



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 278 346**

51 Int. Cl.:

C07D 233/54 (2006.01)

C07D 261/08 (2006.01)

C07D 263/32 (2006.01)

C07D 249/06 (2006.01)

C07D 249/08 (2006.01)

C07D 271/06 (2006.01)

C07D 277/24 (2006.01)

C07D 285/12 (2006.01)

A61K 47/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04779446 .6**

86 Fecha de presentación : **18.08.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1658273**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **24.05.2006**

54 Título: **Compuestos, procedimientos y formulaciones para suministro oral de un compuesto péptido (GLP)-1 del tipo de glucagon o un péptido agonista (GLP)-4 del receptor 4 de melacortina (MC4).**

30 Prioridad: **20.08.2003 US 496537 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.08.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.08.2007

73 Titular/es: **ELI LILLY AND COMPANY**
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285, US

72 Inventor/es: **Herr, Robert, Jason;**
Jungheim, Louis, Nickolaus;
McGill, John, McNeill, III;
Thrasher, Kenneth, Jeff y
Valluri, Muralikrishna

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos, procedimientos y formulaciones para suministro oral de un compuesto péptido (GLP)-1 del tipo de glucagon o un péptido agonista (GLP)-4 del receptor 4 de melacortina (MC4).

Antecedentes de la invención

Los medios convencionales para suministrar agentes activos están severamente limitados frecuentemente por barreras biológicas, químicas y físicas. Típicamente, estas barreras las impone el medio a través del cual se efectúa el suministro, el medio de la diana a la que se suministra o la propia diana. Los agentes activos biológica o químicamente son particularmente vulnerables a tales barreras. En el suministro a animales de agentes biológicamente activos o químicamente activos y de agentes terapéuticos, las barreras físicas y químicas son impuestas por el cuerpo. Son ejemplos de barreras físicas, la piel y otras varias membranas que se deben atravesar antes de alcanzar la diana, y entre los ejemplos de barreras químicas están incluidas, aunque no únicamente, variaciones del pH, bicapas de lípidos y enzimas degradantes.

Estas barreras tienen un significado particular en el diseño de sistemas de suministro oral. El suministro oral de muchos agentes biológica o químicamente activos sería la vía a elegir para la administración a animales si no fuera por barreras biológicas, químicas y físicas tales como pH variable en el tracto gastrointestinal (GI), enzimas digestivas potentes y membranas gastrointestinales impermeables al agente activo. Entre los numerosos agentes que típicamente no son susceptibles de administración oral están péptidos biológica o químicamente activos tales como calcitonina e insulina; polisacáridos y, en particular, mucopolisacáridos entre los que está incluida, pero no únicamente, la heparina; heparinoides; antibióticos y otras sustancias orgánicas. Estos agentes se convierten rápidamente en ineficaces o se destruyen en el tracto gastrointestinal por hidrólisis por ácidos, enzimas, etc.

Los procedimientos anteriores para la administración oral de agentes farmacológicos vulnerables han descansado en la coadministración de excipientes o reforzadores (por ejemplo, resorcinoles y tensoactivos no iónicos tales como polioxietileno oleil éter y n-hexadecilpolietileno éter) para aumentar artificialmente la permeabilidad de las paredes intestinales, así como la administración de inhibidores de enzimas (por ejemplo, inhibidores de tripsina pancreática, fluorofosfato de diisopropilo) para inhibir la degradación enzimática.

También se han descrito liposomas como sistemas de suministro de fármacos para la insulina y heparina. Véase, por ejemplo, la patente U.S. n.º. 4.239.754; Patel y otros, (1976) FEBS Letters, vol. 62, pág. 60, y Hashimoto y otros, (1970), Endocrinology Japan, vol. 26, pág. 337.

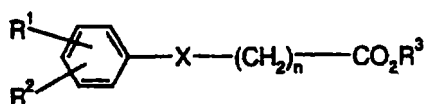
Sin embargo, está excluido el uso de amplio espectro de tales sistemas de suministro de fármacos porque: (1) los sistemas requieren cantidades tóxicas de excipientes, reforzadores o inhibidores; (2) no hay disponibles adecuados cargos, esto es, agentes activos, de bajo peso molecular; (3) presentan una mala estabilidad y una inadecuada vida hasta caducidad; (4) los sistemas son difíciles de producir; (5) los sistemas fallan en la protección del agente activo (carga); (6) los sistemas alteran adversamente el agente activo; o (7) los sistemas fallan en facilitar o promover la absorción del agente activo.

Más recientemente, para suministrar productos farmacéuticos se han usado microesferas de polímeros artificiales de aminoácidos mixtos (proteinoides). Por ejemplo, la patente U.S. n.º. 4.925.673 describe vehículos de microesferas de proteinoides que contienen fármaco, así como procedimientos para su preparación y su uso. Estas esferas de proteinoides son útiles para el suministro de varios agentes activos.

También se han descrito moléculas de agentes de suministro en las patentes U.S. n.ºs. 5.541.155, 5.693.338, 5.976.569, 5.643.957, 5.955.503, 6.100.298, 5.650.386, 5.866.536, 5.965.121, 5.989.539, 6.001.347, 6.071.510, 5.820.881 y 6.242.495; véanse también documentos WO 02/02509, WO 01/51454, WO 01/44199, WO 01/32130, WO 00/59863, WO 00/50386, WO 00/47188 y WO 00/40203.

Breve resumen de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I:



I:

en la que

R¹ y R² son, cada uno independientemente, H, OH, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, CF₃, halo o NR⁴R^{4'};

R³ es H, alquilo C₁₋₆;

R⁴ es H, COR⁵, SO₂R⁶ o alquilo C₁₋₆;

5 R^{4'} es H o alquilo C₁₋₆;

R⁵ es H o alquilo C₁₋₆;

10 R⁶ es H o alquilo C₁₋₆;

X es un heterociclo aromático de 5 miembros que opcionalmente está sustituido con alquilo C₁₋₄; heterociclo que contiene al menos dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, S y O, de los que al menos un heteroátomo debe ser N, pudiendo no ser 1,3,4-oxadiazol el mencionado heterociclo;

15 n es 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

o una de sus sales farmacéuticas.

20 La presente invención se refiere además a un compuesto de fórmula I en el que R³ es H. Este compuesto se denomina luego compuesto de fórmula II.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula II, o una de sus sales farmacéuticas, y un vehículo farmacéutico.

25 La presente invención se refiere asimismo a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula II, o una de sus sales farmacéuticas, y un compuesto GLP-1.

También se refiere la presente invención se refiere asimismo a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula II, o una de sus sales farmacéuticas, y un péptido agonista de MC4.

30

Descripción detallada de la invención

La referencia que posteriormente se hace a “un compuesto de fórmula I” o “un compuesto de fórmula II” incluye sus sales farmacéuticas.

35

A los fines de la presente invención, según se describe y reivindica en esta solicitud, se definen los siguientes términos:

40 El término “halo” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. El término “alquilo C₁₋₆” representa un resto de hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico que tiene de uno a seis átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, ciclobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, etc. También se incluyen en el ámbito de un grupo alquilo C₁₋₆ restos tales como ciclobutilmetileno. El término “alquilo C₁₋₄” se refiere específicamente a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo y ciclobutilo. Un grupo “alcoxi C₁₋₆” es un resto alquilo C₁₋₆ conectado a través de una unión oxi.

45

El término “farmacéutico”, cuando se usa en esta memoria, es un adjetivo que sustancialmente significa que no es perjudicial para el paciente receptor.

50

El término “paciente” incluye personas y animales no humanos tales como animales de compañía (perros, gatos, caballos, etc.). El paciente preferido es una persona humana.

55

El término “compuesto GLP-1”, tal como se usa aquí, se refiere a uno o más polipéptidos naturales GLP-1 (GLP-1(7-37)OH y GLP-1 (6-36)NH₂), fragmentos de GLP-1, análogos de GLP-1, y Exendin-3 y Exendin-4 que tienen la capacidad de unirse al receptor de GLP-1 e iniciar una ruta de transducción de señal que da por resultado actividad insulínica según se describe en la publicación de PCT número WO 03/072195 (número de solicitud PCT/US 03/031111); que se incorpora aquí por referencia.

60

El término “péptido agonista de MC4”, tal como se usa aquí, se refiere a péptidos farmacéuticamente útiles descritos en la solicitud de patente PCT n°. PCT/US 04/16625, presentada el 17 de junio de 2004 (péptidos de fórmula I, II y III descritas en ella).

65

El compuesto de fórmula II es útil para aumentar la biodisponibilidad oral de un agente activo, esto es, un compuesto GLP-1 o un péptido agonista de MC4, cuando el mencionado compuesto se mezcla con el agente activo para formar una composición de combinación. La mencionada combinación es una realización de la presente invención. Las composiciones de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula II, esto es, un agente de suministro (un compuesto de fórmula II) y un compuesto GLP-1 o un péptido agonista de MC4.

La presente invención es particularmente ventajosa para suministrar un compuesto GLP-1 o un péptido agonista de MC4 (agente activo) que de otra manera sería destruido o sería menos efectivo en condiciones existentes antes de que el compuesto activo alcanzara su zona diana (esto es, la zona en la que el agente activo de la composición que se suministra se ha de liberar) y dentro del cuerpo del animal al que se suministra. Las composiciones que comprenden uno o más compuestos de fórmula II (preferiblemente y muy típicamente uno) y un agente activo tienen utilidad en el suministro del mencionado agente activo a sistemas biológicos seleccionados y en cuanto a una biodisponibilidad aumentada o mejorada del agente activo en comparación con la administración del agente activo sin el agente de suministro. El suministro se puede mejorar suministrando más agente activo a lo largo de un período de tiempo, o suministrando agente activo en un período de tiempo particular (de manera que haya un suministro más rápido o demorado), o a lo largo de un período de tiempo (de manera que haya un suministro sostenido).

Compuestos preferidos (realizaciones) de la invención

Ciertos compuestos de la invención son particularmente interesantes y preferidos. La siguiente lista presenta varios grupos de compuestos preferidos. Se debe entender que cada uno de los listados se puede combinar con otros listados para crear grupos adicionales de compuestos preferidos.

n es 2, 3, 4 o 5;

R^1 y R^2 son, cada uno independientemente, H, OH, OCH_3CH_3 , CF_3 , Cl o Br;

R^1 y R^2 son, cada uno independientemente, H, OH, OCH_3CH_3 o CF_3 ;

R^1 y R^2 son, cada uno independientemente, H, OH, OCH_3 o NH_2 ;

R^3 es H;

R^4 es H;

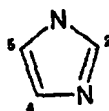
R^4 es COR^5 y R^5 es CH_3 ;

R^4 es SO_2R^6 y R^6 es CH_3 ;

$R^{4'}$ es H;

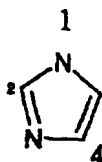
R^6 es alquilo C_{1-6} ;

X es



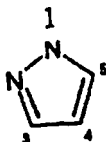
y el sustituyente fenilo está unido al átomo de carbono número 4 o 5 y el ácido alcanoico está unido al átomo de carbono número 2;

X es



y el sustituyente fenilo está unido al átomo de carbono número 2 o 4 y el ácido alcanoico está unido al átomo de nitrógeno número 1;

X es

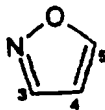


ES 2 278 346 T3

y el sustituyente fenilo está unido al átomo de carbono número 3 y el ácido alcanoico está unido al átomo de nitrógeno número 1;

X es

5

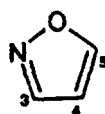


10

y el sustituyente fenilo está unido al átomo de carbono número 3 y el ácido alcanoico está unido al átomo de carbono número 5;

X es

15

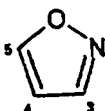


20

y el sustituyente fenilo está unido al átomo de carbono número 3 y el ácido alcanoico está unido al átomo de carbono número 4;

X es

25

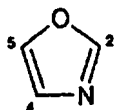


30

y el sustituyente fenilo está unido al átomo de carbono número 5 y el ácido alcanoico está unido al átomo de carbono número 3;

X es

35

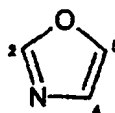


40

opcionalmente sustituido con metilo en el átomo de carbono número 5, en el que el sustituyente fenilo está unido al átomo de carbono número 4 y la cadena de ácido alcanoico está unida al átomo de carbono número 2;

X es

45

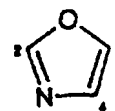


50

opcionalmente sustituido con metilo en el átomo de carbono número 4, en el que el sustituyente fenilo está unido al átomo de carbono número 2 y la cadena de ácido alcanoico está unida al átomo de carbono número 5;

X es

55



60

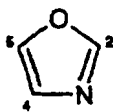
y el sustituyente fenilo está unido al átomo de carbono número 2 y la cadena de ácido alcanoico está unido al átomo de carbono número 5;

65

ES 2 278 346 T3

X es

5

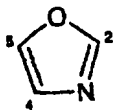


10

y el sustituyente fenilo está unido al átomo de carbono número 4 y la cadena de ácido alcanoico está unido al átomo de carbono número 2;

X es

15

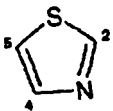


20

y el sustituyente fenilo está unido al átomo de carbono número 5 y el ácido alcanoico está unido al átomo de carbono número 2;

X es

25

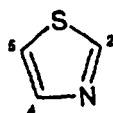


30

y el sustituyente fenilo está unido al átomo de carbono número 4 y el ácido alcanoico está unido al átomo de carbono número 2;

X es

35



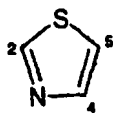
40

y el sustituyente fenilo está unido al átomo de carbono número 5 y el ácido alcanoico está unido al átomo de carbono número 2;

45

X es

50

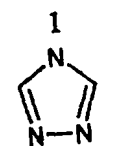


55

y el sustituyente fenilo está unido al átomo de carbono número 2 y el ácido alcanoico está unido al átomo de carbono número 4;

X es

60

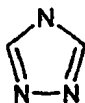


65

opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno número 1 con metilo;

X es

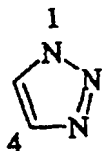
5



10

X es

15

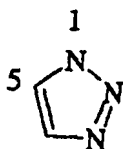


20

y el sustituyente fenilo está unido al átomo de carbono número 4 y el ácido alcanoico está unido al átomo de nitrógeno número 1;

X es

25



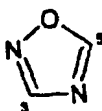
30

y el sustituyente fenilo está unido al átomo de carbono número 5 y el ácido alcanoico está unido al átomo de nitrógeno número 1;

35

X es

40

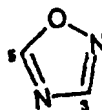


45

y el sustituyente fenilo está unido al átomo de carbono número 3 y el ácido alcanoico está unido al átomo de carbono número 5;

X es

50



55

y el sustituyente fenilo está unido al átomo de carbono número 5 y el ácido alcanoico está unido al átomo de carbono número 3;

X es

60



65

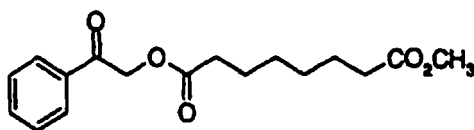
y el sustituyente fenilo está unido al átomo de carbono número 5 y el ácido alcanoico está unido al átomo de carbono número 2.

Preparaciones y ejemplos

Todas las reacciones no acuosas se realizan bajo atmósfera de nitrógeno seco a no ser que se indique lo contrario. Se usan calidades comerciales de los reactivos y disolventes orgánicos en las condiciones de recepción de los vendedores y no se intentó purificar o secar más estos componentes. La eliminación de disolventes se hizo a presión reducida en un evaporador rotatorio Buchi a una presión de aproximadamente 28 mm de Hg usando una bomba de vacío rotatoria KNF con forro de teflón. La cromatografía en capa delgada se realiza usando placas de gel de sílice Analtech n° 02521 de 2,5 cm x 7,5 cm, Whatman n°. MK6F o EM Science (Merck) n°. 5719-2 con indicador de fluorescencia. La visualización de las placas de TLC se hace por observación con luz UV de onda corta, ácido fosfomolibdico al 10% en etanol o vapores de yodo. La cromatografía rápida en columna se realiza usando gel de sílice Kieselgel 60. Los espectros de RMN de protón se obtuvieron con un espectrofotómetro de resonancia magnética nuclear Bruker AC 300 MHz y se expresan en valores de δ en ppm, usando tetrametilsilano como patrón interno. Los puntos de fusión se obtienen usando un aparato de puntos de fusión Electrothermal y son sin corregir. Los análisis espectroscópicos de masas se realizan en un espectrómetro Shimadzu QP-5000 GC/Mass (metano) por inyección directa. El análisis espectroscópico de masas API se realiza en un espectrómetro de masas Finnegan LCQ Duo Ion Trap o un espectrómetro PESCiex API 150 EX usando ionización por electrospray (ESI) o ionización química a presión atmosférica (APCI). Los análisis de HPLC se efectúan usando una columna Waters Symmetry C18, 5 μ m, WAT046980 de 3,9 x 150 mm. El sistema eluyente estaba constituido por un gradiente de elución 90:10 (0,1% de TFA en H₂O)/(0,1% de TFA en CH₃CN) a 10:90 (0,1% de TFA en H₂O)/(0,1% de TFA en CH₃CN) a lo largo de 20 min, seguido de elución isocrática durante 10 min con 90:10 (0,1% de TFA en H₂O)/(0,1% de TFA en H₂O). El caudal era de 1 ml/min. La detección con luz UV se realiza a 214 y 254 nm.

