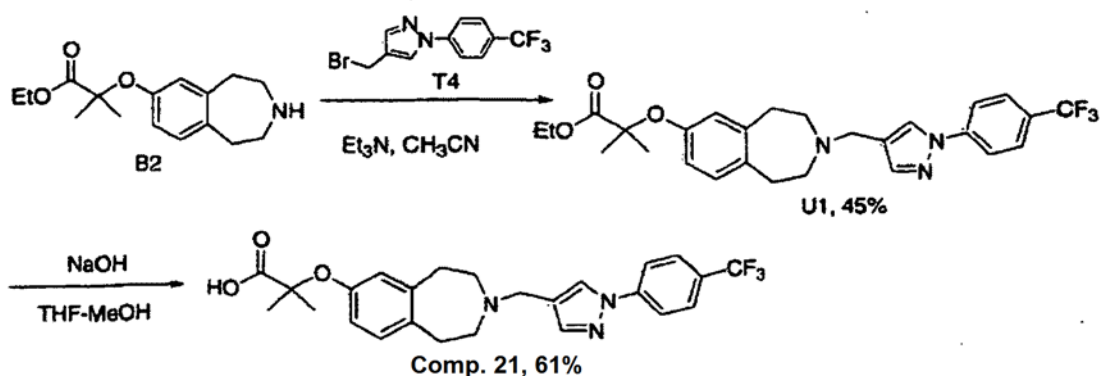
Ejemplo U



Compuesto 21: Ácido 2-metil-2-{3-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-propiónico

5 El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema U.

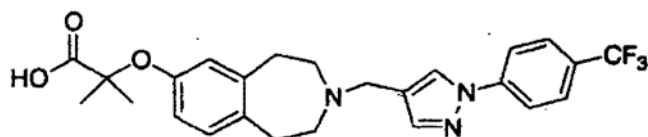
Esquema U



Éster etílico del ácido 2-metil-2-{3-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-propiónico

10

El comp. U1 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el comp. B3. El comp. U1 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (45%): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (s, 1 H), 7,86 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,75-7,68 (m, 3 H), 6,95 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,65 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,59 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Hz, 1 H), 4,23 (c, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 3,10 (m, 4 H), 2,96 (m, 4 H), 1,58 (s, 6 H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); EM (EN) m/z : 502 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Comp. 21

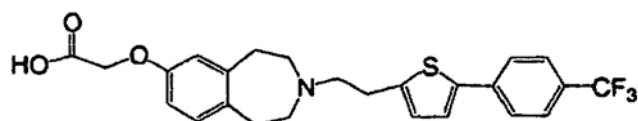
Ácido 2-metil-2-{3-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-propiónico

15

20

El comp. 21 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el comp. 2. El comp. 21 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (61%): RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (s, 1 H), 7,99 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 7,81 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 6,93 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,75-6,67 (m, 2 H), 4,27 (s, 2 H), 3,30-3,10 (m, 4 H), 2,81 (m, 4 H), 1,57 (s, 6 H); EM (EN) m/z : 474 ($\text{M}+\text{H}^+$).

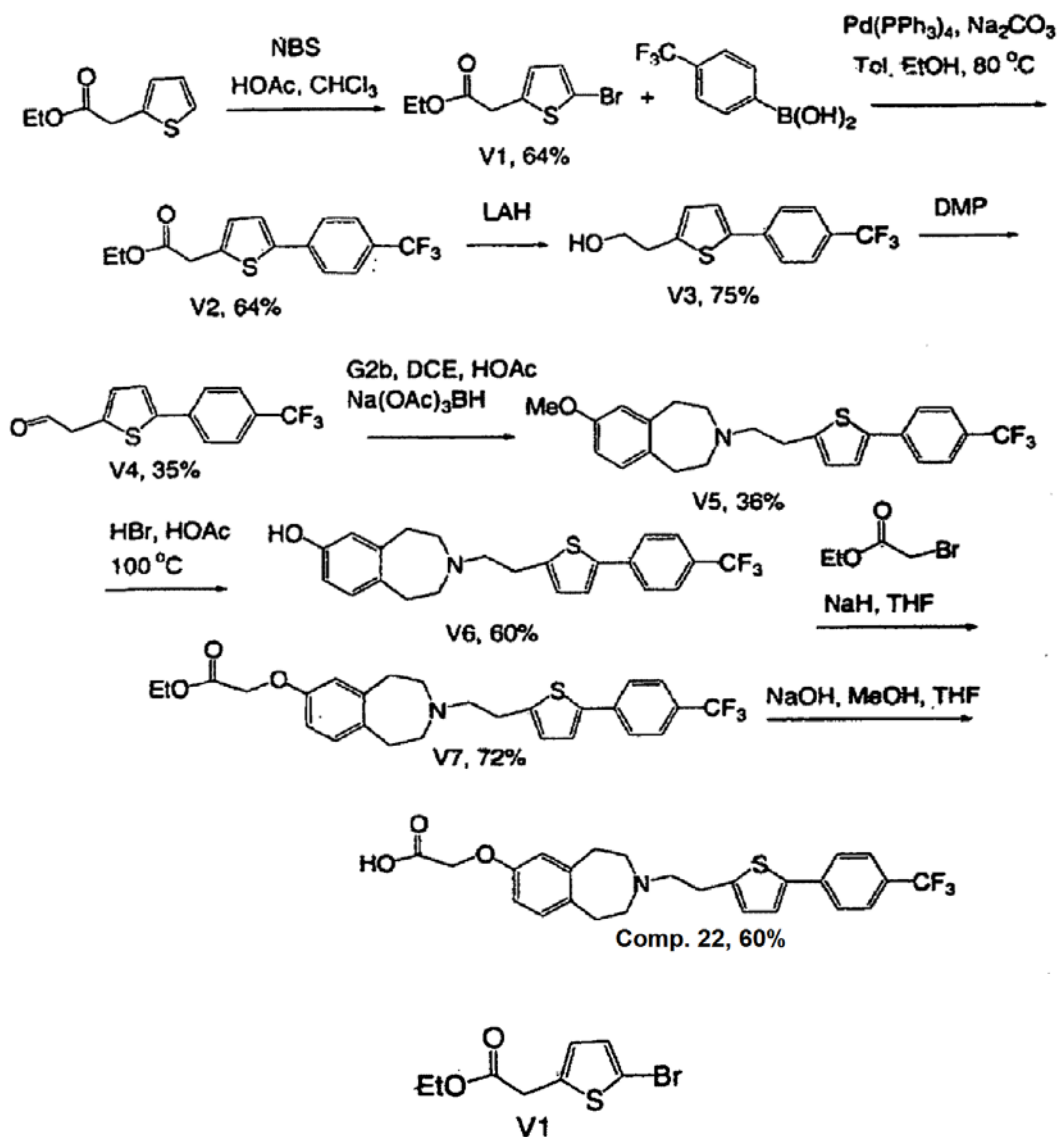
Ejemplo V



Compuesto 22: Ácido (3-[2-(5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-il]-etil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-acético

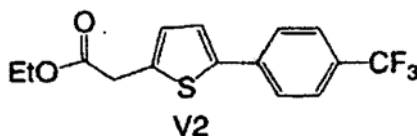
5 El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema V.

Esquema V



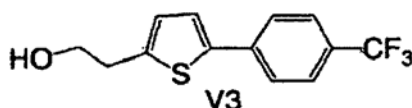
Éster etílico del ácido (5-bromo-tiofen-2-il)-acético

- 10 Una mezcla de acetato de 2-tiofeno (1,380 g, 8,107 mmol), CHCl_3 (40 ml) y HOAc (40 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió *N*-bromosuccinamida (1,472 g, 8,269 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 18 h y después se vertió en agua (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con cloroformo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc/Hexano para dar el comp. V1 en forma de un aceite de color amarillo (1,301 g, 64%): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,89 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 6,68-6,69 (m, 1 H), 4,15-4,22 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 3,75 (d, $J = 0,7$ Hz, 2 H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H).
- 15



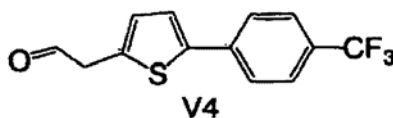
Éster etílico del ácido 5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-il]-acético

El comp. V2 (430 mg, 64%) se preparó usando un procedimiento similar al del comp. G1. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,59-7,68 (m, 4 H), 7,24 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 6,94 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 4,18-4,25 (c, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 1,28-1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H).



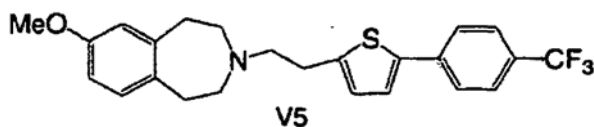
2-[5-{4-Trifluorometil-fenil}-tiofen-2-il]-etanol

A una solución en THF (5 ml) de V2 (423 mg, 1,347 mmol) se le añadió una solución en THF de LAH (1,0 M, 1,62 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 30 min, la mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso y después se extrajo con Et_2O . Los extractos orgánicos se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc/Hexano, dando el comp. V3 en forma de un sólido de color amarillo (276 mg, 75%): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,59-7,67 (m, 4 H), 7,25 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,88 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 3,92 (t, $J = 6,2$ Hz, 2 H), 3,10 (t, $J = 6,2$ Hz, 2 H).



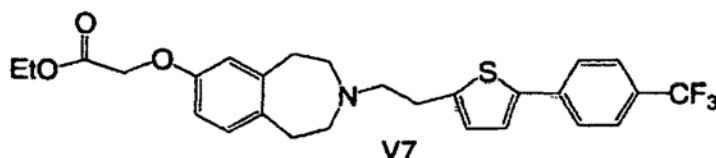
[5-(4-Trifluorometil-fenil)-tiofen-2-il]-acetaldehído

A una mezcla de V3 (194 mg, 0,713 mmol) en CH_2Cl_2 (7 ml) a 0 °C se le añadió reactivo de Dess-Martin (333 mg, 0,784 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min y después se lavó con una mezcla de NaHCO_3 acuoso y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso seguido de salmuera. Después del secado sobre Na_2SO_4 , la mezcla se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc/hexano, dando el comp. V4 en forma de un sólido de color amarillo (82 mg, 35%): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,78 (t, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 7,60-7,68 (m, 4 H), 7,29 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,94 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 3,92 (d, $J = 1,2$ Hz, 2 H).



7-Metoxi-3-{2-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-il]-etil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

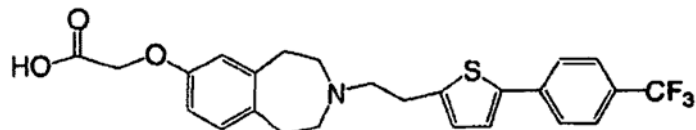
El comp. V5 (40 mg, 36%) se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que para el comp. G2c. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,71-7,82 (m, 4 H), 7,49 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 7,02 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,96 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,71 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,62-6,66 (dd, $J = 2,5, 8,1$ Hz, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 2,98 (m, 2 H), 2,83 (m, 4 H), 2,74 (m, 2 H), 2,64 (m, 4 H); EM (EN) m/z : 432,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Éster etílico del ácido 3-{2-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-il]-etil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-acético

El comp. V7 (13 mg, 72%) se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que para el comp. G1b. RMN ^1H (300

MHz, CDCl_3) δ 7,58-7,66 (m, 4 H), 7,22 dd, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 7,03 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 8,88 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 6,67 (a, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 4,24-4,31 (c, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 2,72-2,91 (m, 12 H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); EM (EN) m/z : 504,0 ($M+H^+$).



5

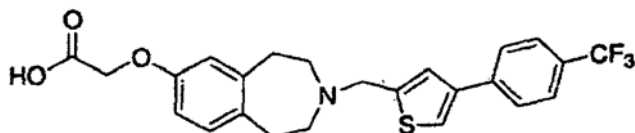
Comp. 22

Ácido (3-{2-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-il]-etil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-acético

El comp. 22 (6 mg, 60%) se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que para el comp. 7. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,83 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,56 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 7,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,04 (d, $J = 3,5$ Hz, 1 H), 6,81 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 6,68-6,71 (dd, $J = 2,5, 8,1$ Hz, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 3,03-3,20 (a, 12 H); EM (EN) m/z : 476 ($M+H^+$), 474 ($M-H^+$).

10

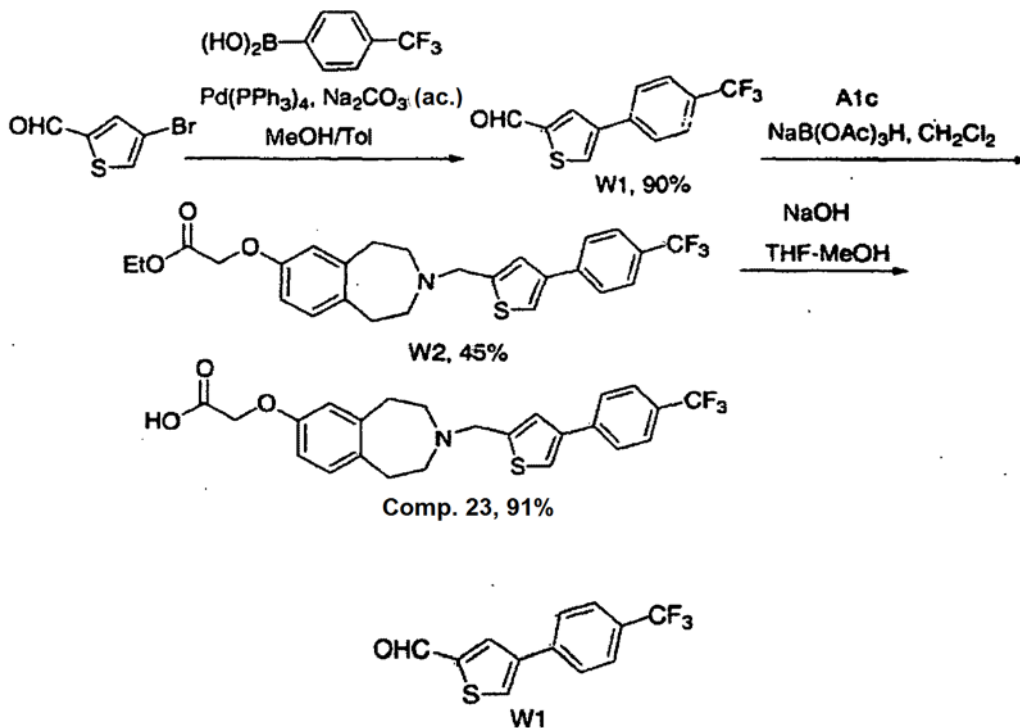
Ejemplo W



Compuesto 23: Ácido {3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

15 El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema W.

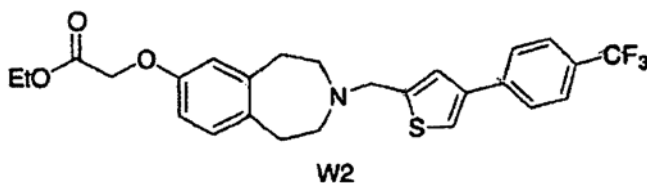
Esquema W



4-(4-Trifluorometil-fenil)-tiofeno-2-carbaldehído

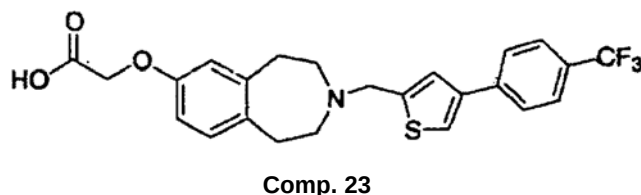
20 El comp. W1 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el comp. G1

El comp. W1 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (90%): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 10,00 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,71 (s, 4 H).



Éster etílico del ácido {3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

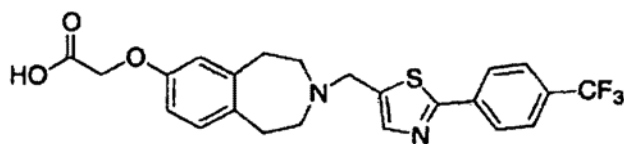
El comp. W2 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el comp. G2. El comp. W2 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (45%): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,62 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,43 (s, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 6,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,62 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,26 (c, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,87 (s, 2 H), 2,92-2,84 (m, 4 H), 2,73-2,65 (m, 4 H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); EM (EN) m/z : 490 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Ácido {3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

El comp. 23 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el comp. A2e. El comp. 23 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (91%): RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (s, 1 H), 7,83 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,70-7,65 (m, 3 H), 6,96 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 6,72-6,68 (m, 2 H), 4,46 (s, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 3,15-3,03 (m, 4 H), 2,89-2,75 (m, 4 H); EM (EN) m/z : 462 ($\text{M}+\text{H}^+$).

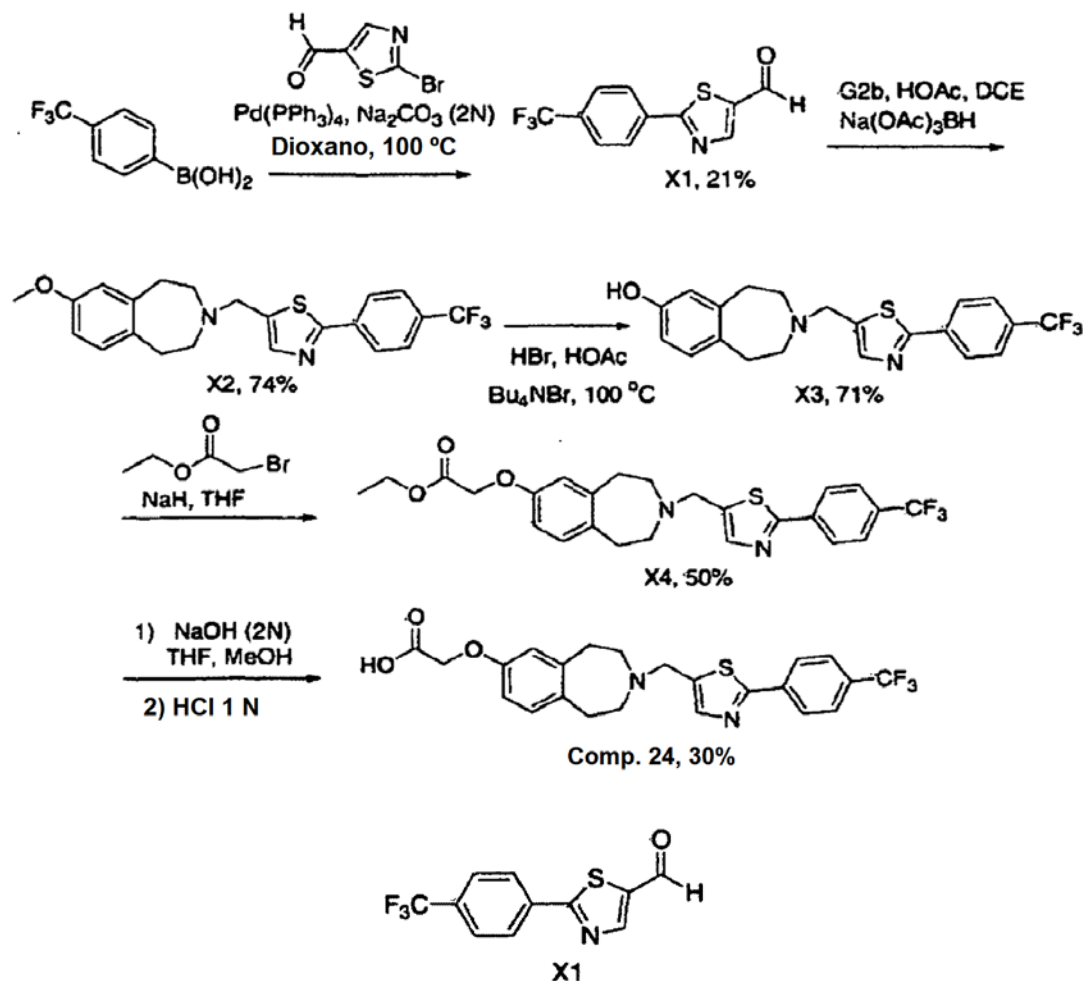
Ejemplo X



Compuesto 24: Ácido {3-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

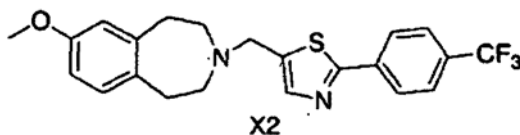
El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema X.

Esquema X



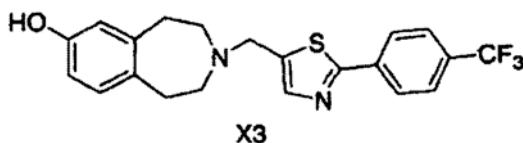
2-(4-Trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído

- 5 Una mezcla de 2-bromo-5-formiltioazol (525 mg, 2,73 mmol), ácido (4-trifluorometil)fenilborónico (519 mg, 2,73 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (95 mg, 0,082 mmol) y Na_2CO_3 acuoso 2 N (5,5 ml, 10,94 mmol) se calentaron a reflujo en dioxano (8 ml) durante 20 h. Se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc/Hexano. El compuesto del título se obtuvo en sólidos de color amarillo (145 mg, 21%).



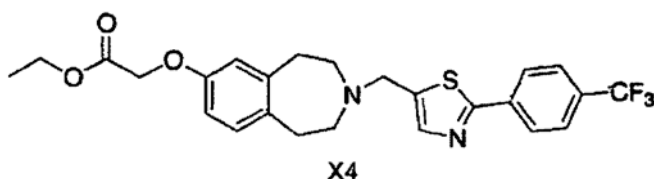
7-Metoxi-3-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

- 15 El comp. **X1** (139 mg, 0,541 mmol) y el comp. **A1a** (96 mg, 0,541 mmol) se mezclaron con dicloroetano (2 ml) y se añadió ácido acético glacial (0,031 ml, 0,541 mmol). Después de la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 3 h, se añadió $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ (172 mg, 0,811 mmol) y la mezcla se agitó durante 21 h más. Después, se basificó con NaOH ac. 2 N y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio el comp. **X2** en forma de un sólido de color blanco (168 mg, 74%). RMN^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,67 (s, 1 H), 7,00 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,66-6,63 (m, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 2,88 (m, 4 H), 2,87 (m, 4 H); EM (EN) m/z : 419 ($\text{M}+\text{H}^+$).



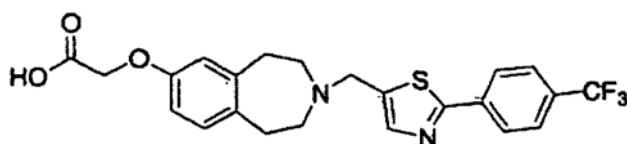
3-[2-(4-Trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

Una mezcla del comp. X2 (145 mg, 0,347 mmol), HBr (48%, 0,8 ml, 6,94 mmol), n-Bu₄NBr (12 mg, 0,035 mmol) y HOAc (0,4 ml) se agitó a 100 °C durante 18 h. Después de la mezcla se enfrió, se diluyó con agua, se basificó con K₂CO₃ ac. saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/acetona (10:1), dando el comp. X3 en forma de un sólido de color blanco (100 mg, 71%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,54 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,50 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 2,83 (m, 4 H), 2,68 (m, 4 H); EM (EN) m/z: 405 (M+H⁺).



Éster etílico del ácido {3-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

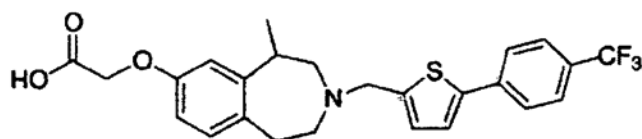
El comp. X3 (101 mg, 0,250 mmol) se disolvió en THF (3,0 ml). Se añadió NaH (60%, 30 mg, 0,749 mmol) y se siguió de bromoacetato de etilo (0,033 ml, 0,297 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, se trató con NH₄Cl ac. saturado y se repartió entre agua y Et₂O. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc/Hexano, dando el Comp. X4 en forma de un aceite incoloro (60 mg, 50%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,67 (s, 1 H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,69 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,62 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1 H), 4,58 (s, 2H), 4,26 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 2,87 (m, 4H), 2,68 (m, 4H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H); EM (EN) m/z: 491 (M+H⁺).



Ácido {3-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

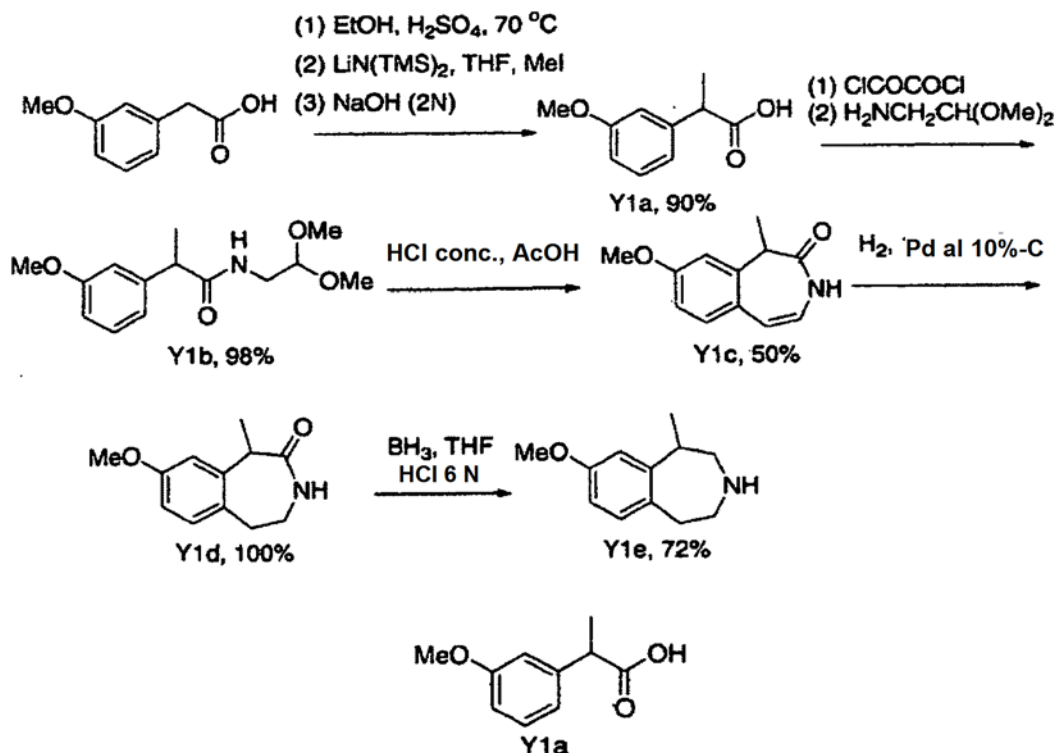
Una mezcla del comp. X4 (50 mg, 0,102 mmol) en THF (0,3 ml) y metanol (0,3 ml) se trató con NaOH acuoso 2 N (0,080 ml, 0,153 mmol). Después de agitar durante 4 h, la mezcla se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida, dando el comp. 24 (14 mg, 30%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,18 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 8,04 (s, 1 H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,76 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 3,37 (m, 4 H), 3,10 (m, 4 H); EM (EN) m/z: 463 (M+H⁺).

Ejemplo Y



El compuesto del título se fabricó de acuerdo con los Esquemas Y1 e Y2.

Esquema Y1

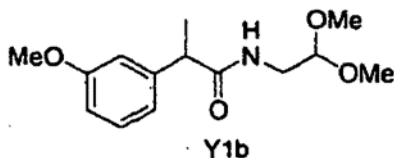


Ácido 2-(3-metoxi-fenil)-propiónico

- 5 Se calentó ácido (3-metoxi)fenilacético (4,1-64 g, 25,06 mmol) se calentó a reflujo en EtOH en presencia de cantidad catalítica de H₂SO₄ conc. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, dando un aceite incoloro (4,69 g, 97%).

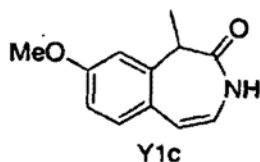
- 10 El aceite anterior (1,060 g, 5,466 mmol) se disolvió en THF (20 ml) y se enfrió a -70 °C. Se trató con una solución en THF de LiN(TMS)₂ (1 M, 6,56 ml). Después de agitar a -70 °C durante 30 min, se añadió MeI, la mezcla resultante se agitó durante 3 h y después se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, dando un aceite de color rojo (1,046 g, 92%).

- 15 El aceite anterior (1,00 g, 4,807 mmol) se mezcló con MeOH (3 ml) y THF (6 ml). Se añadió NaOH acuoso 2 N. La mezcla se agitó durante 4 h y después se acidificó con HCl 6 N hasta un pH =1. La extracción con diclorometano y la concentración al vacío posterior dieron el comp. Y1a en forma de un aceite de color amarillo (869 mg, 100%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,29-7,22 (m, 1 H), 6,91 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 6,81 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,71 (c, J = 7,2 Hz, 1 H), 1,50 (d, J = 7,2 Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 181 (M+H⁺).



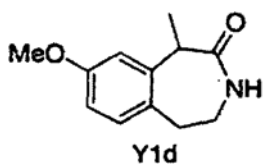
N-(2,2-Dimetoxi-etil)-2-(3-metoxi-fenil)-propionamida

- 20 El comp. Y1a (822 mg, 4,567 mmol) se mezcló con diclorometano (20 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (0,60 ml, 6,85 mmol) y 2 gotas de DMF. La mezcla se agitó a t.a. durante 15 h y después se concentró al vacío. El residuo en bruto resultante se añadió a una mezcla de trietilamina (0,96 ml, 6,850 mmol), (2,2-dimetoxi)etilamina (480 mg, 4,567 mmol) en diclorometano (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 18 h. Se repartió entre CH₂Cl₂ y agua. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía
- 25 en columna eluyendo con EtOAc/Hexano, dando el comp. Y1b en forma de un aceite incoloro (1,015 g, 83%): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30-7,21 (m, 1 H), 6,90-6,79 (m, 3 H), 5,54 (s a, 1 H), 4,28 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,53 (c, J = 7,1 Hz, 1 H), 3,38-3,29 (m, 8 H), 1,51 (d, J = 7,2 Hz, 3 H).



8-Metoxi-1-metil-1,3-dihidro-benzo[d]azepin-2-ona

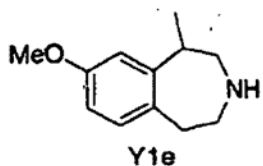
5 Una mezcla del comp. Y1b (3,875 g, 14,495 mmol) en HCl conc. (20 ml) y HOAc (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. Después, se vertió sobre hielo (66 g). Los precipitados se recogieron por filtración y se secaron al vacío a 70 °C, dando el comp. Y1c (1,464 g, 50%) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,53 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,88 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1 H), 6,76 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,32 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,20 (dd, J = 9,0, 4,7 Hz, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,15 (m, 1 H), 1,43 (d, J = 7,0 Hz, 3 H).



10 **8-Metoxi-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona**

El comp. Y1c (1,44 g, 7,085 mmol) se mezcló con EtOAc (30 ml) y MeOH (30 ml). Se añadió Pd/C (10%, 75 mg, 0,071 mmol). La mezcla se agitó se agitó en una atmósfera de H₂ (310, 26 kPa (45 psi)) durante 17 h. Después de la filtración a través de celite, la solución se concentró, dando el comp. Y1d (1,44 g, 100%) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,33 (s a, 1 H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,75 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1 H), 6,68 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 4,22 (c, J = 13,8, 6,8 Hz, 1 H), 3,73-3,64 (m, 4 H), 3,18- 3,10 (m, 2 H), 2,91-2,84 (m, 1 H), 1,33 (d, J = 6,9 Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 206 (M+H⁺).