Preparación 1

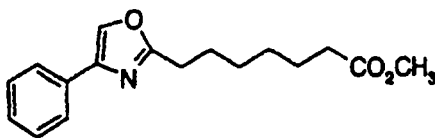
Éster 2-oxo-2-feniletilo del éster metílico del ácido octanodioico



A una solución de éster metílico del ácido subérico (4,75 g, 25,2 mmol) en metanol (50 ml) se añade a temperatura ambiente una solución de bicarbonato sódico (2,12 g, 25,2 mmol) y la mezcla se agita durante 30 minutos. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se añade a una solución de 2-bromoacetofenona (5,0 g, 25,1 mmol) en acetona (150 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se calienta a reflujo durante 10 horas y luego se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se diluye con dietil éter (300 ml), se agita durante 20 minutos, se filtra a través de una columna corta de gel de sílice y se lava con dietil éter (2 x 50 ml). Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 2-oxo-2-feniletil éster del éster metílico del ácido octanodioico (6,9 g, 0%).

Ejemplo 1

Éster metílico del ácido 7-(4-feniloxazol-2-il)heptanoico



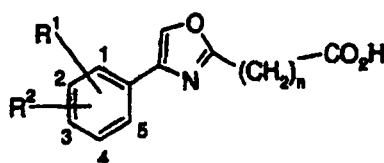
Se calienta una mezcla de 2-oxo-2-feniletil éster del éster metílico del ácido octanodioico (6,93 g, 22,6 mmol), acetamida (6,75 g, 114 mmol) y éterato de dietilo de trifluoruro de boro (3,0 ml, 23,7 mmol) a 135-140°C bajo nitrógeno durante 4 horas. Se enfría la mezcla, se diluye con solución saturada de NaHCO₃ (100 ml) y se somete a extracción con acetato de etilo (250 ml). El extracto orgánico se lava con 100 ml de cloruro sódico acuoso saturado (salmuera) y se seca sobre sulfato sódico. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía rápida en columna sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (85:15), obteniéndose el éster metílico del ácido 7-(4-feniloxazol-2-il)heptanoico (5,7 g, 88%).

Ejemplo 2

Ácido 7-(4-feniloxazol-2-il)heptanoico

Se añade una solución de hidróxido sódico (1,60 g, 40,0 mmol) en agua (30 ml) a una solución de éster metílico del ácido 7-(4-feniloxazol-2-il)heptanoico (5,75 g, 20,0 mmol) en metanol (40 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calienta a 40°C durante 2 horas. El pH de la mezcla se ajusta a 2 con HCl 1N y se somete a extracción con acetato de etilo (600 ml). El extracto orgánico se lava con agua (3 x 150 ml), se seca sobre sulfato sódico y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se tritura con hexanos/acetato de etilo y se recogen los sólidos por filtración, obteniéndose el ácido 7-(4-feniloxazol-2-il)heptanoico (5,01 g, 91%): Espectro de masas APCI m/z 272 [C₁₆H₁₉NO₃-H]⁺.

Los Ejemplos 3-30 de la siguiente fórmula II(a) de la lista siguiente se preparan por el mismo procedimiento de preparación del Ejemplo 2.



II (a)

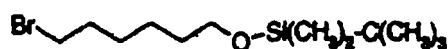
TABLA 1

Compuestos de fórmula II(a)

Ejemplo	R ¹ (posición en el anillo)	R ² (posición en el anillo)	n	Espectro de masas m/z
3	OCH ₃ (1)	H	3	261 [C ₁₄ H ₁₃ NO ₄] ⁺
4	OCH ₃ (1)	H	4	276 [C ₁₅ H ₁₇ NO ₄ + H] ⁺
5	OCH ₃ (1)	H	5	290 [C ₁₆ H ₁₉ NO ₄ + H] ⁺
6	OH (1)	H	4	260 [C ₁₄ H ₁₃ NO ₄ - H] ⁻
7	OH (1)	OCH ₃ (3)	4	290 [C ₁₅ H ₁₇ NO ₅ - H] ⁻
8	OCH ₃ (1)	H	6	302 [C ₁₇ H ₂₁ NO ₄ - H] ⁻
9	H	OCH ₃ (3)	6	302 [C ₁₇ H ₂₁ NO ₄ - H] ⁻

10	OH (1)	H	6	288 [C ₁₆ H ₁₉ NO ₄ - H] ⁻
11	OH (1)	OCH ₃ (3)	6	318 [C ₁₇ H ₂₁ NO ₅ - H] ⁻
12	OH (1)	Cl (4)	6	322 [C ₁₆ H ₁₈ ClNO ₄ - H] ⁻
13	OH (1)	H	3	246 [C ₁₃ H ₁₃ NO ₄ - H] ⁻
14	OH (1)	F (3)	4	280 [C ₁₄ H ₁₄ FNO ₄ + H] ⁺
15	OH (1)	H	5	276 [C ₁₅ H ₁₇ NO ₄ + H] ⁺
16	OCH ₃ (1)	H	2	248 [C ₁₃ H ₁₃ NO ₄ + H] ⁺
17	OH (1)	H	2	234 [C ₁₂ H ₁₁ NO ₄ + H] ⁺
18	OH (1)	OCH ₃ (3)	3	276 [C ₁₄ H ₁₅ NO ₅ - H] ⁻
19	H	H	4	246 [C ₁₄ H ₁₅ NO ₃ + H] ⁺
20	F (1)	H	4	264 [C ₁₄ H ₁₄ FNO ₃ + H] ⁺
21	OCH ₃ (2)	H	4	276 [C ₁₅ H ₁₇ NO ₄ + H] ⁺
22	OH (2)	H	4	262 [C ₁₄ H ₁₅ NO ₄ + H] ⁺
23	OH (1)	OH (3)	4	278 [C ₁₄ H ₁₅ NO ₅ + H] ⁺
24	OH (1)	OCH ₃ (3)	5	304 [C ₁₃ H ₁₃ NO ₄ - H] ⁻
25	OH (1)	OH (5)	4	278 [C ₁₄ H ₁₅ NO ₅ + H] ⁺
26	OH (1)	F (4)	4	278 [C ₁₄ H ₁₄ FNO ₄ - H] ⁻
27	OH (1)	CN (4)	4	285 [C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₄ - H] ⁻
28	OH (1)	CN (3)	4	287 [C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₄ + H] ⁺
29	OH (1)	Br (3)	4	278 [C ₁₄ H ₁₄ BrNO ₄ - H] ⁻
30	OH (1)	OCH ₃ (4)	4	290 [C ₁₅ H ₁₇ FNO ₅ - H] ⁻
174	OH (1)	Cl (3)	4	294 [C ₁₄ H ₁₄ ClNO ₄ - H] ⁻
175	OH (1)	Br (4)	4	339 [C ₁₄ H ₁₄ BrNO ₄ - H] ⁻
176	OH (1)	CH ₃ (3)	4	276 [C ₁₅ H ₁₇ N ₂ O ₄ + H] ⁺
177	OH (1)	CH ₃ (4)	4	276 [C ₁₅ H ₁₇ N ₂ O ₄ + H] ⁺
178	OH (1)	N(CH ₃) ₂ (3)	4	303 [C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₄ - H] ⁻
179	OH (1)	NHSO ₂ CH ₃ (4)	4	355 [C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₆ S + H] ⁺
180	OH (1)	NHSO ₂ CH ₃ (3)	4	355 [C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₆ S + H] ⁺

Preparación 2

(6-bromohexiloxi)-*t*-butildimetil)silano

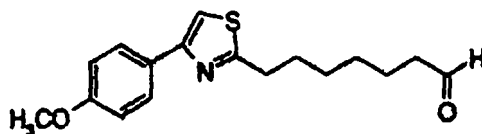
Se añade una solución de cloruro de *t*-butildimetilsililo (5,0 g, 33,31 mmol) en dimetilformamida (DMF) (70 ml) a gotas durante 15 minutos a una solución de 6-bromohexanol (5,0 g, 27,6 mmol) e imidazol (4,7 g, 69 mmol) en DMF (80 ml) a 0°C bajo protección de nitrógeno y se agita la mezcla durante otras 3,5 horas. La mezcla se diluye con agua (400 ml) y se somete a extracción con dietil éter (3 x 150 ml). La combinación de los extractos orgánicos se seca con

ES 2 278 346 T3

sulfato sódico y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía rápida en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:19), obteniéndose el (6-bromohexiloxi)-t-butildimetilsilano (8,05 g, 98%).

5 Preparación 3

7-[4-(4-metoxifenil)thiazol-2-il]heptanal



Se añade a gotas a temperatura ambiente bajo nitrógeno una solución de tioacetamida (2,65 g, 34,9 mmol) en acetona (100 ml) a una solución de 2-bromo-4'-metoxiacetofenona (8,0 g, 34,9 mmol) en acetona (100 ml). La mezcla se agita durante 12 horas. Los sólidos se recogen por filtración y se lavan con acetona fría (30 ml), obteniéndose el hidrobromuro del éster de 2-(4-metoxifenil)-2-oxoetilo del ácido tioacetimídico (10,25 g, 96%).

Se calienta una mezcla de hidrobromuro del éster de 2-(4-metoxifenil)-2-oxoetilo del ácido tioacetimídico (10,0 g, 32,9 mmol) y cloruro de zinc(II) (4,50 g, 33,0 mmol) en metanol (80 ml) a reflujo con protección de nitrógeno durante 6,5 horas. Se enfría la mezcla, se diluye lentamente con solución saturada de NaHCO_3 (300 ml) y se somete a extracción con cloruro de metileno (400 ml x 2). Se combinan los extractos orgánicos y la combinación se seca sobre sulfato sódico; el disolvente se elimina a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía rápida en columna sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (9:1, obteniéndose 4-(4-metoxifenil)-2-metiltiazol (6,24 g, 92%). Espectro de masas APCI m/z 206 $[\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NOS}+\text{H}]^+$.

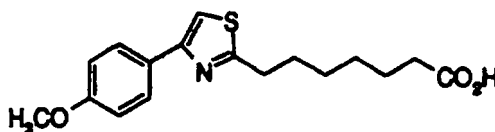
Se añade a gotas una solución de t-butil-litio (26,35 mmol, 1,7 M en hexanos) a una solución de 4-(4-metoxifenil)-2-metiltiazol (6,15 g, 29,9 mmol) en tetrahidrofurano (THF) anhidro desgasado (100 ml) a -78°C bajo nitrógeno y la solución se agita durante 45 minutos. A esta solución se añade una solución de (6-bromohexiloxi)-t-butildimetilsilano (7,20 g, 24,4 mmol) a lo largo de 5 min y la mezcla se agita durante 2 horas. La mezcla se calienta a 0°C , se diluye con NH_4Cl (200 ml) y salmuera (250 ml) y se somete a extracción con cloruro de metileno (3 x 150 ml). Se combinan los extractos orgánicos y la combinación se seca sobre sulfato magnésico; se elimina el disolvente a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía rápida en columna sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (5:1), obteniéndose 2-[7-(t-butildimetil-silaniloxi)heptil]-4-(4-metoxifenil)thiazol (6,27 g, 50%).

Se añade a gotas a lo largo de 10 minutos una solución de fluoruro de tetra-n-butilamonio (25,0 mmol, 25 ml, solución 1 M en THF) a una solución de 2-[7-(t-butildimetilsilaniloxi)heptil]-4-(4-metoxifenil)thiazol (6,27 g, 14,9 mmol) en THF anhidro (50 ml) a 0°C bajo nitrógeno y la mezcla se agita durante 30 minutos a 0°C y luego a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluye con salmuera (150 ml) y se somete a extracción con acetato de etilo (100 ml x 3). La combinación de extractos orgánicos se seca sobre sulfato magnésico y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía rápida en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:2), obteniéndose 7-[4-(4-metoxifenil)thiazol-2-il]heptan-1-ol (4,07 g, 89%). Espectro de masas APCI m/z 306 $[\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}+\text{H}]^+$.

Se añade a gotas a lo largo de 2 minutos dimetilsulfóxido anhidro (0,25 ml, 3,52 mmol) a una solución de cloruro de oxalilo (393 mg, 3,10 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) a -78°C bajo nitrógeno, y la mezcla se agita durante 20 minutos. Se añade una solución de 7-[4-(4-metoxifenil)thiazol-2-il]heptan-1-ol (0,609 g, 1,99 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) en gotas a lo largo de 5 minutos y luego se agita la mezcla durante 30 minutos. A esta mezcla se añaden trietilamina (1,0 ml, 7,2 mmol), se agita y la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla se diluye con acetato de etilo (100 ml), se lava con salmuera (3 x 30 ml), se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose 7-[4-(4-metoxifenil)thiazol-2-il]heptanal (0,6 g, 99%). Espectro de masas APCI m/z 304 $[\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}+\text{H}]^+$.

55 Ejemplo 31

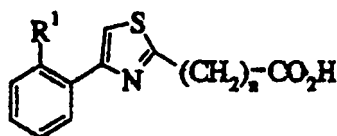
Ácido 7-[4-(4-metoxifenil)thiazol-2-il]heptanoico



Se añade 2-metil-2-butenol (7,0 ml) e hipoclorito sódico (2,51 g, 27,75 mmol) a una solución de 7-[4-(4-metoxifenil)thiazol-2-il]heptanal (4,02 g, 13,5 mmol) y dihidrogenofosfato potásico (3,10 g, 22,78 mmol) en t-butanol (60 ml) y agua (12 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 40 minutos, se diluye con acetato de etilo (500 ml)

y se lava con salmuera (3 x 200 ml). Se combinan los extractos orgánicos y la combinación se seca sobre sulfato sódico; se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía rápida en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol/cloruro de metileno (1:19) y el residuo se tritura con hexanos/cloruro de metileno, obteniéndose el ácido 7-[4-(4-metoxifenil)thiazol-2-il]heptanoico (3,91 g, 88%). MS APCI m/z 320 [C₁₇H₂₁NO₃S+H]⁺.

Por el mismo procedimiento de preparación del Ejemplo 31 se preparan los compuestos 32 y 33 de la fórmula II (a), indicados en la Tabla 2 siguiente.



II(b)

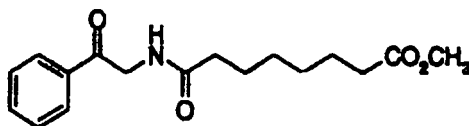
TABLA 2

Compuestos de fórmula II(B)

Ejemplo	R ¹	n	Espectro de masas m/z
32	OCH ₃	6	318 [C ₁₇ H ₂₁ NO ₃ S-H] ⁻
33	OH	6	304 [C ₁₆ H ₁₉ NO ₃ S-H] ⁻
181	OH	4	276 [C ₁₄ H ₁₅ NO ₃ S-H] ⁻

Preparación 4

Éster metílico del ácido 7-(2-oxo-2-feniletilcarbamoil)heptanoico

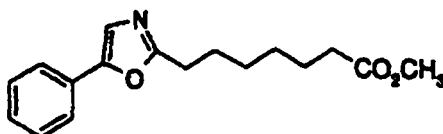


Se añade 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) (8,5 g, 44,3 ml) a una solución de 2-amino-1-feniletanol (5,0 g, 36,4 mmol), éster monometílico del ácido subérico (6,85 g, 36,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, 5,0 g, 37,0 mmol) en THF (200 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se agita durante 12 horas. Se diluye la mezcla con acetato de etilo (600 ml), se lava con soluciones de HCl 1 N (2 x 150 ml), salmuera (2 x 150 ml), NaHCO₃ (2 x 150 ml) y salmuera (150 ml) y se seca sobre sulfato sódico. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose éster metílico del ácido 7-(2-hidroxi-2-feniletilcarbamoil)heptanoico (10,3 g, 91%), que se usa en la siguiente etapa sin purificarlo.

Se añade peryodinano de Dess-Martin (16,5 g, 38,7 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 7-(2-hidroxi-2-feniletilcarbamoil)heptanoico (10,2 g, 33,3 mmol) en cloruro de metileno (360 ml) a 0°C bajo nitrógeno, la mezcla se agita y se calienta a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se filtra a través de celita, se lava con acetato de etilo (3 x 100 ml) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía rápida en columna sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (60:40), obteniéndose el éster metílico del ácido 7-(2-oxo-2-feniletilcarbamoil)heptanoico (7,33 g, 72%).

Ejemplo 34

Éster metílico del ácido 7-(5-feniloxazol-2-il)heptanoico



ES 2 278 346 T3

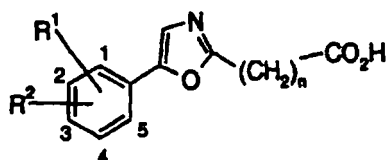
Se añade una solución de éster metílico del ácido 7-(2-oxo-2-feniletilcarbamoyl)heptanoico (7,05 g, 23,1 mmol) y tetrabromuro de carbono (11,3 g, 34,3 mmol) en cloruro de metileno, a lo largo de 40 minutos, a una mezcla de trifenilfosfina (9,0 g, 34,3 mmol) y DMAP (5,51 g, 45,1 mmol) en cloruro de metileno (500 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se agita la mezcla durante 30 minutos y se añade más trifenilfosfina (2,6 g, 9,92 mmol) y tetrabromuro de carbono (3,35 g, 10,1 mmol). La mezcla se agita durante 10 minutos más, se filtra a través de celita y se lava con acetato de etilo (3 x 100 ml). El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía rápida en columna sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (70:30), obteniéndose el éster metílico del ácido 7-(5-feniloxazol-2-il)heptanoico (2,75 g, 41%).

10 Ejemplo 35

Ácido 7-(5-feniloxazol-2-il)heptanoico

Se añade una solución de hidróxido sódico (1,80 g, 45,0 mmol) en agua (30 ml) a una solución de éster metílico del ácido 7-(5-feniloxazol-2-il)heptanoico (9,0 g, 31,3 mmol en metanol (30 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 4 horas. Se ajusta el pH de la mezcla a 2 con HCl 1 N y se somete a extracción con acetato de etilo (500 ml). Se combinan las capas orgánicas y la combinación se lava con agua (3 x 100 ml), se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se recrystaliza en acetato de etilo/hexanos, obteniéndose el ácido 7-(5-feniloxazol-2-il)heptanoico (7,3 g, 85%). Espectro de masas APCI m/z 272 [C₁₆H₁₉NO₃-H]⁻.

Los Ejemplos 36-41, compuestos de la fórmula II(c) que se recogen en la Tabla 3, se preparan como el Ejemplo 35



II(c)

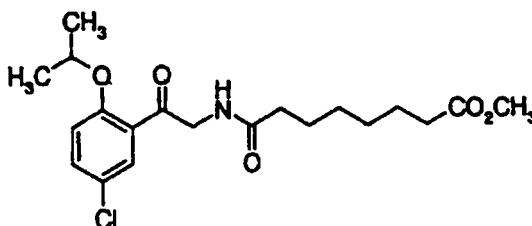
TABLA 3

Compuestos de fórmula II(c)

Ejemplo	R ¹ (posición en el anillo)	R ² (posición en el anillo)	n	Espectro de masas m/z
36	OCH ₃ (3)	H	6	302 [C ₁₇ H ₂₁ NO ₄ -H] ⁻
37	OH (1)	Cl (4)	6	321 [C ₁₆ H ₁₈ ClNO ₄ -H] ⁻
38	OCH ₃ (1)	OCH ₃ (4)	6	332 [C ₁₈ H ₂₃ NO ₅ -H] ⁻
39	OH (1)	H	4	260 [C ₁₄ H ₁₅ NO ₄ -H] ⁻
40	OCH ₃ (1)	H	6	302 [C ₁₇ H ₂₁ NO ₄ -H] ⁻
41	OH (1)	H	6	288 [C ₁₆ H ₁₉ NO ₄ -H] ⁻

Preparación 5

Éster metílico del ácido 7[2-(5-cloro-2-isopropoxifenil)-2-oxoetilcarbamoyl]-heptanoico



Se añade a gotas 2-yodopropano (63,3 ml, 633 mmol) a una suspensión de 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (90,0 g, 528 mmol) y carbonato potásico (109,46 g, 792 mmol) en DMF (1000 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y se calienta la mezcla a 80°C durante 22 horas. Se enfría la mezcla y se filtra, y se elimina el disolvente a presión

ES 2 278 346 T3

reducida. Se diluye el residuo con acetato de etilo (1 l), se lava con agua (300 ml) y salmuera (200 ml), se seca sobre sulfato sódico y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 1-(5-cloro-2-isopropoxifenil)etanona (104,78 g, 93%).

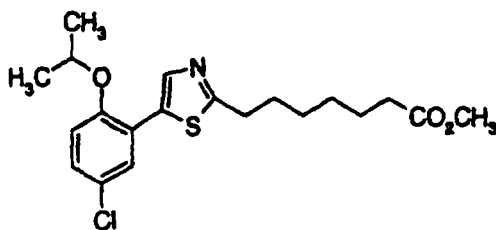
Se añade bromuro de cobre(II) (199 g, 891 mmol) en porciones a una solución de 1-(5-cloro-2-isopropoxifenil)etanona (94,74 g, 446 mmol) en acetato de etilo (500 ml) y cloroformo (500 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se calienta a reflujo durante 4,5 horas. La mezcla se enfría y se filtra en vacío a través de un taco de celita, se lava con acetato de etilo (1 l). Se eliminan los disolventes a presión reducida, obteniéndose 2-bromo-1-(5-cloro-2-isopropoxifenil)etanona (128,46 g, 98%).

Se añade hexametilentriamina (36,14 g, 258 mmol) a una solución de 2-bromo-1-(5-cloro-2-isopropoxifenil)etanona (75,17 g, 258 mmol) en cloroformo (400 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y se agita durante 2 días. Se recogen los sólidos por filtración, se lavan con éter y se secan durante la noche a presión reducida. Se ponen los sólidos en suspensión en metanol (350 ml), se enfría a 0°C y se trata la suspensión lentamente con HCl concentrado (113 ml, 1365 mmol). La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 40 horas. Luego se calienta la mezcla a 55°C durante 4 horas. Los sólidos se separan por filtración y el disolvente filtrado se elimina a presión reducida para que resulte un sólido. El sólido se tritura con dietil éter. El material resultante se recoge por filtración, obteniéndose el hidrocloreto de 2-amino-1-(5-cloro-2-isopropoxifenil)etanona, que se usa en la siguiente etapa sin purificarlo.

Se añade diisopropilamina (99 ml, 568 mmol) a gotas a una solución de EDC HCl (38,01 g, 198 mmol), HOBT (19,19 g, 142 mmol) y éster monometílico del ácido octanodioico (53,44 g, 1,42 mmol) en cloruro de metileno (800 ml) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. Se añade a la mezcla hidrocloreto de 2-amino-1-(5-cloro-2-isopropoxifenil)etanona (53,44 g, 142 mmol) y se agita durante 18 horas. El disolvente se elimina a presión reducida, el residuo se diluye en acetato de etilo (300 ml), se lava con agua (100 ml) y salmuera (100 ml) y se seca sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía rápida sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (4:6 a 0:10), obteniéndose el éster metílico del ácido 7[2-(5-cloro-2-isopropoxifenil)-2-oxoetilcarbamoil]-heptanoico (23,87 g, 23% en tres etapas).

Ejemplo 42

Éster metílico del ácido 7-[5-(5-cloro-2-isopropoxifenil)tiazol-2-il]heptanoico



Se añade reactivo de Lawesson (31,03 g, 77 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 7-[2-(5-cloro-2-isopropoxifenil)-2-oxoetilcarbamoil]heptanoico (21,80 g, 55 mmol) en THF (550 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía rápida en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:hexanos (1:3), obteniéndose el éster metílico del ácido 7-[5-(5-cloro-2-isopropoxifenil)tiazol-2-il]heptanoico (9,96 g, 46%).

Ejemplo 43

Éster metílico del ácido 7-[5-(5-cloro-2-hidroxifenil)tiazol-2-il]heptanoico

Se añade cloruro de aluminio(III) (6,67 g, 50 mmol) en porciones a una solución de éster metílico del ácido 7-[5-(5-cloro-2-isopropoxifenil)tiazol-2-il]heptanoico (9,90 g, 25 mmol) en cloruro de metileno (300 ml) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla se calienta lentamente a temperatura ambiente y se agita durante 30 minutos. Se enfría la mezcla a 0°C, se trata con solución acuosa saturada de Na2SO4 (150 ml) y se agita durante 1 hora. Se elimina el disolvente a presión reducida, el residuo se diluye con acetato de etilo (300 ml), se lava con agua (100 ml) y salmuera (100 ml) y se seca sobre sulfato sódico. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:9 a 1:1), obteniéndose el éster metílico del ácido 7-[5-(5-cloro-2-hidroxifenil)tiazol-2-il]heptanoico (5,67 g, 64%).

Ejemplo 44

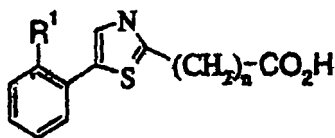
Ácido 7-[5-(5-cloro-2-hidroxifenil)tiazol-2-il]heptanoico

Se añade una solución de hidróxido sódico (2,60 g, 65 mmol) en agua (50 ml) a una solución de éster metílico del ácido 7-[5-(5-cloro-2-hidroxifenil)tiazol-2-il]heptanoico (5,76 g, 16 mmol) en metanol (100 ml) a 0°C bajo nitrógeno; la mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 1,5 horas en total. El disolvente se elimina a presión

ES 2 278 346 T3

reducida, el residuo se diluye con agua (200 ml), se enfría a 0°C y se acidifica a pH 1 con HCl 1N. Se recoge el precipitado por filtración, obteniéndose el ácido 7-[5-(5-cloro-2-hidroxifenil)thiazol-2-il]heptanoico (5,21 g, 95%). Espectro de masas APCI m/z 338 [C₁₆H₁₈ClNO₃S-H]⁻.

- 5 Los Ejemplos 45-47, que corresponden a los compuestos de fórmula II(d) de la siguiente Tabla 4, se preparan por el mismo procedimiento de preparación del Ejemplo 4.



II(d)

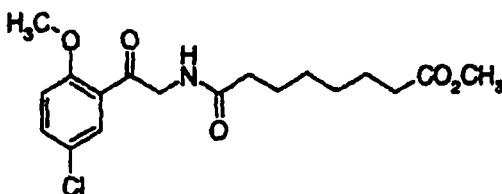
TABLA 4

Compuestos de fórmula II(d)

Ejemplo	R¹	n	Espectro de masas m/z
45	OCH ₃	6	320 [C ₁₇ H ₂₁ NO ₃ S+H] ⁺
46	OH	6	304 [C ₁₆ H ₁₉ NO ₃ S-H] ⁻
47	OH	4	276 [C ₁₄ H ₁₅ NO ₃ S-H] ⁻

Preparación 6

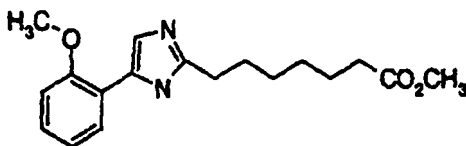
Éster metílico del ácido 7-[2-(2-metoxifenil)-2-oxoetilcarbamoil]heptanoico



Se añade a gotas trietilamina (8,1 g, 79,9 mmol) a una solución de hidrocloreto de 2-amino-1-(2-metoxifenil) etanona (13,6 g, 67,4 mmol) y éster monometílico del ácido octanodioico (14,0 g, 74,2 mmol) en cloruro de metileno (600 ml) a 0°C bajo nitrógeno, y luego se añade EDC HCl (15,5 g, 81,0 mmol). La mezcla se agita durante 4 horas y se calienta a temperatura ambiente, agitándose durante 18 horas más. La mezcla se diluye en acetato de etilo (1,2 l), se lava secuencialmente con agua (300 ml), HCl 1 N (300 ml), salmuera (300 ml), solución saturada de bicarbonato sódico (300 ml) y salmuera (300 ml) y se seca sobre sulfato sódico. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el éster metílico del ácido 7-[2-(2-metoxifenil)-2-oxoetilcarbamoil]heptanoico (20,0 g, 88%), que se usa en la siguiente etapa sin purificarlo.

Ejemplo 48

Éster metílico del ácido 7-[5-(2-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il]heptanoico



Se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante 15 horas una mezcla de acetato amónico (16,5 g, 214 mmol) y éster metílico del ácido 7-[2-(2-metoxifenil)-2-oxoetilcarbamoil]heptanoico (14,2 g, 42,3 mmol) en ácido acético (300 ml). Se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se diluye en acetato de etilo (500 ml) y el pH se ajusta a 8 con

ES 2 278 346 T3

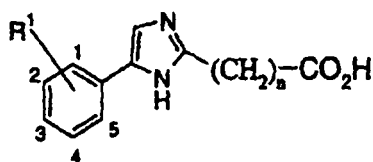
solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa se somete a extracción con acetato de etilo (200 ml) y la combinación de los extractos orgánicos se seca sobre sulfato sódico; el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía rápida en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, obteniéndose el éster metílico del ácido 7-[2-(2-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il]heptanoico (5,86 g, 44%). Espectro de masas APCI m/z 317 [C₁₈H₂₄N₂O₃+H]⁺.

Ejemplo 49

Ácido 7-[5-(2-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il]heptanoico

Se añade una solución de hidróxido sódico (1,85 g, 46 mmol) en agua (40 ml) a una solución de éster metílico del ácido 7-[5-(2-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il]heptanoico (5,84 g, 18,5 mmol) en metanol (30 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y la mezcla se calienta a 40°C durante 4,5 horas. Se enfría la mezcla y se trata con HCl 1 N (46 ml); se calienta a reflujo durante 30 minutos. Se recoge el precipitado, se lava con agua (3 x 30 ml) y se seca durante 12 horas a presión reducida. El sólido se tritura con cloruro de metileno (50 ml) a reflujo durante 40 minutos y se recoge por filtración, obteniéndose el ácido 7-[5-(2-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il]heptanoico (4,27 g, 77%). Espectro de masas APCI m/z 301 [C₁₇H₂₂N₂O₃-H]⁻.

Los Ejemplos 50-55, compuestos de fórmula II(e) presentados en la siguiente Tabla 5, se preparan por el mismo procedimiento de preparación del Ejemplo 49.



II(e)

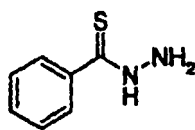
TABLA 5

Compuestos de fórmula II(e)

Ejemplo	R ¹ (posición en el anillo)	n	Espectro de masas m/z
50	H	6	271 [C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂ -H] ⁻
51	OCH ₃ (3)	6	301 [C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₃ -H] ⁻
52	OH (3)	6	287 [C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₃ -H] ⁻
53	OH (1)	6	287 [C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₃ -H] ⁻
54	OCH ₃ (1)	4	273 [C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃ -H] ⁻
55	OH (1)	4	282 [C ₁₄ H ₁₅ N ₂ NaO ₃] ⁻

Preparación 7

Hidrazida del ácido tiobenzoico



Se añade una solución de ácido tiobenzoilsulfanilacético (5,5 g, 26,0 mmol) en metanol (100 ml) a una solución de cloruro de tionilo (52 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y la mezcla se calienta a reflujo durante 12 horas.

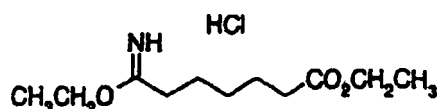
ES 2 278 346 T3

Se elimina el disolvente a presión reducida, el residuo se disuelve en acetato de etilo (200 ml), se lava con solución saturada de NaHCO_3 (200 ml) y salmuera (200 ml) y se seca sobre sulfato sódico. El disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose el éster metílico del ácido tiobenzoilsulfanilacético (5,7 g, 97%).

Se añade una solución de éster metílico del ácido tiobenzoilsulfanilacético (1,9 g, 8,4 mmol) en etanol (30 ml) a una solución de hidrazina anhidra (1 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y se agita durante 2 horas. Luego se añade agua (20 ml) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se disuelve en acetato de etilo (300 ml), se lava con agua (200 ml) y salmuera (200 ml) y se seca sobre sulfato magnésico. El disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose hidrazida del ácido tiobenzoico (1,2 g, 94%).

Preparación 8

Hidrocloruro del éster etílico del ácido 7-etoxicarbonimidoilheptanoico

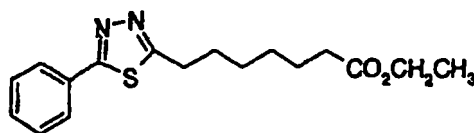


Se añade en porciones cianuro sódico (12,5 g, 255 mmol) y yoduro de tetra-n-butilamonio (10 g, 27,0 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 7-bromoheptanoico (25 g, 105 mmol) en DMSO (300 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y la mezcla se calienta a 50°C durante 4 horas. Se enfría la mezcla y se diluye con agua (200 ml); se somete a extracción con dietil éter (2 x 200 ml). Se combinan los extractos orgánicos y la combinación se seca sobre sulfato sódico; se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el éster metílico del ácido 7-cianoheptanoico (18,2 g, 94%).

Se hace burbujear cloruro de hidrógeno gas en una solución de éster metílico del ácido 7-cianoheptanoico (3,7 g, 20,0 mmol) en etanol (24 ml, 40 mmol) y dietil éter (100 ml) a 0°C durante 15 minutos. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose éster etílico del ácido 7-etoxi-carbonimidoilheptanoico (5,4 g, >99%), que se usa sin purificarlo más.

Ejemplo 56

Éster etílico del ácido 7-(5-fenil[1,3,4]tiadiazol)heptanoico



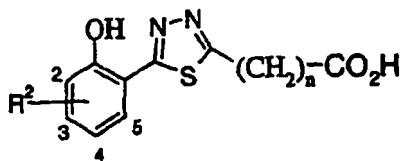
Se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante 3 horas una solución de hidrazida tiobenzoica (1,2 g, 7,90 mmol) y éster etílico del ácido 7-etoxi-carbonimidoilheptanoico (2,9 g, 11,0 mmol) en etanol (35 ml). Se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se disuelve en acetato de etilo (200 ml), se lava con agua (200 ml) y salmuera (200 ml) y se seca sobre sulfato sódico. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía rápida en columna sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (4:1), obteniéndose el éster etílico del ácido 7-(5-fenil[1,3,4]tiadiazol)heptanoico (1,15 g, 45%).

Ejemplo 57

Ácido 7-(5-fenil[1,3,4]tiadiazol-2-il]heptanoico

Se añade una solución de hidróxido potásico (1,2 g, 23 mmol) en agua (50 ml) a una solución de éster etílico del ácido 7-(5-fenil[1,3,4]tiadiazol-2-il]heptanoico (3,4 g, 11 mmol) en THF (30 ml) y metanol (30 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, el residuo se diluye con agua (200 ml) y se lava con acetato de etilo (200 ml). El pH de la capa acuosa se ajusta a 3 con HCl concentrado y se somete a extracción con acetato de etilo (3 x 200 ml). La combinación de extractos orgánicos se lava con salmuera (200 ml), se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose el ácido 7-(5-fenil[1,3,4]tiadiazol-2-il]heptanoico (2,9 g, 93%). Espectro de masas APCI m/z 289 $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}-\text{H}]^-$.