15



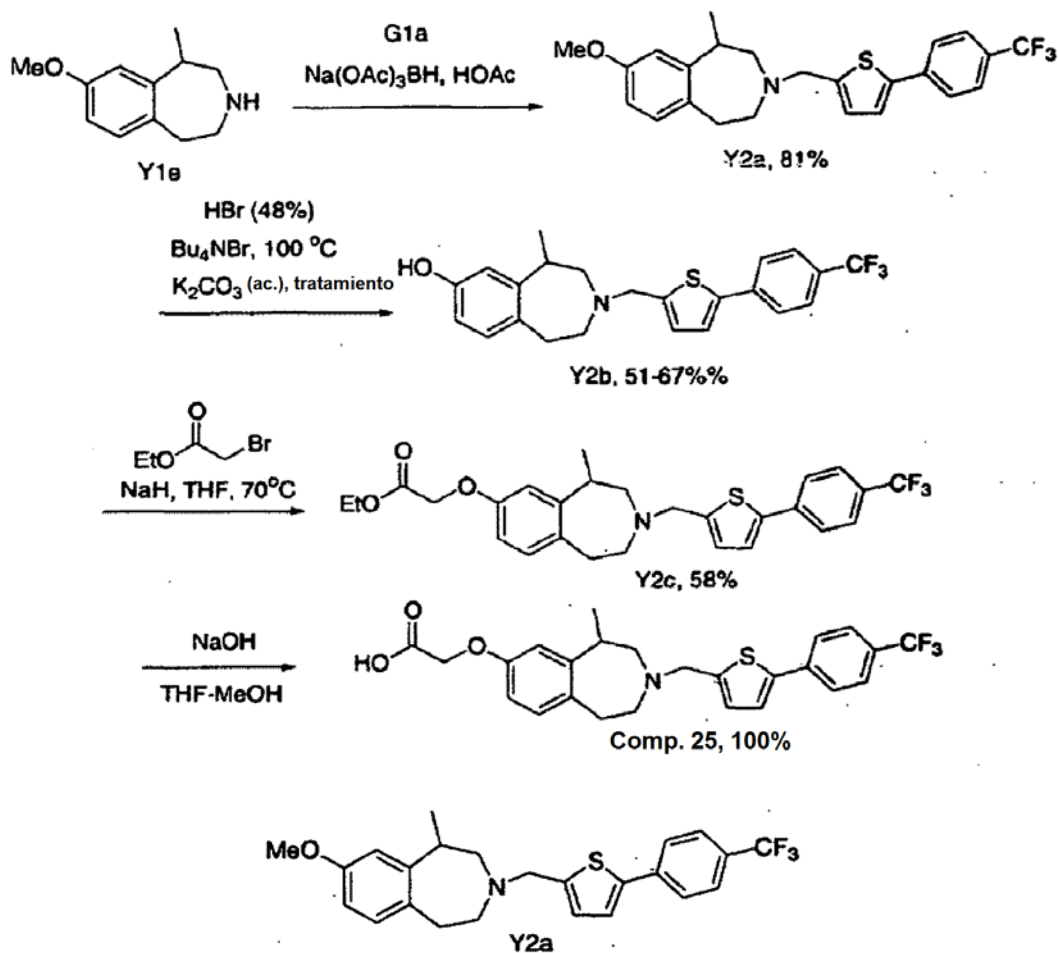
8-Metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

A una solución del comp. Y1d (286 mg, 1,393 mmol) en THF (7 ml) se le añadió BH₃-THF (1 M, 4,18 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 h y después se enfrió. Se añadió MeOH (2 ml) para inactivar el exceso de BH₃ a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min más. Después de la concentración, el residuo se recogió con HCl 6 N y se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se extrajo con Et₂O y la fase orgánica se descartó. La fase acuosa restante se basificó con NaOH 5 N y después se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, dando el comp. Y1e (191 mg, 72%) en forma de un aceite incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,74 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,63 (dd, J = 8,2, 2,7 Hz, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,05-2,86 (m, 6 H), 2,74 (dd, J = 13,4, 7,6 Hz, 1 H), 2,04 (s a, 1 H), 1,33 (d, J = 7,2 Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 192 (M+H⁺).

20

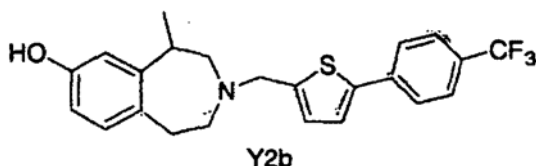
25

Esquema Y2



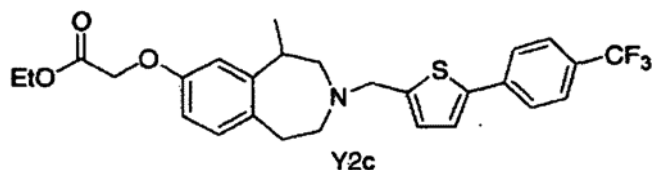
8-Metoxi-1-metil-3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

- 5 Una mezcla del comp. Y1e (84,6 mg, 0,443 mmol), comp. G1a (113 mg, 0,443 mmol), dicloroetano (2 ml) y HOAc (0,025 ml, 0,443 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió Na(OAc)₃BH (141 mg, 0,664 mmol). La agitación de la mezcla continuó durante 20 h más. Después de que se basicara con NaOH 5 N, la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna, dando el comp. Y2a (154 mg, 81%) en forma de un aceite de color amarillo: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,23 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,88 (m, 1 H), 6,73 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,64 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1 H), 3,83 (d, J = 4,7 Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,19-3,06 (m, 1 H), 2,99-2,70 (m, 4 H), 2,61-2,42 (m, 2 H), 1,36 (d, J = 7,2 Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 432 (M+H⁺).
- 10



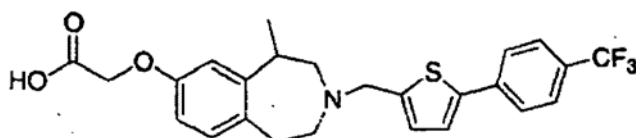
5-Metil-3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

- 15 Una mezcla del comp. Y2a (150 mg, 0,348 mmol), HBr (48%, 0,5 ml), HOAc (0,5 ml) y n-Bu₄NBr (22 mg, 0,070 mmol) se agitó a 100 °C durante 17 h. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, la mezcla se basicó con NaOH 5 N y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna, dando el comp. Y2b (98 mg, 67%) en forma de un aceite de color pardo:



Éster etílico del ácido {5-metil-3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

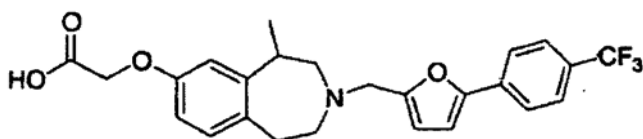
- 5 A una mezcla del comp. Y2b (89 mg, 0,213 mmol) en THF (1,5 ml) se le añadieron NaH (60%, 43 mg, 1,07 mmol) y posteriormente bromoacetato de etilo (0,047 ml, 0,426 mmol). Después de que se agitara a la temperatura de reflujo durante 50 min, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con NH₄Cl acuoso. La mezcla resultante se repartió entre agua y Et₂O. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna, dando el comp. Y2c (62 mg, 58%) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,24 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,89 (m, 1 H), 6,78 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,59 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,27 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,83 (s, 2 H), 3,19-3,05 (m, 1 H), 3,01-2,67 (m, 4 H), 2,59-2,40 (m, 2 H), 1,35 (d, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 504 (M+H⁺).
- 10



- 15 **Ácido {5-metil-3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético**

- Una mezcla del comp. Y2c (56 mg, 0,111 mmol), THF (0,5 ml), MeOH (0,5 ml) y NaOH (2 N, 0,11 ml, 0,22 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La solución se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron y se concentraron, dando el comp. 25 (57 mg, 100%) en forma de un sólido de color rosa pálido: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,86 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,57 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,77 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1 H), 4,67-4,65 (m, 4 H), 3,76-3,41 (m, 4 H), 3,25 (m, 1 H), 3,17-3,00 (m, 2 H), 1,46 (d, J = 7,2 Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 476 (M+H⁺).
- 20

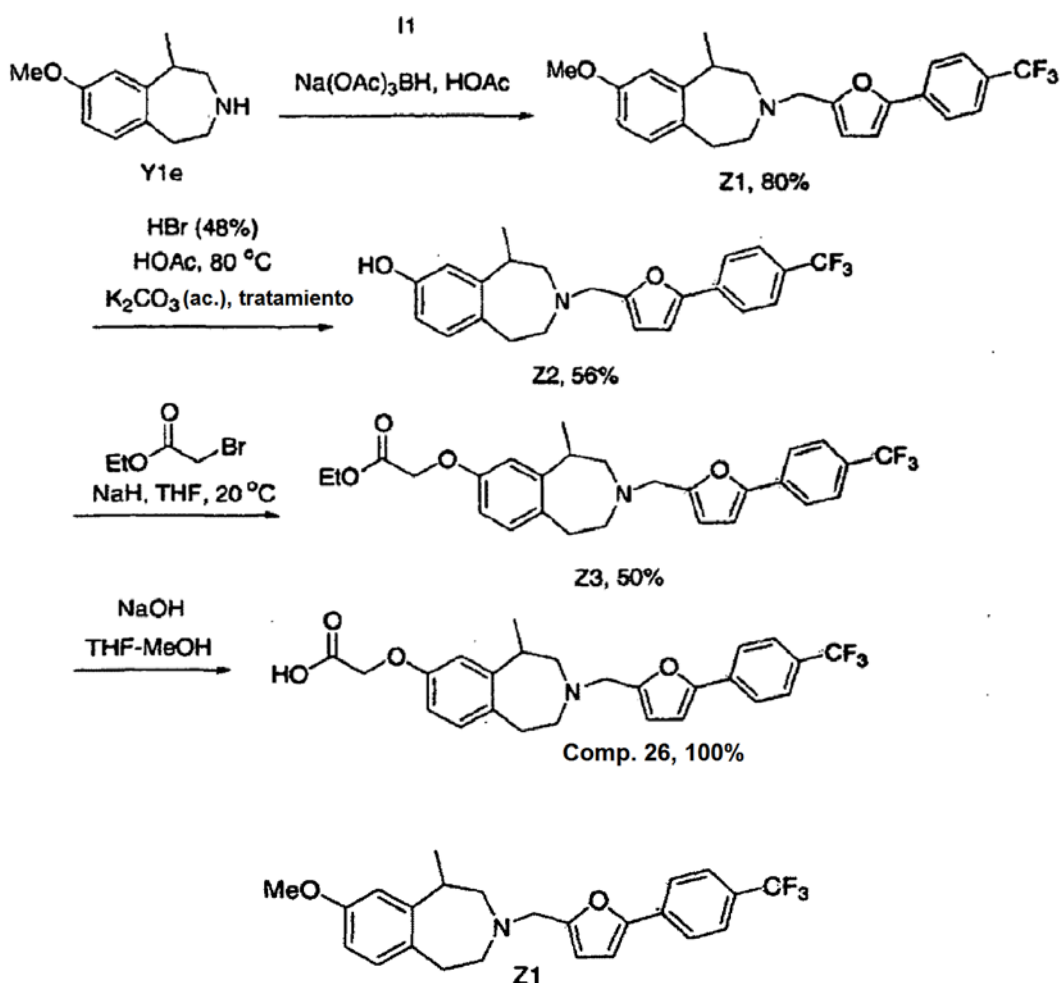
Ejemplo Z



- 25 **Compuesto 26: Ácido {5-metil-3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético**

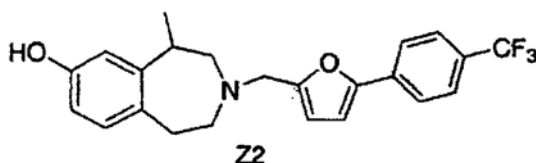
El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema Z.

Esquema Z



8-Metoxi-1-metil-3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

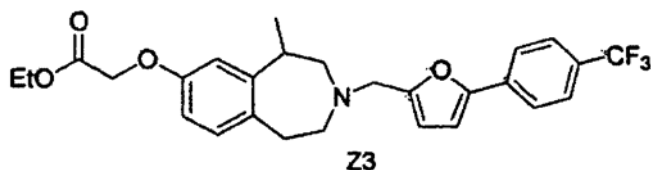
- 5 Una mezcla del comp. Y1e (89 mg, 0,466 mmol), comp. I1 (112 mg, 0,466 mmol), dicloroetano (2 ml) y HOAc (0,027 ml, 0,466 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió Na(OAc)₃BH (148 mg, 0,699 mmol). La agitación de la mezcla resultante continuó durante 24 h más, se basificó con NaOH 2 N y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna, dando el comp. Z1 (153 mg, 79%): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,72(d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,68 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 6,62(dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1 H), 6,29 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 3,77 (s, 5 H), 3,11 -3,16(m, 1 H), 2,78-2,99 (m, 4 H), 2,40-2,54 (m, 2 H), 1,35 (d, J = 7,2 Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 416 (M+H⁺).
- 10



5-Metil-3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

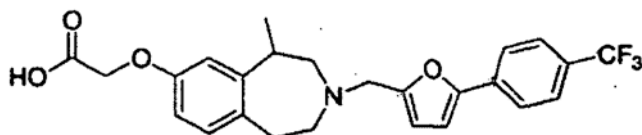
- 15 Una mezcla del comp. Z1 (140 mg, 0,337 mmol), HOAc (1 ml) y HBr (48%, 1 ml) se agitó a 80 °C durante 17 h. Después de la refrigeración, la mezcla se diluyó con EtOAc y se basificó con K₂CO₃ acuoso saturado hasta un pH 9. Después, se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron, proporcionando el comp. Z2 (137 mg, 100%) en forma de un aceite de color pardo: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,68 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 6,65 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,53-6,57 (dd, J = 8,0, 2,6 Hz, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 3,75-3,80 (s, a, 2 H), 2,81-3,16 (m, 5 H), 2,37-2,51 (m, 2 H), 1,34 (d, J = 7,2
- 20

Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 402 (M+H⁺), 400 (M-H⁺).



Éster etílico del ácido {5-metil-3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

- 5 A una solución del comp. Z2 (108 mg, 0,269 mmol) en THF (1,5 ml) se le añadieron NaH (95%, 14 mg, 0,539 mmol) y bromoacetato de etilo (0,045 ml, 0,403 mmol). Después de que se agitara a temperatura ambiente durante 4 h, se inactivó con NH₄Cl acuoso y se extrajo con Et₂O. Los extractos orgánicos se secaron, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna, proporcionando el comp. Z3 (65 mg, 50%): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 6,98 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,78 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,68 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 6,56-6,60 (dd, J = 2,7, 8,2 Hz, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,23-4,29 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,78 (s, 2 H), 2,78-3,15 (m, 5 H), 2,38-2,51 (m, 2 H), 1,35 (d, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,26-1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 488 (M+H⁺).

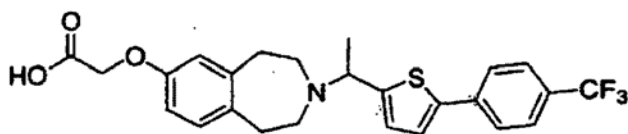


Comp. 26

- 15 **Ácido {5-metil-3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético**

A una solución del comp. Z3 (60 mg, 0,123 mmol) en THF (0,5 ml) y MeOH (0,5 ml) se le añadió NaOH (2 N, 0,12 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se acidificó con ácido tartárico acuoso a pH 3-4. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos se concentraron después del secado sobre Na₂SO₄, dando el comp. 26 (60 mg, 100%) en forma de un polvo de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,61-7,71 (m, 4 H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,75 (s, 3 H), 6,66-6,69 (dd, J = 2,3, 8,2 Hz, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 4,27-4,44 (m, 2 H), 3,32-3,58 (m, 4 H), 2,60-2,76 (m, 3 H), 1,32 (d, J = 6,9 Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 460 (M+H⁺).

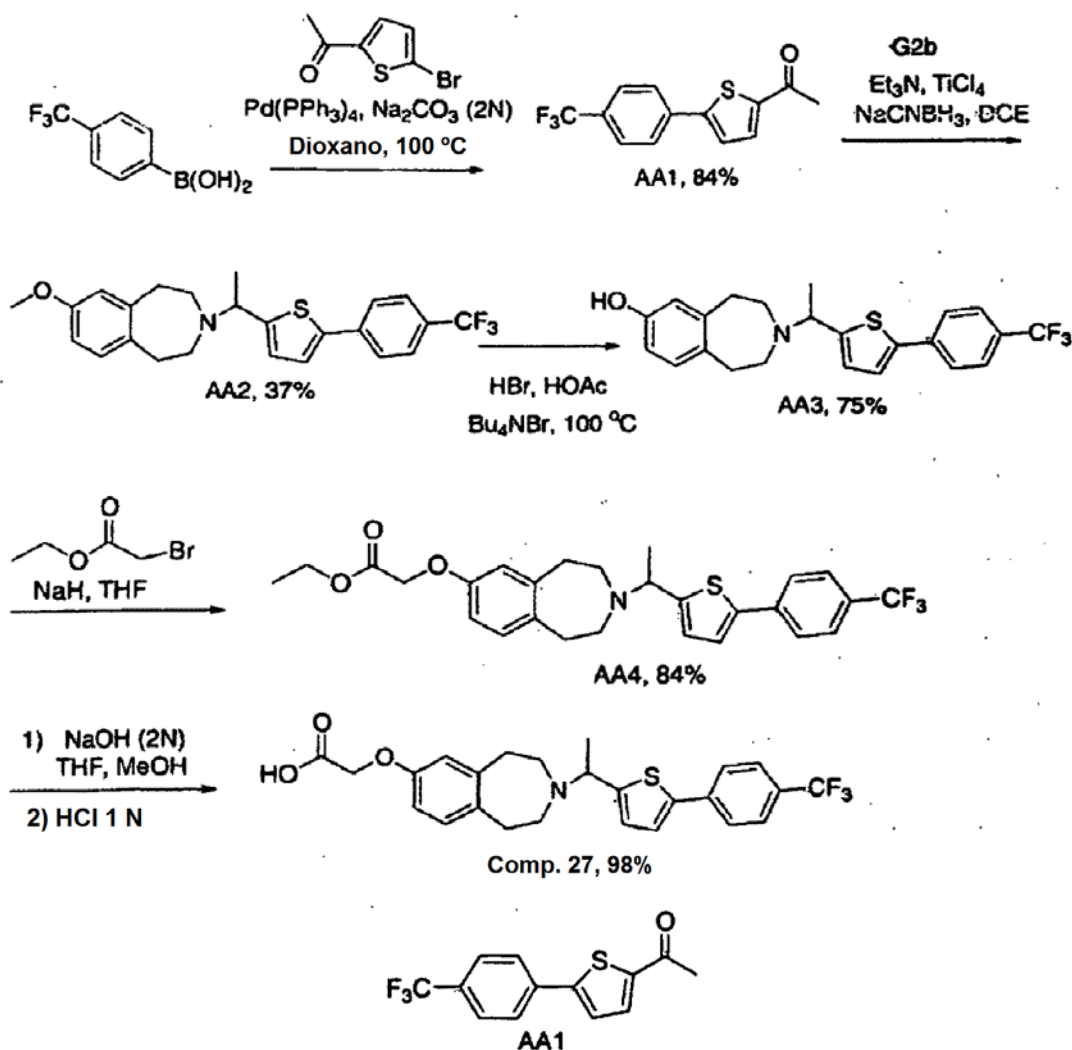
Ejemplo AA



- 25 **Compuesto 27: Ácido (3-{1-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-il]-etil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-acético**

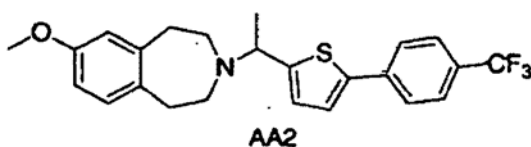
El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema AA.

Esquema AA



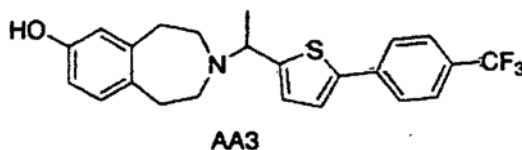
1-[5-(4-Trifluorometil-fenil)-tiofen-2-il]-etanona

- 5 El comp. AA1 se preparó siguiendo un procedimiento similar al del comp. X1. El comp. AA1 se obtuvo (3,84 g, 84%) en forma de un sólido de color amarillo pálido:



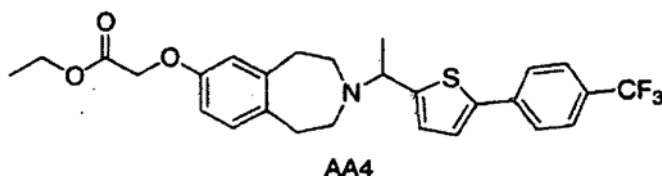
7-Metoxi-3-{1-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-il]-etil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

- 10 A una mezcla del Comp. G2b (582 mg, 3,288 mmol), comp. AA1 (888 mg, 3,288 mmol) y dicloroetano (30 ml) se le añadieron trietilamina (1,37 ml, 9,864 mmol) y TiCl_4 (1 M en diclorometano, 1,60 ml, 1,644 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió una solución de NaBH_3CN (310 mg, 4,932 mmol) en MeOH (2 ml) y la agitación continuó durante 5,5 h más. Después, la mezcla se basificó con NaOH 2 N y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna, dando el comp. AA2 (487 mg, 34%) en forma de una suspensión de color rojizo: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (d, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 7,59 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,23 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,84 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,66-6,61 (m, 2 H), 4,15 (c, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 2,89 (m, 4 H), 2,70 (m, 4 H), 1,41 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H); EM (EN) m/z : 432 ($\text{M}+\text{H}^+$).
- 15



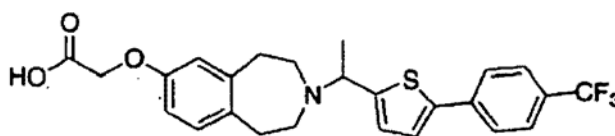
3-{1-[5-(4-Trifluorometil-fenil)-tiofen-2-il]-etil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

5 El comp. AA3 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del comp. Y2b. El comp. AA3 se obtuvo (249 mg, 53%) en forma de un sólido espumoso: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,23 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 6,59-6,54 (m, 2 H), 4,49 (s, 1 H), 2,86 (m, 4 H), 2,71 (m, 4 H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 418 (M+H⁺).



Éster etílico del ácido (3-{1-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-il]-etil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-acético

10 El comp. AA4 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del comp. Y2c. El comp. AA4 se obtuvo (222 mg, 74%) en forma de un aceite de color pardo: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,23 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 6,69 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,61 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,26 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,12 (c, J = 7,1 Hz, 1 H), 2,88 (m, 4 H), 2,69 (m, 4 H), 1,41 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 504 (M+H⁺).

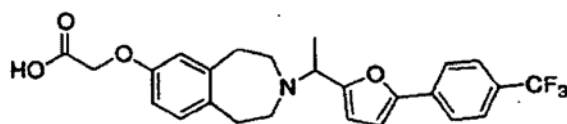


Ácido (3-{1-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-il]-etil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-acético

20 El comp. 27 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del comp. 25. El comp. 27 se obtuvo (220 mg) con un rendimiento del 100%: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (s, 4 H), 7,26 (m, 1 H), 7,17 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,72 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1 H), 6,61 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 4,98 (m, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 3,40-2,55 (m, 8 H), 1,92 (d, J = 6,9 Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 476 (M+H⁺).

Los racematos del comp. 27 se separaron por HPLC quiral. Condición usada: columna AD 25 cm, λ 302 nm, flujo: 1 ml/min; eluyentes: 70% de (Heptano + TFA al 0,1%) y el 30% de (13/1 de (MeOH + EtOH) + TFA al 0,1%); Para el comp. 27a: α = (-) 45,0 ° (c = 1, MeOH); Para el comp. 27b: α = (+) 57,7 ° (c = 1, MeOH/CHCl₃).

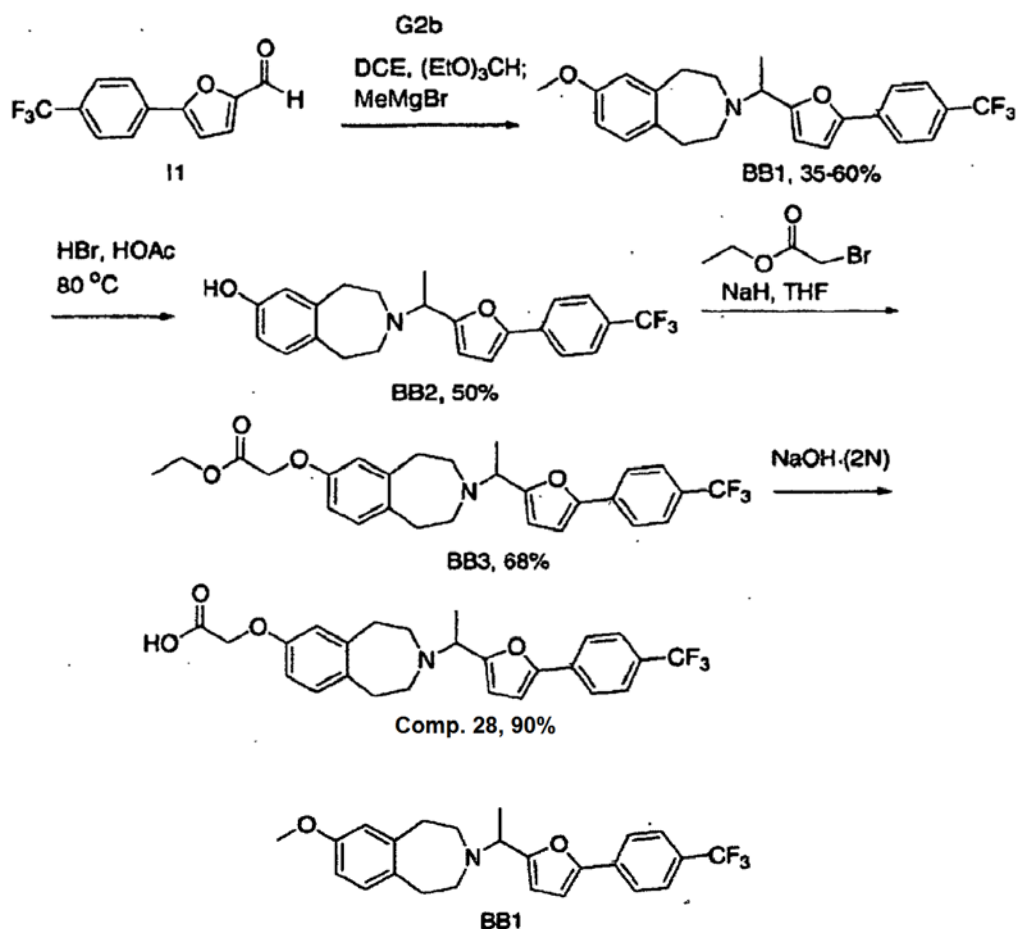
25 Ejemplo BB



Compuesto 28: Ácido (3-{1-[5-trifluorometil-fenil]-furan-2-il]-etil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-acético; compuesto con metano

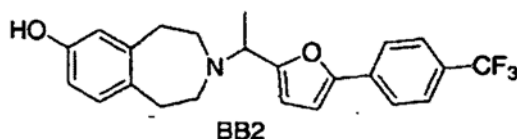
30 El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema BB.

Esquema BB



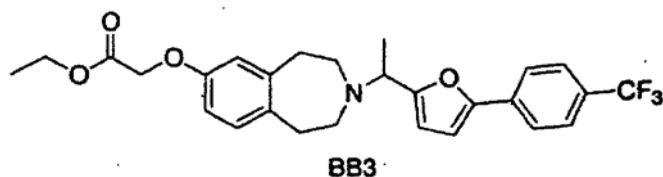
7-Metoxi-3-[1-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-il]-etil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

- 5 A una mezcla del comp. I1 (750 mg, 3,124 mmol), comp. G2b (553 mg, 3,124 mmol) y dicloroetano (10 ml) se le añadió ortoformiato de trietilo (0,52 ml, 3,124 mmol). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 16 h, la mezcla resultante se trató con MeMgBr (1,4 M en Tolueno y THF, 4,5 ml, 6,25 mmol) con adición lenta. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso después de la agitación durante 10 min más y después se repartió entre EtOAc y agua. Las fases orgánicas se separaron, se secaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por
- 10 cromatografía en columna, proporcionando el comp. BB1 (646 mg, 50%) en forma de un aceite de color amarillo: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,97 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,59-6,66 (m, 3 H), 6,22 (s, 1 H), 4,02-4,04 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 2,78-2,87 (m, 6 H), 2,56-2,58 (m, 2 H), 1,49 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 416 ($\text{M}+\text{H}^+$).



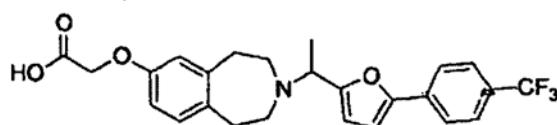
3-[1-[5-(4-Trifluorometil-fenil)-furan-2-il]-etil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

El comp. BB2 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del comp. Z2. El comp. BB2 se obtuvo (157 mg) con un rendimiento del 54%: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,91 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 6,66 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 6,51-6,57 (m, 2H), 6,23 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 4,01-4,09 (m, 1 H), 2,78-2,86 (m, 6 H), 2,57-2,68 (m, 2 H), 1,50 (d, $J = 6,9$ Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 402 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Éster etílico del ácido (3-{1-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-il]-etil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-acético

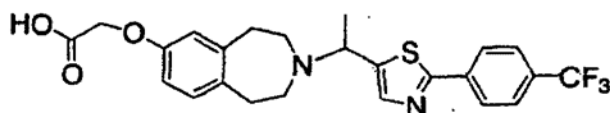
El comp. BB3 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del comp. Z3. El comp. BB3 se obtuvo (546 mg, 68%) en forma de un aceite de color pardo claro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,60-6,67 (m, 2 H), 6,56-6,59 (m, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 4,55 (s, 2 H), 4,21-4,28 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,00-4,11 (m, 1 H), 2,76-2,87 (m, 6 H), 2,55-2,58 (m, 2H), 1,47-1,50 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,23-1,28 (m, 3 H); EM (EN) m/z: 488 (M+H⁺). Los racematos del comp. DD3 se separaron por HPLC quiral: columna AD 500 g, caudal 80 ml/min, λ 220 nm, eluyente: CH₃CN. Un enantiómero BB3a muestra la rotación óptica α = (+) 7,9 ° (c = 1, 100 mm, MeOH); el otro enantiómero BB3b muestra la rotación óptica α = (-) 3,8 ° (c = 1, 100 mm, MeOH).



Ácido (3-{1-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-il]-etil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-acético; compuesto con metano

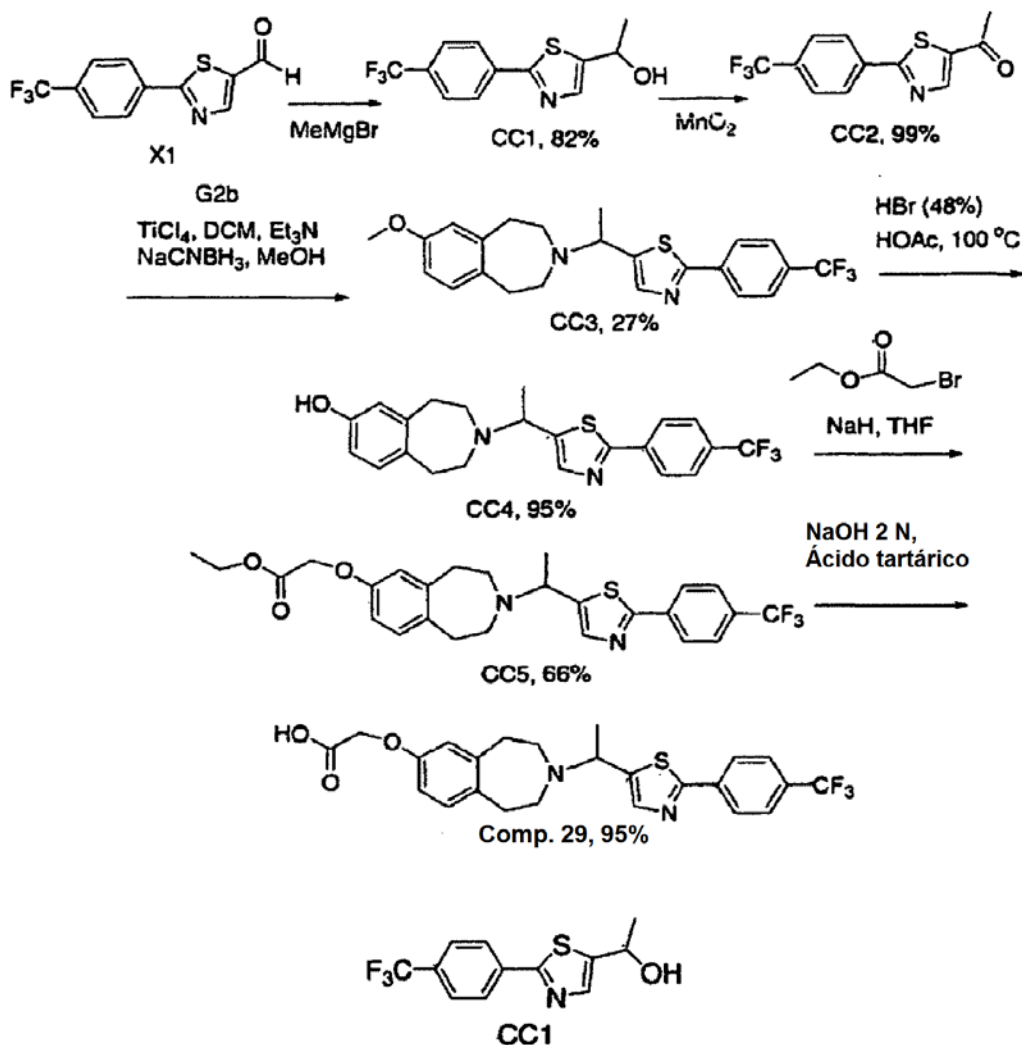
El comp. 28 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del comp. 26. El comp. 28 se obtuvo (30 mg) con rendimiento cuantitativo: RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,06 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,65 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,55-6,57 (m, 1 H), 6,41 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,56 (s, 2 H), 4,07 (m, 1 H), 2,69-2,79 (m, 8 H), 1,41 (d, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 460 (M+H⁺). Comp. 28a: α = (+) 19,2 ° (c = 0,4, MeOH); Comp. 28b: α = (-) 25,4 ° (c = 0,4, MeOH).

Ejemplo_CC



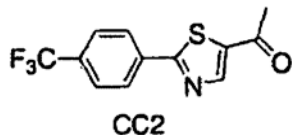
El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema CC.

Esquema CC



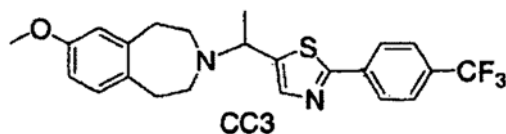
1-[2-(4-Trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol

- 5 A una solución del comp. X1 (445 mg, 1,73 mmol) en THF (5 ml) se le añadió MeMgBr (1,4 M, 1,48 ml, 2,078 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 2 h, la mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna, dando el comp. CC1 (307 mg) con un rendimiento del 65%: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,16 (s, 1 H), 7,70 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 5,20-5,27 (c, $J = 6,3$ Hz, 1 H), 1,67 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H); EM (EN) m/z : 274 ($\text{M}+\text{H}^+$).



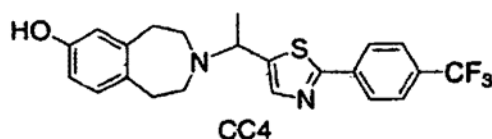
1-[2-(4-Trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanona

- 10 Una mezcla del comp. CC1 (302 mg, 1,106 mmol), MnO_2 (1,92 g, 22,12 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. Se filtró a través de celite y se concentró, dando el comp. CC2 (295 mg, 99%) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,38 (s, 1 H), 8,12 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,74 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 2,64 (s, 3 H); EM (EN) m/z : 272 ($\text{M}+\text{H}^+$).
- 15



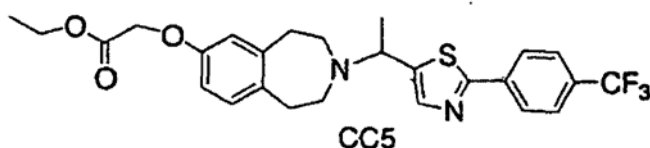
7-Metoxi-3-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

5 El comp. CC3 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del comp. AA2. El comp. CC3 se obtuvo (130 mg, 27%) en forma de una suspensión de color amarillo: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 6,99 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,62-6,65 (m, 2 H), 4,21 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 2,85-2,90 (m, 4 H), 2,70-2,76 (m, 4 H), 1,44 (d, J = 6,7 Hz, 3H); EM (EN) m/z: 433 (M+H⁺).



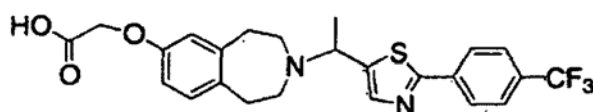
3-{1-[2-(4-Trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

10 El comp. CC4 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del comp. Y2b. El comp. CC4 se obtuvo (38 mg) con un rendimiento del 95%: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 6,94 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,55-6,59 (m, 2 H), 4,16-4,22 (m, 1 H), 2,84 (m, 4 H), 2,64-2,68 (m, 4 H), 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 3H); EM (EN) m/z: 419 (M+H⁺), 417 (M-H⁻).



Éster etílico del ácido (3-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-acético

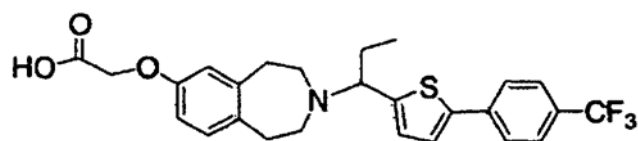
15 El comp. CC5 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del comp. Y2c. El comp. CC5 se obtuvo (23 mg) con un rendimiento del 70%: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,69 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,60-6,64 (dd, J = 2,6,8,2 Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,11-4,30 (m, 3 H), 2,86 (m, 4 H), 2,69 (m, 4 H), 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,23-1,31 (m, 3 H); EM (EN) m/z: 505 (M+H⁺).



Ácido (3-{1-[2-(4-Trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-acético

25 El comp. 29 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del comp. 27. El comp. 29 se obtuvo (18 mg, 95%) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,72 (m, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 5,15 (m, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 3,00 (m, 8 H), 1,90 (d, J = 6,6 Hz, 3H); EM (EN) m/z: 477 (M+H⁺).

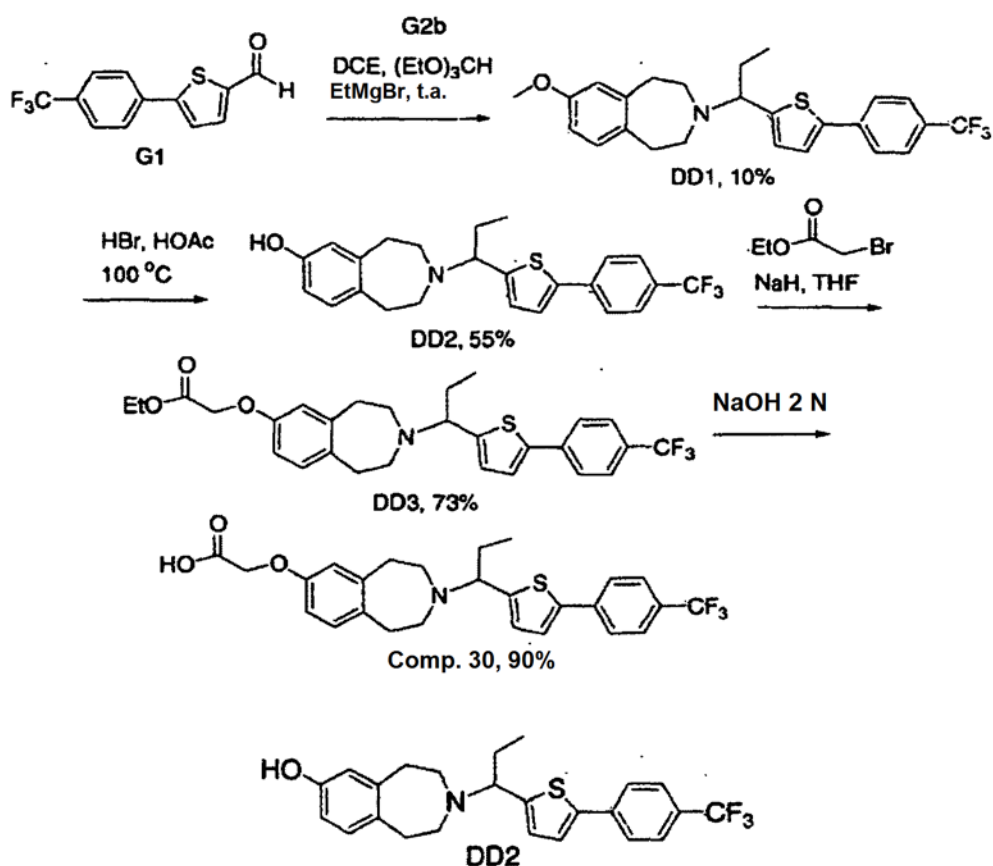
Ejemplo DD



Compuesto 30: Ácido (3-{1-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-il]-propil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-acético

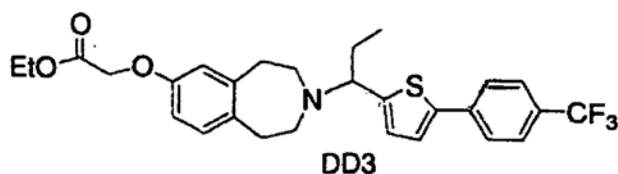
5 El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema DD.

Esquema DD



3-{1-[5-(4-Trifluorometil-fenil)-tiofen-2-il]-propil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

10 El comp. DD1 se preparó siguiendo un procedimiento similar al del comp. BB1. El comp. DD1 en bruto se sometió a la misma condición de reacción que en la preparación del comp. Z2. El comp. DD2 se obtuvo (64 mg, 55%) en forma de un aceite de color pardo: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,56-7,64 (m, 4 H), 7,21 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,80 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 6,49-6,56 (m, 2 H), 3,83 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 2,83-2,92 (m, 4 H), 2,70-2,80 (m, 2 H), 2,54-2,61 (m, 2 H), 1,83-1,99 (m, 2 H), 1,24-1,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); EM (EN) m/z : 432 ($\text{M}+\text{H}^+$).

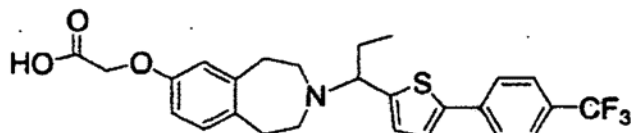


15

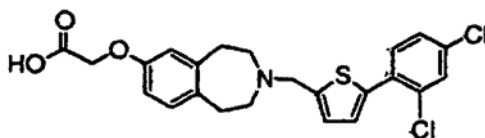
Éster etílico del ácido (3-{1-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-il]-propil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-

iloxi)-acético

El comp. DD3 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el comp. Z3. El comp. DD3 se obtuvo (50 mg) con un rendimiento del 73%: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,56-7,64 (m, 4 H), 7,21 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,80 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 6,66 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,56-6,60 dd, J = 2:6, 8,2 Hz, 1 H), 4,55 (s, 2 H), 4,21-4,28 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,83 (m, 1 H), 2,58-2,87 (m, 8 H), 1,81-2,11 (m, 2 H), 1,23-1,30 (c, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,01 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 518 (M+H⁺).

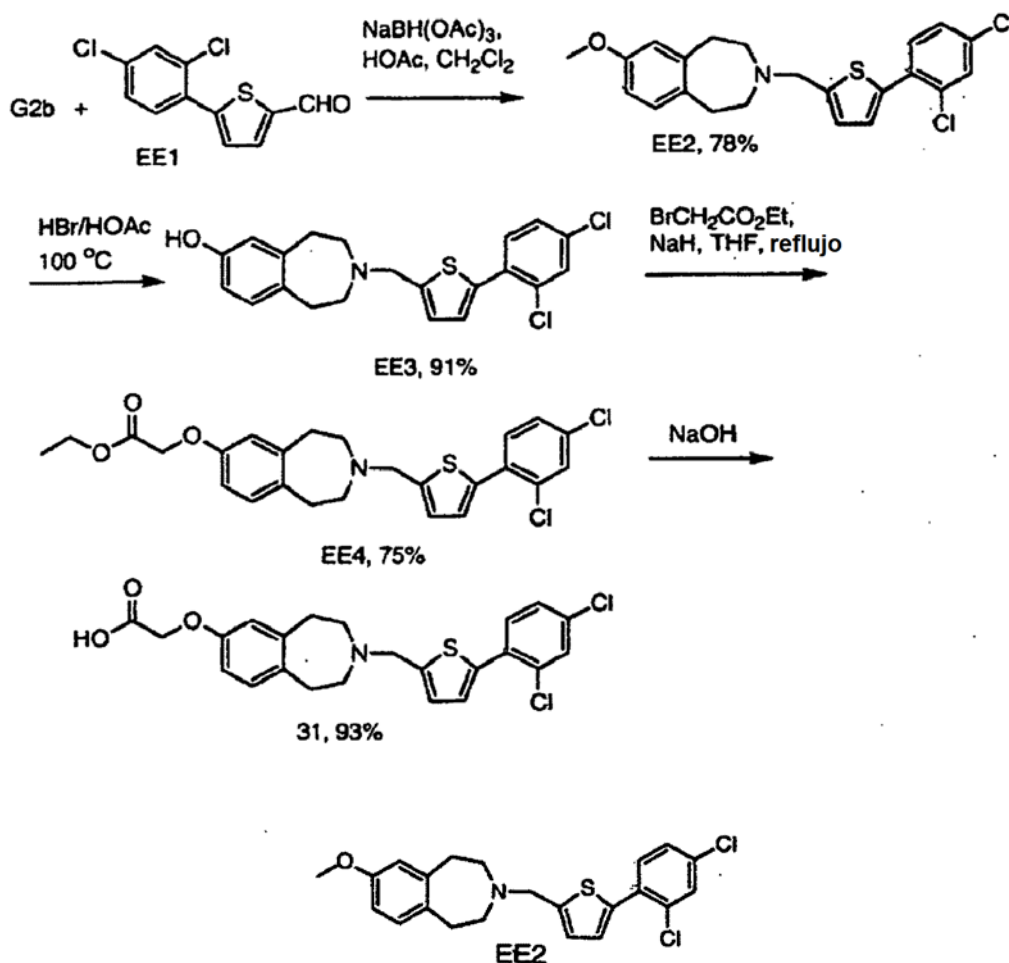
**Comp. 30****Ácido (3-{1-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-il]-propil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-acético**

El comp. 30 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que para el comp. 26. El comp. 30 se obtuvo (17 mg) con un rendimiento del 45%: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,52-7,62 (m, 5 H), 7,12-7,16 (m, 1 H), 6,91-6,97 (m, 1 H), 6,67 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 4,65-4,76 (m, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 3,56-3,85 (m, 4 H), 2,64-2,75 (m, 4 H), 1,90-2,09 (m, 2 H), 0,95 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 490 (M+H⁺).

Ejemplo EE**Compuesto 31: Ácido {3-[5-(2,4-dicloro-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-acético**

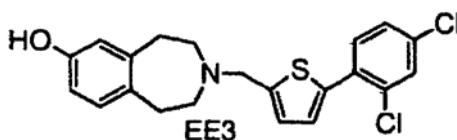
El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema EE.

Esquema EE



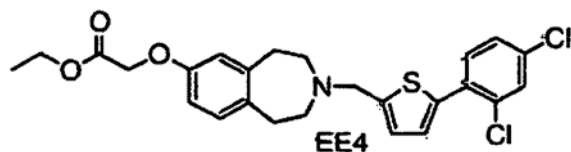
3-[5-(2,4-Diclorofenil)-tiofen-2-ilmetil]-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

- 5 A una mezcla del comp. G2b (0,15 g, 0,85 mmol), 5-(diclorofenil)-tiofeno-2-carbaldehído (0,20 g, 0,78 mmol), CH_2Cl_2 (15 ml) y HOAc (0,05 ml, 0,87 mmol) a temperatura ambiente se le añadió $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (0,26 g, 1,17 mmol). La mezcla se agitó durante 2 días y se añadió más cantidad de $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (0,13 g, 0,59 mmol). Después de continuar la agitación de mezcla durante una noche, se basificó con NaHCO_3 acuoso y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna, dando el comp. EE2 (0,25 g, 78%): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,39 (m, 2 H), 7,17 (m, 2 H), 6,92 (d, 1 H, $J = 7,9$ Hz), 6,85 (m, 1 H), 6,60 (m, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 2,85 (m, 4 H), 2,67 (m, 4 H); EM (EN) m/z : 418, 420 ($\text{M}+\text{H}^+$).



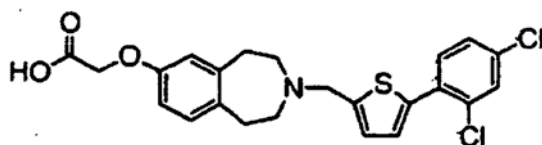
3-[5-(2,4-Dicloro-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

- 15 El comp. EE3 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que para el comp. X3. El comp. EE3 se obtuvo (0,22 g, 91%) en forma de un sólido de color pardo RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (m, 2 H), 7,15 (m, 2 H), 6,83 (m, 2 H), 6,50 (m, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 2,80 (m, 4 H), 2,64 (m, 4 H); EM (EN) m/z : 404, 406 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Éster etílico del ácido {3-[5-(2,4-dicloro-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

5 El comp. EE4 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que para el comp. X4. El comp. EE4 se obtuvo (0,17 g, 65%) en forma de un aceite de color pálido: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39 (s, 1 H), 7,38 (d, J = 11 Hz, 1 H), 7,16 (m, 2 H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 6,61 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 6,54 (dd, J = 8,2, 2,7 Hz, 1 H), 4,51 (s, 2 H), 4,19 (c, J = 7,1 Hz), 3,80 (s, 2H), 2,83 (m, 4 H), 2,63 (m, 4 H); 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 490, 492 (M+H⁺).



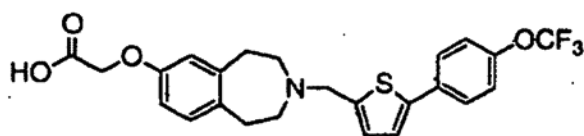
10

Comp. 31

Ácido {3-[5-(2,4-dicloro-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

15 Una solución del comp. EE4 (0,15 g, 0,31 mmol) en THF (2 ml) y metanol (2 ml) se trató con NaOH acuoso 1 N (0,60 ml, 0,60 mmol). Después de agitar durante 1 h, la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en H₂O, se lavó dos veces con Et₂O y después se acidificó con HCl 1 N. Los precipitados se recogieron y se secaron, dando el comp. 31 (0,13 g, 93%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,73 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,47 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 7,06 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,70 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,61 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 2,85 (m, 4 H), 2,68 (m, 4 H); EM (EN) m/z: 462, 464 (M+H⁺).

Ejemplo FF

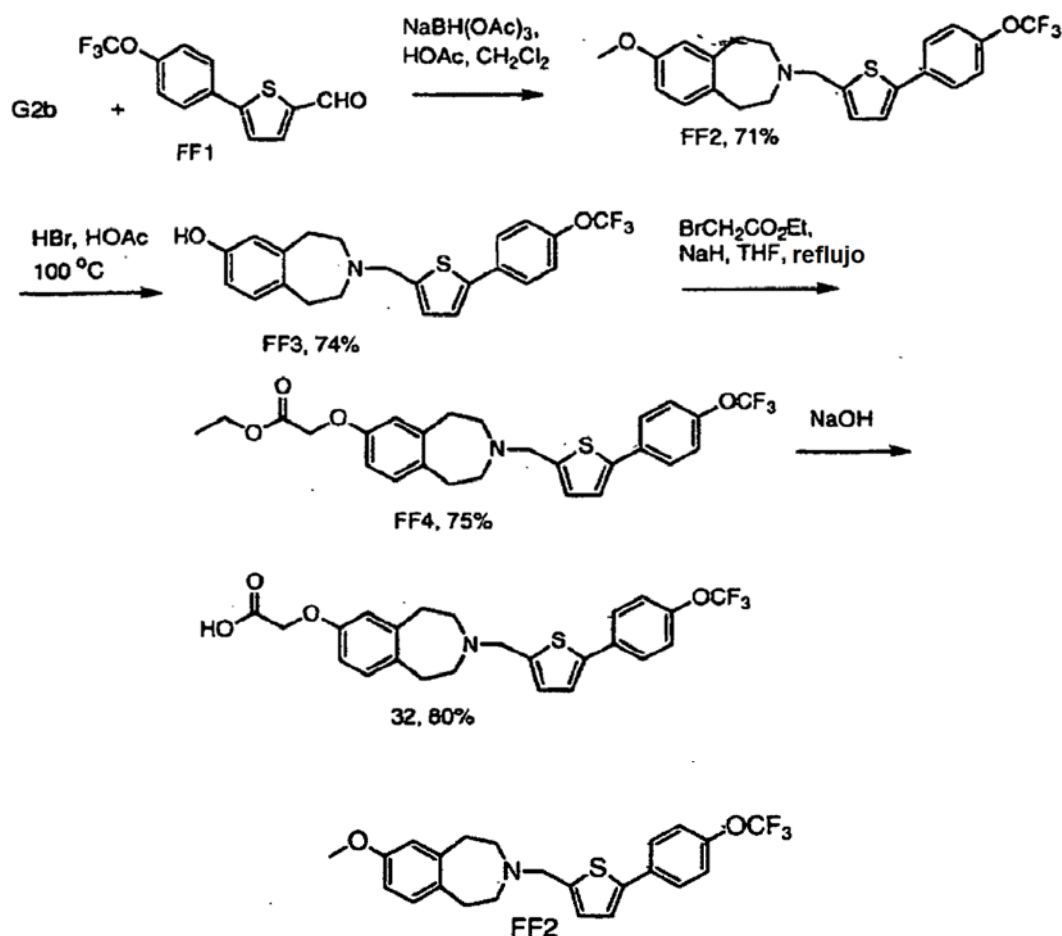


20

Compuesto 32: Ácido {3-[5-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

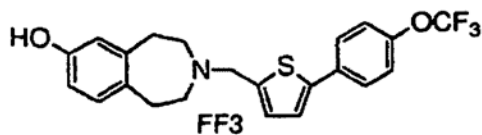
El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema FF.

Esquema FF



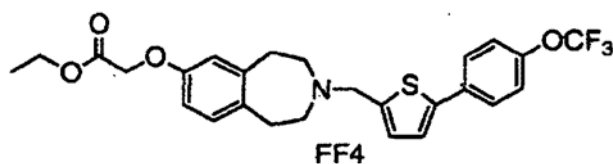
7-Metoxi-3-[5-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

- 5 El comp. FF2 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que para el comp. EE2. El comp. FF2 se obtuvo (0,24 g, 71%) en forma de un sólido: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,16 (m, 2 H), 7,05 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,92 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,56 (m, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 2,83 (m, 4 H), 2,63 (m, 4 H); EM (EN) m/z : 434 ($\text{M}+\text{H}^+$).



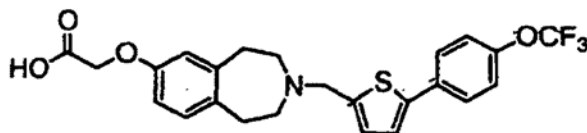
3-[5-(4-Trifluorometoxi-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

10 El comp. FF3 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que para el comp. EE3. El comp. FF3 se obtuvo (0,17 g, 74%) en forma de una espuma de color blanco: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,13 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,87 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,80 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 6,50 (m, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 2,80 (m, 4 H), 2,63 (m, 4 H); EM (EN) m/z : 420 ($\text{M}+\text{H}^+$).

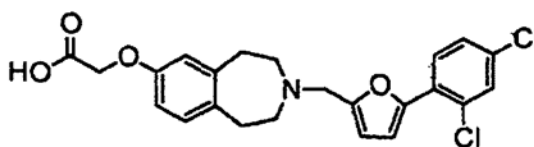


Éster etílico del ácido {3-[5-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

El comp. FF4 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que para el comp. EE4. El comp. FF4 se obtuvo (0,15 g, 75%) en forma de un aceite de color pálido: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,04 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,78 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,61 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 6,54 (dd, $J = 8,2, 2,7$ Hz, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 4,17 (c, $J = 7,1$ Hz), 3,77 (s, 2 H), 2,81 (m, 4 H), 2,62 (m, 4 H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz); EM (EN) m/z : 492 ($\text{M}+\text{H}^+$).

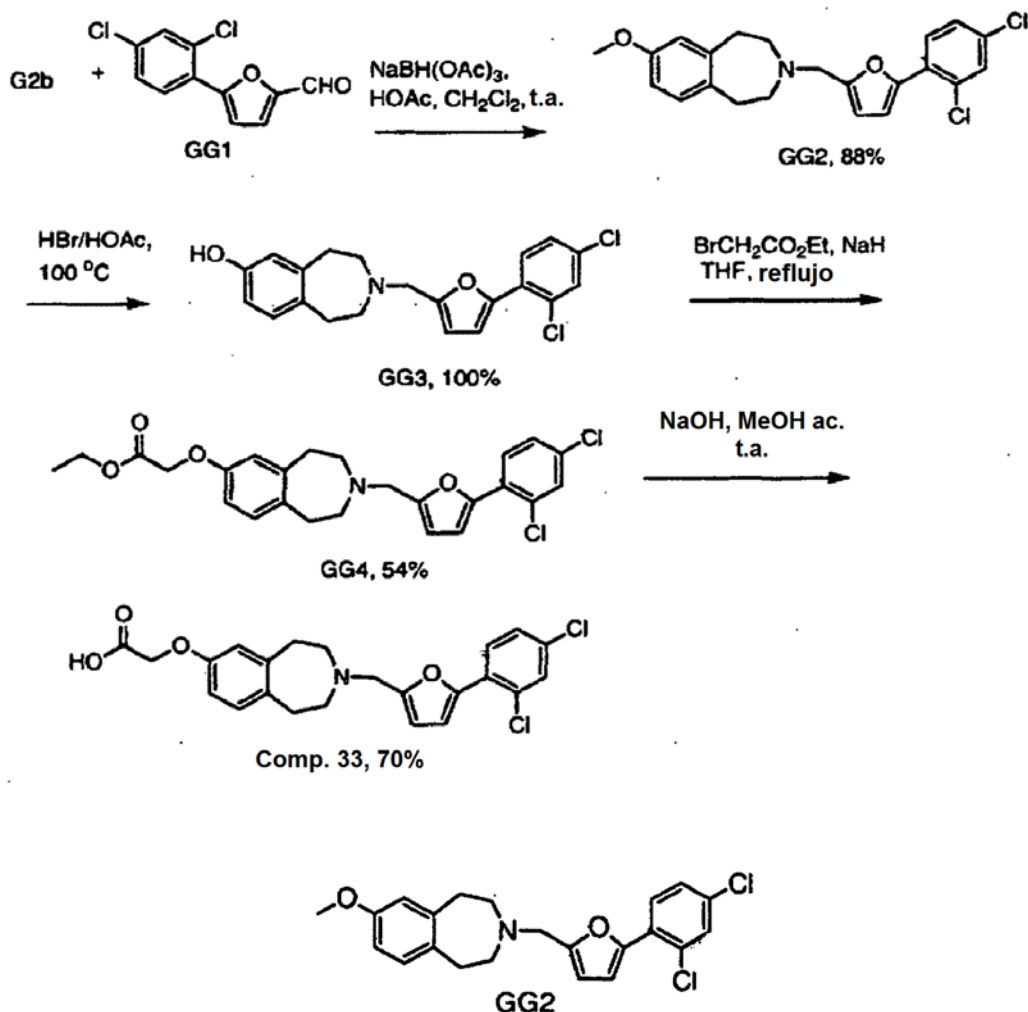
**Comp. 32****10 Ácido {3-[5-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético**

El comp. 32 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que para el comp. 31. El comp. 32 se obtuvo (0,08 g, 80%) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,74 (d, $J = 7,7$ Hz, 2 H), 7,39 (m, 3 H), 6,98 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 6,91 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 6,49 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 3,82 (s, 2 H), 2,77 (m, 4 H), 2,60 (m, 4 H); EM (EN) m/z : 478 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15 Ejemplo GG**Compuesto 33: Ácido {3-[5-(2,4-dicloro-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético**

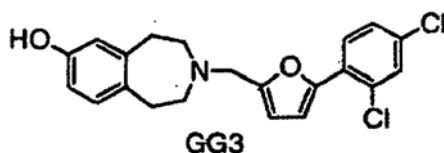
El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema GG.

Esquema GG



3-[5-(2,4-Dicloro-fenil)-furan-2-ilmetil]-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

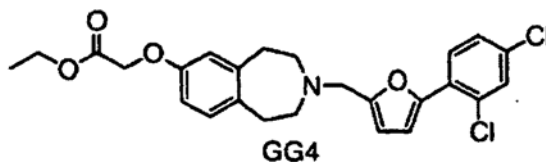
- 5 A una mezcla del comp. G2b (0,17 g, 0,96 mmol), 5-(2,4-diclorofenil)-furan-2-carbaldehído (0,20 g, 0,83 mmol), CH_2Cl_2 (15 ml) y HOAc (0,05 ml, 0,87 mmol) a temperatura ambiente se le añadió $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (0,30 g, 1,37 mmol). Después de la mezcla se agitó durante una noche, se basificó con NaHCO_3 acuoso y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna, dando el comp. GG2 (0,29 g, 88%): $\text{RMN } ^1\text{H}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,35 (d, $J = 2,1$ Hz), 7,19 (m, 1H), 6,97 (d, $J = 3,4$ Hz, 1 H), 6,91 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 6,56 (m, 2H), 6,26 (d, $J = 3,4$ Hz, 1 H), 3,74 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,84 (m, 4H), 2,66 (m, 4H); EM (EN) m/z : 402, 404 ($\text{M}+\text{H}^+$).



3-[5-(2,4-Dicloro-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

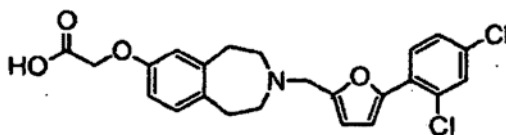
- 15 Una mezcla de GG2 (0,28 g, 0,70 mmol), HBr al 48% (0,80 ml, 7,07 mmol) y $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ (30 mg, 0,09 mmol) en HOAc (0,8 ml) se calentó a 100°C en una atmósfera de N_2 durante 18 h. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con K_2CO_3 acuoso hasta un pH 9. Los precipitados se recogieron, se lavaron con agua y se secaron, dando el comp. GG3 (0,27 g, 100%) en forma de un sólido de color beige: $\text{RMN } ^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,30 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,77 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 7,60 (dd, $J = 8,1, 2,2$ Hz, 1

H), 7,20 (d, $J = 3,5$ Hz, 1 H), 6,97 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,88 (d, $J = 3,1$ Hz, 1 H), 6,60 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 6,56 (dd, $J = 8,1, 2,3$ Hz, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 3,10 (m, 4 H), 2,94 (m, 4 H); EM (EN) m/z : 388, 390 ($M+H^+$).



Éster etílico del ácido {3-[5-(2,4-dicloro-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

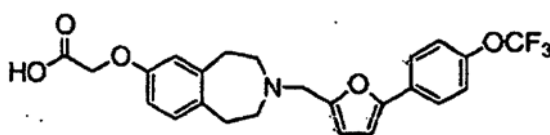
El comp. GG4 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que para el comp. X4. El comp. GG4 se obtuvo (65 mg, 54%) en forma de un aceite de color pálido: RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,36 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 6,97 (d, $J = 3,4$ Hz, 1 H), 6,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,65 (d, $J = 5,01$ Hz), 6,57 (dd, $J = 8,2, 2,70$ Hz, 1 H), 6,29 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 4,50 (s, 2H), 4,19 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,77 (s, 2 H), 2,85 (m, 4 H), 2,68 (m, 4 H); EM (EN) m/z : 474, 476 ($M+H^+$).