Los Ejemplos 58-61, compuestos de fórmula II(F) presentados en la siguiente Tabla 6, se preparan por el mismo procedimiento de preparación del Ejemplo 57.



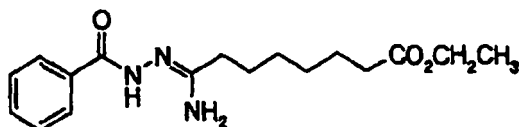
II(f)

TABLA 6

Compuestos de fórmula II(f)

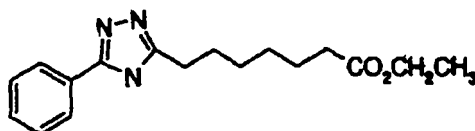
Ejemplo	R ² (posición en el anillo)	n	Espectro de masas m/z
58	OCH ₃ (3)	6	335 [C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₄ S-H] ⁻
59	H	6	305 [C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃ S-H] ⁻
60	Cl (4)	6	341 [C ₁₅ H ₁₇ ClN ₂ O ₃ S+H] ⁺
61	H	4	277 [C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ S-H] ⁻

Preparación 9

Éster etílico del ácido 8-amino-8-(benzoilhidrazono)octanoico

Se añade trietilamina (5,6 ml, 40 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 7-etoxicarbonimidooilheptanoico (11,0 g, 41 mmol) e hidrazida del ácido benzoico (5,5 g, 40 mmol) en etanol (110 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y se agita la mezcla durante 12 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, el residuo se disuelve en acetato de etilo (200 ml), se lava con solución saturada de NaHCO₃ (200 ml) y salmuera (200 ml) y se seca sobre sulfato sódico. El disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose el éster etílico del ácido 8-amino-8-(benzoilhidrazono)octanoico (8,3 g, 64%).

Ejemplo 62

Éster etílico del ácido 7-(5-fenil-4H-[1,3,4]triazol-3-il)heptanoico

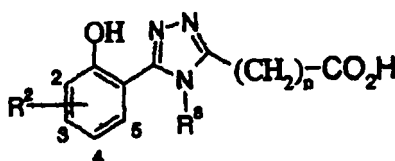
Se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante 5 horas una solución de éster etílico del ácido 8-amino-8-(benzoilhidrazono)octanoico (4,2 g, 26 mmol) en o-xileno (400 ml) y luego se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se diluye con acetato de etilo (500 ml), se lava con solución saturada de NaHCO₃ (200 ml) y salmuera (200 ml) y se seca sobre sulfato sódico. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía rápida en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol/cloruro de metileno (1:9), obteniéndose el éster etílico del ácido 7-(5-fenil-4H-[1,3,4]triazol-3-il)heptanoico (2,2 g, 58%).

Ejemplo 63

Ácido 7-(5-fenil-4H-[1,3,4]triazol-3-il)heptanoico

Se añade una solución de hidróxido potásico (1,8 g, 32 mmol) en agua (70 ml) a una solución de éster etílico del ácido 7-(5-fenil[1,3,4]tiadiazol-3-il)heptanoico (4,9 g, 16 mmol) en THF (50 ml) y metanol (50 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, el residuo se diluye con agua (200 ml) y se lava con acetato de etilo (200 ml). El pH de la capa acuosa se ajusta a 3 con HCl concentrado y se somete a extracción con acetato de etilo (3 x 200 ml). La combinación de extractos orgánicos se lava con salmuera (200 ml), se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose el ácido 7-(5-fenil-4H-[1,3,4]triazol-3-il)heptanoico (4,4 g, 99%). Espectro de masas APCI m/z 273 [C₁₅H₁₉N₃O₂]⁻.

Los Ejemplos 64-39, compuestos de fórmula II(g) presentados en la siguiente Tabla 7, se preparan por el mismo procedimiento de preparación del Ejemplo 63.



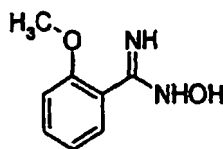
II(g)

TABLA 7

Compuestos de fórmula II(g)

Ejemplo	R ² (posición en el anillo)	R ⁸	n	Espectro de masas m/z
64	OCH ₃ (3)	H	6	319 [C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₄ -H] ⁻
65	H	H	6	289 [C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₃ -H] ⁻
66	Cl (4)	H	6	323 [C ₁₅ H ₁₈ ClN ₃ O ₃ -H] ⁻
67	H	H	4	261 [C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₃] ⁻
68	H	CH ₃	4	277 [C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₃] ⁻

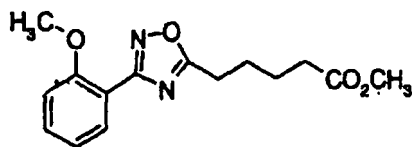
Preparación 10

N-hidroxi-2-metoxibenzamidina

Se añade hidróxido potásico (30,3 g, 225 mmol) a una solución de 2-metoxibenzonitrilo (25,0 g, 187 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (15,77 g, 225 mmol) en etanol (500 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y la mezcla se calienta a reflujo durante 12 horas. El disolvente se elimina a presión reducida, el residuo se tritura con acetato de etilo/hexanos (1:9, 300 ml) y se recoge por filtración en vacío, obteniéndose la N-hidroxi-2-metoxibenzamidina (24,0 g, 91%).

Ejemplo 69

Éster metílico del ácido 5-[3-(2-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]pentanoico



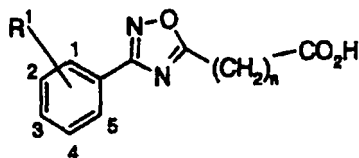
Se añade éster metílico del ácido 5-clorocarbonilpentanoico (15,30 g, 86 mmol) a una solución de N-hidroxi-2-metoxibenzaimidina (12,0 g, 71 mmol) en piridina (40 ml) bajo nitrógeno a una velocidad para mantener la mezcla a reflujo suave. Luego se calienta la mezcla a reflujo durante 4 horas. Se diluye la mezcla con agua (300 ml) y se somete a extracción con cloruro de metileno (3 x 200 ml). La combinación de extractos orgánicos se lava con salmuera (100 ml), se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía rápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:19), obteniéndose el éster metílico del ácido 5-[3-(2-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]pentanoico (12,8 g, 55%).

Ejemplo 70

Ácido 5-[3-(2-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]pentanoico

Se añade hidróxido sódico 2 N (20 ml) a una solución de éster metílico del ácido 5-[3-(2-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]pentanoico (4,00 g, 13 mmol) en metanol (100 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y la mezcla se agita durante 3 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, el residuo se diluye con agua (200 ml) y se lava con dietil éter (200 ml). El pH de la capa acuosa se ajusta a 1 con HCl 2 N y los sólidos se recogen por filtración en vacío, obteniéndose ácido 5-[3-(2-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]pentanoico (3,65 g, 99%). Espectro de masas APCI m/z 275 [C₁₄H₁₆N₂O₄-H]⁺.

Se preparan los Ejemplos 71-73, compuestos de fórmula II(h) presentados en la siguiente Tabla 8, por el mismo procedimiento de preparación del Ejemplo 40.



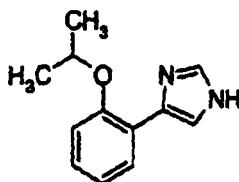
II(h)

TABLA 8

Compuestos de fórmula II(h)

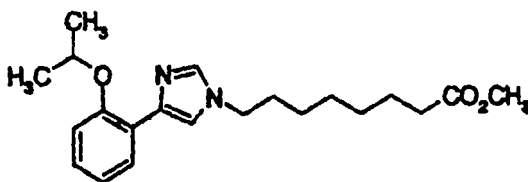
Ejemplo	R ¹ (posición en el anillo)	n	Espectro de masas m/z
71	OH (1)	4	261 [C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₄ -H] ⁺
72	CH ₃ (2)	7	301 [C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₃ -H] ⁺
73	CF ₃ (3)	7	355 [C ₁₇ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₃ -H] ⁺

Preparación 11

4-(2-isopropoxifenil)-1H-imidazol

Se añade tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (500 mg) a una suspensión desgaseada de 4-bromo-1H-imidazol (5,0 g, 34 mmol) y ácido 2-isopropoxifenil-borónico (9,19 g, 51 mmol) en dioxano (250 ml) y solución 2M de carbonato sódico (10,81 g, 102 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y la mezcla se calienta a reflujo durante 24 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, el residuo se diluye con acetato de etilo (500 ml) y se filtra a través de un taco de celita. El filtrado se seca sobre sulfato sódico, se trata con gel de sílice (20 g) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía rápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo; se obtiene 4-(2-isopropoxifenil)-1H-imidazol (5,01 g, 73%), que se usa en la siguiente etapa sin purificarlo más.

Ejemplo 74

Éster metílico del ácido 8-[4-(2-isopropoxifenil)imidazol-1-il]octanoico

Se añade hidruro sódico (1,82 g, 38 mmol) a una suspensión de 4-(2-isopropoxifenil)-1H-imidazol (5,01 g, 25 mmol) en THF (125 ml) a 0°C bajo nitrógeno, se calienta la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. Se enfría la mezcla a 0°C, se añade éster metílico del ácido 8-bromooctanoico (5,98 g, 25 mmol) y yoduro de tetra-n-butilamonio (0,55 g, 1,5 mmol), se calienta la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 8 horas. La mezcla se diluye con agua (20 ml) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se diluye con acetato de etilo (300 ml), se lava con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se seca sobre sulfato sódico y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el éster metílico del ácido 8-[4-(2-isopropoxifenil)imidazol-1-il]-octanoico (5,16 g, 57%), que se usa en la etapa siguiente sin purificarlo más.

Ejemplo 75

Éster metílico del ácido 8-[4-(2-hidroxifenil)imidazol-1-il]octanoico

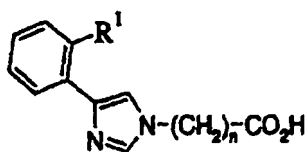
Se añade cloruro de aluminio(III) (3,84 g, 29 mmol) a una suspensión de éster metílico del ácido 8-[4-(2-isopropoxifenil)imidazol-1-il]octanoico (5,16 g, 14 mmol) en cloruro de metileno (150 ml) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 6 horas. La mezcla se diluye con solución acuosa saturada de sulfato sódico (50 ml) y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se diluye con acetato de etilo (300 ml), se lava con salmuera (100 ml), se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía rápida en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (2:8 a 3:7), obteniéndose el éster metílico del ácido 8-[4-(2-hidroxifenil)imidazol-1-il]octanoico (2,63 g, 57%).

Ejemplo 76

Ácido 8-[4-(2-hidroxifenil)imidazol-1-il]octanoico

Se añade hidróxido sódico (1,32 g, 33 mmol) en agua (20 ml) a una suspensión de éster metílico del ácido 8-[4-(2-hidroxifenil)imidazol-1-il]octanoico (2,60 g, 8 mmol) en metanol (50 ml) a 0°C bajo nitrógeno, se calienta la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 8 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, se diluye el residuo con agua (200 ml), se enfría a 0°C y se acidifica a pH 1 con HCl 1 N. Se recoge el precipitado, obteniéndose el ácido 8-[4-(2-hidroxifenil)imidazol-1-il]octanoico (1,70 g, 68%). Espectro de masas APCI m/z 301 [C₁₇H₂₂N₂O₃-H]⁻.

Los Ejemplos 77 y 78, compuestos de fórmula II(i) que se indican en la siguiente Tabla 9, se preparan por el mismo procedimiento de preparación del Ejemplo 76.



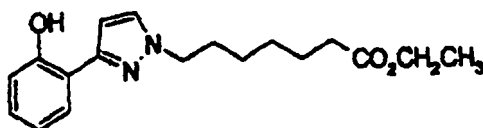
II(i)

TABLA 9

Compuestos de fórmula II(i)

Ejemplo	R¹	n	Espectro de masas m/z
77	H	7	285 [C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₂ -H] ⁻
78	OH	4	259 [C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃ -H] ⁻

Ejemplo 79

Éster etílico del ácido 7-[3-(2-hidroxifenil)pirazol-1-il]heptanoico

Se añade hidruro sódico (1,50 g, 31 mmol, suspensión al 60% en aceite mineral) a una suspensión de 2-(1H-pirazol-3-il)fenol (5,0 g, 31 mmol) y éster etílico del ácido 7-bromoheptanoico (7,4 g, 31 mmol) en DMF (75 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y la mezcla se calienta a 75°C durante 16 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, se diluye el residuo con acetato de etilo (300 ml), se lava con agua (100 ml) y se seca sobre sulfato sódico. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía rápida en columna sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (9:1), obteniéndose el éster etílico del ácido 7-[3-(2-hidroxifenil)pirazol-1-il]heptanoico (4,73 g, 48%).

Ejemplo 80

Éster etílico del ácido 7-[3-(2-metoxifenil)pirazol-1-il]heptanoico

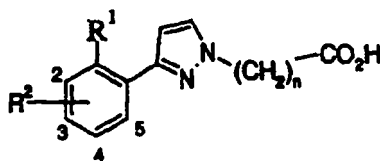
Se añade hidruro sódico (900 mg, 18 mmol, suspensión al 60% en aceite mineral) a una suspensión de éster etílico del ácido 7-[3-(2-hidroxifenil)pirazol-1-il]heptanoico (4,73 g, 15 mmol) y yodometano (1,1 ml, 18 mmol) en THF (70 ml) a 0°C bajo nitrógeno y la mezcla se calienta a temperatura ambiente para agitarla durante 12 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, se diluye el residuo con acetato de etilo (150 ml), se lava con agua (100 ml) y se seca sobre sulfato sódico. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía rápida en columna sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (9:1), obteniéndose el éster etílico del ácido 7-[3-(2-metoxifenil)pirazol-1-il]heptanoico (3,75 g, 76%).

Ejemplo 81

Ácido 7-[3-(2-metoxifenil)pirazol-1-il]heptanoico

Se añade hidróxido sódico 2 N (20 ml) a una solución de éster etílico del ácido 7-[3-(2-metoxifenil)pirazol-1-il]heptanoico (3,75 g, 11,4 mmol) en metanol (40 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y la mezcla se agita durante 8 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, se diluye el residuo con agua (100 ml), se acidifica a pH 3 con HCl 1 N, se somete a extracción con acetato de etilo (200 ml) y se seca sobre sulfato sódico. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el ácido 7-[3-(2-metoxifenil)pirazol-1-il]heptanoico (3,06 g, 89%). Espectro de masas m/z [C₁₇H₂₂N₂O₃+H]⁺.

Los Ejemplos 82-87, compuestos de fórmula II(j) indicados en la siguiente Tabla 10, se preparan por el mismo procedimiento de preparación del Ejemplo 81.



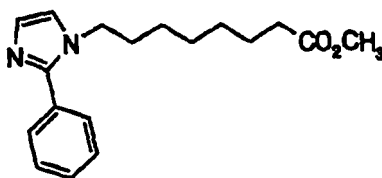
II(j)

TABLA 10

Compuestos de fórmula II(j)

Ejemplo	R ¹	R ² (posición en el anillo)	n	Espectro de masas m/z
82	OH	H	6	289 [C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₃ +H] ⁺
83	OH	Cl (4)	6	321 [C ₁₆ H ₁₉ ClN ₂ O ₃ -H] ⁻
84	OH	Br (4)	6	366 [C ₁₆ H ₁₉ BrN ₂ O ₃ -H] ⁻
85	OCH ₃	H	4	273 [C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃ -H] ⁻
86	OH	H	4	259 [C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃ -H] ⁻
87	OH	OCH ₃ (3)	4	291 [C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₄ +H] ⁺

Ejemplo 88

Éster metílico del ácido 8-(2-fenilimidazol-1-il)octanoico

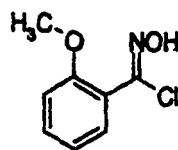
Se añade hidruro sódico (1,3 g, 42 mmol) a una mezcla de 2-fenil-1H-imidazol (5,0 g, 35 mmol), éster metílico del ácido 8-bromooctanoico (8,22 g, 35 mmol), carbonato potásico (5,75 g, 42 mmol) y yoduro de tetra-n-butilamonio (0,77 g, 2 mmol) en DMF (250 ml) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla se calienta a 75°C y se agita durante 21 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, se disuelve el residuo en cloroformo (200 ml), se lava con agua (100 ml) y salmuera (100 ml) y se seca sobre sulfato sódico. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía rápida en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol/cloruro de metileno (1:9), obteniéndose el éster metílico del ácido 8-(2-fenilimidazol-1-il)octanoico (4,90 g, 47%).

Ejemplo 89

Ácido 8-(2-fenilimidazol-1-il)octanoico

Se añade hidróxido sódico (6,0 g, 150 ml) en agua (50 ml) a una suspensión de éster metílico del ácido 8-(2-fenilimidazol-1-il)octanoico (7,60 g, 25 mmol) en metanol (100 ml) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 8 horas en total. Se elimina el disolvente a presión reducida, se diluye el residuo con agua (300 ml), se enfría a 0°C y se acidifica a pH 1 con HCl 1 N. Se recoge el precipitado y se tritura con hexanos, obteniéndose el ácido 8-(2-fenilimidazol-1-il)octanoico (4,22 g, 52%). Espectro de masas APCI m/z 285 [C₁₇H₂₂N₂O₂-H]⁻.