Ácido {3-[5-(2,4-Dicloro-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

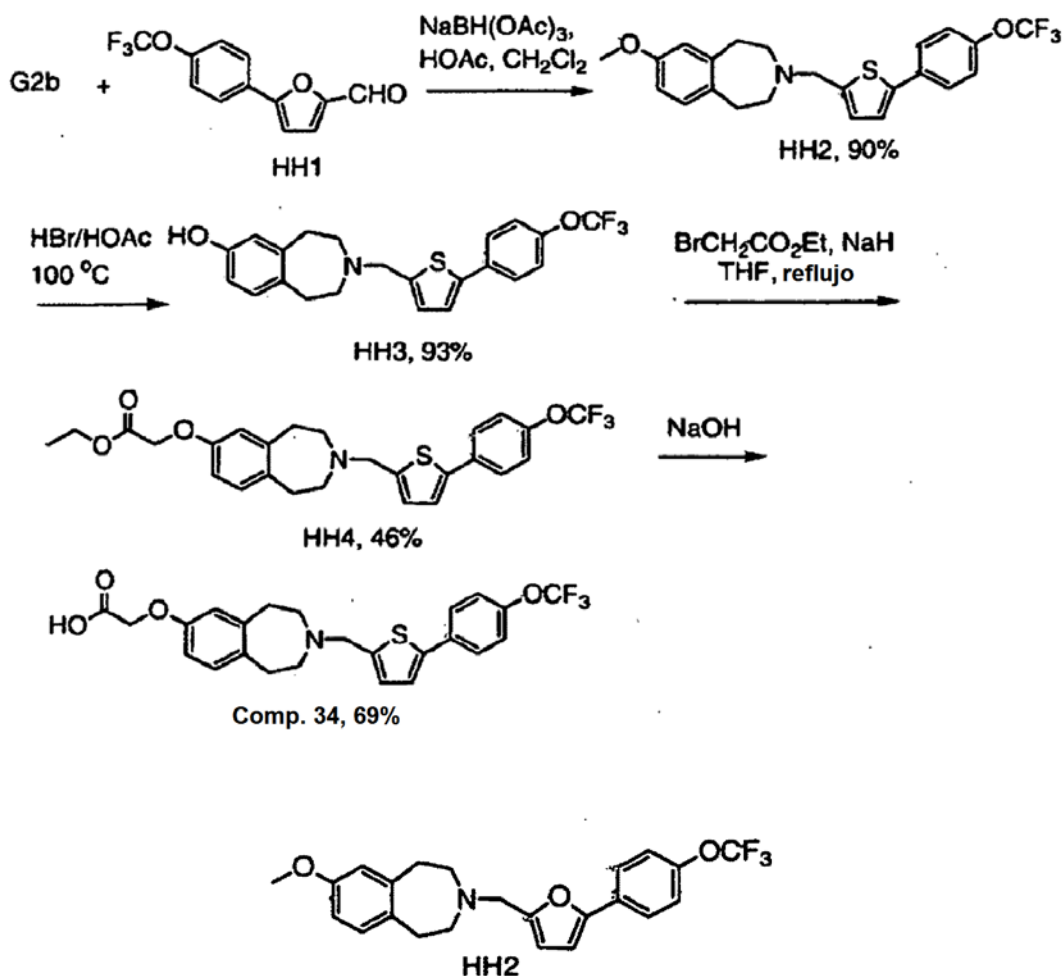
Una mezcla del comp. GG4 (50 mg, 0,10 mmol) en metanol (2 ml) se trató con NaOH acuoso 1 N (0,30 ml, 0,30 mmol). Después de agitar durante 1 h, la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en H_2O y se acidificó con HCl 1 N. Se recogió un sólido de color pardo y se secó, dando el comp. 33 (32 mg, 70%): RMN 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,83 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 7,72 (m, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 7,13 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 7,03 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 6,72 (s, 1H), 6,63 (d, $J = 6,1$ Hz), 4,60 (s, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 3,32 (s, 2H), 2,80 (m, 8 H); EM (EN) m/z : 446, 448 ($M+H^+$).

Ejemplo HH



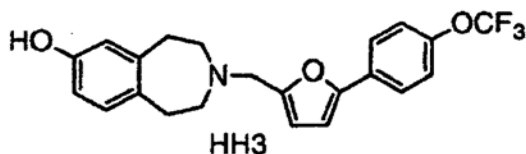
El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema HH.

Esquema HH



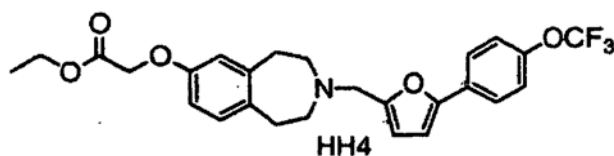
7-Metoxi-3-[5-(4-trifluorometoxi-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

- 5 El comp. HH2 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que para el comp. GG2. El comp. HH2 se obtuvo (0,30 g, 90%) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,13 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 6,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,56 (m, 2 H), 6,49 (d, $J = 3,39$ Hz, 1 H), 3,72 (s, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 2,83 (m, 4 H), 2,66 (m, 4 H); EM (EN) m/z : 418 ($\text{M}+\text{H}^+$).



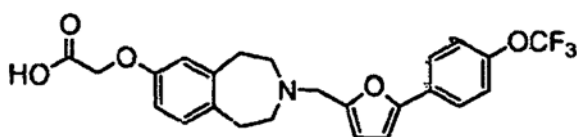
3-[5-(4-Trifluorometoxi-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

- 10 Una mezcla del comp. HH2 (0,28 g, 0,70 mmol), HBr al 48% (0,80 ml, 7,07 mmol), $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ (30 mg, 0,09 mmol) y HOAc (0,8 ml) se calentó a 100°C en una atmósfera de N_2 durante 18 h. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con K_2CO_3 acuoso hasta un pH 10 y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró, proporcionando el comp. HH3 (0,26 g, 93%) en forma de un sólido de color pardo: RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,04 (s, 1 H), 7,76 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,39 (d, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 6,93 (s, 1 H), 6,85 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 6,41 (m, 2 H), 3,71 (s, 2 H), 2,78 (m, 4 H), 2,53 (m, 4 H); EM (EN) m/z : 404 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Éster etílico del ácido {3-[5-(4-trifluorometoxi-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

El comp. HH4 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que para el comp. X4. El comp. HH4 se obtuvo (55 mg, 46%) en forma de un aceite de color pardo claro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,91 (dd, J = 8,3, 3,3 Hz, 1 H), 6,62 (m, 1 H), 6,54 (m, 1 H), 6,49 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 6,21 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 4,50 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 4,11 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 2,83 (m, 4 H), 2,68 (m, 4 H); EM (EN) m/z: 490 (M+H⁺).

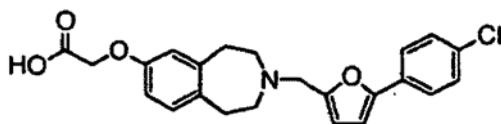


Comp. 34

Ácido {3-[5-(4-trifluorometoxi-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

El comp. 34 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que para el comp. 33. El comp. 34 se obtuvo (27 mg, 69%) en forma de un sólido de color pardo claro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,78 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 7,41 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 7,00 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 6,89 (s, 1H), 6,59 (m, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 3,33 (m, 4 H), 2,68 (m, 4 H); EM (EN) m/z: 462 (M+H⁺).

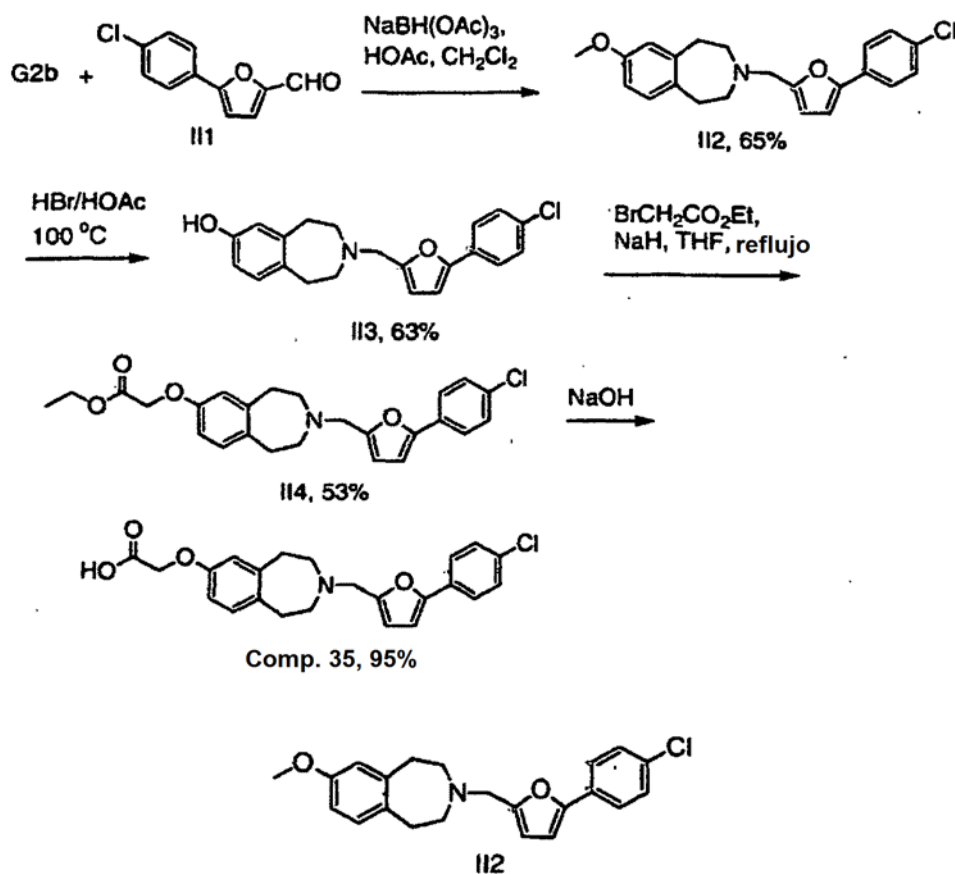
Ejemplo II



Compuesto 35: Ácido {3-[5-(4-cloro-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

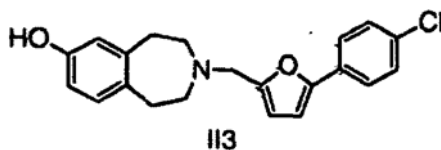
El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema II.

Esquema II



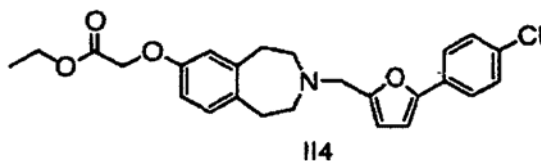
7-Metoxi-3-[5-(4-clorofenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

- 5 El comp. II2 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que para el comp. X2. El comp. II2 se obtuvo (0,26 g, 65%) en forma de un aceite de color pardo: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (d, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 7,35 (d, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 7,02 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 6,67 (m, 1 H), 6,58 (m, 1 H), 6,29 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 3,81 (s, 2 H); 3,78 (s, 3 H), 2,93 (m, 4 H), 2,75 (m, 4 H); EM (EN) m/z : 366, 368 ($\text{M}+\text{H}^+$).



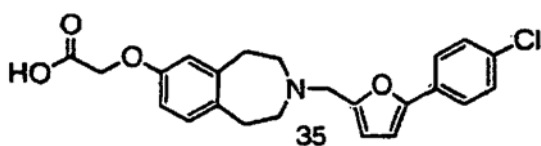
3-[5-(4-Clorofenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

- 10 Una mezcla de II2 (0,25 g, 0,68 mmol), HBr al 48% (0,80 ml, 7,07 mmol) y $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ (26 mg, 0,08 mmol) en HOAc (0,8 ml) se calentó a 80°C en una atmósfera de N_2 durante una noche. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con K_2CO_3 acuoso y se recogió un sólido de color pardo y se secó (0,11 g, 46%). Después, la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . La solución de CH_2Cl_2 se concentró y se purificó por cromatografía en columna, dando un sólido de color pardo (0,04 g) en forma del segundo lote del producto. En total, comp. II3 se obtuvo (0,15 g) con un rendimiento del 63%: RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,34 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 6,90 (d, $J = 6,1$ Hz, 1 H), 6,57 (m, 3 H), 6,31 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 3,78 (s, 2 H), 2,87 (m, 4 H), 2,73 (m, 4 H); EM (EN) m/z : 354, 356 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Éster etílico del ácido {3-[5-(4-clorofenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

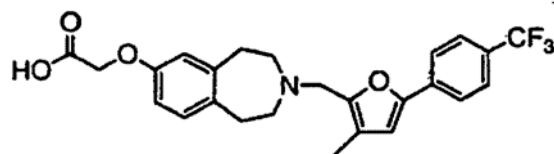
El comp. II4 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que para el comp. X4. El comp. II4 se obtuvo (96 mg, 53%) en forma de un aceite de color pálido: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,61 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,50 (dd, $J = 8,0, 2,5$ Hz, 1 H), 6,49 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 4,20 (c, $J = 7,1$ Hz), 3,70 (s, 2 H), 2,82 (m, 4 H), 2,64 (m, 4 H); EM (EN) m/z : 440, 442 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Ácido {3-[5-(4-cloro-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

El comp. 35 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que para el comp. 33. El comp. 35 se obtuvo (70 mg, 95%) en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,51 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,06 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,02 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,66 (m, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 4,21 (s, 2 H), 3,00 (m, 8 H); EM (EN) m/z : 412, 414 ($\text{M}+\text{H}^+$).

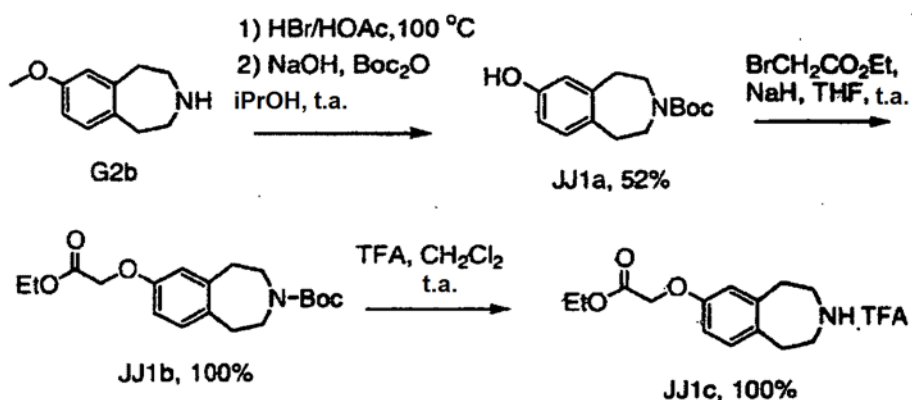
Ejemplo JJ

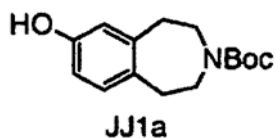


Compuesto 36: Ácido {3-[3-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

El compuesto del título se fabricó de acuerdo con los Esquemas JJ1 y JJ2.

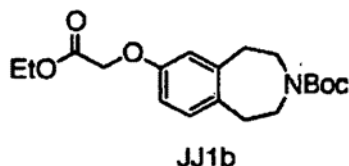
Esquema JJ1





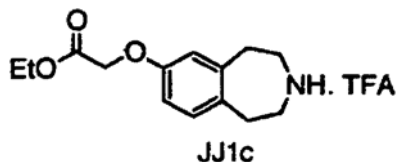
Éster terc-butilico del ácido 7-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-carboxílico

Una mezcla de G2b (0,26 g, 1,47 mmol), HBr al 48% (1,7 ml, 15 mmol) y $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ (50 mg, 0,16 mmol) en HOAc (1,7 ml) se calentó a 100 °C en una atmósfera de N_2 durante una noche. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con NaOH sólido a pH 9-10. A la mezcla resultante se le añadieron H_2O (5 ml), isopropanol (5 ml), seguido de dicarbonato de di-*t*-butilo (0,6 g, 2,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna, dando el Comp. JJ1a en forma de un sólido de color blanco (0,20 g, 52%): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,90 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 6,54 (m, 2 H), 4,52 (s a, 1 H), 3,46 (m, 4 H), 2,75 (m, 4 H); EM (EN) m/z : 286 (M+Na).



Éster terc-butilico del ácido 7-etoxicarbonilmetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-carboxílico

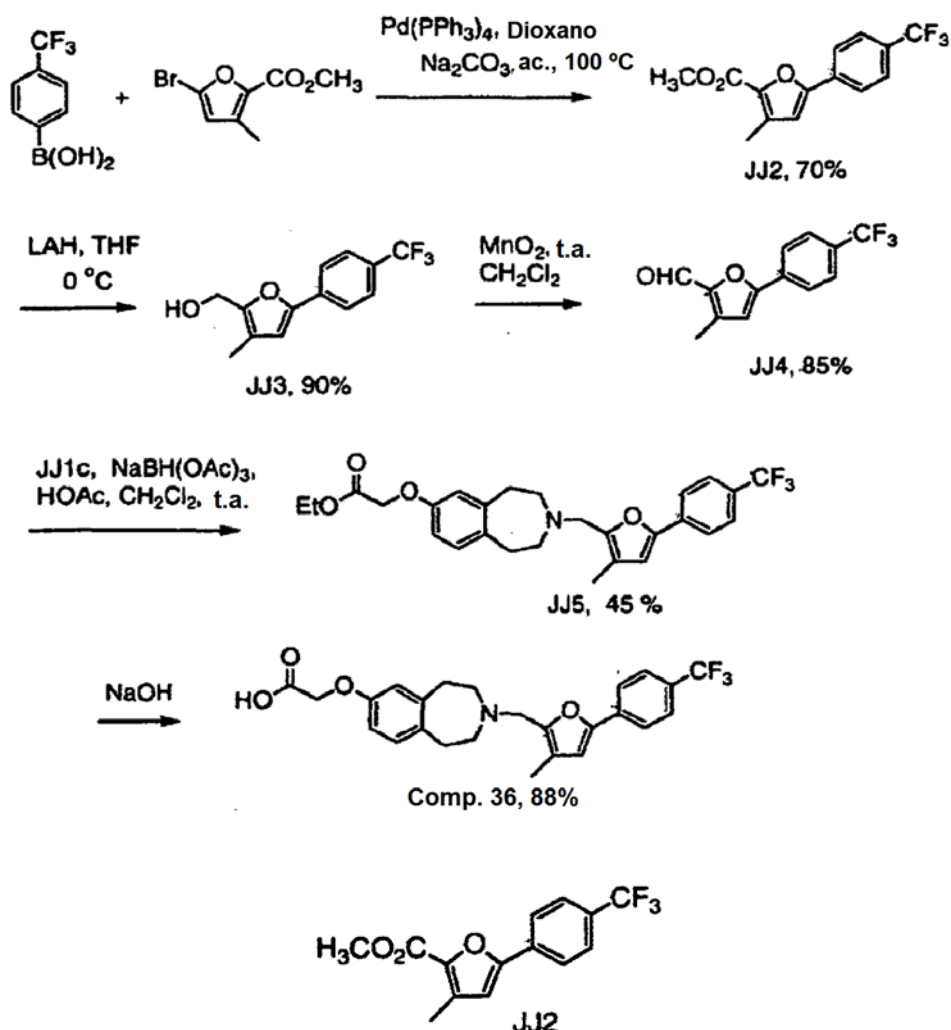
El comp. JJ1b se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que para el comp. EE4. El comp. JJ1b se obtuvo (0,26 g, 100%) en forma de un aceite de color pálido: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,95 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 6,65 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 6,56 (m, 1 H), 6,50 (dd, $J = 8,0, 2,5$ Hz, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 4,19 (c, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,47 (m, 4 H), 2,76 (m, 4 H), 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); EM (EN) m/z : 372 (M+Na).



Trifluoroacetato de éster etílico del ácido [3-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi]-acético

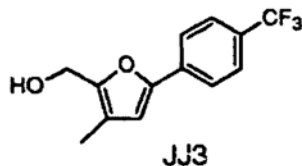
Una mezcla del comp. JJ1b (0,26 g, 0,76 mmol) y TFA (1,0 ml, 1,3 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se lavó con Et_2O y se concentró, dando el comp. JJ1c (0,17 g, rendimiento en bruto del 100%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,99 (m, 1 H), 6,62 (m, 2 H), 6,56 (m, 1H), 5,56 (s a, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,19 (m, 2H), 3,18 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 1,19 (m, 3H); EM (EN) m/z : 250 (M+H $^+$).

Esquema JJ2



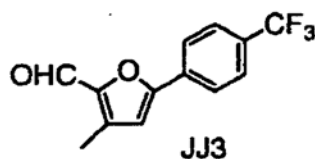
Éster metílico del ácido 3-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-carboxílico

- 5 El comp. JJ2 se preparó usando un procedimiento similar al del comp. G1a. El comp. JJ2 se obtuvo (1,17 g, 70%) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 6,65 (s, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H); EM (EN) m/z: 285 ($\text{M}+\text{H}^+$).



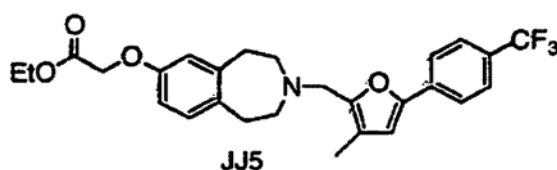
[3-Metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-il]-metanol

- 10 A una solución del comp. JJ2 (1,17 g, 4,11 mmol) en THF (25 ml) a 0°C en una atmósfera de N_2 se le añadió LiAlH_4 (1,0 M, 2,7 ml). Después de agitar durante 1 h, la mezcla se inactivó con una solución acuosa de NH_4Cl y después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró, proporcionando el comp. JJ3 (0,95 g, 91%) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,53 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 6,54 (s, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 2,04 (s, 3 H); EM (EN) m/z: 239 ($\text{M}-\text{OH}^-$).



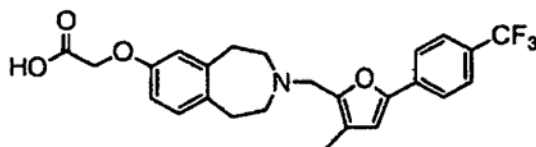
3-Metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-carbaldehído

Una mezcla del comp. JJ3 (0,13 g, 0,51 mmol) y MnO₂ (0,87 g, 10,0 mmol) en CH₂Cl₂ (16 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se retiró el MnO₂ filtrando la mezcla a través de Celite. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna, dando el comp. JJ4 (0,11 g, 85%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,76 (s, 1 H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 6,72 (s, 1 H), 2,38 (s, 3 H).



Éster etílico del ácido {3-[3-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

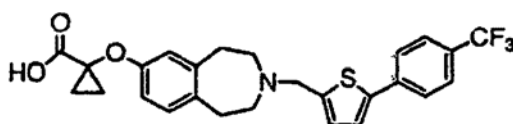
El comp. JJ5 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que para el comp. X2. El comp. JJ5 se obtuvo (40 mg, 45%) en forma de un aceite de color pardo: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz), 6,71 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,63 (dd, J = 8,2, 2,7 Hz, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 4,27 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,80 (s a, 2 H), 2,94 (m, 4 H), 2,75 (m, 4 H), 2,09 (3 H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 488 (M+H⁺).



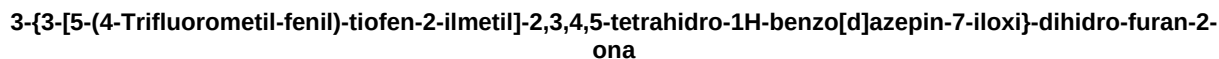
Ácido {3-[3-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

El comp. 36 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que para el comp. 31. El comp. 36 se obtuvo (25 mg, 68%) en forma de un sólido de color pardo claro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,00 (m, 1 H), 6,69 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 2,82 (m, 4 H), 2,64 (m, 4 H), 2,05 (s, 3 H); EM (EN) m/z: 460 (M+H⁺).

Ejemplo KK

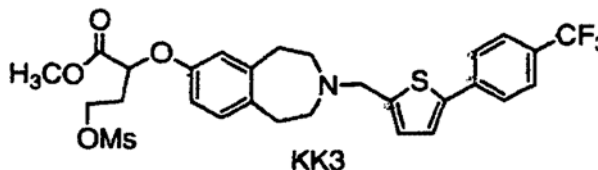


El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema KK.

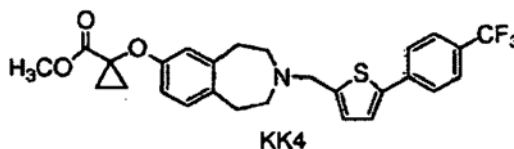
COC(=O)[C@H](O)COc1ccc2c(c1)CN(C2)c3ccsc3c4ccc(cc4)C(F)(F)F

Éster metílico del ácido 4-hidroxi-2-{3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-butírico

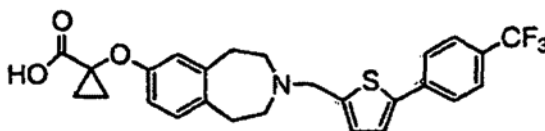
A una solución del comp. KK1 (0,35 g, 0,72 mmol) en MeOH (7,2 ml) a temperatura ambiente se le añadió NaOMe (0,5 M en MeOH, 1,44 ml, 7,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se inactivó con NH₄Cl acuoso. La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna, dando el comp. KK2 (0,25 g, 66%) en forma de un aceite: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,16 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,83 (m, 1 H), 6,61 (s, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,52 (dd, J = 8,2, 2,7 Hz, 1 H), 4,77 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 3,79 (m, 4 H), 3,69 (s, 3 H), 2,82 (m, 4 H), 2,63 (m, 4 H), 2,11 (m, 1 H), 1,63 (m, 1 H); EM (EN) m/z: 520 (M+H⁺).

**Éster metílico del ácido 4-metanosulfoniloxi-2-{3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-butírico**

A una solución del comp. KK2 (0,23 g, 0,44 mmol), cloruro de metanosulfonilo (38 µl, 0,49 mmol) en CH₂Cl₂ (13 ml) a temperatura ambiente se le añadió Et₃N (68 µl, 0,49 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Se repartió entre H₂O y CH₂Cl₂ y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna, dando el comp. KK3 (0,18 g, 69%) en forma de un aceite de color pálido: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,17 (m, 2 H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,83 (m, 1 H), 6,61 (s, J = 2,6 Hz, H), 6,52 (dd, J = 8,2, 2,7 Hz, 1 H), 4,77 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 3,79 (m, 4 H), 3,69 (s, 3 H), 2,82 (m, 4 H), 2,63 (m, 4 H), 2,11 (m, 1 H), 1,63 (m, 1 H); EM (EN) m/z: 520 (M+H⁺).

**Éster metílico del ácido 1-{3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-ciclopropanocarboxílico**

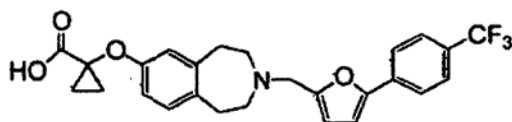
A una solución del comp. KK3 (0,18 g, 0,30 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂ se le añadió gota a gota t-BuOK (1 M en THF, 0,30 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, se acidificó con HCl 1 N hasta un pH 4 y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna, dando el comp. KK4 (62 mg, 55%) en forma de un aceite de color pálido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,27 (m, 2 H), 6,99 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,65 (m, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 2,91 (m, 4 H), 2,73 (m, 4 H), 1,61 (m, 2 H), 1,32 (m, 2 H); EM (EN) m/z: 502 (M+H⁺).

**Ácido 1-{3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-ciclopropanocarboxílico**

Una mezcla del comp. KK4 (38 mg, 0,76 mmol) y NaOH 1 N (4,6 ml) en MeOH (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró, el residuo se trató con ácido tartárico a pH 3 y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna, dando el comp. 37 (12 mg, 33%) en forma de un sólido de color beige. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,68 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,48 (m, 1 H), 6,96 (m, 2 H), 6,56 (m, 2 H), 3,78 (s a, 2 H), 2,75 (m, 4 H), 2,56

(m, 4 H), 1,41 (m, 2 H), 1,12 (m, 2 H); EM (EN) m/z: 488 (M+H⁺).

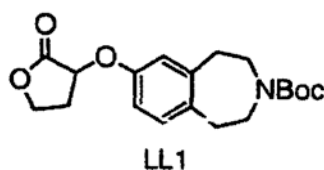
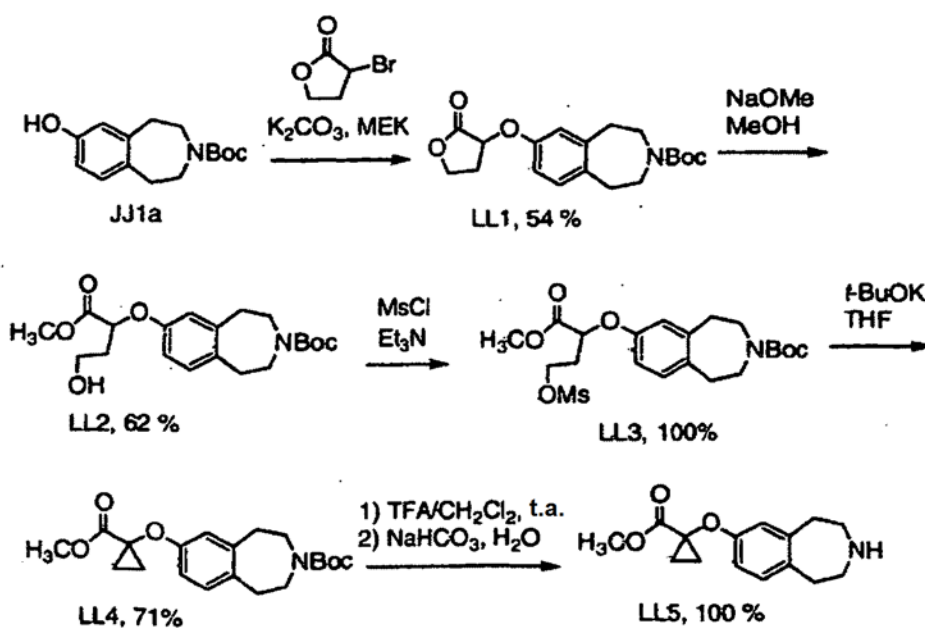
Ejemplo LL



Compuesto 38: Ácido 1-{3-(5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-ciclopropanocarboxílico

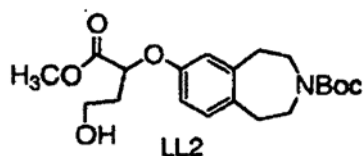
El compuesto del título se fabricó de acuerdo con los Esquemas LL1 y LL2.

Esquema LL1



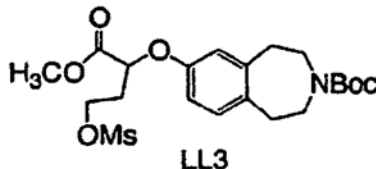
10 Éster terc-butílico del ácido 7-(2-oxo-tetrahidro-furan-3-iloxi)-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-carboxílico

El comp. LL1 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que para el comp. KK1. El comp. LL1 se obtuvo (0,65 g, 54%) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,82 (m, 2 H), 4,93 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 4,53 (m, 1 H), 4,36 (m, 1 H), 3,55 (m, 4 H), 2,87 (m, 4 H), 2,73 (m, 1 H), 2,49 (m, 1 H), 1,50 (s, 9 H); EM (EN) m/z: 370 (M+Na).



Éster terc-butílico del ácido 7-(3-hidroxi-1-metoxycarbonil-propoxi)-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-carboxílico

El comp. LL2 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que para el comp. KK2. El comp. LL2 se obtuvo (0,74 g, 62%): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,01 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,71 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,63 (dd, $J = 8,3, 2,5$ Hz, 1 H), 4,87 (t, $J = 6,1$ Hz, 1 H), 3,89 (t, $J = 6,1$ Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,54 (m, 4 H), 2,85 (m, 4 H), 2,21 (c, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 1,50 (s, 9 H); EM (EN) m/z : 402 ($\text{M}+\text{Na}$).

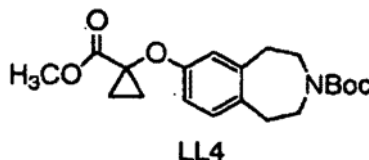


5

Éster terc-butílico del ácido 7-(3-metanosulfonyloxi-1-metoxycarbonil-propoxi)-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-carboxílico

El comp. LL3 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que para el comp. KK3. El comp. LL3 se obtuvo (0,86 g, 100%) en forma de un aceite incoloro: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,03 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,71 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 6,63 (dd, $J = 8,3, 2,7$ Hz, 1 H), 4,81 (m, 1 H), 4,47 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,53 (m, 4 H), 2,99 (s, 3 H), 2,85 (m, 4 H), 2,39 (m, 2 H), 1,50 (s, 9 H); EM (EN) m/z : 480 ($\text{M}+\text{Na}$).

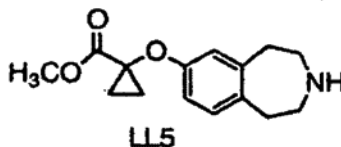
10



Éster terc-butílico del ácido 7-(1-metoxycarbonil-ciclopropoxi)-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-carboxílico

El comp. LL4 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que para el comp. KK4. El comp. LL4 se obtuvo (0,49 g, 71%) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,80 (m, 2 H), 4,93 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 4,53 (m, 1 H), 4,36 (c, $J = 7,7$ Hz, 2 H), 3,54 (m, 4 H), 2,86 (m, 4 H), 2,71 (m, 1 H), 2,46 (m, 1 H), 1,50 (s, 9 H); EM (EN) m/z : 384 ($\text{M}+\text{Na}$).

15



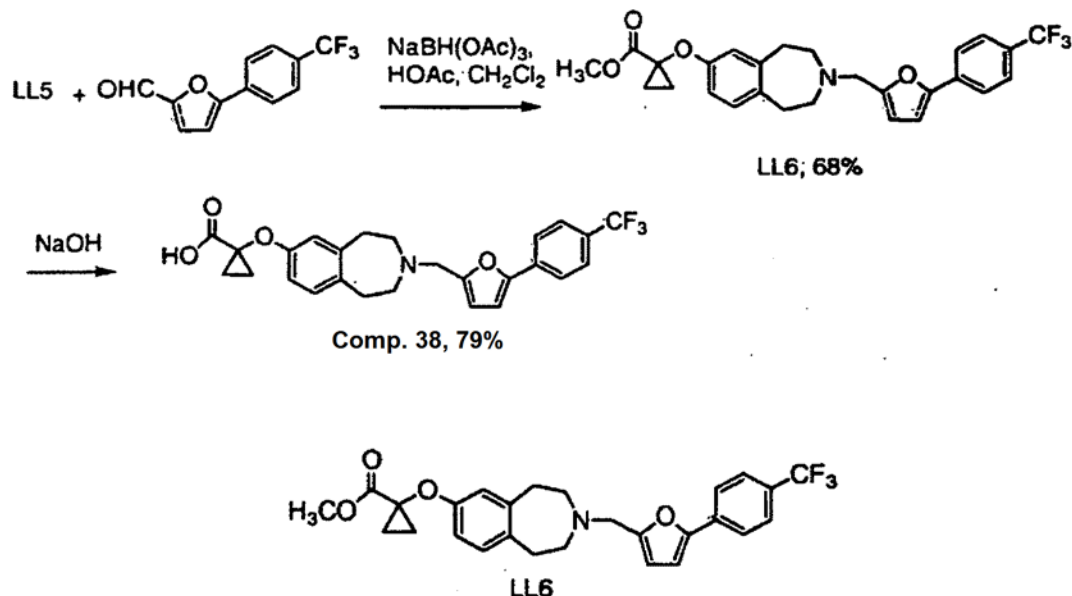
Éster metílico del ácido 1-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-ciclopropan-carboxílico

20

Una mezcla del comp. LL4 (0,50 g, 1,38 mmol) y TFA (0,5 ml) en CH_2Cl_2 (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de que la mezcla se concentrara, el residuo se trató con NaHCO_3 acuoso y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró a sequedad, dando en comp. LL5 (0,36 g, 100%) en forma de un sólido de color pálido: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,80 (m, 2 H), 4,93 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 4,53 (m, 1 H), 4,36 (c, $J = 7,7$ Hz, 2 H), 3,54 (m, 4 H), 2,86 (m, 4 H), 2,71 (m, 1 H), 2,46 (m, 1 H); EM (EN) m/z : 262 ($\text{M}+\text{H}^+$).

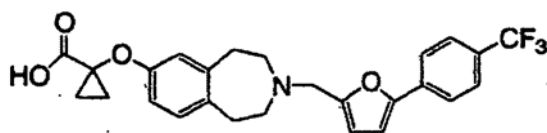
25

Esquema LL2



Éster metílico del ácido 1-{3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-ciclopropanocarboxílico

El comp. LL6 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que para el comp. X2. El comp. MM1 se obtuvo (25 mg, 68%) en forma de un sólido de color pardo claro: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,62 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 6,98 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 6,71 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 6,64 (m, 2 H), 6,33 (d, $J = 3,3$ Hz, 2 H), 3,83 (s, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 2,92 (m, 4 H), 2,75 (m, 4 H), 1,60 (m, 2 H), 1,31 (m, 2 H); EM (EN) m/z : 486 ($\text{M}+\text{H}^+$).

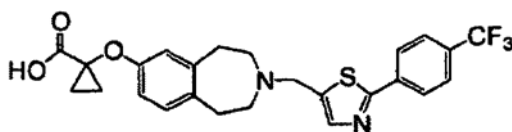


Comp. 38

Ácido 1-{3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-ciclopropanocarboxílico

Una mezcla del comp. MM1 (20 mg, 0,04 mmol) y NaOH 3 N (0,15 ml) en MeOH (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la mezcla se concentró, el residuo se disolvió en H_2O y se lavó con EtOAc. La fase acuosa se acidificó con ácido tartárico diluido hasta un pH 3 y se recogió un sólido de color pardo para dar el comp. 38 (15 mg, 79%): RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,87 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,11 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 7,00 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,65 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,59 (dd, $J = 8,2, 2,5$ Hz, 1 H), 6,49 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 3,79 (s, 2 H), 2,82 (m, 4 H), 2,63 (m, 4 H), 1,47 (m, 2 H), 1,19 (m, 2 H); EM (EN) m/z : 472 ($\text{M}+\text{H}^+$).

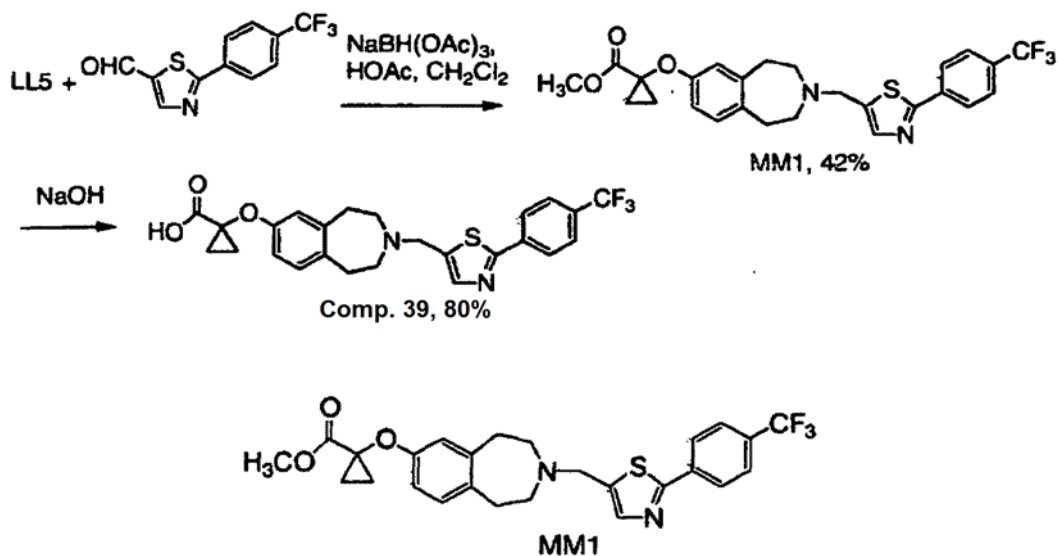
Ejemplo NN



Compuesto 39: Ácido 1-{3-[2-(4-trifluorometil-fenil)-triazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-ciclopropanocarboxílico

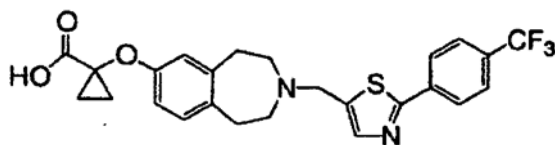
El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema NN.

Esquema MM



Éster metílico del ácido 1-{3-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-ciclopropanocarboxílico

El comp. MM1 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que para el comp. X2. El comp. MM1 se obtuvo (0,10 g, 53%) en forma de un sólido de color pardo claro: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,06 (d, $J = 7,7$ Hz, 2 H), 7,71 (m, 3 H), 8,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,67 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,89 (m, 4H), 2,71 (m, 4H), 1,63 (m, 2H), 1,32 (m, 2H); EM (EN) m/z : 502 ($\text{M}+\text{H}^+$).

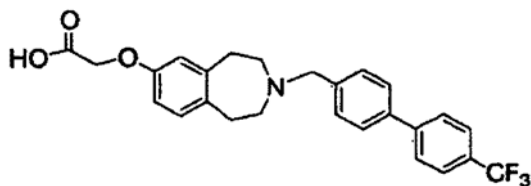


Comp. 39

Ácido 1-{3-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]-azepin-7-iloxi}-ciclopropanocarboxílico

Una mezcla del comp. MM1 (86 mg, 0,17 mmol), NaOH (3 N, 0,50 ml), MeOH (0,5 ml) y THF (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró, el residuo se disolvió en H_2O y se lavó con Et_2O . La fase acuosa se trató con ácido tartárico a pH 3 y se recogió por filtración un sólido de color pálido para dar el comp. 39 (66 mg, 80%): RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,74 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 6,92 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 6,75 (m, 2 H), 4,21 (s, 2 H), 2,91 (m, 4 H), 2,84 (m, 4 H), 1,59 (m, 2 H), 1,25 (m, 2 H); EM (EN) m/z : 489 ($\text{M}+\text{H}^+$).

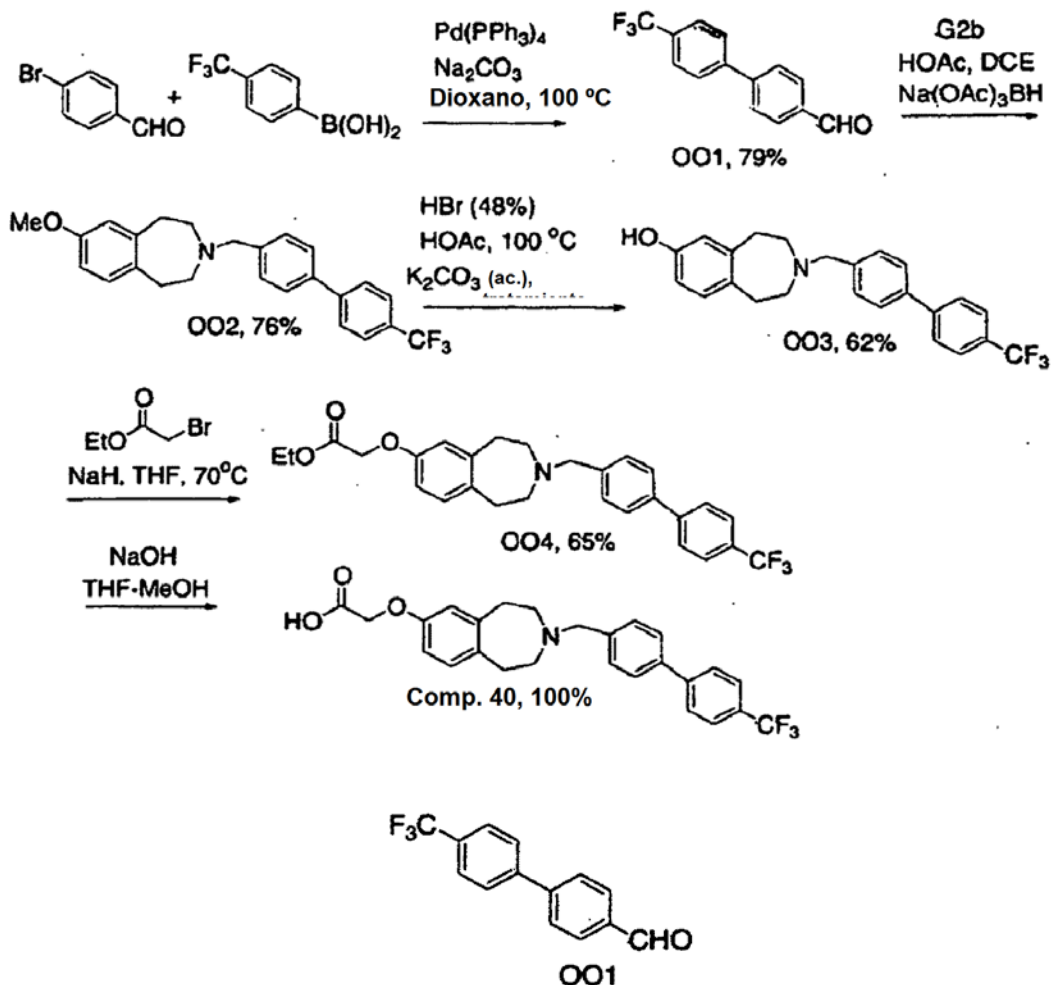
Ejemplo OO



Compuesto 40: Ácido [3-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi]-acético

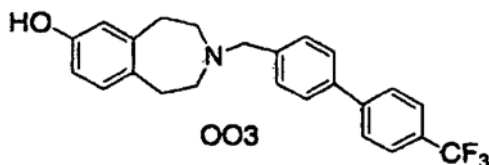
El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema OO.

Esquema OO



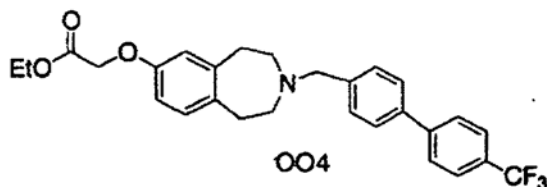
4'-Trifluorometil-bifenil-4-carbaldehído

- 5 El comp. OO1 (688 mg, 79%) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del comp. G1a: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 10,09 (s, 1 H), 7,99 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,76 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,74 (s, 4 H).



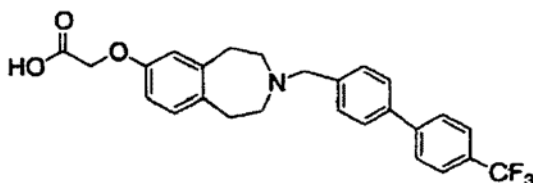
3-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

- 10 El comp. OO3 (62%) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del comp. G2d: RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 9,03 (s, 1 H), 7,89 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,80 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,70 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,46 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 6,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,50 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 6,44-6,47 (dd, $J = 2,4, 8,0$ Hz, 1 H), 3,64 (s, 2 H), 2,74 (s a, 4 H), 2,56 (s a, 4 H); EM (EN) m/z : 398,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

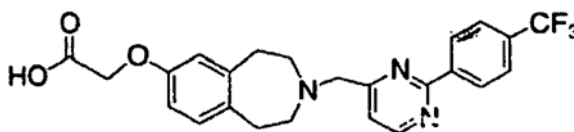


Éster etílico de ácido [3-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi]-acético

El comp. OO4 (138 mg, 65%) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del comp. G1b: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (s, 4 H), 7,56 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,46 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,60-6,64 (dd, $J = 2,6, 8,1$ Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,23-4,30 (c, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,69 (s, 2 H), 2,89 (s, a, 4 H), 2,65 (s, a, 4 H), 1,27-1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); EM (EN) m/z : 484,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

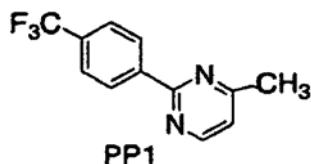
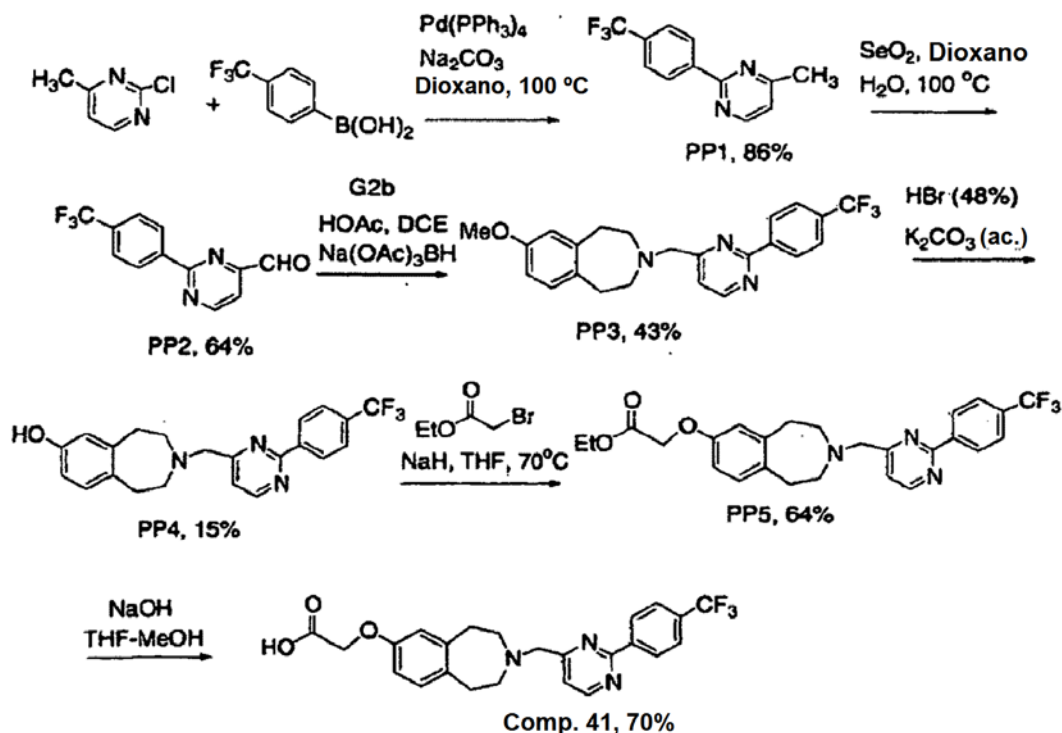
**Comp. 40****Ácido [3-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi]-acético**

El comp. 40 (125 mg, 100%) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del comp. 7: RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,81-7,85 (m, 4 H), 7,66 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H), 7,07 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,76 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,67-6,70 (dd, $J = 2,4, 8,2$ Hz, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 4,25 (s, 2 H), 3,32 (s, a, 4 H), 3,05 (s, a, 4 H); EM (EN) m/z : 456,0 ($\text{M}+\text{H}^+$), 454,0 ($\text{M}-\text{H}^+$).

Ejemplo PP**Compuesto 41: Ácido {3-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético**

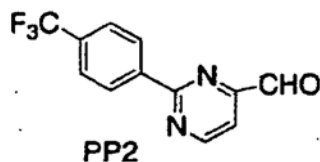
El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema PP.

Esquema PP



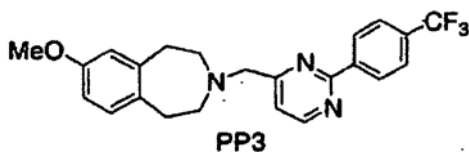
4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina

- 5 El comp. PP1 (1,507 g, 86%) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del comp. G1a: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,69 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 8,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,13 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 2,62 (s, 3 H); EM (EN) m/z : 239,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



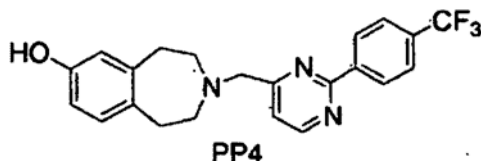
2-(4-Trifluorometil-fenil)-pirimidina-4-carbaldehído

- 10 Una mezcla del comp. PP1 (428 mg, 1,798 mmol), SeO_2 (998 mg, 8,991 mmol), dioxano (5 ml) y agua (0,16 ml) se agitó a 100°C durante 16 h. Después de la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró para retirar los sólidos y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc/Hexano, dando el comp. PP2 (291 mg, 64%) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 10,15 (s, 1 H), 9,11 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 8,68 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,75-7,81 (m, 3 H).



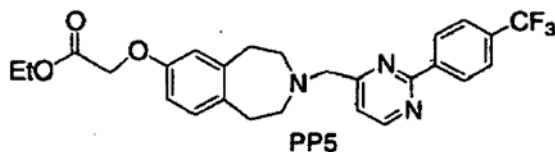
7-Metoxi-3-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

El comp. PP3 (179 mg, 43%) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del comp. G2c: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,80 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 8,56 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,57 (s, a, 1 H), 7,02 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,64-6,68 (m, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 2,93 (s, a, 4 H), 2,75 (s, a, 4H); EM (EN) m/z : 414,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



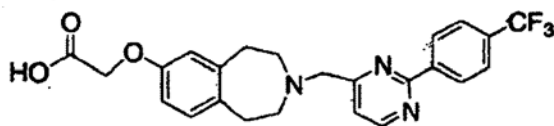
3-[2-(4-Trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

El comp. PP4 (26 mg, 20%) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del comp. G2d: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,82 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 8,56 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,62 (s, a, 1 H), 6,95 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,58-6,61 (m, 2 H), 3,93 (s, a, 2 H), 2,94 (s, a, 4 H), 2,81 (s, a, 4 H); EM (EN) m/z : 400,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Éster etílico del ácido {3-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

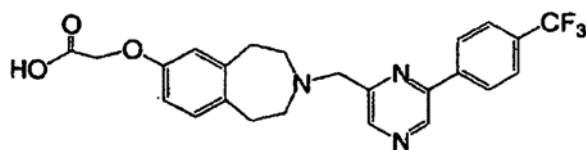
El comp. PP5 (16 mg, 64%) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del comp. G1b: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,85 (s, a, 1 H), 8,54 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,61 (s, a, 1 H), 7,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,72 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,64-6,67 (m, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 4,23-4,30 (c, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,92 (s, a, 2 H), 2,80-2,93 (a, 8 H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); EM (EN) m/z : 486,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Ácido {3-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

El comp. 41 (10 mg, 70%) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del comp. 7: RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,94 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 8,58 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,65 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 7,01 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,70 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,60-6,62 (dd, $J = 2,6, 8,2$ Hz, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 2,86 (s, a, 4 H), 2,67 (s, a, 4 H); EM (EN) m/z : 458,1 ($\text{M}+\text{H}^+$), 456,0 ($\text{M}-\text{H}^+$).

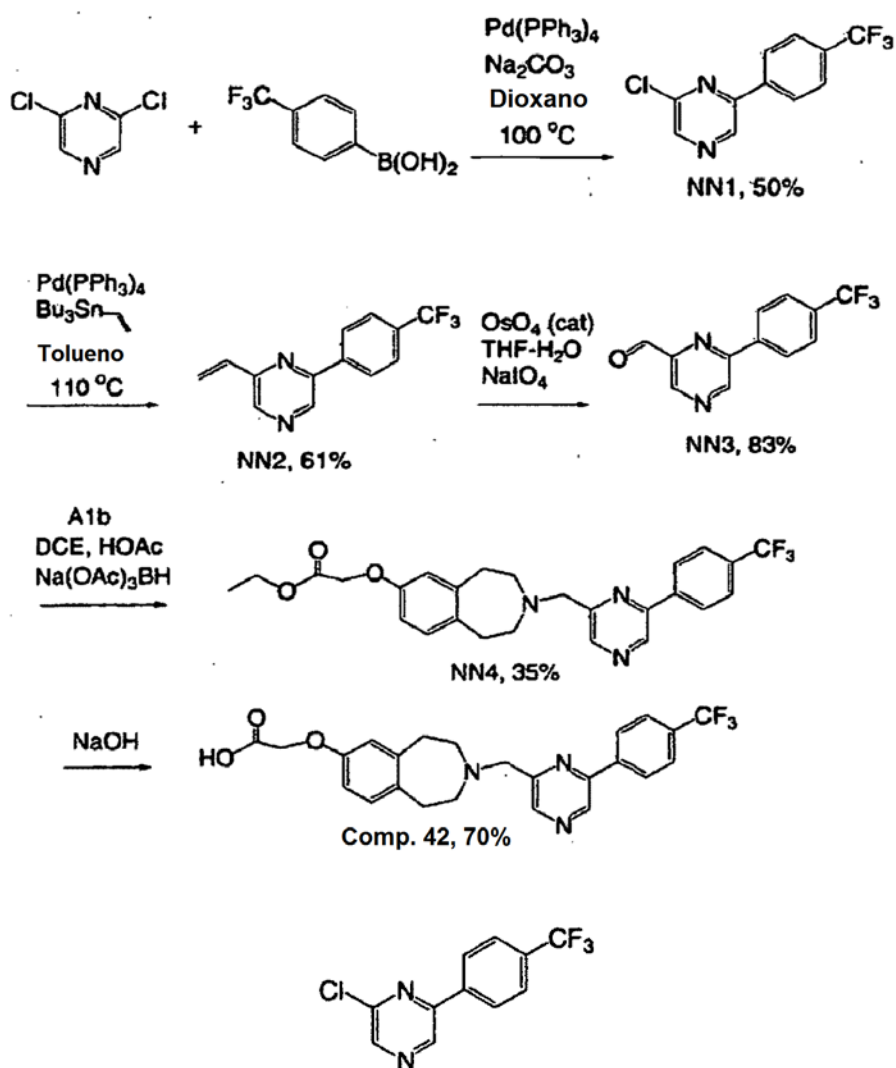
Ejemplo NN



Compuesto 42: Ácido {3-[6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

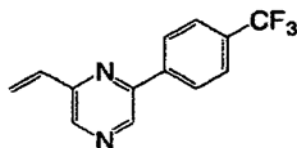
5 El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema NN.

Esquema NN



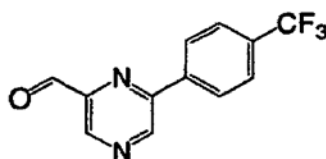
2-Cloro-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina

10 El comp. NN1 (522 mg, 50%) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del comp. G1a. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,97 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,15 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H).



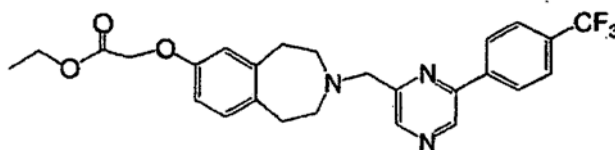
2-(4-Trifluorometil-fenil)-6-vinil-pirazina

- 5 Una mezcla del comp. NN1 (106 mg, 0,411 mmol), Pd(PPh₃)₄ (47 mg, 0,041 mmol), tributilvinilestano (0,18 ml, 0,616 mmol) y tolueno (2,0 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de N₂ durante 18 h. La mezcla se enfrió y se concentró. El comp. NN2 se obtuvo después de la purificación por cromatografía en columna en forma de un aceite transparente (98 mg, 95%): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,92 (s, 1H), 8,58 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,87-6,97 (m, 1H), 6,49-6,55 (m, 1H), 5,70-5,74 (m, 1H).



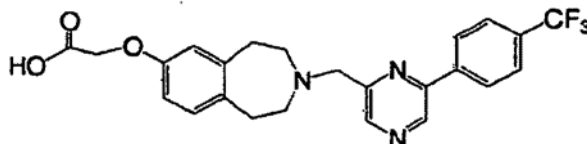
6-(4-Trifluorometil-fenil)-pirazin-2-carbaldehído

- 10 Una mezcla de NN2 (72 mg, 0,288 mmol), THF (2,5 ml), agua (2,5 ml), OsO₄ (2,5% en peso, 2 gotas) y NaIO₄ (123 mg, 0,576 mmol) se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla se vertió en NaHCO₃ acuoso y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna, dando NN3 (60 mg, 83%) en forma de un sólido de color beige: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,25 (s, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 9,16 (s, 1 H), 8,25 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 2 H).



Éster etílico del ácido {3-[6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

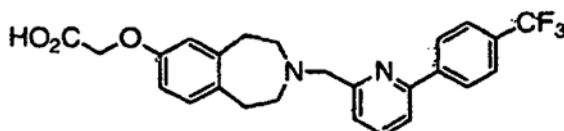
- 20 El comp. NN4 (38 mg, 35%) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del comp. G1b. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,94 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,14 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,70 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,61-6,65 (dd, J = 2,7, 8,2 Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,23-4,30 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 2,91 (s, a, 4 H), 2,75 (s, a, 4 H), 1,27-1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 486,1 (M+H⁺).



Ácido {3-[6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

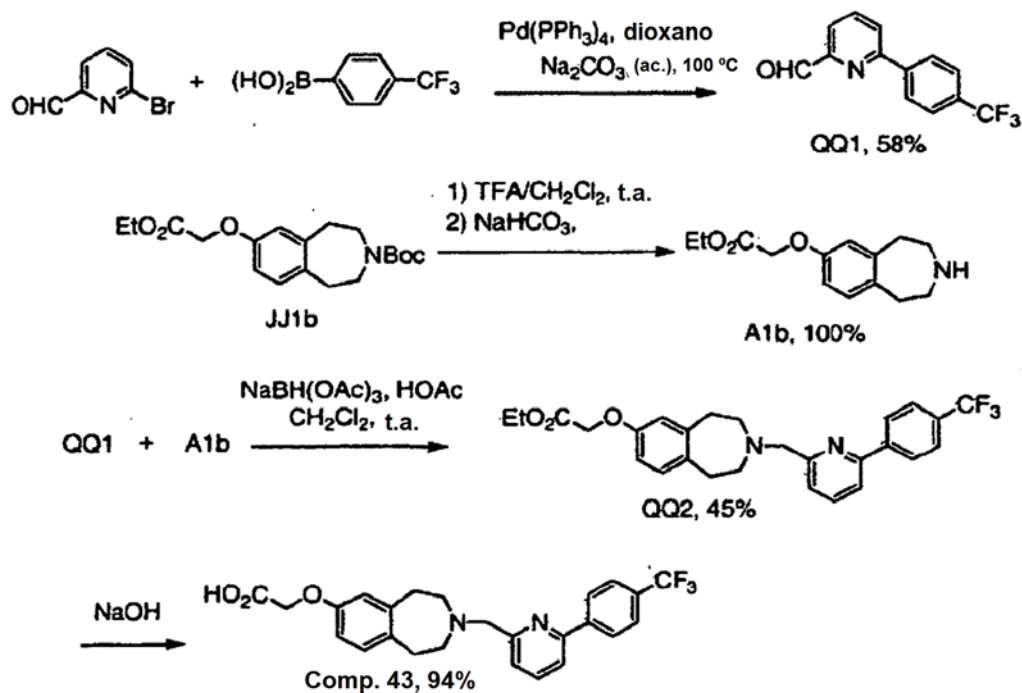
- 25 El comp. 42 (21 mg, 70%) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del comp. 7. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,40 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,43 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,09 (d, J = 5,9 Hz, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 6,68 (s, a, 1 H), 5,76 (s, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 3,00 (a, 8 H); EM (EN) m/z: 458,1 (M+H⁺).

Ejemplo_QQ

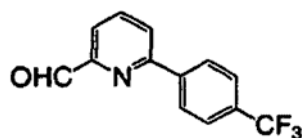


Compuesto 43: Ácido {3-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema QQ.

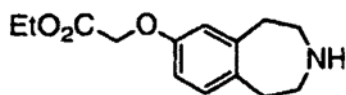
Esquema QQ

5

**6-(4-Trifluorometil-fenil)-piridina-2-carbaldehído**

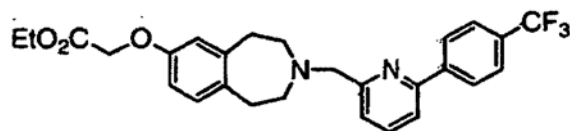
El comp. QQ1 (0,78 g, 58%) se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que para el comp. G1a: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,2 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 8,02 (m, 3 H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); EM (EN) m/z: 284 (M+Na).

10

**Éster etílico del ácido (2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-acético**

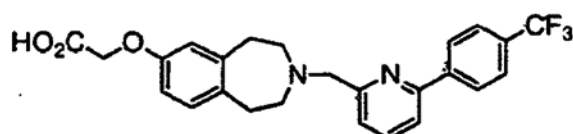
Una mezcla del comp. JJ1b (0,93 g, 2,66 mmol) y TFA (1,10 ml, 14,8 mmol) en CH₂Cl₂ (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ durante 21 h. Después de la mezcla se concentró, el residuo se trató con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró, dando el comp. A1b (0,66 g, 100%) en forma de un aceite: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,77 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,71 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 4,30 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,27 (m, 4 H), 3,16 (m, 4 H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 250 (M+H⁺).

15



Éster etílico del ácido {3-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

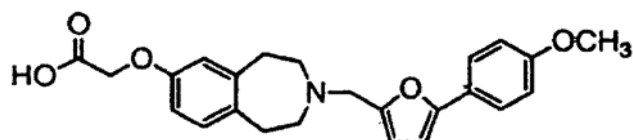
5 El comp. QQ2 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que para el comp. X2. El comp. QQ2 se obtuvo (43 mg, 45%) en forma de un aceite: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,13 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,81 (t, $J = 7,70$ Hz, 1 H), 7,73 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,65 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,58 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,72 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,64 (dd, $J = 8,1, 2,6$ Hz, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 4,28 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 3,93 (s, 2 H), 2,94 (m, 4 H), 2,78 (m, 4 H), 2,09 (3 H), 1,30 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); EM (EN) m/z : 485 ($\text{M}+\text{H}^+$).