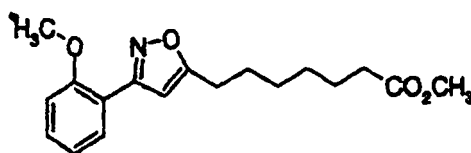
Preparación 12

Cloruro de 2-metoxi-N-hidroxibencenocarboxiimidoilo

Se añade hidróxido sódico (8,50 g, 220 mmol) en agua (150 ml) a una solución de o-anisaldehído (25,0 g, 180 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (15,4 g, 220 mmol) en etanol (150 ml) y agua (150 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 3 horas. La mezcla se acidifica a pH 6 con solución 1 N de HCl y se recogen los sólidos por filtración en vacío, obteniéndose cloruro de 2-metoxi-benzaldehído oxima (32,0 g, 99%).

Se añade N-clorosuccinimida (8,30 g, 65 mmol) en porciones a una solución de 2-metoxibenzaldehído oxima (10,0 g, 65 mmol) en DMF (100 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se calienta la mezcla a 50°C durante 5 horas. Se vierte la mezcla en hielo-agua (300 ml) y se recogen los sólidos por filtración en vacío, obteniéndose el cloruro de N-hidroxibencenocarboxiimidoilo (9,80 g, 81%).

Ejemplo 90

Éster metílico del ácido 7-[3-(2-metoxifenil)isoxazol-5-il]heptanoico

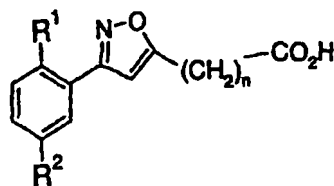
Se añade trietilamina (8,08 g, 80 mmol) a una solución de cloruro de 2-metoxi-N-hidroxibencenocarboxiimidoilo (8,0 g, 40 mmol) y 7-oxotinoato de metilo (10,50 g, 50 mmol) en THF (100 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 24 horas. Se diluye la mezcla con agua (500 ml) y se somete a extracción con acetato de etilo (3 x 200 ml). La combinación de extractos orgánicos se lava con agua (100 ml) y salmuera (100 ml) y se seca sobre sulfato sódico. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía rápida en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:9), obteniéndose el éster metílico del ácido 7-[3-(2-metoxifenil)isoxazol-5-il]heptanoico (7,80 g, 55%).

Ejemplo 91

Ácido 7-[3-(2-metoxifenil)isoxazol-5-il]heptanoico

Se añade hidróxido sódico 2 N (15 ml) a una solución de éster metílico del ácido 7-[3-(2-metoxifenil)isoxazol-5-il]heptanoico (2,89 g, 8 mmol) en metanol (50 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y la mezcla se agita durante 3 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, se diluye el residuo con agua (100 ml). Se acidifica la mezcla a pH 1 con HCl 1 N, se somete a extracción con acetato de etilo (3 x 100 ml), se seca sobre sulfato sódico y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el ácido 7-[3-(2-metoxifenil)isoxazol-5-il]heptanoico (2,41 g, 98%).

Se preparan los Ejemplos 92-98, compuestos de fórmula II(k) de la siguiente Tabla 11, por el mismo procedimiento de preparación del Ejemplo 91



II(k)

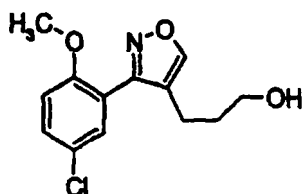
TABLA 11

Compuestos de fórmula II(k)

Ejemplo	R ¹ (posición en el anillo)	R ² (posición en el anillo)	n	Espectro de masas m/z
92	OH	H	4	260 [C ₁₄ H ₁₅ NO ₄ -H] ⁻
93	OCH ₃	Cl	4	309 [C ₁₅ H ₁₆ ClNO ₄ -H] ⁻
94	OH	Cl	4	294 [C ₁₄ H ₁₄ ClNO ₄ -H] ⁻
95	OH	Cl	6	322 [C ₁₆ H ₁₈ ClNO ₄ -H] ⁻
96	OCH ₃	Cl	6	337 [C ₁₇ H ₂₀ ClNO ₄ -H] ⁻
97	OH	H	6	288 [C ₁₆ H ₁₉ NO ₄ -H] ⁻
98	OH	H	4	260 [C ₁₄ H ₁₅ NO ₄ -H] ⁻

Preparación 13

3-[3-(5-cloro-2-metoxifenil)isoxazol-4-il]propan-1-ol



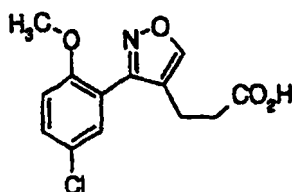
Se añade N-clorosuccinimida (8,6 g, 65 mmol) en porciones a una solución de anisaldehído oxima (10,0 g, 65 mmol) en DMF (250 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y se calienta a 50°C durante 6 horas. La mezcla se vierte en hielo-agua (800 ml) y los sólidos se recogen por filtración en vacío, obteniéndose cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenocarboxiimidoilo (13,6 g, 92%).

Se añade trietilamina (10,1 ml, 100 mmol) a una solución de cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenocarboxiimidoilo (10,9 g, 50 mmol) y dihidropirano (4,2 g, 50 mmol) en THF (150 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 48 horas. La mezcla se diluye con agua (500 ml) y se somete a extracción con acetato de etilo (3 x 200 ml). Se combinan los extractos orgánicos y la combinación se lava con salmuera (100 ml), se seca sobre sulfato sódico y se eliminan los disolventes a presión reducida para obtener 3-(5-cloro-2-metoxifenil)-3a,5,6,7a-tetrahidro-4H-pirano [3,2-d]isoxazol (12,9 g, >99%), que se usa en la siguiente etapa sin purificarlo más.

Se calienta a 50°C durante 24 horas una solución de 3-(5-cloro-2-metoxifenil)-3a,5,6,7a-tetrahidro-4H-pirano[3,2-d]isoxazol (12,0 g, 44 mmol) en HCl 12 N (200 ml) y luego se diluye la mezcla con agua (300 ml) y se somete a extracción con acetato de etilo (3 x 200 ml). La combinación de extractos orgánicos se lava con salmuera (100 ml), se seca sobre Na₂SO₄ y se eliminan los disolventes a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía rápida en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:1), obteniéndose 3-[3-(5-cloro-2-metoxifenil)isoxazol-4-il]propan-1-ol (8,0 g, 68%).

Ejemplo 99

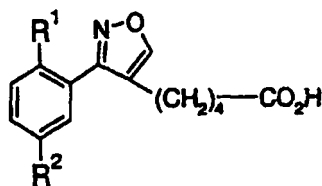
Ácido 3-[3-(5-cloro-2-metoxifenil)isoxazol-5-il]propiónico



ES 2 278 346 T3

Se añade lentamente perclorato sódico (2,0 g, 22 mmol) y solución de blanqueo (1 ml) a una mezcla de 3-[3-(5-cloro-2-metoxifenil)isoxazol-4-il]propan-1-ol (3,0 g, 11 mmol), 2,2,6,6-tetrametilpiperidinoxi (50 mg) en acetonitrilo (30 ml) y solución saturada de fosfato potásico (30 ml) a 35°C y se agita durante 12 horas. El pH de la mezcla se ajusta a 8 con solución 2 N de NaOH y se añade solución saturada de sulfito sódico (40 ml). La mezcla se lava con t-butil metil éter (2 x 20 ml), se acidifica a pH 1 con HCl 1 N y se somete a extracción con acetato de etilo (3 x 100 ml). La combinación de extractos orgánicos se lava con salmuera (100 ml), se seca sobre sulfato sódico y se eliminan los disolventes a presión reducida, obteniéndose el ácido 3-[3-(5-cloro-2-metoxifenil)isoxazol-5-il]propiónico (2,65 g, 85%). Espectro de masas APCI m/z 280 [C₁₃H₁₂ClNO₄-H]⁻.

Los Ejemplos 100-102, compuestos de fórmula II(l) de la siguiente Tabla 12, se preparan por el mismo procedimiento de preparación del Ejemplo 99.



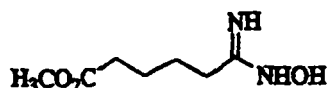
II(l)

TABLA 12

Compuestos de fórmula II(l)

Ejemplo	R ¹	R ²	Espectro de masas m/z
100	OH	H	260 [C ₁₄ H ₁₅ NO ₄ -H] ⁻
101	OCH ₃	Cl	308 [C ₁₅ H ₁₆ ClNO ₄ -H] ⁻
102	OH	Cl	294 [C ₁₄ H ₁₄ ClNO ₄ -H] ⁻

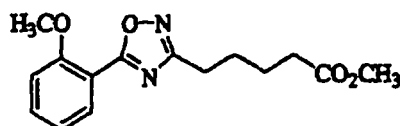
Preparación 14



Se añade carbonato sódico (4,5 g, 42 mmol) a una solución de ciopentanoato de metilo comercial (5,0 g, 35 mmol) e hidrocloreuro de hidroxilamina (2,9 g, 42 mmol) en etanol (100 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y la mezcla se calienta a reflujo durante 5,5 horas. La mezcla se filtra a través de celita y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose 5-(N-hidroxycarbamimidoyl)pentanoato de metilo en bruto (5,3 g, rend. de 87%), que se usa sin purificarlo más.

Ejemplo 103

5-[5-(2-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]pentanoato de metilo



Se añade cloruro de 2-metoxibenzoilo (5,20 g, 35 mmol) a una solución de 5-(N-hidroxi-carbamimidoyl)pentanoato de metilo (5,3 g, 34 mmol) en piridina (50 ml) bajo nitrógeno a 0°C y luego se calienta la mezcla a reflujo durante 6 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, se diluye el residuo con acetato de etilo y se lava con HCl 1N. La combinación de extractos orgánicos se lava con salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía rápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:4), obteniéndose el 5-[5-(2-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]pentanoato de metilo (3,4 g, 33% en dos etapas).

ES 2 278 346 T3

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,7-1,85 (m, 2H), 1,85-2,00 (m, 2H), 2,35 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 7,00 (m, 2H), 7,45 (t, 1H), 8,00 (d, 1H).

Ejemplo 104

Ácido 5-[5-(2-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]pentanoico

Se añade una solución 2 N de hidróxido sódico (20 ml) a una solución de 5-[5-(2-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]pentanoato de metilo (3,4 g, 11 mmol) en metanol (50 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y la mezcla se agita durante 3,5 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, el residuo se diluye con agua (200 ml) y se lava con dietil éter (200 ml). El pH de la capa acuosa se ajusta a 1 con HCl 1 N y se recogen los sólidos por filtración en vacío, obteniéndose el ácido 5-[5-(2-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]pentanoico (2,2 g, 72%). MS APCI m/z 275 [$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{-H}$] $^-$.

Ejemplo 105

Ácido 5-[5-(2-hidroxifenil)[1,2,4]oxadiazol-3-il]pentanoico

Se añade tribromuro de boro (4,9 ml, 51,7 mmol) a gotas a una solución en agitación de 5-[5-(2-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]pentanoato de metilo (3,0 g, 10,3 mmol) en cloruro de metileno (70 ml) a 0°C bajo nitrógeno. Se deja que la mezcla se caliente a temperatura ambiente y se agita durante 5 horas. Se enfría la mezcla a 0°C, se añade a gotas metanol (20 ml) y se deja que se caliente a temperatura ambiente. Se eliminan los disolventes a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía rápida en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:9), obteniéndose así el 5-[5-(2-hidroxifenil)[1,2,4]oxadiazol-3-il]pentanoato de metilo, que se usa sin purificarlo más. Se añade una solución de hidróxido sódico (800 mg, 20 mmol) en agua (15 ml) a una solución de 5-[5-(2-hidroxifenil)[1,2,4]oxadiazol-3-il]pentanoato de metilo (2,6 g, 9,4 mmol) en metanol (30 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 2 horas. El pH de la mezcla se ajusta a 2 con HCl 1 N y se somete a extracción con acetato de etilo (2 x 150 ml). La combinación de extractos orgánicos se lava con agua (3 x 150 ml), se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se tritura con hexanos/acetato de etilo y los sólidos se recogen por filtración en vacío, obteniéndose el compuesto del título (2,4 g, 89% dos etapas). MS APCI m/z 261 [$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{-H}$] $^-$.

Preparación 15

Éster metílico del ácido 5-[2-(2-metoxifenil)-2-oxo-etilcarbamóil]pentanoico

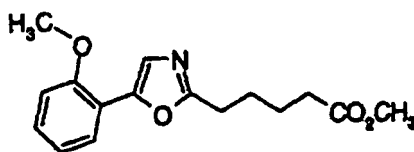
Se añade azida sódica (2,14 g, 32,92 mmol) a una solución de 2-bromo-2'-metoxiacetofenona (5,01 g, 21,87 mmol) en 75 ml de DMSO. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas y se diluye con 250 ml de agua. La mezcla se somete a extracción con éter (3 x). La combinación de extractos orgánicos se seca con MgSO_4 . Se elimina por filtración el agente de secado y se concentra en vacío, obteniéndose 3,54 g de 2-azido-1-(2-metoxifenil)etanona.

Se disuelve 2-azido-1-(2-metoxifenil)etanona (3,54 g, 18,5 mmol) en 1328 ml de MeOH y 9 ml de HCl conc. Se añaden 934 mg de Pd al 10%/C y la mezcla de reacción se expone a 4,2 kg/cm 2 de H_2 durante 5 horas a temperatura ambiente. Se elimina el catalizador por filtración a través de un taco de celita y el filtrado se concentra en vacío, obteniéndose 3,74 g de 2-amino-1-(2-metoxifenil)etanona en bruto como sal hidroccloruro.

Se disuelven hidroccloruro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (3,57 g, 18,62 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (463,8 mg, 3,79 mmol) y éster monometílico del ácido adípico (2,97 g, 18,55 mmol) en 100 ml de CH_2Cl_2 y la mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente durante 45 minutos. A la mezcla de reacción se añade hidroccloruro de 2-amino-1-(2-metoxifenil)etanona en bruto (3,74 g, 18,55 mmol) y trietilamina (3,75 g, 37,1 mmol) y se deja en agitación a temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla de reacción se diluye con 200 ml de CH_2Cl_2 y se lava con HCl 1 N (2 x), solución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 x) y salmuera (1 x). La capa orgánica se seca con MgSO_4 . Se elimina por filtración el agente de secado y el filtrado se concentra en vacío, obteniéndose 4,57 g del producto del título (80%). Espectro de masas: m/z=308,1 (M+H).

Ejemplo 106

Éster metílico del ácido 5-[5-(2-metoxifenil)-oxazol-2-il]pentanoico



Se disuelve éster metílico del ácido 5-[2-(2-metoxifenil)-2-oxo-etil-carbamóil]pentanoico (4,57 g, 14,87 mmol) y 4-dimetilamino)piridina (3,56 g, 29,14 mmol) en 150 ml de CH_2Cl_2 y se enfría la mezcla de reacción en baño de hielo.

ES 2 278 346 T3

A la mezcla de reacción se añade en porciones, a lo largo de 15 minutos, dibromuro de trietilfosfina (12,32 g, 1,96 mmol) y se agita durante 12 horas. Se eleva la temperatura a la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se deja en agitación durante 12 horas. La mezcla de reacción se lava con agua y salmuera (2 x). Se secan las capas orgánicas con sulfato magnésico. Se elimina por filtración el agente de secado y el filtrado se concentra en vacío, obteniéndose un residuo en bruto. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de hexanos/acetato de etilo, obteniéndose 2,47 g del compuesto del título (57%). Espectro de masas $m/z = 290,1$ (M+H).

Ejemplo 107

Ácido 5-[5-(2-metoxifenil)-oxazol-2-il]pentanoico

Se disuelve el éster metílico del ácido 5-[5-(2-metoxifenil)-oxazol-2-il]-pentanoico (2,47 g, 8,54 mmol) en 40 ml de dioxano y se añade a la solución una solución de LiOH (1,0344 g, 43,19 mmol) en 20 ml de agua. Se deja la mezcla de reacción en agitación durante 21 horas a temperatura ambiente. Se acidifica la mezcla de reacción con HCl 5 N y se concentra en vacío para eliminar el dioxano. El residuo se somete a extracción con EtOAc (3 x). La combinación de las capas orgánicas se seca con $MgSO_4$. Se elimina por filtración el agente de secado y el filtrado se concentra en vacío, obteniéndose un residuo en bruto. El residuo se recrystaliza en EtOAc/hexanos, obteniéndose 1,7692 g del producto del título (75%). Espectro de masas $m/z = 276,1$ (M+H).

Preparación 16

Éster metílico del ácido 5-[2-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-pentanoico

Se disuelve 5'-cloro-2'-hidroxiacetofenona (15,3594 g, 90,03 mmol) en 100 ml de acetonitrilo anhidro en un recipiente a presión. Se añade al recipiente K_2CO_3 (13,7541 g, 99,52 mmol) y MeI (25,56 ml, 180,06 mmol). Se cierra el recipiente y se calienta la mezcla de reacción a 85°C durante 18 horas. Se enfría la mezcla de reacción y se concentra en vacío. El residuo se reparte entre Et_2O y H_2O . Se lavan las capas orgánicas con NaOH 2 N (2 x). Se combinan las capas orgánicas y la combinación se seca con $MgSO_4$. Se elimina por filtración el agente de secado y el filtrado se concentra en vacío, obteniéndose 13,15 g de 1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)etanona (79%).

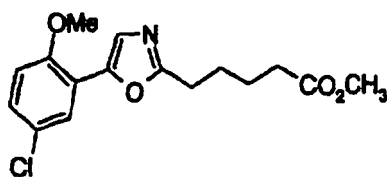
Se pone en suspensión $CuBr_2$ (29,44 g, 131,81 mmol) en 150 ml de EtOAc y se calienta a reflujo. Se disuelve 1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)etanona (13,15 g, 71,23 mmol) en 100 ml de $CHCl_3$ y se añade a gotas a la mezcla de reacción. Después de 4 horas, se filtra la mezcla de reacción para eliminar los sólidos. Se concentra el filtrado en vacío y el residuo se disuelve en EtOAc. La capa orgánica se lava con solución acuosa saturada de $NaCO_3$ y agua. La capa orgánica se seca con $MgSO_4$. Se elimina el agente de secado por filtración y se concentra el filtrado en vacío, obteniéndose 17,07 g de 2-bromo-1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-etanona.

Se disuelve 2-bromo-1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-etanona (17,07 g, 64,78 mmol) en 150 ml de $CHCl_3$ y a la mezcla de reacción se añade hexametilentetramina (9,09 g, 64,84 mmol). La mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante 23 horas. Se recogen por filtración los sólidos y se lavan con Et_2O . Se ponen los sólidos en suspensión en MeOH y se añaden a la suspensión a gotas 50 ml de HCl concentrado. La mezcla de reacción se calienta a reflujo y se agita durante 23 horas. Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se separan por filtración los sólidos. El filtrado se pone en suspensión en MeOH y se recogen nuevamente los sólidos por filtración. Se concentra el filtrado, obteniéndose 10,99 g de hidrocloreto de 2-amino-1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)etanona.

Se disuelven hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (8,0362 g, 41,92 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (1,0525 g, 8,62 mmol) y adipato monometílico (6,71 g, 41,90 mmol) en 100 ml de CH_2Cl_2 y la mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añade hidrocloreto de 2-amino-1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)etanona en bruto (10,99 g, 46,55 mmol) y trietilamina (9,42 g, 93,1 mmol) a la mezcla de reacción y se deja en agitación a temperatura ambiente durante 21 horas. La mezcla de reacción se diluye con 200 ml de CH_2Cl_2 y se lava con HCl 1 N (2 x), solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 x) y salmuera (1 x). La capa orgánica se seca con $MgSO_4$. El agente de secado se elimina por filtración y el filtrado se concentra en vacío, obteniéndose 9,39 g del producto del título en bruto. Espectro de masas $m/z = 342,1$ (M+H).

Ejemplo 108

Éster metílico del ácido 5-[5-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-oxazol-2-il]pentanoico



Se disuelve éster metílico del ácido 5-[2-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-oxo-etil-carbamoil]pentanoico (9,39 g, 27,4 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (6,54 g, 53,53 mmol) en 250 ml de CH_2Cl_2 y la mezcla de reacción se enfría en

baño de hielo. A la mezcla de reacción se añade en porciones, a lo largo de 15 minutos, dibromuro de trietilfosfina (22,54 g, 53,40 mmol). Se eleva la temperatura a la temperatura ambiente y se deja en agitación durante 17 horas. La mezcla de reacción se lava con agua (1 x) y salmuera (2 x). Las capas orgánicas se secan con MgSO_4 . El agente de secado se elimina por filtración y el filtrado se concentra en vacío, obteniéndose un residuo en bruto. El residuo se purifica usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de hexanos/acetato de etilo, obteniéndose 4,38 g del producto del título (49%). Espectro de masas $m/z=324,1$ (M+H).

Ejemplo 109

Éster metílico del ácido 5-[5-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-oxazol-2-il]pentanoico

Se disuelve éster metílico del ácido 5-[5-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-oxazol-2-il]pentanoico (4,174 g, 12,89 mmol) en 50 ml de CH_2Cl_2 y la solución se enfría a -78°C . A la mezcla de reacción se añade a gotas tribromuro de boro (48,9 ml de una solución 1 M en CH_2Cl_2) y se deja que se caliente a temperatura ambiente; se somete a agitación durante 27 horas. La mezcla de reacción se enfría a -78°C y se apaga añadiendo a gotas a la mezcla de reacción 100 ml de MeOH. Se deja que la mezcla de reacción se caliente a temperatura ambiente y se agita durante 19 horas. La mezcla de reacción se concentra en vacío. El residuo se disuelve en CH_2Cl_2 y se lava con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera. La capa orgánica se seca con MgSO_4 . El agente de secado se elimina por filtración y se concentra el filtrado, obteniéndose un residuo en bruto. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de hexanos/acetato de etilo, obteniéndose 3,26 g del producto del título (82%). Espectro de masas $m/z=310,99$ (M+H).

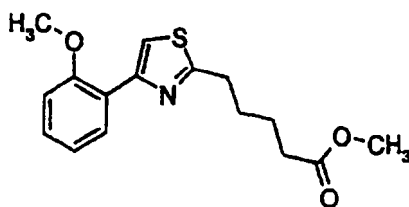
Ejemplo 110

Ácido 5-[5-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-oxazol-2-il]pentanoico

Se disuelve éster metílico del ácido 5-[5-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-oxazol-2-il]pentanoico (3,26 g, 10,52 mmol) en 50 ml de dioxano y se añade una solución de LiOH (1,2671 g, 50,91 mmol) en 25 ml de agua. Se deja la mezcla de reacción en agitación durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidifica con HCl 5 N y se concentra en vacío para eliminar el dioxano. El residuo se somete a extracción con EtOAc (3 x). La combinación de capas orgánicas se seca con MgSO_4 . El agente de secado se elimina por filtración y el filtrado se concentra en vacío, obteniéndose un residuo en bruto. El residuo se tritura en EtOAc frío. Se recoge el producto por filtración, obteniéndose 1,8837 g del producto del título (60%). Espectro de masas: $m/z=296,1$ (M+H).

Ejemplo 111

Éster metílico del ácido 5-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]pentanoico



Se hace burbujear amoníaco gaseoso mediante un tubo dispersor de gas a través de una solución a 0°C , agitada rápidamente, de cloruro de metiladiposilo (17,0 ml, 100,0 mmol) en dioxano (200 ml, anhidro) durante 30 minutos. Se deja que la solución se caliente a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se separa por filtración cloruro amónico sólido y se concentran las aguas madre, obteniéndose 20 g de un sólido blanco; se añade al material i-PrOH al 20%/CHCl₃, se seca sobre MgSO_4 y se concentra, obteniéndose éster metílico del ácido 5-carbamoil-pentanoico (15,09 g, 95%).

Se añade THF (anhidro, 200 ml) a un recipiente cerrado que contiene éster metílico del ácido 5-carbamoil-pentanoico (11,94 g, 75,0 mmol) y pentasulfuro de fósforo (16,67 g, 37,5 mmol). Se purga el recipiente con N_2 , se cierra y se sonica durante 75 minutos. Se desmenuzan los sólidos y se agita bajo nitrógeno, estando cerrado el recipiente, a temperatura ambiente durante 50 horas. Se concentra, se tritura con CHCl_3 a ebullición y se filtra en caliente (3 x). Se concentra la combinación de aguas madre, obteniéndose 14,5 g de un residuo amarillo. El residuo se purifica por cromatografía rápida sobre gel de sílice eluyendo con 0-60% de EtOAc/hexanos, obteniéndose el éster metílico del ácido 5-tiocarbamoil-pentanoico (7,72 g, 59%).

Se añade THF (125 ml, anhidro) a un recipiente cerrado que contiene éster metílico del ácido 5-tiocarbamoil-pentanoico (7,25 g, 41,4 mmol) y 2-bromo-2'-metoxiacetofenona (9,48 g, 41,4 mmol). Se purga el recipiente con nitrógeno, se cierra y se calienta a 80°C durante la noche. Se enfría a temperatura ambiente, se añade EtOAc, se lava con solución acuosa saturada de NaHCO_3 , y salmuera, y se retroextrae de cada capa acuosa con EtOAc. La combinación de las capas orgánicas es seca sobre MgSO_4 y se concentra, obteniéndose 18 g de un residuo morado.

ES 2 278 346 T3

Se adsorbe sobre SiO_2 y el residuo se purifica por cromatografía rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-20%/hexanos, obteniéndose el compuesto del título (9,7 g, 77%). TLC (EtOAc al 30%/hexanos) $R_f = 0,38$. MS (IS) 306 (M+1)⁺.

5 Ejemplo 112

Ácido 5-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]pentanoico

Se añade una solución de $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2,62 g, 62,5 mmol) en agua (60 ml) a una solución sometida a agitación rápida de éster metílico del ácido 5-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]pentanoico (3,82 g, 12,5 mmol) en dioxano (120 ml) y se agita a temperatura ambiente. Después de una hora, se acidifica a pH 1 con HCl 5 N y se concentra para eliminar la mayor parte del dioxano. Se reparte el residuo entre i-PrOH al 20%/CHCl₃ y solución 1 N de HCl, se separan las capas. La capa acuosa se somete a retroextracción con i-PrOH al 20%/CHCl₃, la combinación de capas orgánicas se seca sobre MgSO_4 y se concentra, obteniéndose 3 g de un aceite rosa. Se recrystaliza en EtOAc, obteniéndose el compuesto del título (2,52 g, 69%). MS (IS) 292 (M+1)⁺.

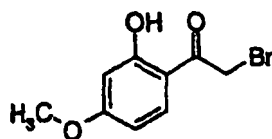
Ejemplo 113

Ácido 5-[4-(2-hidroxi-fenil)-tiazol-2-il]pentanoico

Se disuelve éster metílico del ácido 5-[4-(2-hidroxi-fenil)-tiazol-2-il]pentanoico (3,20 g, 10,5 mmol) en ácido acético (50 ml, glacial), se añade HBr (50 ml, solución acuosa al 48%) y se calienta a reflujo bajo N_2 durante 6 horas. Se añade más HBr (20 ml, solución acuosa al 48%) y se calienta a reflujo bajo N_2 durante la noche. El pH se ajusta a 4 con solución 5 N de NaOH, se somete a extracción con EtOAc (2 x), se seca sobre MgSO_4 y se concentra, obteniéndose el compuesto del título (2,14 g, 74%). MS (IS) 278 (M+1)⁺.

Preparación 17

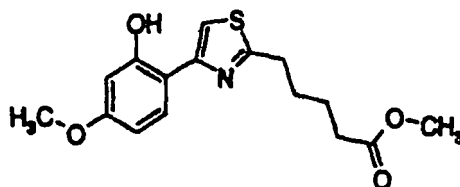
2-bromo-1-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona



Se calienta a reflujo bajo nitrógeno una suspensión de bromuro de cobre(II) (16,79 g, 75,2 mmol) en EtOAc (40 ml). A la suspensión se añade a gotas a lo largo de 3 minutos una solución de 2'-hidroxi-4'-metoxiacetofenona (7,48 g, 45,0 mmol) en CHCl₃ (40 ml). Se conecta un tubo de secado a la cabecera del condensador y se calienta a reflujo durante 6 horas. Se enfría a temperatura ambiente y se agita bajo N_2 durante la noche. Se filtra la mezcla y la torta de filtración se enjuaga con EtOAc y CHCl₃; se concentran las aguas madre, obteniéndose 12,75 g de un sólido oleoso verde. Se adsorbe sobre SiO_2 y el residuo se purifica por cromatografía rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-20%/hexanos, obteniéndose el compuesto del título en bruto (con una pureza aproximada de 75%) (8,5 g, 77%).

45 Ejemplo 114

Éster metílico del ácido 5-[4-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]pentanoico



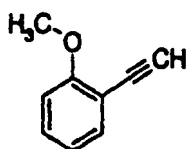
Se añade THF (anhidro, 50 ml) a un matraz de fondo redondo que contiene éster metílico del ácido 5-tiocarbamoil-pentanoico (2,63 g, 15,0 mmol) y 2-bromo-1-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)etanona (4,90 g, 15,0 mmol, 75% de pureza). Se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. Se enfría a temperatura ambiente, se añade EtOAc, se lava con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y con salmuera, y cada capa acuosa se somete a retroextracción con EtOAc. La combinación de las capas orgánicas se seca sobre sulfato magnésico y se concentra, obteniéndose 8 g de un sólido amarillo. Se adsorbe sobre SiO_2 y el residuo se purifica por cromatografía rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-20%/hexanos y seguidamente por cromatografía rápida sobre gel de sílice eluyendo con CHCl₃, obteniéndose el compuesto del título (2,69 g, 56%). MS (IS) 322 (M+1)⁺.

Ejemplo 115

Ácido 5-[4-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]pentanoico

Se añade una solución de LiOH•H₂O (1,76 g, 41,9 mmol) en agua (25 ml) a una solución sometida a agitación rápida de éster metílico del ácido 5-[4-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]pentanoico (2,69 g, 8,4 mmol) en dioxano (50 ml) y se agita a temperatura ambiente. Después de una hora, se acidifica a pH 1 con HCl 5 N y se enfría bajo nitrógeno en un frigorífico. Se separan los sólidos por filtración y se enjuagan con agua-hielo. Se secan los sólidos en un horno de vacío durante la noche, obteniéndose el compuesto del título (2,50 g, 96%). MS (IS) 308 (M+1)⁺.

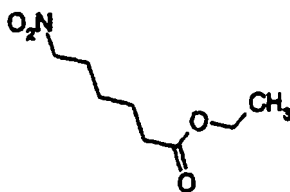
Preparación 18

1-etinil-2-metoxi-benceno

Se añade 2-yodo-anisol (17,55 g, 75,0 mmol), trimetilsililacetileno (15,9 ml, 112,5 mmol), yoduro de cobre(I) (0,29 g, 1,5 mmol) y THF (anhidro, 225 ml) a un matraz de fondo redondo. Se añade diisopropilamina (22,1 ml, 157,5 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,58 g, 2,3 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 2,5 horas, se apaga la mezcla de reacción con agua y se somete a extracción con EtOAc (2 x). La combinación de las capas orgánicas se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra, obteniéndose 20,8 g de un aceite negro. Se adsorbe sobre SiO₂ y el residuo se purifica por cromatografía rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-5%/hexanos, obteniéndose 2-(metoxi-feniletinil)trimetilsilano (13,2 g, 86%).

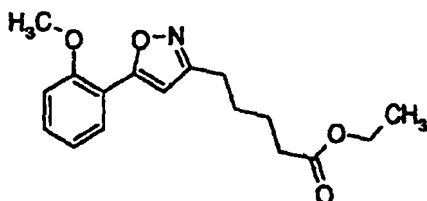
Se añade una solución de hidróxido potásico (3,66 g, 65,2 mmol) en agua (30 ml) a gotas a lo largo de 30 minutos a una solución en agitación de 2-(metoxi-feniletinil)trimetilsilano (13,2 g, 64,6 mmol) en metanol (275 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se concentra, se añade salmuera al residuo y se somete a extracción con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra, obteniéndose 10,5 g de un aceite negro. Se adsorbe sobre SiO₂ y el residuo se purifica por cromatografía rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-5%/hexanos, obteniéndose el compuesto del título (7,6 g, 89%).

Preparación 19

Éster etílico del ácido 6-nitro-hexanoico

Se añade nitrito de plata (23,1 g, 150 mmol) a una solución en agitación de 6-bromohexanoato de etilo (17,7 ml, 100 mmol) en dietil éter (anhidro, 125 ml) y se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. Se filtra a través de un taco de Celite® y se enjuaga el taco con dietil éter; se concentra la solución, obteniéndose 21 g de un aceite amarillo. Se adsorbe sobre SiO₂ y el residuo se purifica por cromatografía rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-20%/hexanos, obteniéndose el compuesto del título (14,0 g, 74%).

Ejemplo 116

Éster etílico del ácido 5-[5-(2-metoxi-fenil)-isoxazol-3-il]pentanoico

ES 2 278 346 T3

Se añade 1,4-fenilendiisocianato (14,5 g, 90,8 mmol) a una solución en agitación de 1-etinil-2-metoxi-benceno (4,0 g, 30,3 mmol) y éster etílico del ácido 6-nitro-hexanoico (8,6 g, 45,4 mmol) en tolueno (anhidro, 300 ml) y se agita bajo N₂. Después de 2,5 horas, se filtra la mezcla a través de un taco de Celite® y se enjuaga con tolueno. Se concentra, obteniéndose 9 g de un aceite amarillo. Se adsorbe sobre SiO₂ y se purifica el residuo por cromatografía rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-20%/hexanos, obteniéndose el compuesto del título (14,0 g, 74%).

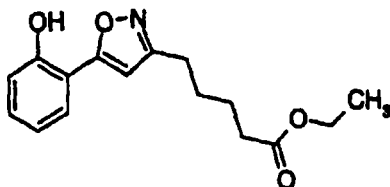
Ejemplo 117

Ácido 5-[5-(2-metoxi-fenil)-isoxazol-3-il]pentanoico

Se añade una solución de LiOH•H₂O (1,83 g, 43,5 mmol) en agua (30 ml) a una solución sometida a agitación rápida de éster etílico del ácido 5-[5-(2-metoxi-fenil)-isoxazol-3-il]pentanoico (2,64 g, 8,7 mmol) en dioxano (60 ml) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se acidifica a pH 1 con HCl 5 N y se concentra para eliminar la mayor parte del dioxano. Se reparte el residuo entre i-PrOH al 20%/CHCl₃ y solución 1 N de HCl y se separan las capas. La capa acuosa se somete a retroextracción con i-PrOH al 20%/CHCl₃, se seca sobre MgSO₄ la combinación de las capas orgánicas y se concentra, obteniéndose 2,5 g de un aceite amarillo. La recrystalización en EtOAc/hexanos da el compuesto del título (1,96 g, 82%). MS (IS) 276 (M+1)⁺.