10 **Ácido {3-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético**

El comp. 43 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que para el comp. 7. El comp. 43 se obtuvo (31 mg, 94%) en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,30 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,95 (m, 2 H), 7,86 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,58 (m, 1 H), 7,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 6,61 (dd, $J = 8,2, 2,5$ Hz, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 3,87 (s, 2 H), 2,84 (m, 4 H), 2,67 (m, 4 H); EM (EN) m/z : 457 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15 **Ejemplo RR**

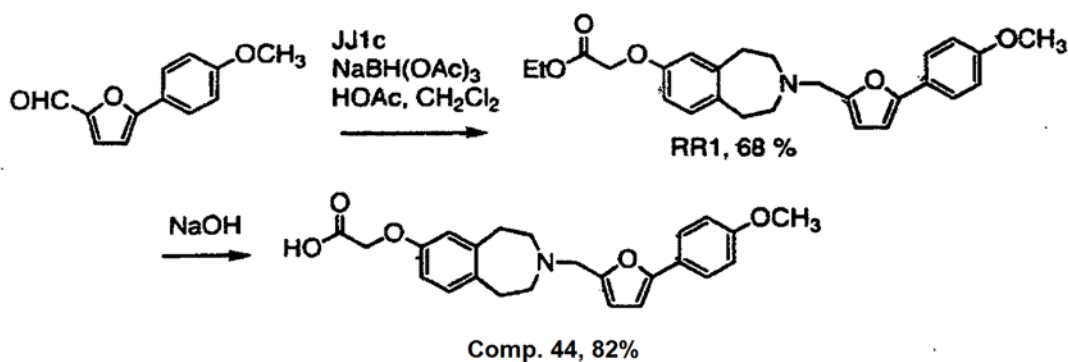


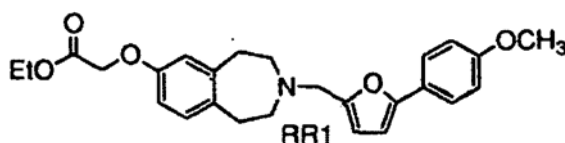
Compuesto 44: Ácido {3-[5-(4-metoxi-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema RR.

20

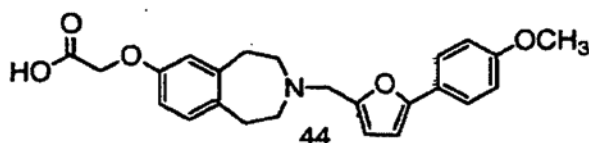
Esquema RR





Éster etílico del ácido {3-[5-(4-metoxifenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

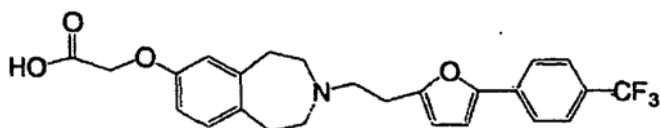
- 5 El comp. RR1 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que para el comp. X4. El comp. RR1 se obtuvo (65 mg, 68%) en forma de un aceite de color amarillo: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,82 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,60 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 6,57 (dd, J = 8,2, 2,7 Hz, 1 H), 6,35 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 6,17 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 4,49 (s, 2 H), 4,18 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,71 (s, 2 H), 2,83 (m, 4 H), 2,65 (m, 4 H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 436 (M+H⁺).



10 **Ácido {3-[5-(4-metoxi-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético**

- Una solución del comp. RR1 (55 mg, 0,13 mmol) en metanol (2 ml) se trató con NaOH acuoso 1 N (0,26 ml, 0,26 mmol). Después de agitar durante una noche, la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en H₂O, se lavó dos veces con Et₂O y después se acidificó con HCl 1 N. La solución ácida se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron y se concentraron, dando el comp. 44 (42 mg, 82%) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,92 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,62 (m, 2 H), 6,57 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 6,43 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,34 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,63 (m, 4 H), 2,70 (m, 4 H); EM (EN) m/z: 408 (M+H⁺).

Ejemplo SS

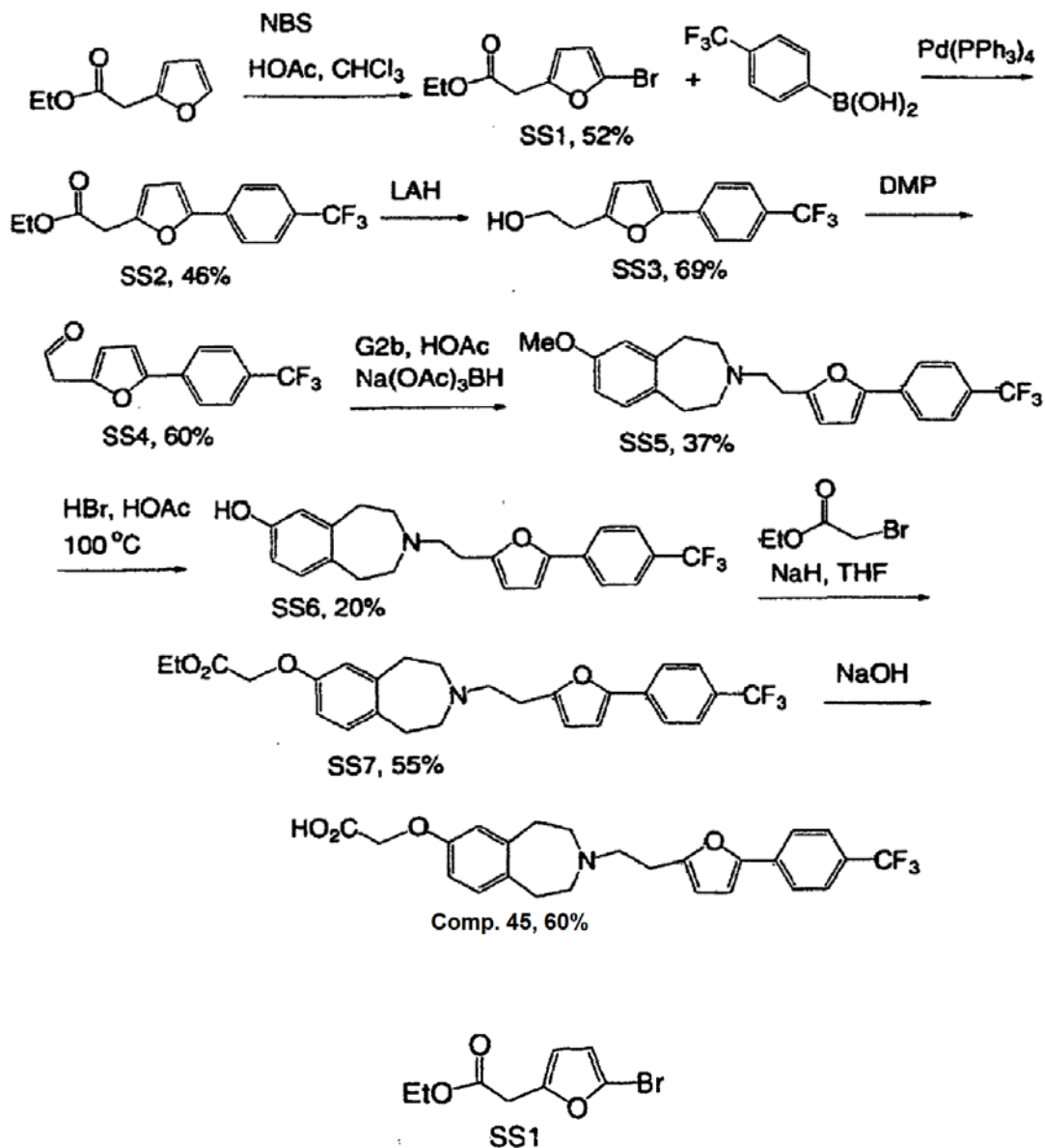


20 **Comp. 45**

Ácido (3-{2-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-il]-etil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-acético

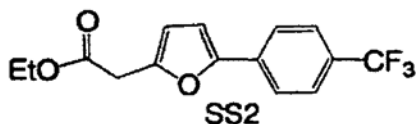
El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema SS.

Esquema SS



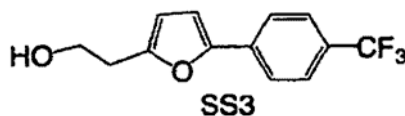
Éster etílico del ácido (5-bromo-furan-2-il)-acético

- 5 El comp. SS1 (765 mg, 52%) se preparó usando el mismo procedimiento que para el comp. V1. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,25 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 6,22 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 4,16-4,22 (c, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,65 (s, 2 H), 1,24-1,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).



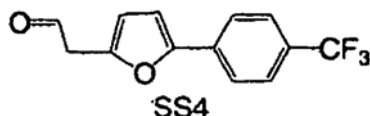
Éster etílico del ácido [5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-il]-acético

- 10 El comp. SS2 (448 mg, 46%) se preparó usando el mismo procedimiento que para el comp. V2. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,60 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 6,71 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 6,35 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 4,18-4,25 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 1,27-1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); EM (EN) m/z : 299,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



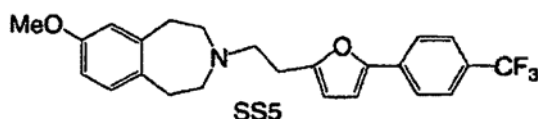
2-[5-(4-Trifluorometil-fenil)-furan-2-il]-etanol

5 El comp. SS3 (249 mg, 69%) se preparó usando el mismo procedimiento que para el comp. V3. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,61 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 6,70 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 6,24-6,25 (m, 1 H), 3,96 (t, $J = 6,2$ Hz, 2 H), 2,99 (t, $J = 6,2$ Hz, 2 H).



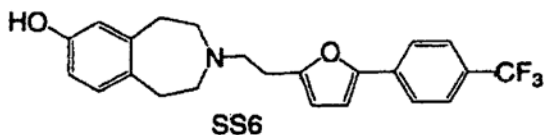
[5-(4-Trifluorometil-fenil)-furan-2-il]-acetaldehído

10 El comp. SS4 (144 mg, 60%) se preparó usando el mismo procedimiento que para el comp. V4. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,79 (t, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,75 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 6,38 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 3,81 (d, $J = 1,9$ Hz, 2 H).



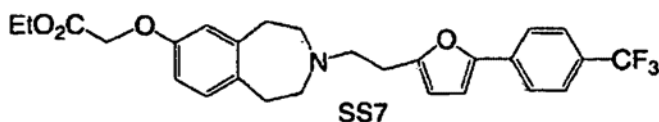
7-Metoxi-3-{2-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-il]-etil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]-azepina

15 El comp. SS5 (81 mg, 37%) se preparó usando el mismo procedimiento que para el comp. G2c. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,84 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,05 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 7,01 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,70 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,62-6,65 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,34 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 2,76-2,88 (m, 8 H), 2,51-2,65 (m, 4H); EM (EN) m/z : 416,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



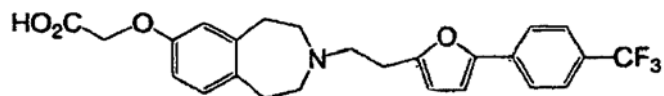
3-{2-[5-(4-Trifluorometil-fenil)-furan-2-il]-etil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[a]azepin-7-ol

20 El comp. SS6 (15 mg, 20%) se preparó usando el mismo procedimiento que para el comp. G2d. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60-7,68 (m, 4 H), 6,97-7,00 (m, 1 H), 6,63-6,69 (m, 3 H), 6,32 (d, $J = 3,1$ Hz, 1 H), 3,70-3,91 (m, 4 H), 3,41-3,49 (m, 4 H), 2,78-2,86 (m, 4 H); EM (EN) m/z : 402,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Éster etílico del ácido (3-{2-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-il]-etil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-acético

25 El comp. SS7 (10 mg, 55%) se preparó usando el mismo procedimiento que para el comp. G1b. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,59-7,62 (m, 2 H), 7,04 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 6,68 (d, $J = 3,3$ Hz, 2 H), 6,28 (a, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 4,23-4,31 (c, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 2,87-3,41 (m, 12 H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); EM (EN) m/z : 488,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

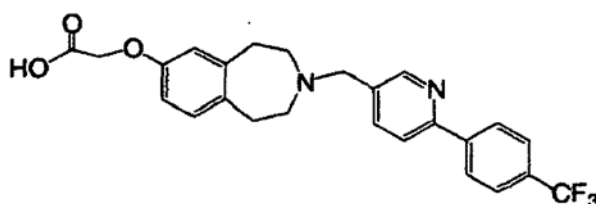


Comp. 45

Ácido (3-{2-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-il]-etil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-acético

5 El comp. 45 (6 mg, 60%) se preparó usando el mismo procedimiento que para el comp. 7. RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,11 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,91 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 6,76-6,81 (m, 2 H), 6,42 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 3,53-3,59 (m, 2 H), 3,43 (m, 2 H), 3,09-3,15 (m, 8 H); EM (EN) m/z : 460,0 ($\text{M}+\text{H}^+$), 458,1 ($\text{M}-\text{H}^+$).

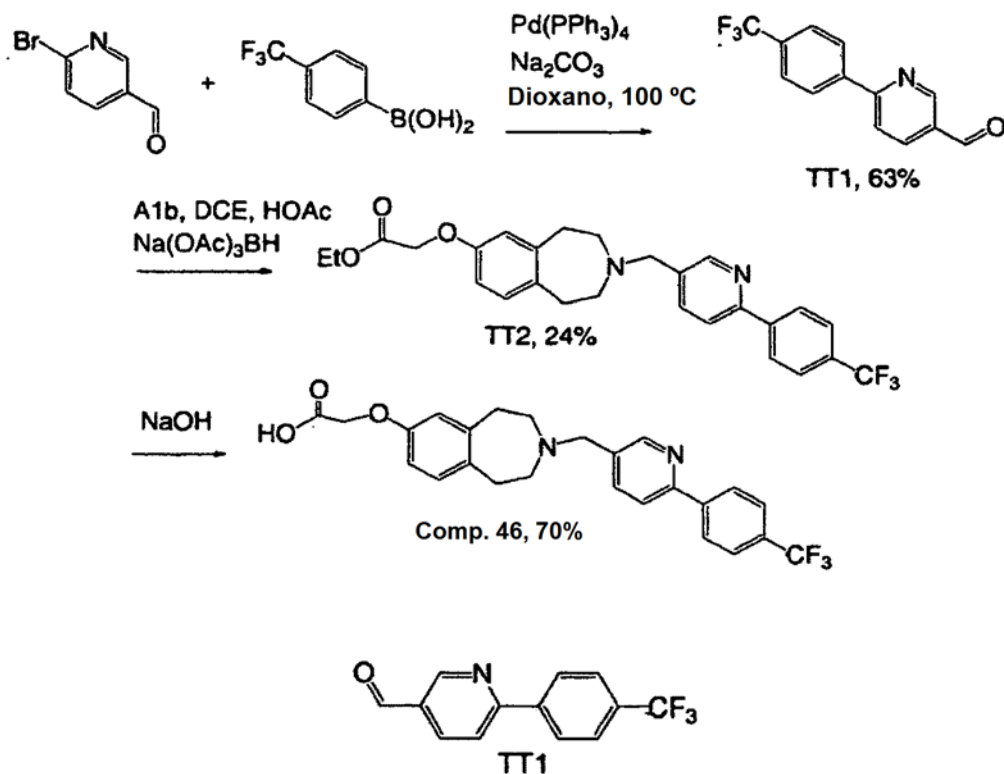
Ejemplo TT



10 **Compuesto 46: Ácido {3-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético**

El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema TT.

Esquema TT

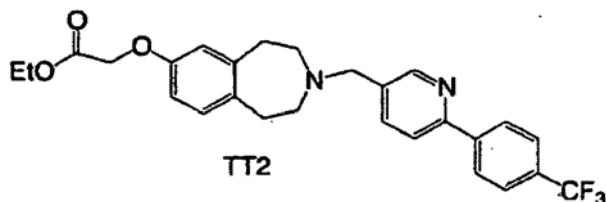


15

6-(4-Trifluorometil-fenil)-piridin-3-carbaldehído

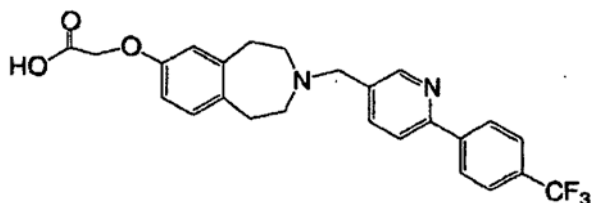
El comp. TT1 (498 mg, 63%) se preparó usando el mismo procedimiento que para el comp. G1a. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 10,18 (s, 1 H), 9,18 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 8,29-8,33 (dd, $J = 2,1, 8,2$ Hz, 1 H), 8,22 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,97

(d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H).



Éster etílico del ácido {3-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

- 5 El comp. TT2 (47 mg, 24%) se preparó usando el mismo procedimiento que para el comp. G1b. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,66 (s, 1 H), 8,12 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,71-7,82 (m, 4 H), 6,99 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,61-6,65 (dd, $J = 2,5, 8,2$ Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,23-4,30 (c, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,70 (s, a, 2 H), 2,88 (s, a, 4 H), 2,65 (s, a, 4 H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); EM (EN) m/z : 485,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

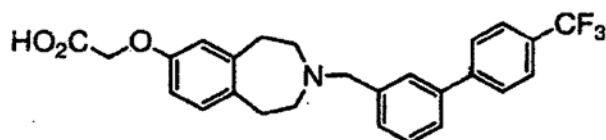


10 **Comp. 46**

Ácido {3-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ilmetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi}-acético

- 15 El comp. 46 (28 mg, 70%) se preparó usando el mismo procedimiento que para el comp. 7. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,87 (s, 1 H), 8,35 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 8,20 (s, 2 H), 7,89 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,09 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,79 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,69-6,72 (dd, $J = 2,5, 8,3$ Hz, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 4,45 (s, a, 2 H), 2,98 (a, 8 H); EM (EN) m/z : 457,0 ($\text{M}+\text{H}^+$), 455,1 ($\text{M}-\text{H}^+$).

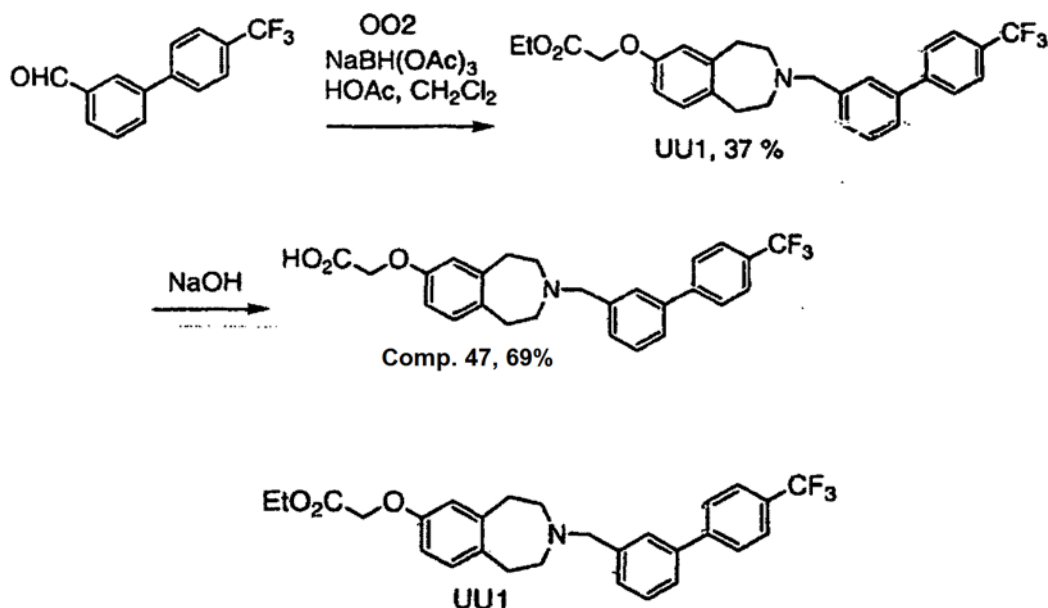
Ejemplo UU



Compuesto 47: Ácido [3-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi]-acético

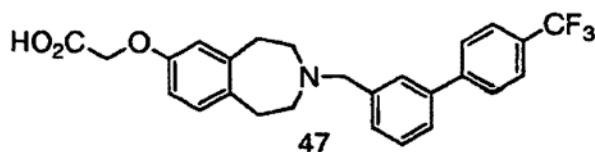
- 20 El compuesto del título se fabricó de acuerdo con el Esquema UU.

Esquema UU



Éster etílico del ácido [3-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi]-acético

A una mezcla del comp. 002 (0,10 g, 0,40 mmol), 3-(4-trifluorometilfenil)-benzaldehído (0,15 g, 0,59 mmol), CH_2Cl_2 (10 ml) y HOAc (0,02 ml, 0,35 mmol) a temperatura ambiente se le añadió $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (0,13 g, 0,58 mmol). Después de que la mezcla se agitara durante una noche, se añadió más cantidad de $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (0,06 g, 0,27 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante una noche y se calentó a reflujo durante 30 min. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, se basificó con NaHCO_3 acuoso y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna, dando el comp. UU1 (70 mg, 37%): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (m, 4 H), 7,61 (s, 1 H), 7,51 (m, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 7,01 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,71 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 6,64 (dd, $J = 8,2, 2,7$ Hz, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 4,28 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 2,90 (m, 4 H), 2,67 (m, 4 H), 1,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); EM (EN) m/z: 484 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Ácido [3-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi]-acético

El comp. 47 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que para el comp. 31. El comp. 47 se obtuvo (41 mg, 69%) en forma de un sólido de color beige: RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,84 (m, 3 H), 7,72 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,55 (m, 2 H), 7,04 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,72 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 6,65 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 3,99 (s a, 2 H), 2,81 (m, 8 H); EM (EN) m/z: 456 ($\text{M}+\text{H}^+$).

El compuestos 1 a 47 de Fórmula (I) en la Tabla 1 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos por los Esquemas y Ejemplos descritos en el presente documento.

Tabla 1. Compuestos Representativos

Comp. N°	Estructura
1	

(continuación)

Comp. N°	Estructura
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

(continuación)

Comp. N°	Estructura
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	

(continuación)

Comp. N°	Estructura
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
27a	
27b	
28	

(continuación)

Comp. N°	Estructura
28a	
28b	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	

(continuación)

Comp. N°	Estructura
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	

(continuación)

Comp. N°	Estructura
45	
46	
47	

Ejemplos Biológicos**Ejemplo 1****Procedimiento de ensayo de transfección para los receptores de PPAR α , γ o δ**

- 5 Se cultivaron células HEK293 en medio DMEM/F12 complementado con FBS al 10% y glutamina (Invitrogen) y se incubó en una incubadora con CO₂ al 5% a 37 °C. Las células se co-transfectaron usando reactivo DMRIE-C (Invitrogen) en medio aséptico (Opti-MEM, Invitrogen) con dos plásmidos de expresión de mamíferos, conteniendo uno la secuencia de ADN que codifica los dominios de unión a ligando de PPAR α , γ o δ fusionada al dominio de unión a ADN de la levadura GAL4 y conteniendo el otro la secuencia promotora de la levadura GAL4 (UAS)
- 10 fusionada al indicador de ADNc de luciferasa de luciérnaga. Al día siguiente, el medio se cambió por medio DMEM/F12 complementado con carbón vegetal al 5% tratado con suero (Hyclone) y glutamina. Después de 6 horas las células se sometieron a digestión con tripsina y se sembraron a una densidad de 50.000 células/pocillo en placas de 96 pocillos y se incubaron durante una noche como se ha indicado anteriormente. Después las células se trataron con los compuestos de ensayo o vehículo y se incubaron durante 18-24 horas como se ha indicado anteriormente.
- 15 La actividad indicadora luciferasa se midió usando el Kit de Ensayo de Luciferasa Steady-Glo de Promega. El reactivo DMRIE-C se adquirió en GIBCO Cat. N°. 10459-014. El medio sérico reducido con OPTI-MEM I R se adquirió en GIBCO (Cat. N° 31985). El kit de Ensayo de Luciferasa Steady-Glo se adquirió en Promega (Parte n° E254B).

- 20 Se han realizado y ensayado una diversidad de compuestos ejemplares, con un intervalo de resultados *in vitro*. A continuación, en la Tabla 2, se indican los compuestos y los datos representativos; en algunos casos, cuando se muestran valores CE₅₀ múltiples, se tomaron mediciones múltiples. De manera natural, compuestos diferentes en fórmula (I) pueden no tener actividades idénticas a ninguno de los compuestos a continuación.

Tabla 2. Datos *in vitro* de agonistas de PPAR delta

Compuesto N°	CE ₅₀ de PPAR δ (nM)	CE ₅₀ de PPAR γ (nM)	CE ₅₀ de PPAR α (nM)
1	34,1 66,6	>3000 >3000	546 758
2	161,8	>3000	>3000
3	142,9	>3000	>3000
4	95,2	>3000	>3000
5	51,6	>3000	>3000
6	243,1	>3000	>1000

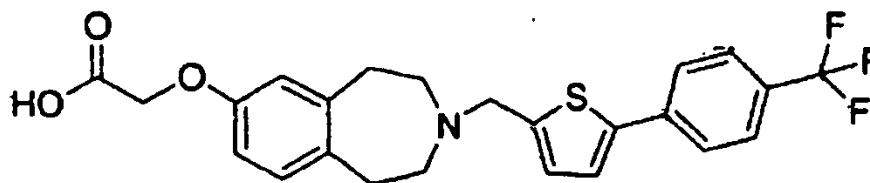
ES 2 375 754 T3

Compuesto Nº	CE ₅₀ de PPARδ (nM)	CE ₅₀ de PPARγ (nM)	CE ₅₀ de PPARα (nM)
7	14,5	>3000	>3000
	18,9	>3000	
8	85,9	>3000	>1000
	122,7		
9	74,2	>3000	>3000
	70,9	>3000	
10	53,0	>3000	>3000
	87,7	>3000	
11	135,8	>3000	>1000
12	121,7	>3000	>1000
13	174,3	>3000	>3000
	193	>3000	
14	397,8	>3000	>3000
15	103,6	>3000	>3000
	104		
16	375,4	>3000	>3000
17	439,2	>3000	>3000
18	174,4	>3000	>3000
19	230,6	>3000	>3000
20	>1000	>3000	>3000
21	421,7	>3000	>3000
22	>3000	>3000	>3000
23	109,3	>3000	>3000
	70,2	>3000	
24	27,1	>3000	>1000
	22,0	>3000	
25	11,0	>3000	>1000
	10,8	>3000	
26	15,8	>3000	>3000
27	<3	>3000	>3000
	1,4	>3000	
27a	0,92	>1000	>3000
27b	12,6	>3000	>3000
	13,9	>3000	>3000
28	<3	>3000	>3000
28a	1,8	>3000	>3000
28b	5,4	>3000	>3000
	9,8	>3000	>3000
29	<3	622	>3000
30	0,9	>3000	>3000
31	237	>3000	>3000
32	157,0	>3000	>3000
33	147,9	>3000	>3000
	167	>3000	>3000
34	372,8	>3000	>3000
		>3000	>3000

Compuesto N°	CE ₅₀ de PPARδ (nM)	CE ₅₀ de PPARγ (nM)	CE ₅₀ de PPARα (nM)
35	169,2	>3000	>3000
36	29,2	>3000	>3000
37	5,3	>3000	>3000
38	18	>1000	31
39	12	>1000	>1000
40	>1000	>3000	>3000
41	>1000	>3000	>3000
42	>1000	>3000	>3000
43	>3000	>3000	>3000
44	>1000	>3000	>3000
45	>1000	>3000	>3000
46	312,3	>3000	>1000
47	>3000	>3000	>3000

Ejemplo 2

Estudio en Ratas del Compuesto 7



5 Compuesto 7

Las ratas transportan la mayoría del colesterol en suero en la fracción de lipoproteína HDL mientras que los seres humanos transportan la mayoría del colesterol en suero en lipoproteínas LDL y VLDL. Para imitar un estado hipercolesterolémico humano en un modelo roedor, se alimentaron ratas Sprague Dawley con una dieta alta en colesterol (Research Diets, C13002) durante 6 días antes del tratamiento con los compuestos durante otros 8 días permaneciendo en la misma dieta. En este régimen alimenticio, los controles con vehículo (HC: Colesterol Alto) típicamente tienen niveles de colesterol y HDL-C total en suero que están aumentados de 3-8 veces y el HDL-C en suero disminuye aproximadamente un 30-50% en comparación con controles con dieta de pienso (sin grasa).

El tratamiento de las ratas Sprague Dawley alimentadas con la dieta alta en colesterol con el Compuesto 7 durante 8 días aumentó significativamente los niveles de HDL-C, consiguiendo los niveles de los controles alimentados con pienso (pienso). También hubo disminuciones significativas en cuanto a los niveles de colesterol y HDL-C totales en suero. El Compuesto 7 no tuvo ningún efecto sobre los triglicéridos en suero ni sobre los pesos hepáticos. Hubo aumentos relacionados con la dosis en niveles plasmáticos del fármaco (Cmax y ABC) y puede haber acumulación después de dosis múltiples como se manifiesta por la diferencias en los valores Cmax y ABC entre las dosis sencillas y múltiples a 3mg/kg. Los datos de este estudio se muestran en las siguientes Tablas 3 y 4

Tabla 3. Datos *in vivo* del Compuesto 7 (I)

Dosis (mg/kg)	HDL-C (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)	Colesterol Total (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)	Pesos Hepáticos
Veh (Pienso)	38,0±1,1	10,4±0,8	59,0±2,3	168,9±13,0	
Veh (HC)	23,7±3,3	35,8±7,3	260,0±32,1	263,7±21,3	25,1±0,4
0,1	24,2±2,9	32,7±4,7	239,0±22,4	269,8±27,8	24,9±20,8
0,3	29,6±1,4	31,2±1,5	233,2±9,5	264,7±29,8	25,0±0,8
1	31,8±0,9*	24,4±1,3	173,3±7,9*	237,7±25,4	23,9±0,5
3	39,6±1,6**	20,6±1,5*	152,2±8,5**	299,5±35,9	27,2±0,9
*p<0,05 **p<0,001					

Tabla 4. Datos *in vivo* del Compuesto 7 (II)

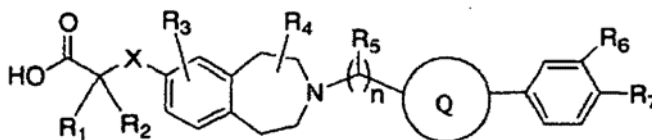
Dosis	Intervalo de Dosis	t½ (h)	T _{max} (ng/ml)	C _{max} (ng/ml)	ABC ₀₋₂₄ (ng-hr/ml)
0,1 ^b	Múltiple	~13	2,5	57,0	772
0,3	Múltiple	~22	3,0	124	1640
1 ^b	Múltiple	ND	4,0	595	10875
3	Múltiple	~36	5,0	2030	37100
3 ^b	Sencillo	~29	5,5	733	14200
ND - t½ no pudo determinarse b: n=2					

5 Referencias:

- Auboeuf y col., 1997, Diabetes 46(8): 1319-1327
 Braissant y col., 1996, Endocrinology 137(1): 354-366
 Barak y col, 2002, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99(1): 303-308
 Lawn y col., 1999, J. Clin. Investigation 104(8): R25-R31
 Leibowitz y col., 2000, FEBS Lett. 473(3): 333-336
 Oliver y col., 2001, Proc. Natl. Acad. Sci. URSA 98(9): 5306-5311
 Tanaka y col, 2003, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100(26): 15924-15929
 Wang y col., 2003, Cell 113: 159-170

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

5 en la que:

X es un enlace covalente, O o S;

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈ y alquilo C₁₋₈ sustituido, o R₁, R₂ y el átomo de carbono al que están unidos pueden formar cicloalquilo C₃₋₇;

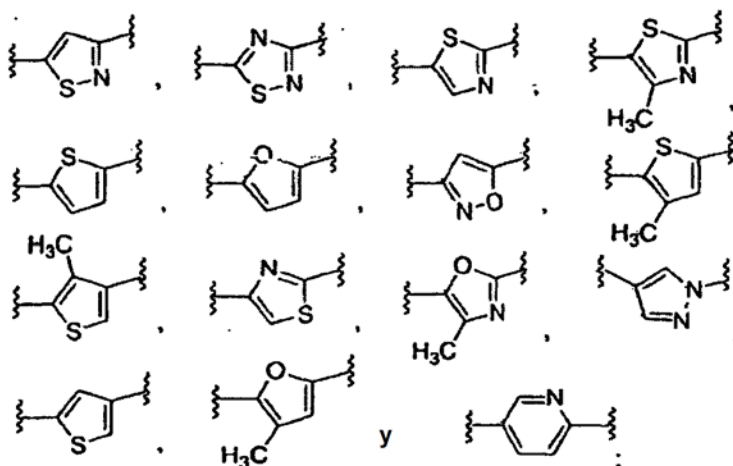
R₃ es H;

10 R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, cicloalquiloxi C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, alquilo C₁₋₄ halo sustituido, alquilo C₁₋₄ amino sustituido, alquilo C₁₋₄ sustituido con arilo C₆₋₁₀, alquilo C₁₋₄ ciano sustituido y alquilo C₁₋₄ hidroxil sustituido;

15 R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ halo sustituido, alcoxi C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃ halo sustituido;

n es 1; y

Q se selecciona entre el grupo que consiste en



y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

20 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₈, o R₁, R₂ y el átomo de carbono al que están unidos pueden formar cicloalquilo C₃₋₅.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y CH₃, o R₁, R₂ y el átomo de carbono al que están unidos pueden formar



25 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo C₁₋₃ halo sustituido, alcoxi C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃ halo sustituido.

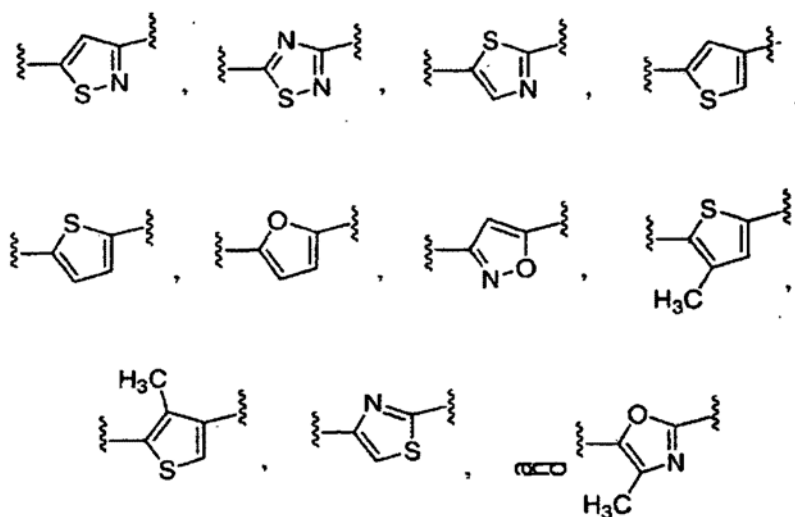
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₆ es H y R₇ se selecciona entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₃ halo sustituido y alcoxi C₁₋₃ halo sustituido.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R₇ se selecciona entre el grupo que consiste en F, CF₃ y -O-CF₃.

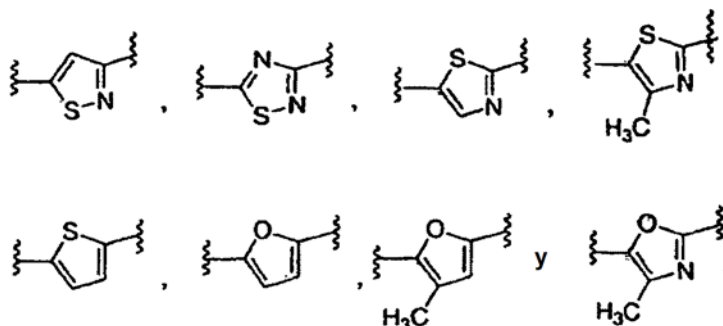
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₈.

5 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₅ es H, CH₃ o -CH₂CH₃.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Q se selecciona entre el grupo que consiste en



10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Q se selecciona entre el grupo que consiste en



10 11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es O.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

X es O;

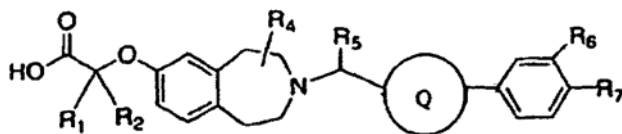
R₁, R₂, R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₃, o R₁, R₂ y el átomo de carbono al que están unidos pueden formar



15 y
R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, alcoxi C₁₋₃, y alquilo C₁₋₃ halo sustituido y alcoxi C₁₋₃ halo sustituido;

y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

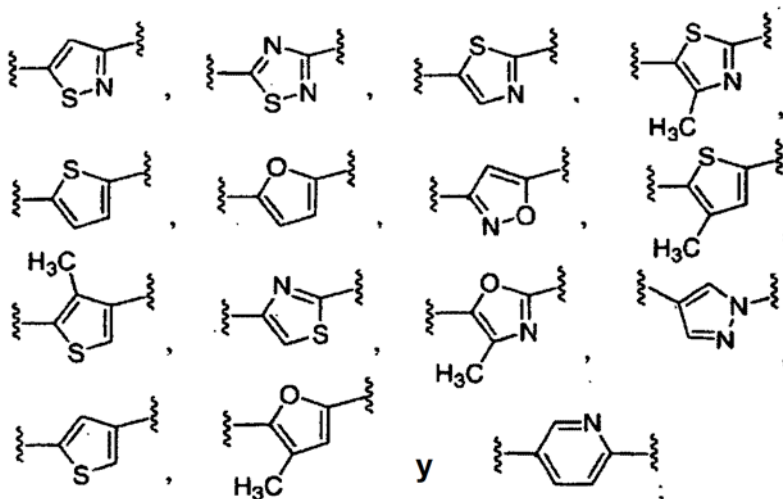
20 13. Un compuesto de Fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 1



Fórmula (Ia)

en la que

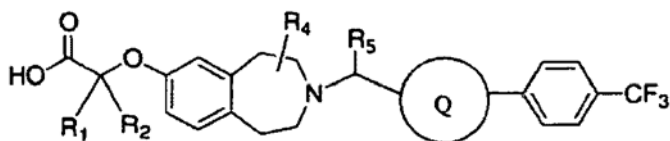
- 5 R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₈, o R₁, R₂ y el átomo de carbono al que están unidos pueden formar cicloalquilo C₃₋₅;
 R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃, halo y alquilo C₁₋₃ halo sustituido;
 R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₈; y
 Q se selecciona entre el grupo que consiste en



10

y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

14. Un compuesto de Fórmula (Ib) de acuerdo con la reivindicación 1



Fórmula (Ib)

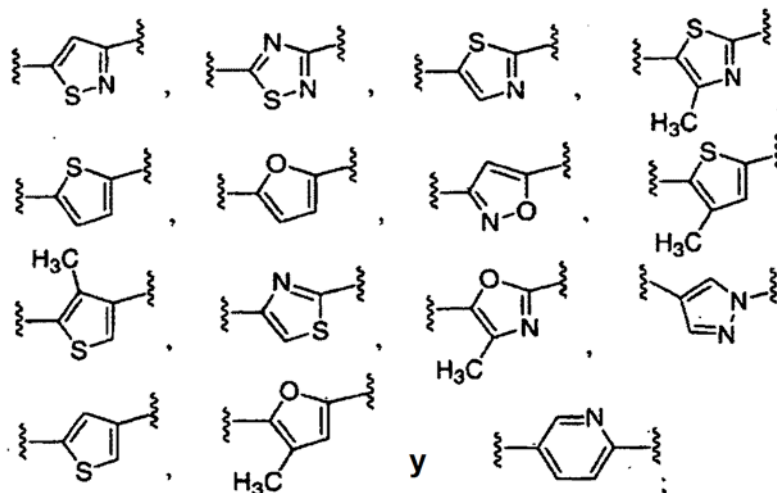
15 en la que

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y CH₃, o R₁, R₂ y el átomo de carbono al que están unidos pueden formar



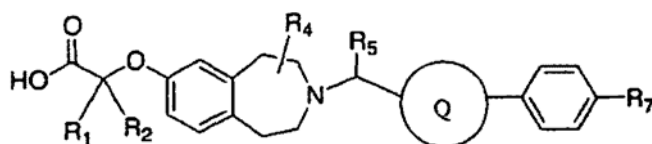
20

R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, CH₃ y -CH₂CH₃; y
 Q se selecciona entre el grupo que consiste en



y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

15. Un compuesto de Fórmula (Ic) de acuerdo con la reivindicación 1



5

Fórmula (Ic)

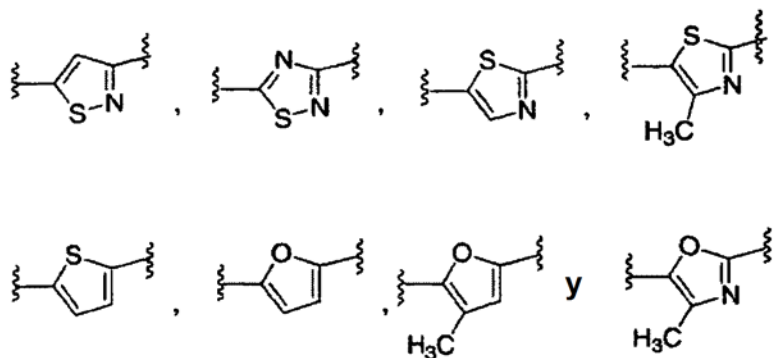
en la que R₁, R₂ y R₄ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y CH₃, o R₁, R₂ y el átomo de carbono al que están unidos pueden formar



R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en H, CH₃ y -CH₂CH₃;

R₇ es halo o alquilo C₁₋₃ halo sustituido; y

Q se selecciona entre el grupo que consiste en

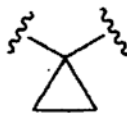


y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en el que:

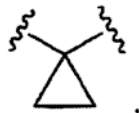
15 (a) R₁ o R₂ es H;

- (b) tanto R_1 como R_2 son H;
 (c) R_1 o R_2 es CH_3 ;
 (d) tanto R_1 como R_2 son CH_3 ;
 (e) R_1 , R_2 y el átomo de carbono al que están unidos forman



5

- (f) R_4 es H o CH_3 ;
 (g) R_5 es H, CH_3 o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 (h) R_1 o R_2 es H y R_4 es H o CH_3 ;
 (i) tanto R_1 como R_2 son H y R_4 es H o CH_3 ;
 10 (j) R_1 o R_2 es H y R_5 es H, CH_3 o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 (k) tanto R_1 como R_2 son H y R_5 es H, CH_3 o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 (l) R_1 o R_2 es CH_3 y R_5 es H, CH_3 o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 (m) tanto R_1 como R_2 son CH_3 y R_5 es H, CH_3 o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 (n) R_1 o R_2 es H, R_4 es H y R_5 es H, CH_3 o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 15 (o) tanto R_1 como R_2 son H, R_4 es H, y R_5 es H, CH_3 o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 (p) R_1 o R_2 es CH_3 , R_4 es H, y R_5 es H, CH_3 o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 (q) tanto R_1 como R_2 son CH_3 , R_4 es H, y R_5 es H, CH_3 o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 (r) R_1 , R_2 y el átomo de carbono al que están unidos forman



20

R_4 es H, y R_5 es H, CH_3 o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

(s) R_7 es CF_3 ;

(t) R_7 es Cl;

(u) R_1 o R_2 es H, R_7 es CF_3 , y R_4 es H o CH_3 ;

(v) tanto R_1 como R_2 son H, R_7 es CF_3 , y R_4 es H o CH_3 ;

25

(w) R_1 o R_2 es H, R_7 es CF_3 , y R_5 es H, CH_3 o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

(x) tanto R_1 como R_2 son H, R_7 es CF_3 , y R_5 es H, CH_3 o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

(y) R_1 o R_2 es CH_3 , R_7 es CF_3 , y R_5 es H, CH_3 o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

(z) tanto R_1 como R_2 son CH_3 , R_7 es CF_3 , y R_5 es H, CH_3 o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

(aa) R_1 o R_2 es H, R_4 es H, R_7 es CF_3 , y R_5 es H, CH_3 o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

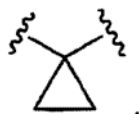
30

(bb) tanto R_1 como R_2 son H, R_4 es H, R_7 es CF_3 , y R_5 es H, CH_3 o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

(cc) R_1 o R_2 es CH_3 , R_4 es H, R_7 es CF_3 , y R_5 es H, CH_3 o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

(dd) tanto R_1 como R_2 son CH_3 , R_4 es H, R_7 es CF_3 , y R_5 es H, CH_3 o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

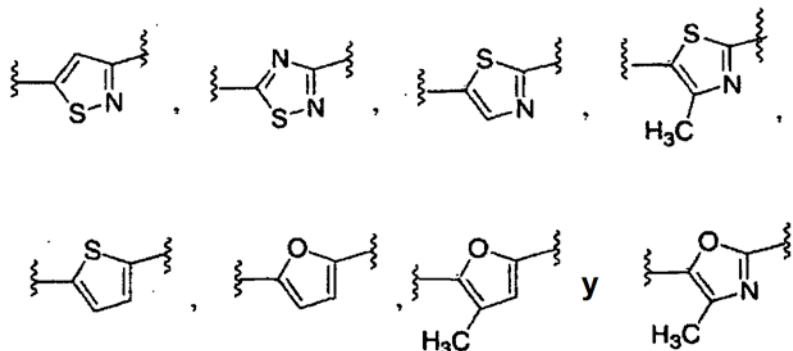
(ee) R_1 , R_2 y el átomo de carbono al que están unidos forman



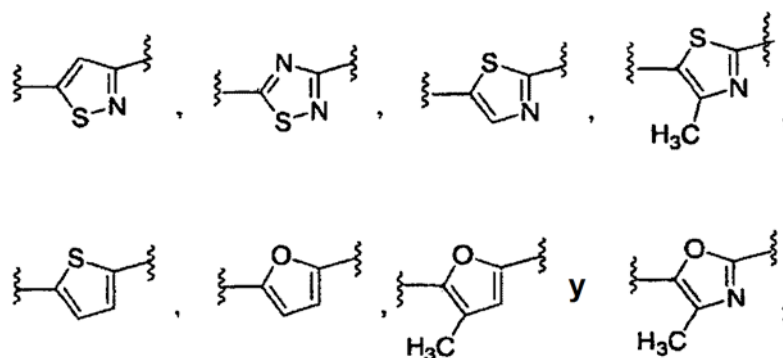
35

R_4 es H, R_7 es CF_3 , y R_5 es H, CH_3 o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

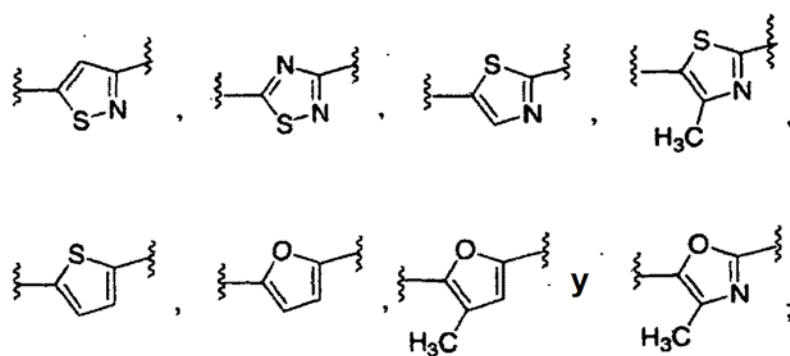
(ff) Q se selecciona entre el grupo que consiste en



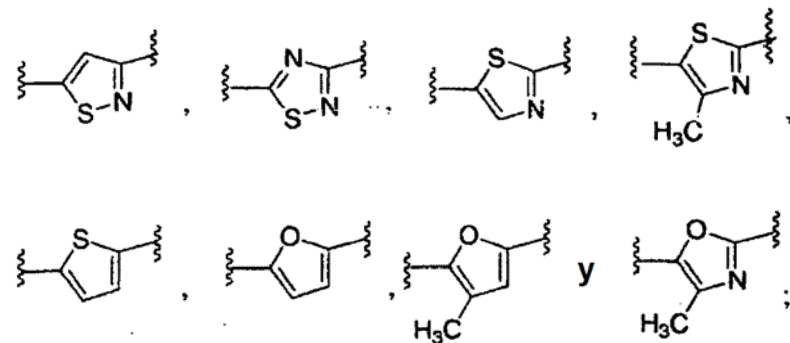
(gg) R_1 o R_2 es H y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



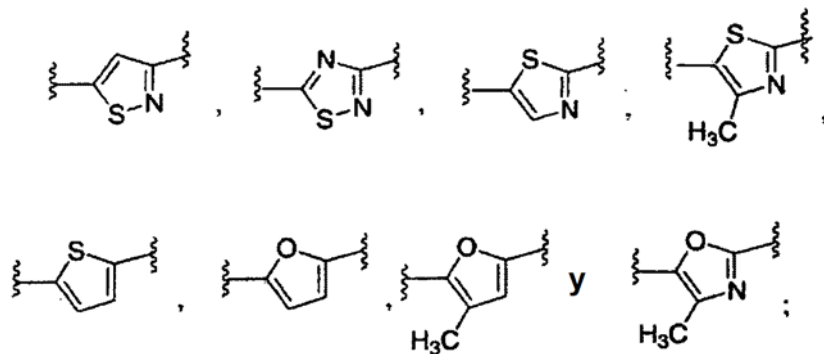
(hh) tanto R_1 como R_2 son H y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



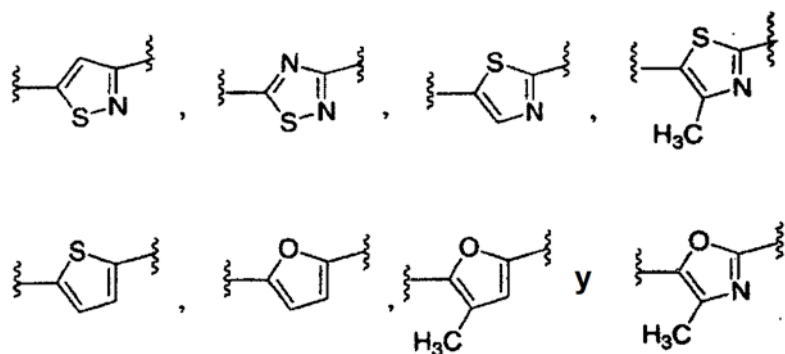
(ii) R_1 o R_2 es CH_3 y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



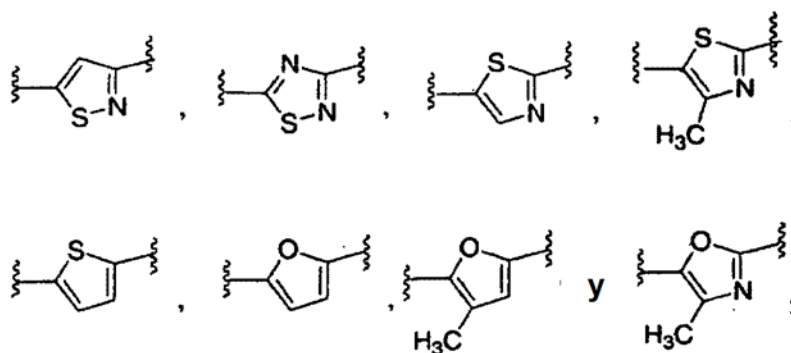
(iii) tanto R_1 como R_2 son CH_3 y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



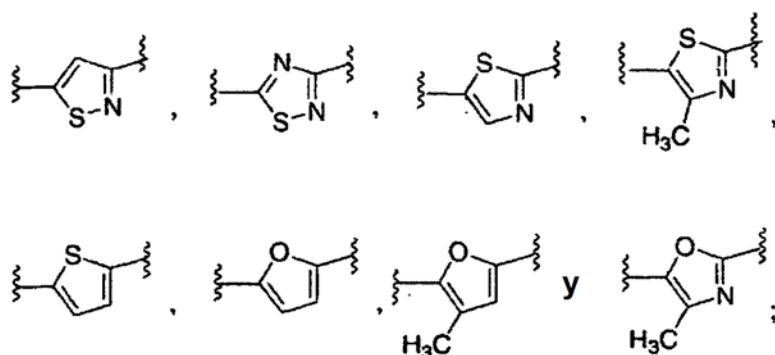
(kk) R_4 es H o CH_3 y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



(III) R₅ es H, CH₃ o -CH₂CH₃ y Q se selecciona entre el grupo que consiste en

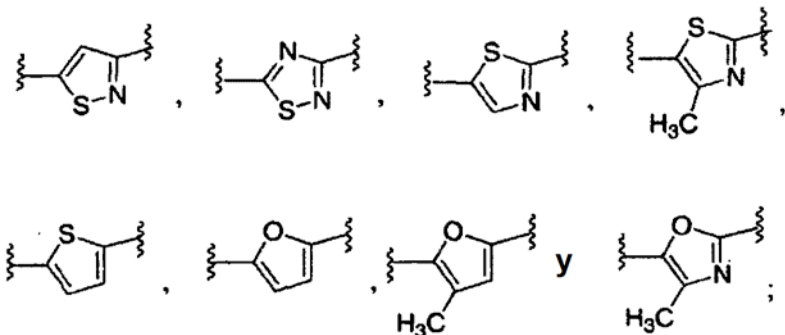


(mm) R₁ o R₂ es H y R₄ es H o CH₃ y Q se selecciona entre el grupo que consiste en

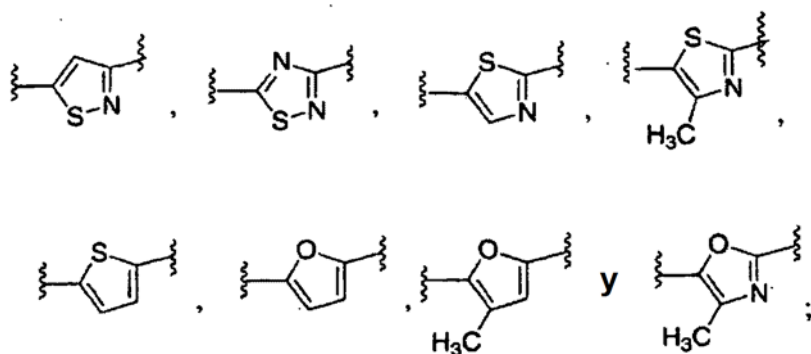


5

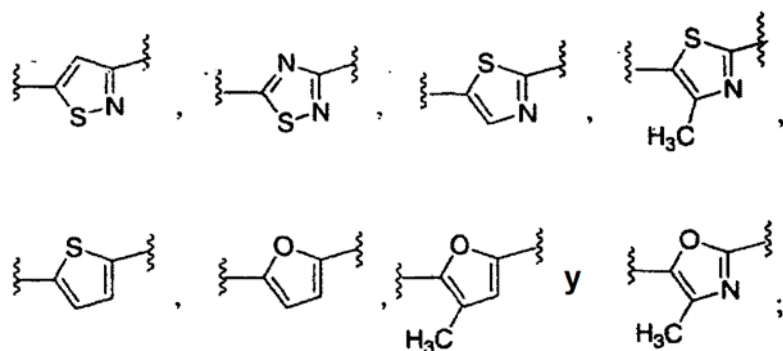
(nn) tanto R₁ como R₂ son H y R₄ es H o CH₃ y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



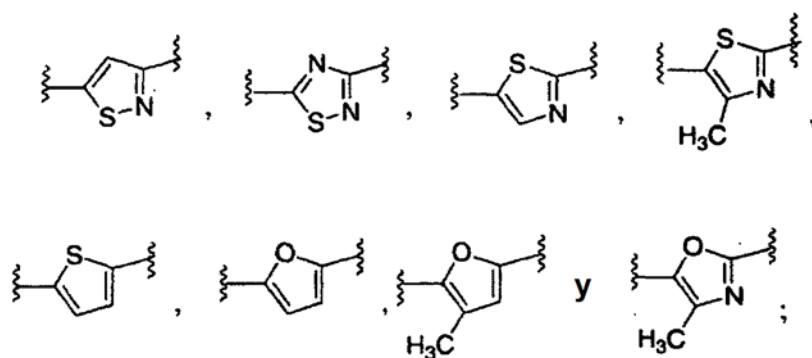
(oo) R₁ o R₂ es H y R₅ es H, CH₃ o -CH₂CH₃ y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



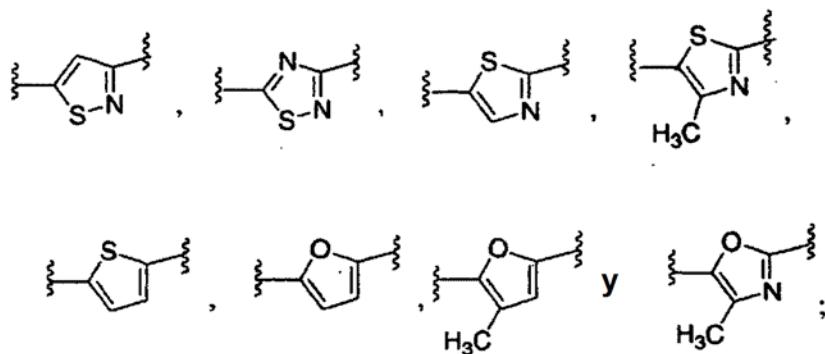
(pp) tanto R₁ como R₂ son H y R₅ es H, CH₃ o -CH₂CH₃ y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



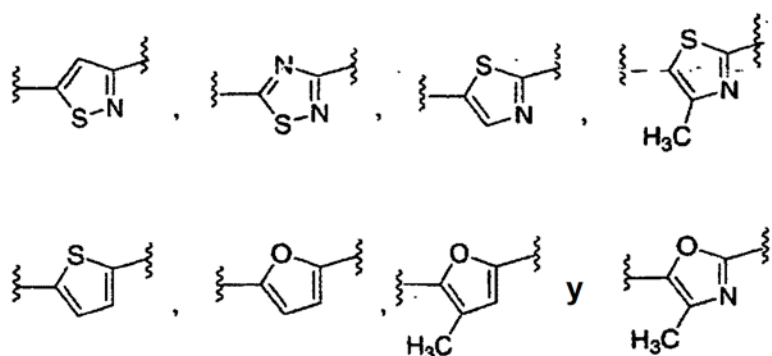
5 (qq) R₁ o R₂ es CH₃ y R₅ es H, CH₃ o -CH₂CH₃ y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



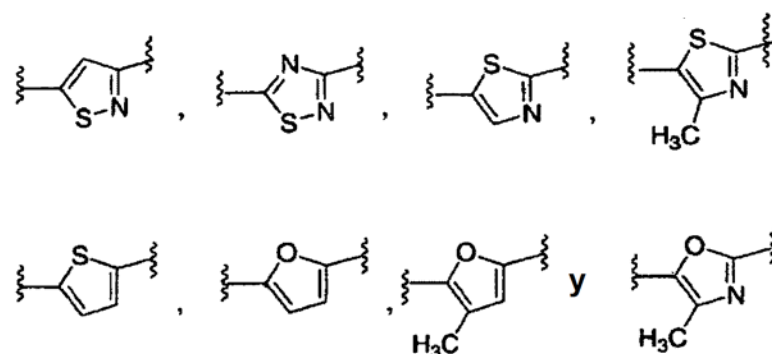
(rr) tanto R₁ como R₂ son CH₃, R₅ es H, CH₃ o -CH₂CH₃, y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



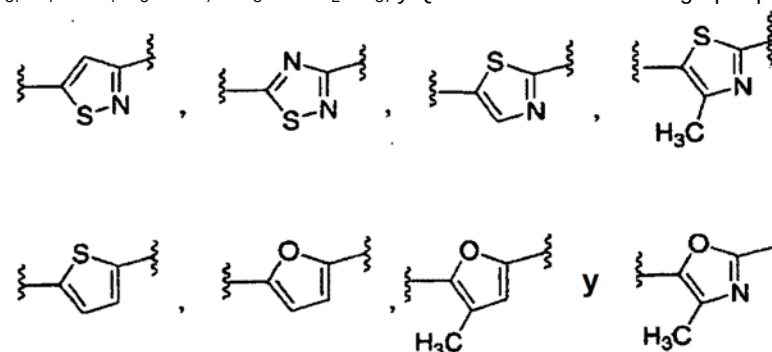
(ss) R₁ o R₂ es H, R₄ es H, R₅ es H, CH₃ o -CH₂CH₃, y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



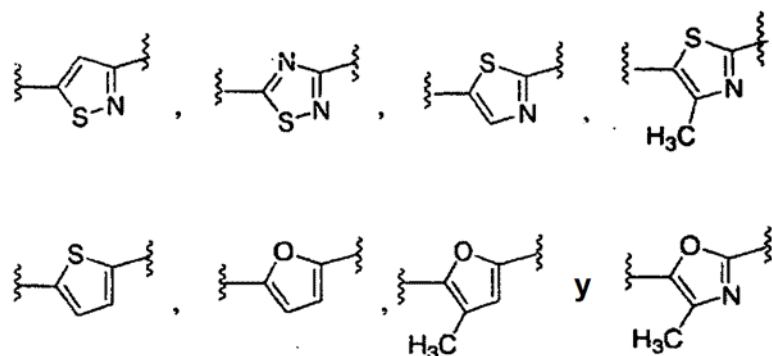
(tt) tanto R_1 como R_2 son H, R_4 es H, R_5 es H, CH_3 o $-CH_2CH_3$, y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



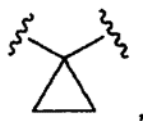
(uu) R_1 o R_2 es CH_3 , R_4 es H, R_5 es H, CH_3 o $-CH_2CH_3$, y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



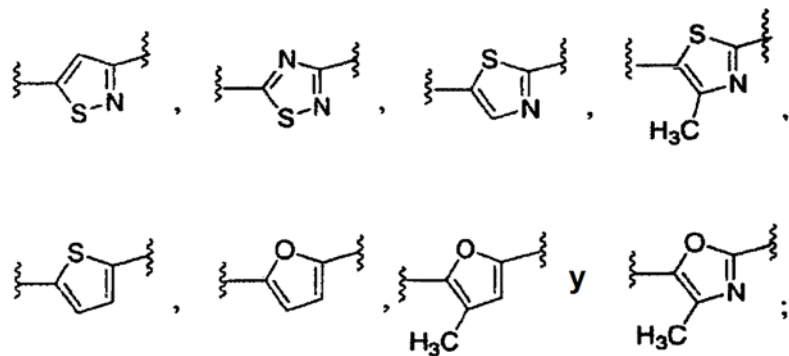
5 (vv) tanto R_1 como R_2 son CH_3 , R_4 es H, R_5 es H, CH_3 o $-CH_2CH_3$, y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



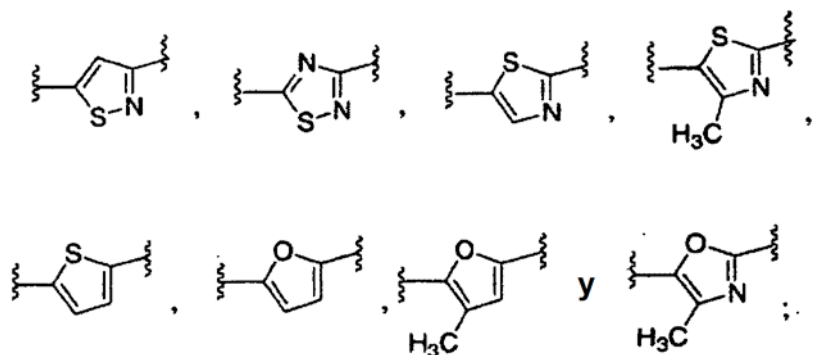
(ww) R_1 , R_2 y el átomo de carbono al que están unidos forman



R₄ es H, R₅ es H, CH₃ o -CH₂CH₃, y Q se selecciona entre el grupo que consiste en