Ejemplo 118

Éster etílico del ácido 5-[5-(2-hidroxifenil)-isoxazol-3-il]pentanoico



Se añade tribromuro de boro (43 ml, 43 mmol, solución 1,0 M en CH₂Cl₂) a gotas, a lo largo de 30 minutos, a una solución a 0°C de éster etílico del ácido 5-[5-(2-metoxifenil)-isoxazol-3-il]pentanoico (5,20 g, 17,1 mmol) en CH₂Cl₂ (45 ml). Se deja que se caliente a temperatura ambiente durante la noche. Se añade tribromuro de boro (17 ml, 17 mmol, solución 1,0 M en CH₂Cl₂) y se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 4 horas, se añade tribromuro de boro (17 ml, 17 mmol, solución 1,0 M en CH₂Cl₂) y se agita a temperatura ambiente bajo N₂. Después de 2 horas, se apaga la mezcla de reacción añadiendo a gotas etanol (absoluto, 50 ml). Se concentra, se disuelve el residuo en CHCl₃, se lava con solución saturada de NaHCO₃ (2 x), se seca sobre MgSO₄ y se concentra, obteniéndose 4,7 g de un sólido pardo. Se adsorbe sobre SiO₂ y el residuo se purifica por cromatografía rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 3-20%/hexanos, obteniéndose el compuesto del título 3,96 g, 80%). MS (IS) 290 (M+1)⁺.

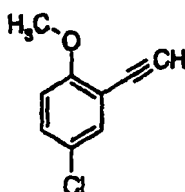
Ejemplo 119

Ácido 5-[5-(2-hidroxifenil)-isoxazol-3-il]pentanoico

Se añade una solución de LiOH•H₂O (2,87 g, 68,4 mmol) en agua (60 ml) a una solución sometida a agitación rápida de éster etílico del ácido 5-[5-(2-hidroxifenil)-isoxazol-3-il]pentanoico (3,96 g, 13,7 mmol) en dioxano (120 ml) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se acidifica a pH 1 con HCl 5 N y se concentra para eliminar la mayor parte del dioxano. Se añade agua al residuo y la mezcla se pone en una nevera durante la noche. Se eliminan los sólidos por filtración, se lavan con agua y se secan a 60°C en horno de vacío durante 6 horas, obteniéndose el compuesto del título (3,11 g, 87%). MS (IS) 262 (M+1)⁺.

Preparación 20

4-cloro-2-etinil-1-metoxi-benceno



Se añade 4-cloro-2-yodo-anisol (10,9 ml, 75,0 mmol), trimetilsililacetileno (15,9 ml, 112,5 mmol), yoduro de cobre(I) (0,29 g, 1,5 mmol) y THF (anhidro, 225 ml) a un matraz de fondo redondo. Se añade diisopropilamina (22,1 ml, 157,5 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,58 g, 2,3 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente

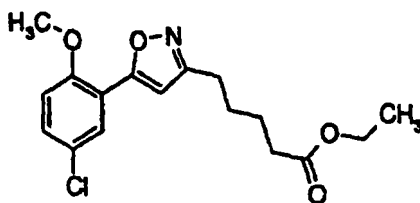
ES 2 278 346 T3

bajo nitrógeno durante la noche. Se apaga la mezcla de reacción con agua y se somete a extracción con EtOAc (2 x). La combinación de las capas orgánicas se lava con salmuera, se seca sobre MgSO_4 y se concentra, obteniéndose 24 g de un aceite negro. Se adsorbe sobre SiO_2 y el residuo se purifica por cromatografía rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-3%/hexanos, obteniéndose (5-cloro-2-metoxi-feniletinil)trimetilsilano (13,7 g, 76%).

Se añade una solución de hidróxido potásico (3,28 g, 58,5 mmol) en agua (30 ml) a gotas a lo largo de 25 minutos a una solución en agitación de (5-cloro-2-(metoxi-feniletinil)trimetilsilano (13,7 g, 57,4 mmol) en metanol (275 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se concentra, se añade salmuera al residuo y se somete a extracción con EtOAc (2 x). La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 y se concentra, obteniéndose 13 g de un aceite negro. Se adsorbe sobre SiO_2 y el residuo se purifica por cromatografía rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-5%/hexanos, obteniéndose el compuesto del título (8,98 g, 94%).

Ejemplo 120

Éster etílico del ácido 5-(5-(5-cloro-2-metoxi-fenil)isoxazol-3-il]pentánico



Se añade 1,4-fenilendiisocianato (8,41 g, 52,5 mmol) a una solución en agitación de 4-cloro-2-etinil-1-metoxibenceno (4,0 g, 30,3 mmol) y éster etílico del ácido 6-nitro-hexanoico (8,6 g, 45,4 mmol) en tolueno (300 ml, anhidro) y se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se añade trietilamina (7,5 ml, 52,5 mmol) y se agita a reflujo bajo N_2 durante la noche. Se filtra la mezcla a través de un tapón de celita® y se enjuaga con tolueno. Se concentra, obteniéndose 6,6 g de un aceite de color naranja. Se adsorbe sobre SiO_2 y se purifica el residuo por cromatografía rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-40%/hexanos, obteniéndose el compuesto del título (4,51 g, 76%). MS (IS) 338 (M+1)⁺.

Ejemplo 121

Éster etílico del ácido 5-(5-(5-cloro-2-hidroxifenil)isoxazol-3-il]pentánico

Se añade tribromuro de boro (39 ml, 39 mmol, solución 1,0 M en CH_2Cl_2) a gotas a una solución a -78°C de éster etílico del ácido 5-[5-(5-cloro-2-metoxifenil)-isoxazol-3-il]pentanoico (4,39 g, 13 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml). Se deja que se caliente a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se enfría a -78°C y se añade a gotas tribromuro de boro (13 ml, 13 mmol, solución 1,0 M en CH_2Cl_2) y se deja que se caliente a temperatura ambiente durante la noche. Se apaga la reacción añadiendo gota a gota etanol (absoluto, 60 ml). Se concentra, se disuelve el residuo en CHCl_3 , se lava con solución saturada de NaHCO_3 (2 x), se seca sobre MgSO_4 y se concentra, obteniéndose 3,7 g de un sólido pardo. Se adsorbe sobre SiO_2 y el residuo se purifica por cromatografía rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-60%/hexanos, obteniéndose el compuesto del título (3,3 g, 78%). MS (IS) 324 (M+1)⁺.

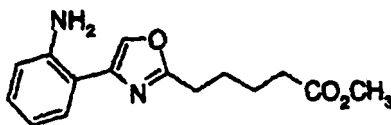
Ejemplo 122

Ácido 5-(5-(5-cloro-2-hidroxifenil)isoxazol-3-il]pentánico

Se añade una solución de $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2,14 g, 51,0 mmol) en agua (30 ml) a una solución sometida a agitación rápida de éster etílico del ácido 5-(5-(5-cloro-2-hidroxifenil)isoxazol-3-il]pentánico (3,30 g, 10,2 mmol) en dioxano (60 ml), y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Después de 1 hora, se acidifica a pH 1 con solución 1 N de HCl y se pone en una nevera. Se separan los sólidos por filtración y se lavan con agua, obteniéndose el compuesto del título (2,73 g, 91%). MS (IS) 296 (M+1)⁺.

Ejemplo 123

Éster metílico del ácido 5-[4-(2-amino-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico



ES 2 278 346 T3

Se disuelve cloruro de metildiploflo (27 ml, 159 mmol) en dioxano (300 ml) y el recipiente se pone en baño de agua a temperatura ambiente. Se hace burbujear cuidadosamente gas amoníaco (en exceso) y se agita la mezcla durante 1-2 horas. Se filtra la mezcla para separar sólidos. Se ponen en suspensión los sólidos en CHCl_3 y se filtra nuevamente. Se concentran los filtrados combinados y se secan en vacío, obteniéndose 24,87 g (98%) de éster metílico del ácido 5-carbamóil-pentanoico.

Se combina 2-bromo-2'-nitroacetofenona (9,6 g, 39,3 mmol) con éster metílico del ácido 5-carbamóil-pentanoico (12,0 g, 75,5 mmol) y la mezcla neta se calienta en un recipiente cerrado a 120-140°C durante aproximadamente 6 horas. Se enfría la mezcla y se añade etanol; se deja la mezcla en agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla y el residuo se reparte entre solución acuosa de NaHCO_3 y EtOAc. La combinación de extractos se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. Por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con CH_2Cl_2 y eluyendo seguidamente con hexanos/EtOAc permitió recuperar el éster metílico del ácido 5-[4-(2-nitro-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico (4,65 g, 39%). MS (ES): $(\text{M}+1)^+$ 305,1, 306,3 m/z.

Se combina el éster metílico del ácido 5-[4-(2-nitro-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico (2,5 g, 8,2 mmol) con Pd al 5%/C (300 mg) y Pd/negro (50 mg) en THF y se hace reaccionar con hidrógeno (al inicio a 2,7 kg/cm²) en un aparato de Parr®. Finalizada la reducción, se filtra la mezcla a través de Celita® y se concentra el filtrado. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) permite recuperar 2,05 g (91%) de éster metílico del ácido 5-[4-(2-amino-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico. MS (ES): $(\text{M}+1)^+$ 275,1, 276,2 m/z.

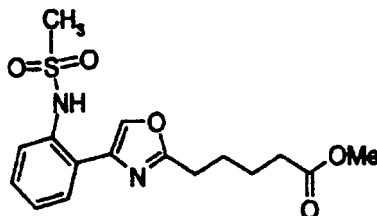
Ejemplo 124

Ácido 5-[4-(2-amino-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico

Se combina éster metílico del ácido 5-[4-(2-amino-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico (2,5 g, 9,1 mmol) con THF (3 ml), EtOH (3 ml) y NaOH 1 N (15 ml) y se agita hasta que la hidrólisis sea completa. Se concentra la mezcla, el residuo se diluye con agua y el pH se ajusta a 2,5-3,5 con HCl acuoso. La mezcla se somete a extracción con EtOAc y los extractos se secan sobre Na_2SO_4 antes de concentrar. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice (EtOAc) permite recuperar el ácido 5-[4-(2-amino-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico (2,03 g, 86%). MS (ES): $(\text{M}+1)^+$ 261,1 m/z.

Ejemplo 125

Éster metílico del ácido 5-[4-(2-metanosulfonilamino-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico



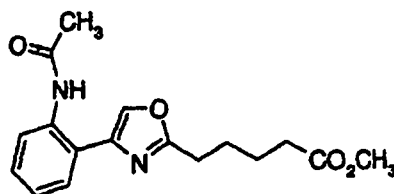
Se disuelve éster metílico del ácido 5-[4-(2-amino-fenil)-oxazol-2-il]pentanoico (2,18 g, 7,96 mmol) en THF (50 ml) y se añade piridina (1,20 ml, 14,8 mmol). Se añade cloruro de metanosulfonilo (en exceso) y la mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que finalice la reacción. Se concentra la mezcla y el residuo se apaga con NaHCO_3 en agua-hielo y se somete a extracción con EtOAc. La combinación de extractos se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice (EtOAc/ CH_2Cl_2) permite aislar el éster metílico del ácido 5-[4-(2-metanosulfonilamino-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico (2,8 g, 100%). ME(ES): $(\text{M}+1)^+$ 353,2, 354,3 m/z.

Ejemplo 126

Ácido 5-[4-(2-metanosulfonilamino-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico

Se combina éster metílico del ácido 5-[4-(2-metanosulfonilamino-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico (2,75 g, 7,8 mmol) con THF (3 ml), EtOH (3 ml) y NaOH 1N (20 ml) y se agita a temperatura hasta hidrólisis total. Se concentra el residuo con agua y el pH se ajusta a 3,0-3,5 con HCl acuoso. La mezcla se somete a extracción con EtOAc y los extractos se secan sobre Na_2SO_4 antes de su concentración. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice (EtOAc) permite recuperar el ácido 5-[4-(2-metanosulfonilamino-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico (2,16 g, 82%). MS(ES): $(\text{M}+1)^+$ 339,2, 340,3.

Ejemplo 127

Éster metílico del ácido 5-[4-(2-acetilamino-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico

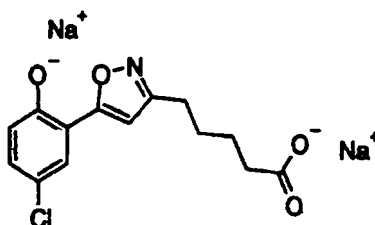
Se disuelve éster metílico del ácido 5-[4-(2-amino-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico (4,05 g, 14,8 mmol) y trietilamina (2,26 ml, 16,2 mmol) en THF (40 ml) y se agita a temperatura ambiente. Se añade cloruro de acetilo (1,16 ml, 16,2 mmol) y se deja la mezcla en agitación durante la noche. Se concentra la mezcla y el residuo se reparte entre NaHCO₃ acuoso y EtOAc. La combinación de extractos orgánicos se seca sobre Na₂SO₄ antes de concentrarla. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂) permite aislar el éster metílico del ácido 5-[4-(2-acetilamino-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico (3,51 g, 75%). MS(ES): (M+1)⁺ 317,2 m/z.

Ejemplo 128

Ácido 5-[4-(2-acetilamino-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico

Se combina éster metílico del ácido 5-[4-(2-acetilamino-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico (3,26 g, 10,3 mmol) con THF (3 ml), EtOH (3 ml) y NaOH 1 N (40 ml) y se agita a temperatura hasta hidrólisis total. Se concentra la mezcla y el residuo se diluye con agua antes de ajustar el pH a 3,5-4,0 con HCl acuoso. La mezcla se somete a extracción con MeOH al 1-2%/EtOAc y la combinación de los extractos se concentra en vacío. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂) permite recuperar el ácido 5-[4-(2-acetilamino-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico (2,76 g, 89%). MS(ES): (M-1)⁻ 301,2, 302,3.

Ejemplo 129

Sal disódica del ácido 5-[5-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-isoxazol-3-il]pentanoico

Se añade una solución de NaOH (739 mg, 18,5 mmol) en agua (3 ml) a una suspensión de ácido 5-[5-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-isoxazol-3-il]pentanoico (2,73 g, 9,23 mmol) en agua (5 ml) y se agita a temperatura ambiente. Se calienta a 55°C durante 1 hora, se filtra la solución caliente, se concentra y se pone en un horno de vacío a 50-60°C durante 2 días. Los sólidos se rompen y desmenuzan, luego se ponen en horno de vacío a 50-60°C durante la noche, resultando el compuesto del título (3,14 g, 100%). MS (IS) 296 (M+1)⁺.

Preparación 21

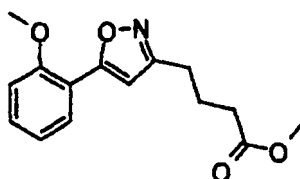
Éster metílico del ácido 5-nitro-pentanoico

Se añade nitrito de plata (29,84 g, 193,9 mmol) a una solución en agitación de 5-bromovalerato de metilo (25,22 mg, 129,3 mmol) en dietil éter (165 ml, anhidro) y se calienta a reflujo durante la noche. Se filtra a través de un taco de Celita[®] que luego se enjuaga con dietil éter, se concentra el filtrado para obtener un aceite amarillo. Se adsorbe sobre SiO₂ y se purifica el residuo por cromatografía rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-20%/hexanos, obteniéndose 7,87 g del compuesto del título (38%).

ES 2 278 346 T3

Ejemplo 130

Éster metílico del ácido 4-[5-(2-metoxi-fenil)-isoxazol-3-il]butírico



Se añade 1,4-fenilendiisocianato (19,22 g, 120,0 mmol) a una solución en agitación de 1-etinil-2-metoxi-benceno (2204901, 5,29 g, 40,0 mmol) y éster metílico del ácido 5-nitro-pentanoico (7,91 g, 49,1 mmol) en tolueno (anhidro, 300 ml) y se agita bajo N₂. Se añade trietilamina (16,7 ml, 120,0 mmol) y se calienta a reflujo bajo N₂ durante la noche. La mezcla se filtra a través de un taco de celita y se enjuaga con tolueno. Se concentra para obtener 12,4 g de un aceite amarillo. Se adsorbe sobre SiO₂ y el residuo se purifica por cromatografía rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-30%/hexanos, obteniéndose el compuesto del título (14,0 g, 74%). MS (IS) 276 (M+1)⁺.

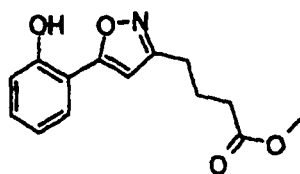
Ejemplo 131

Ácido 4-[5-(2-metoxi-fenil)-isoxazol-3-il]-butírico

Se añade una solución de LiOH (0,98 g, 4,86 mmol) en agua (30 ml) a una solución sometida a agitación rápida de éster metílico del ácido 4-[5-(2-metoxi-fenil)-isoxazol-3-il]-butírico (2,25 g, 8,17 mmol) en dioxano (60 ml), se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se apaga la reacción con solución 1 N de HCl y se concentra para eliminar la mayor parte de dioxano. Se añade NaOH 1 N para ajustar el pH a 4-5 y se somete a extracción con EtOAc (2 x). La combinación de capas orgánicas se seca sobre MgSO₄ y se concentra, obteniéndose 2,15 g de un aceite amarillo. La recrystalización en EtOAc/hexanos da el compuesto del título (1,67 g, 78%). MS (IS) 262 (M+1)⁺.