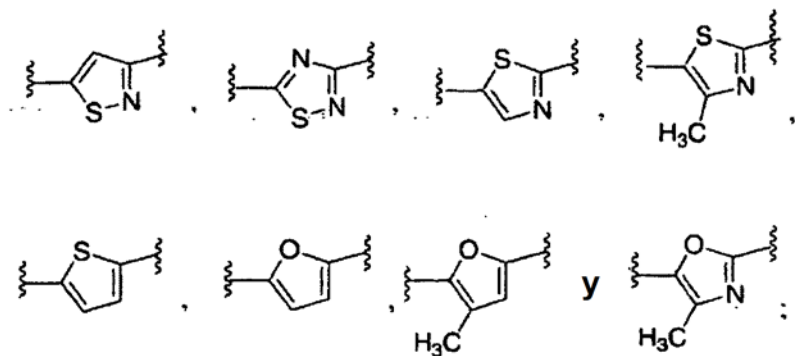


(xx) R₇ es CF₃ y Q se selecciona entre el grupo que consiste en

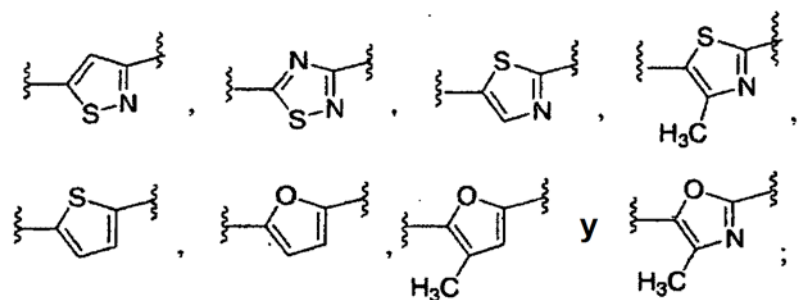


5

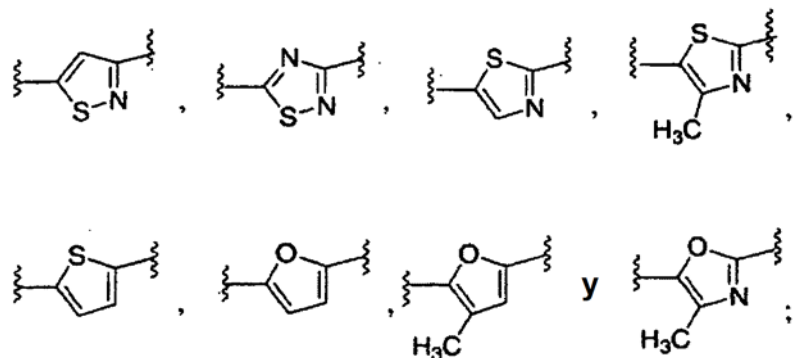
(yy) R₇ es Cl y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



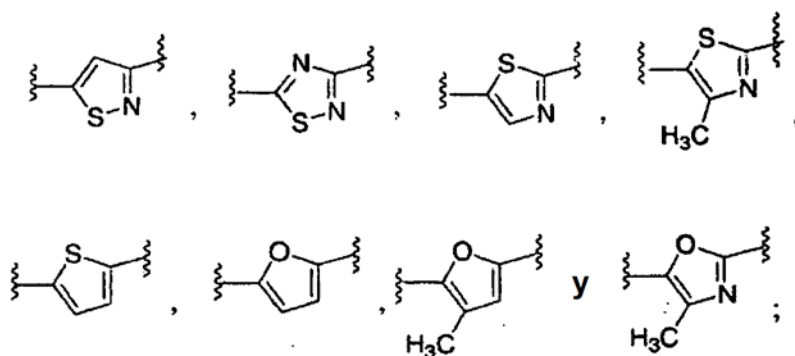
(zz) R₁ o R₂ es H, R₇ es CF₃, R₄ es H o CH₃, y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



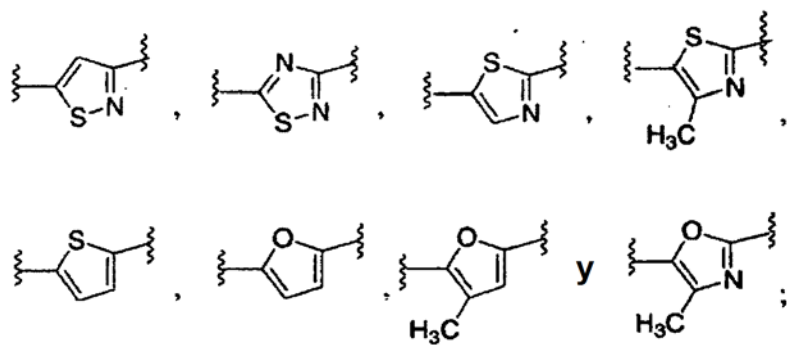
(aaa) tanto R_1 como R_2 son H, R_7 es CF_3 , R_4 es H o CH_3 , y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



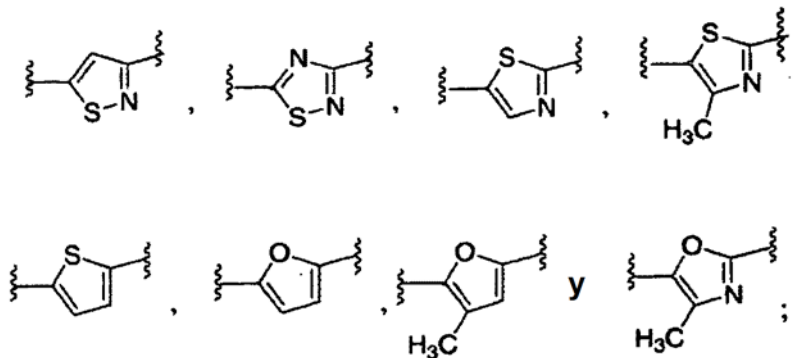
(bbb) R_1 o R_2 es H, R_7 es CF_3 , R_5 es H, CH_3 o $-CH_2CH_3$, y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



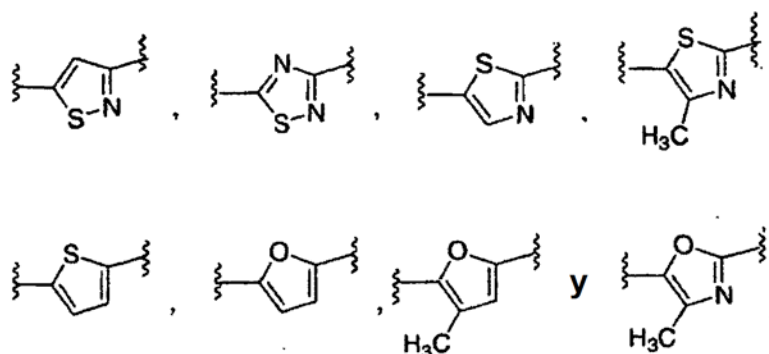
5 (ccc) tanto R_1 como R_2 son H, R_7 es CF_3 , R_5 es H, CH_3 o $-CH_2CH_3$, y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



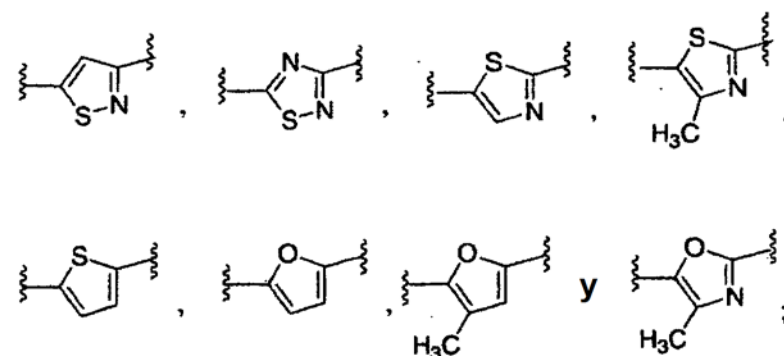
(ddd) R_1 o R_2 es CH_3 , R_7 es CF_3 , R_5 es H, CH_3 o $-CH_2CH_3$, y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



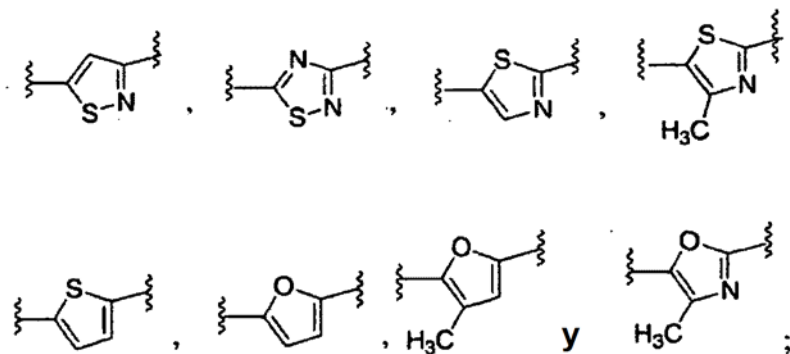
10 (eee) tanto R_1 como R_2 son CH_3 , R_7 es CF_3 , R_5 es H, CH_3 o $-CH_2CH_3$, y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



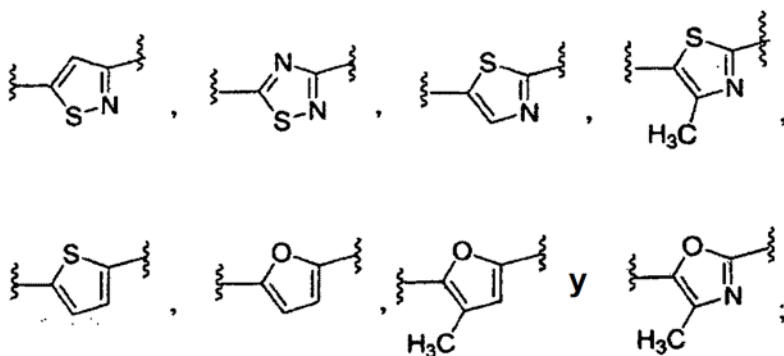
(fff) R_1 o R_2 es H, R_4 es H, R_7 es CF_3 , R_5 es H, CH_3 o $-CH_2CH_3$, y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



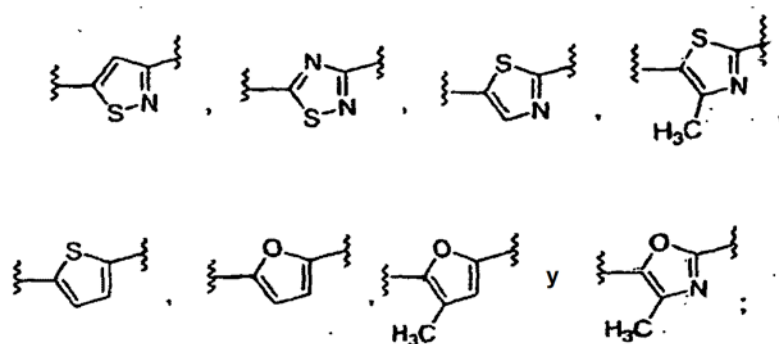
5 (ggg) tanto R_1 como R_2 son H, R_4 es H, R_7 es CF_3 , R_5 es H, CH_3 o $-CH_2CH_3$, y Q se selecciona entre el grupo que consiste en



(hhh) R_1 o R_2 es CH_3 , R_4 es H, R_7 es CF_3 , R_5 es H, CH_3 o $-CH_2CH_3$, y Q se selecciona entre el grupo que consiste en

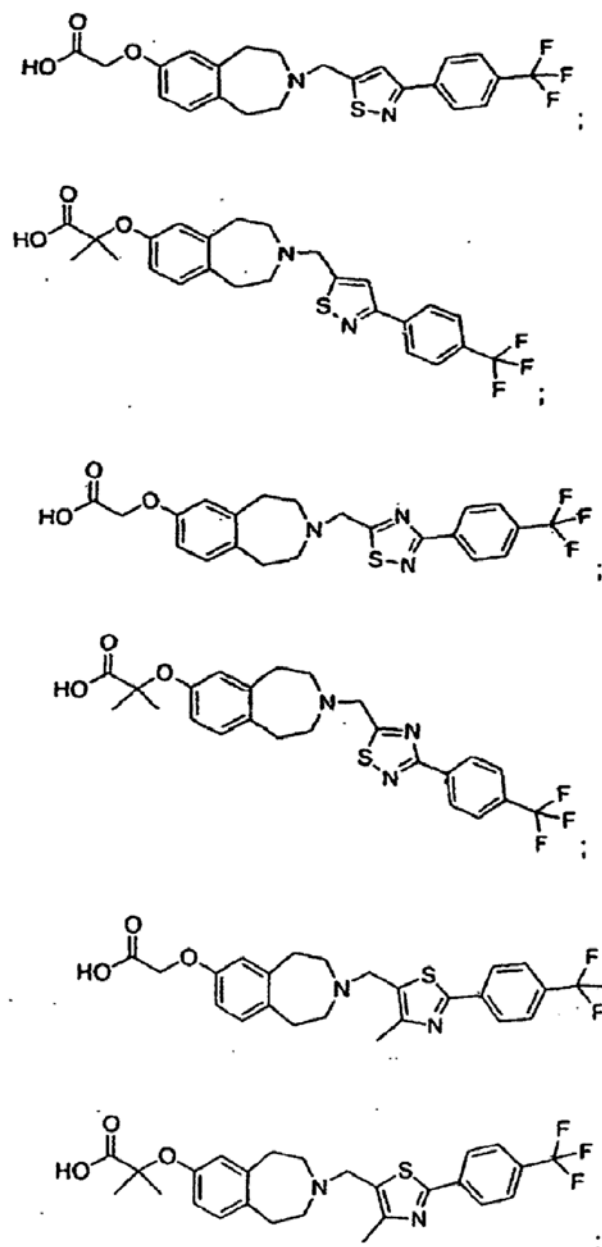


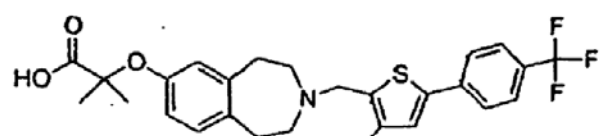
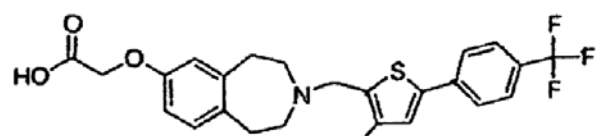
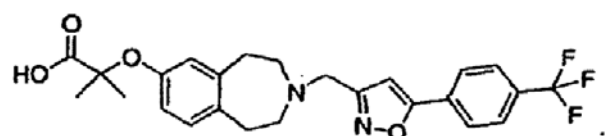
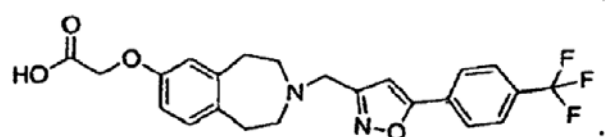
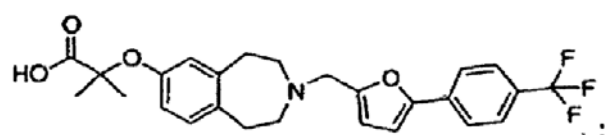
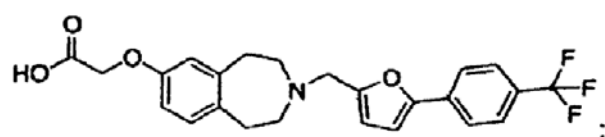
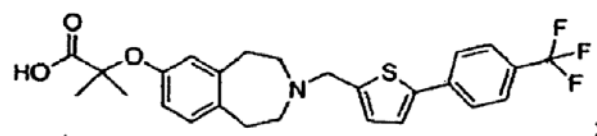
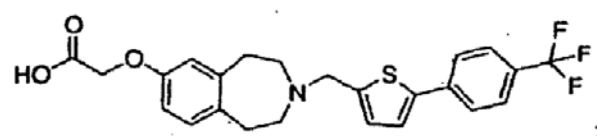
10 o
(iii) tanto R_1 como R_2 son CH_3 , R_4 es H, R_7 es CF_3 , R_5 es H, CH_3 o $-CH_2CH_3$, y Q se selecciona entre el grupo que consiste en

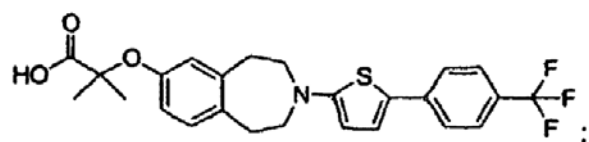
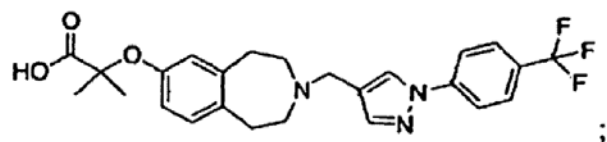
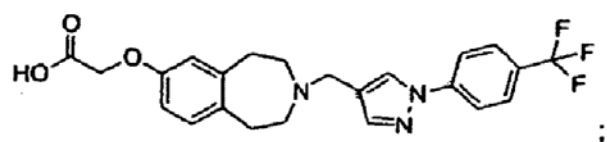
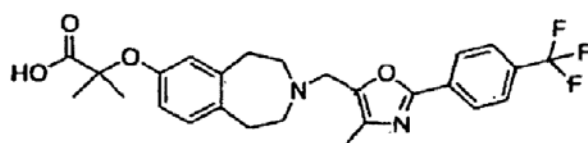
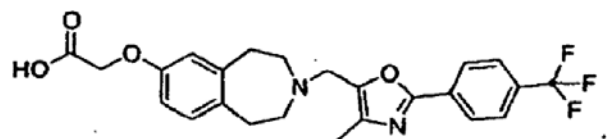
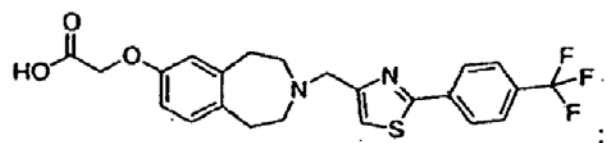
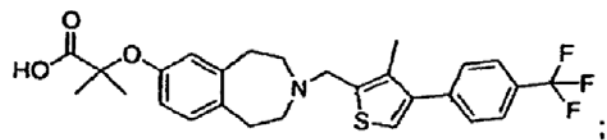
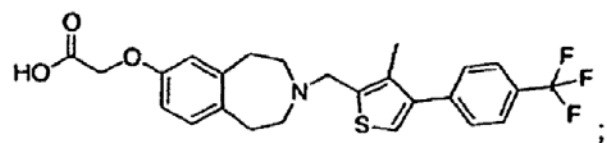


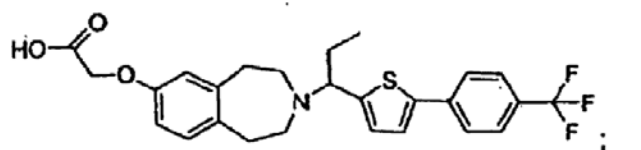
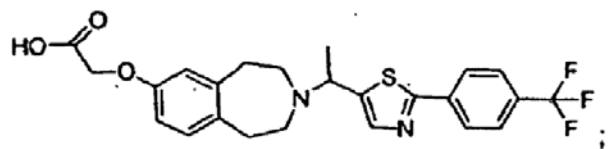
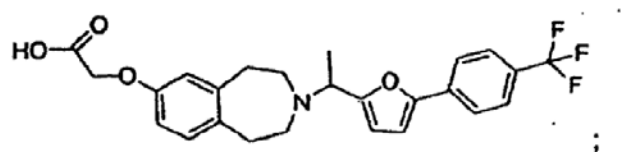
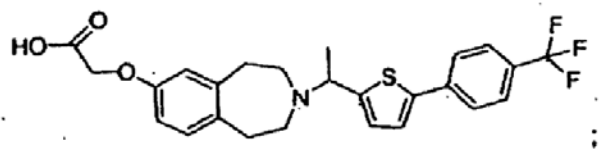
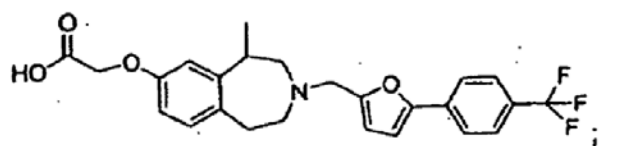
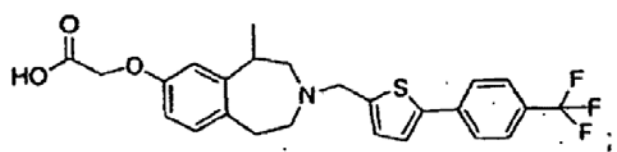
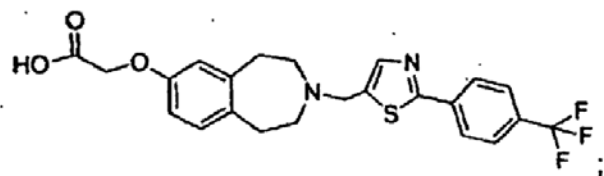
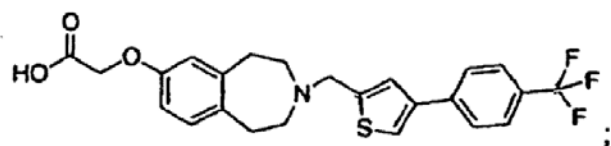
y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

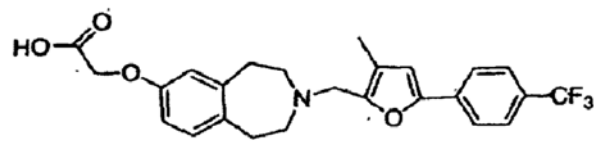
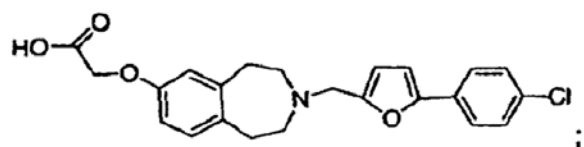
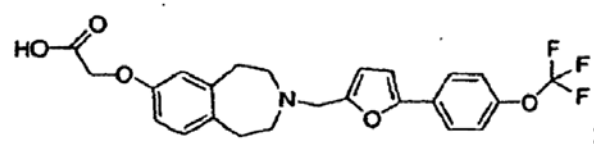
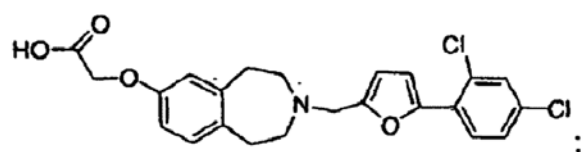
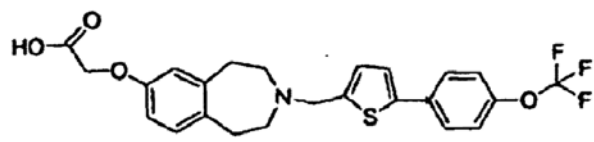
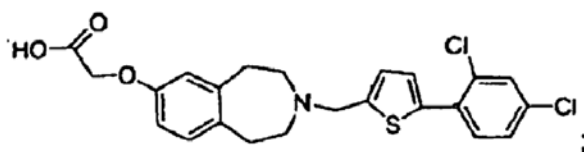
17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en



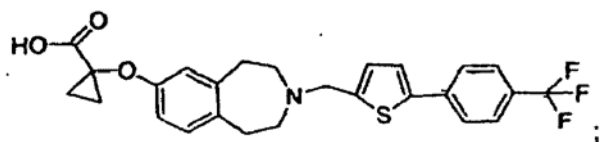






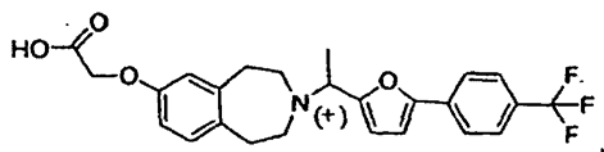
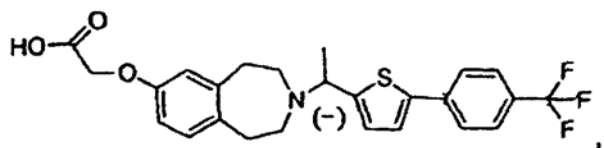
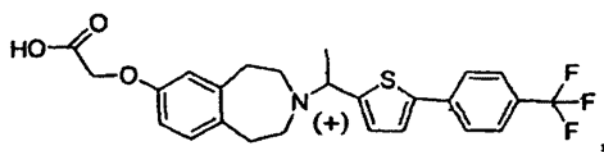


y

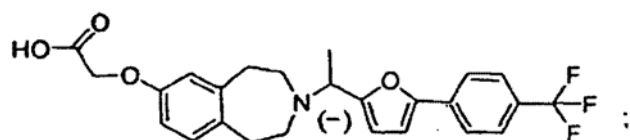


y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 se selecciona entre el grupo que consiste en

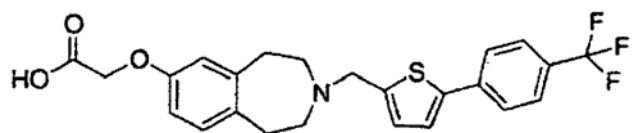


y



en el que el compuesto está sustancialmente libre del otro enantiómero correspondiente.

- 5 19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula



20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, sal o solvato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19 mezclado con un vehículo excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 10 21. Un compuesto, sal o solvato de la reivindicación 1, para su uso en un procedimiento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección en un mamífero cuya enfermedad o afección está afectada por la modulación de receptores PPAR.

22. Un compuesto, sal o solvato de la reivindicación 1, para su uso en un procedimiento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección en un mamífero cuya enfermedad o afección está afectada por la modulación de PPAR delta.

- 15 23. La reivindicación 21 ó 22 en la que dicho compuesto, sal o solvato del mismo se administra en un intervalo de dosis de desde aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 15.000 mg.

24. La reivindicación 21 ó 22 en la que dicho compuesto, sal o solvato del mismo se administra en un intervalo de dosis de desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1000 mg.

- 20 25. La reivindicación 21 ó 22 en la que dicho compuesto, sal o solvato del mismo se administra en un intervalo de dosis de desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg.

- 25 26. Un compuesto, sal o solvato de la reivindicación 1, para su uso en un procedimiento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en diabetes, nefropatía, neuropatía, retinopatía, síndrome del ovario poliquístico, hipertensión, isquemia, ictus, trastorno del intestino irritable, inflamación, cataratas, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico X, hipercolesterolemia LDL, dislipidemia (incluyendo hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia mixta e hipocolesterolemia HDL), aterosclerosis y obesidad.

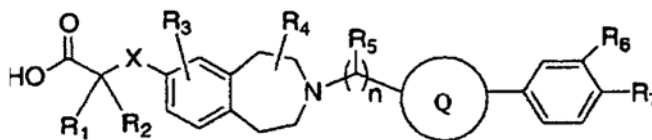
27. La reivindicación 26 en la que dicho compuesto, sal o solvato del mismo se administra en un intervalo de dosis de desde aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 15.000 mg.

28. La reivindicación 26 en la que dicho compuesto, sal o solvato del mismo se administra en un intervalo de dosis de desde aproximadamente 50 a aproximadamente 1000 mg.

5 29. La reivindicación 26 en la que dicho compuesto, sal o solvato del mismo se administra en un intervalo de dosis de desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg.

30. Un kit que, en uno o más envases, comprende una cantidad de la composición de la reivindicación 1 eficaz para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en diabetes, nefropatía, neuropatía, retinopatía, síndrome del ovario poliquístico, hipertensión, isquemia, ictus, trastorno del
10 intestino irritable, inflamación, cataratas, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico X, hipercolesterolemia LDL, dislipidemia (incluyendo hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia mixta e hipocolesterolemia HDL), aterosclerosis y obesidad.

31. Un compuesto de Fórmula (II)



Fórmula (II)

en la que:

X es un enlace covalente, O o S;

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈ y alquilo C₁₋₈ sustituido, o R₁, R₂ y el átomo de carbono al que están unidos pueden formar cicloalquilo C₃₋₇;

20 R₃ es H;

R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, alquilo C₁₋₄ halo sustituido, alquilo C₁₋₄ amino sustituido, alquilo C₁₋₄ sustituido con arilo C₆₋₁₀, alquilo C₁₋₄ heteroarilo sustituido, alquilo C₁₋₄ ciano sustituido y alquilo C₁₋₄ hidrox sustituido;

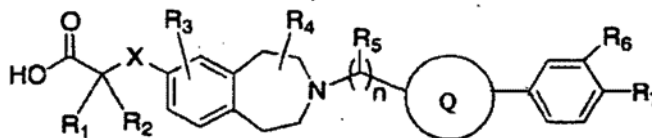
25 R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ halo sustituido, alcoxi C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃ halo sustituido;

n es 1; y

Q es arilo C₆₋₁₀;

y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

30 32. Un compuesto de Fórmula (III)



Fórmula (III)

en la que:

X es un enlace covalente, O o S;

35 R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈ y alquilo C₁₋₈ sustituido, o R₁, R₂ y el átomo de carbono al que están unidos pueden formar cicloalquilo C₃₋₇;

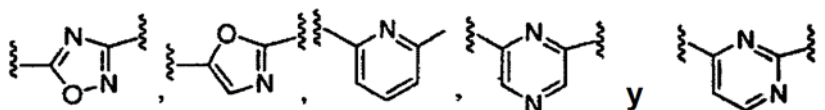
R₃ es H;

R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, cicloalquiloxi C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, alquilo C₁₋₄ halo sustituido, alquilo C₁₋₄ amino sustituido, alquilo C₁₋₄ sustituido con arilo C₆₋₁₀, alquilo C₁₋₄ heteroarilo sustituido, alquilo C₁₋₄ ciano sustituido y alquilo C₁₋₄ hidroxilo sustituido;

R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ halo sustituido, alcoxi C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃ halo sustituido;

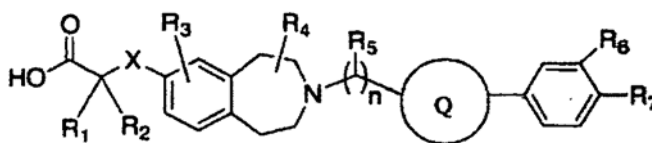
n es 1 ó 2; y

Q se selecciona entre el grupo que consiste en



y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

33. Un compuesto de Fórmula (IV)



Fórmula (IV)

en la que:

X es un enlace covalente, O o S;

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈ y alquilo C₁₋₈ sustituido, o R₁, R₂ y el átomo de carbono al que están unidos pueden formar cicloalquilo C₃₋₇;

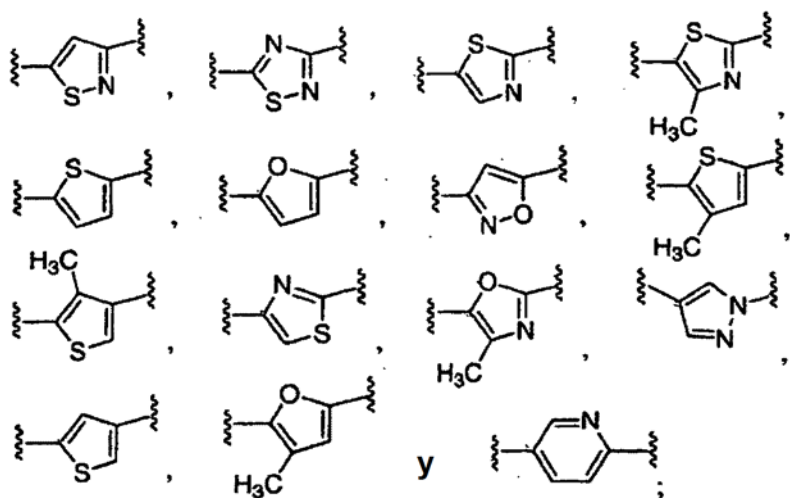
R₃ es H;

R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, cicloalquiloxi C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, alquilo C₁₋₄ halo sustituido, alquilo C₁₋₄ amino sustituido, alquilo C₁₋₄ sustituido con arilo C₆₋₁₀, alquilo C₁₋₄ ciano sustituido y alquilo C₁₋₄ hidroxilo sustituido;

R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ halo sustituido, alcoxi C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃ halo sustituido;

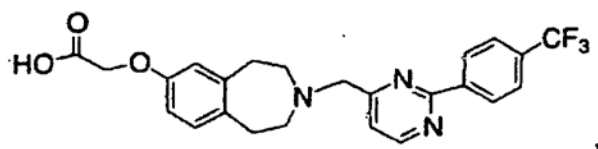
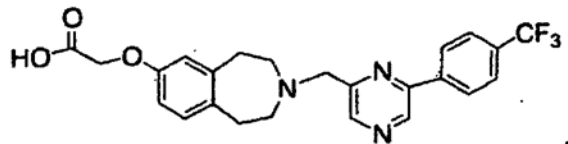
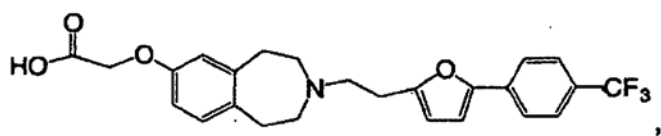
n es 2; y

Q se selecciona entre el grupo que consiste en



y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

34. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 31, 32 ó 33 seleccionado entre el grupo que consiste en



5 y