Ejemplo 132

Éster metílico del ácido 4-[5-(2-metoxi-fenil)-isoxazol-3-il]-butírico



Se añade tribromuro de boro (51,2 ml, 51,2 mmol, solución 1,0 M en CH₂Cl₂) a gotas a lo largo de 30 minutos a una solución a -78°C de éster etílico del ácido 5-[5-(2-metoxi-fenil)-isoxazol-3-il]pentanoico (2,82 g, 10,2 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml). Se deja que se caliente a temperatura ambiente durante la noche. Se enfría a 0°C y se apaga la reacción añadiendo a gotas metanol (anhidro, 60 ml). Se calienta a temperatura ambiente, se lava con solución saturada de NaHCO₃ (2 x), se seca sobre MgSO₄ y se concentra, obteniéndose 2,7 g de un aceite amarillo. El residuo se purifica por cromatografía rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5-50%/hexanos, obteniéndose el compuesto del título (2,28 g, 85%). MS (IS) 262 (M+1)⁺.

Ejemplo 133

Ácido 5-[5-(2-hidroxi-fenil)-isoxazol-3-il]-pentanoico

Se añade una solución de LiOH (1,04 g, 43,6 mmol) en agua (15 ml) a una solución sometida a agitación rápida de éster metílico del ácido 4-[5-(2-metoxi-fenil)-isoxazol-3-il]-butírico (2,28 g, 8,7 mmol) en dioxano (120 ml) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Después de 1 hora, se acidifica a pH 1 con solución 1N de HCl y se concentra para eliminar la mayor parte del dioxano. Se añade al residuo y se pone en una nevera durante la noche. Se separan por filtración los sólidos, se lavan con agua y se secan a 50°C en horno de vacío durante 6 horas, obteniéndose el compuesto del título (3,11 g, 87%). MS (IS) 262 (M+1)⁺.

Preparación 22

Éster metílico del ácido 5-azido-pentanoico

Se añade azida sódica (12,5 g, 193 mmol) a una solución agitada rápidamente de 5-bromovalerato de metilo (25,08 g, 129 mmol) en DMSO (anhidro, 200 ml). Se agita a temperatura ambiente durante la noche bajo N₂. Se añade agua

ES 2 278 346 T3

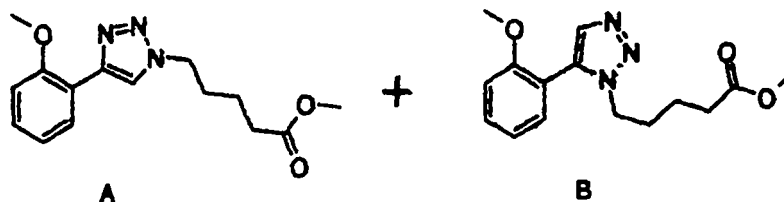
(400 ml) y se agita durante 30 minutos. Se somete a extracción con Et₂O (3 x) y la combinación de capas de Et₂O se lava con salmuera (3 x). Se seca la capa orgánica sobre MgSO₄ y se concentra, obteniéndose el compuesto del título (20,3 g, 100%).

5 Ejemplos 134 y 135

Éster metílico del ácido 5-[4-(2-metoxi-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-pentanoico

y

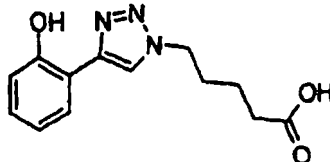
Éster metílico del ácido 5-[5-(2-metoxi-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-pentanoico



Se añade 1-etinil-2-metoxi-benceno (2204901, 5,29 g, 40,0 mmol), éster metílico del ácido 5-azido-pentanoico (9,43 g, 60,0 mmol) y tolueno (anhidro, 120 ml) a un matraz de fondo redondo y se calienta a reflujo durante la noche bajo N₂. Se concentra y el residuo se purifica por cromatografía rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-50%/hexanos, luego con EtOAc al 0-25%/tolueno, obteniéndose los compuestos del título A (2,85 g) y B (2,99 g) con un rendimiento combinado de 50%. El Experimento NOESY confirmó la estructura de A. MS (IS) 290 (M+1)⁺.

30 Ejemplo 136

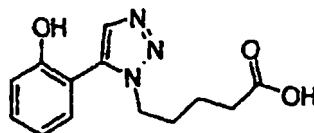
Ácido 5-[4-(2-hidroxifenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-pentanoico



Se combinan éster metílico del ácido 5-[4-(2-metoxi-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-pentanoico (2,40 g, 8,29 mmol), ácido bromhídrico (50 ml, al 48% en agua) y ácido acético (25 ml, glacial) y se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante 4 horas. Se añade ácido bromhídrico (25 ml, al 48% en agua) y ácido acético (25 ml, glacial) y se continúa calentando a reflujo bajo N₂ durante la noche. Se enfría a temperatura ambiente, se separan los sólidos por filtración y se secan a 50°C en horno de vacío durante la noche, obteniéndose el compuesto del título (1,45 g, 67%). MS (IS) 260 (M-1)⁻.

Ejemplo 137

Ácido 5-[5-(2-hidroxifenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-pentanoico



Se combinan éster metílico del ácido 5-[5-(2-metoxi-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-pentanoico (2,99 g, 10,3 mmol), ácido bromhídrico (50 ml, al 48% en agua) y ácido acético (50 ml, glacial) y se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante 3 horas. Se añade ácido bromhídrico (20 ml, al 48% en agua) y se continúa calentando a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. Se enfría a temperatura ambiente y se basifica a pH 4 con solución 5 N de NaOH. La capa acuosa se somete a extracción con EtOAc (3 x), se combinan las capas orgánicas y la combinación se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, luego se concentra, obteniéndose 2,6 g de un aceite amarillo. Se concentra, se adsorbe sobre SiO₂ y se purifica el residuo por cromatografía rápida sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 3-5%/CH₂Cl₂. Se añade Et₂O y se concentra (5 x) para eliminar el disolvente y obtener el ompuesto del título (2,16 g, 80%). MS (IS) 262 (M+1)⁺.

ES 2 278 346 T3

Ejemplo 138

Sal disódica del ácido 5-[4-(2-hidroxi-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-pentanoico

Se añade una solución de NaOH (0,66 g, 16,53 mmol) en agua (3 ml) a una suspensión de ácido 5-[4-(2-metoxi-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-pentanoico (2,16 g, 8,27 mmol) y se calienta a 50°C durante 1 hora. Se concentra y se seca a 50°C en horno de vacío durante la noche. Se añade Et₂O, se sonica y se separan por filtración los sólidos. Se secan los sólidos a 50°C durante la noche (dado que los sólidos son muy higroscópicos), obteniéndose el compuesto del título (2,0 g, 79%). MS (IS) 262 (M+1)⁺.

Preparación 23

N-(2-etinil-fenil)acetamida

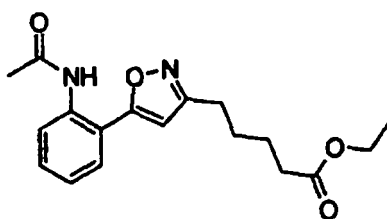
Se añade yoduro de cobre(I) (0,38 g, 2,0 mmol) a una solución de 2-yodoanilina (21,9 g, 100,0 mmol) y trimetilsililacetileno (21,2 ml, 150,0 mmol) en THF (anhidro, 300 ml) a un matraz seco de fondo redondo. Se añade diisopropilamina (29,4 ml, 210,0 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (2,11 g, 3,0 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 5 horas, se apaga la mezcla de reacción con agua y se somete a extracción con EtOAc (3 x). La combinación de las capas orgánicas se seca sobre MgSO₄ y se concentra, obteniéndose 27,5 g de un aceite negro. Se adsorbe sobre SiO₂ y el residuo se purifica por cromatografía rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-10%/hexanos, obteniéndose 2-trimetilsilaniletinil-fenilamina (17,7 g, 93%). MS (IS) 190 (M+1)⁺.

Se añade a gotas anhídrido acético (2,6 ml, 27,5 mmol) a una solución sometida a agitación de 2-trimetilsilaniletinil-fenilamina (2238853, 4,73 g, 25,0 mmol) en piridina (100 ml) bajo nitrógeno. Se deja que se caliente a temperatura ambiente durante la noche. Se concentra y el residuo se reparte entre EtOAc y HCl 1N y se separan las capas. La capa acuosa se somete a extracción con EtOAc, la combinación de capas orgánicas se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. Se adsorbe sobre SiO₂ y el residuo se purifica por cromatografía rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-15%/hexanos, obteniéndose N-(2-trimetilsilaniletinil-fenil)-acetamida (4,67 g, 81%). MS (IS) 231,9 (M+1)⁺.

Se añade a gotas una solución de hidróxido potásico (1,62 g, 28,8 mmol en agua, 100 ml) a una solución en agitación rápida de N-(2-trimetilsilaniletinil-fenil)-acetamida (4,44 g, 19,2 mmol) en metanol (50 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Se concentra, se añade salmuera al residuo y se somete a extracción con EtOAc (3 x). La combinación de las capas orgánicas se seca sobre MgSO₄, se concentra, se añade CHCl₃ y se concentra, obteniéndose 2,82 g de un sólido amarillo claro. Se purifica el residuo por cromatografía rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-30%/hexanos para obtener el compuesto del título (2,56 g, 84%). MS (IS) 160 (M+1)⁺.

Ejemplo 139

Éster etílico del ácido 5-[5-(2-acetilaminoi-fenil)-isoxazol-3-il]-pentanoico



Se añade 1,4-fenilendiisocianato (5,15 g, 32,2 mmol) a una solución en agitación de N-(2-etinil-fenil)-acetamida (2,56 g, 16,1 mmol) y éster etílico del ácido 5-nitro-hexanoico (4,56 g, 24,1 mmol) en tolueno (anhidro, 200 ml) y se agita bajo N₂. Se añade trietilamina (4,5 ml, 32,2 mmol) y se calienta a reflujo durante la noche bajo N₂. Se filtra la mezcla a través de un taco de Celita® y se enjuaga con tolueno. Se concentra, resultando 6,2 g de un aceite amarillo. Se adsorbe sobre SiO₂ y se purifica el residuo por cromatografía rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-60%/hexanos, obteniéndose el compuesto del título (4,02 g, 76%). Se confirma el regioisómero correcto por NOESY. MS (IS) 331 (M+1)⁺.

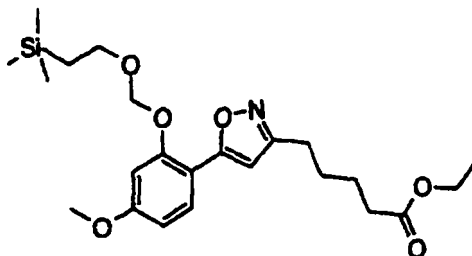
Ejemplo 140

Ácido 5-[5-(2-acetilaminoi-fenil)-isoxazol-3-il]-pentanoico

Se añade una solución 2 N de HCl (100 ml, en agua) a éster etílico del ácido 5-[5-(2-acetilaminoi-fenil)-isoxazol-3-il]-pentanoico (4,02 g, 12,2 mmol) y se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. Se enfría a temperatura ambiente y se concentra, obteniéndose el compuesto del título (3,46 g, rendimiento de 96%). MS (IS) 259 (M-1)⁻.

Preparación 24

Éster etílico del ácido 5-[5-[4-metoxi-2-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-fenil]-isioxazol-3-il]-pentanoico



Se añade a gotas a lo largo de 2 h una suspensión fina de yodo (25,4 g, 100 mmol) en CHCl_3 (700 ml) a una solución en agitación de 3-metoxifenol (10,8 ml, 100 ml), trifluoroacetato de plata (22,1 g, 100 mmol) y CHCl_3 (100 ml) bajo N_2 a temperatura ambiente. Se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 60 horas, luego se filtra la mezcla a través de Celite® y se enjuaga la celita con CHCl_3 . Se lava la solución con solución acuosa 0,1 N de Na_2SO_4 y solución saturada de NaHCO_3 y la solución se somete a retroextracción con CHCl_3 . La combinación de capas orgánicas se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra, obteniéndose 26,6 g de un aceite pardo. El residuo se purifica por cromatografía rápida sobre gel de sílice eluyendo con CHCl_3 ; se obtienen 18,4 g (74%) de 2-yodo-5-metoxi-fenol. MS (IS) 249 (M-1)⁻.

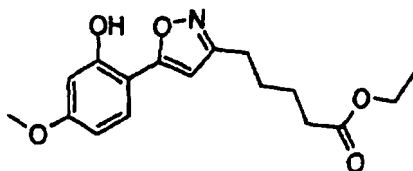
Se añade yoduro de cobre(I) (0,28 g, 1,5 mmol) a una solución en agitación de 2-yodo-5-metoxifenol (18,4 g, 73,6 mmol) y trimetilsililacetileno (15,6 ml, 110,4 mmol) en THF (anhidro, 225 ml) e un matraz seco de fondo redondo. Se añade diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,55 g, 2,2 mmol) y diisopropilamina (21,7 ml, 154,5 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. Se apaga la mezcla de reacción con agua y se somete a extracción con EtOAc (3 x). La combinación de las capas orgánicas se seca sobre MgSO_4 y se concentra, obteniéndose 29 g de un aceite negro. Se adsorbe sobre SiO_2 y el residuo se purifica por cromatografía rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-15%/hexanos, obteniéndose 5-metoxi-2-trimetilsilaniletinil-fenol (11,5 g, 71%). MS (IS) 221 (M+1)⁺.

Se añade diisopropilamina (11,0 g, 78,3 mmol) a una solución rápidamente agitada de 5-metoxi-2-trimetilsilaniletinil-fenol (11,5 g, 51,2 mmol) en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se añade a gotas a lo largo de 5 minutos cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (13,9 ml, 78,3 mmol) y se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. Se acidifica con solución acuosa 1 N de HCl, se añade agua y se separan las capas. La fase acuosa se somete a extracción con CH_2Cl_2 (2 x), la combinación de capas orgánicas es seca sobre MgSO_4 y se concentra. Se adsorbe sobre SiO_2 y el residuo se purifica por cromatografía rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-5%/hexanos para obtener 4-metoxi-2-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-1-trimetilsilaniletinil-benceno (13,5 g, 74%). MS (IS) 351 (M+1)⁺.

Se añade a gotas una solución de hidróxido potásico (2,3 g, 40,4 mmol en agua, 12 ml) a una solución en agitación rápida de 4-metoxi-2-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-1-trimetilsilaniletinil-benceno (13,5 g, 38,5 mmol) en metanol (200 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentra, se añade salmuera al residuo y se somete a extracción con EtOAc (2 x). La combinación de las capas orgánicas se seca sobre MgSO_4 y se concentra, obteniéndose 11,7 g de un aceite pardo. Se adsorbe sobre SiO_2 y se purifica el residuo por cromatografía rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-10%/hexanos para obtener el [2-(2-etinil-5-metoxi-fenoximetoxi)-etil]-trimetil-silano (10,0 g, 93%). MS (IS) 279 (M+1)⁺.

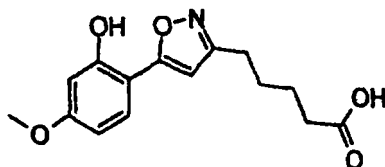
Se añade 1,4-fenilendiisocianato (6,41 g, 40,0 mmol) a una solución en agitación de [2-(2-etinil-5-metoxi-fenoximetox)-etil]trimetil-silano (5,57 ml, 20,0 mmol) y éster etílico del ácido 6-nitro-hexanoico (7,56 g, 40,0 mmol) en tolueno (anhidro, 150 ml) y se agita bajo N_2 . Se añade trietilamina (5,6 ml, 40,0 mmol) y se calienta a reflujo durante la noche bajo N_2 . Después de 2 horas se añade más tolueno (anhidro, 150 ml) y se continúa calentando a reflujo durante la noche. Se filtra la mezcla a través de un taco de Celite® y se enjuaga con tolueno. Se concentra, resultando 8,7 g de un aceite amarillo. Se purifica el residuo por cromatografía rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-20%/hexanos y luego con Et_2O al 0-30%/hexanos, obteniéndose el compuesto del título (5,20 g, 58%). Se confirma el regioisómero correcto por NOESY. MS (IS) 450 (M+1)⁺.

Ejemplo 141

Éster etílico del ácido 5-[5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-isoxazol-3-il]pentanoico

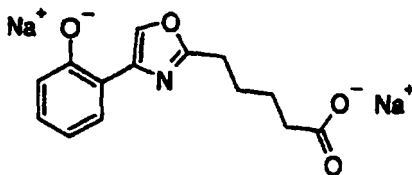
Se añade una solución de HCl (10 ml, conc.) en metanol (50 ml) a una solución en agitación rápida de éster etílico del ácido 5-[5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-isoxazol-3-il]pentanoico (4,68 g, 10,4 mmol) en THF (75 ml) y metanol (75 ml). Se agita a temperatura ambiente durante la noche bajo N₂. Se apaga la reacción con solución saturada de NaHCO₃ y se somete a extracción con EtOAc (3 x). Se seca sobre MgSO₄ la combinación de capas orgánicas y se concentra. Se adsorbe sobre SiO₂ y se purifica el residuo por cromatografía rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5-100%/hexanos, obteniéndose el compuesto del título (2,25 g, 71%). MS (IS) 306 (M+1)⁺.

Ejemplo 142

Ácido 5-[5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-isoxazol-3-il]pentanoico

Se añade una solución de LiOH (0,96 g, 40,0 mmol) en agua (15 ml) a una solución en agitación rápida de éster etílico del ácido 5-[5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-isoxazol-3-il]pentanoico (2,45 g, 8,0 mmol) en dioxano (25 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se acidifica a pH 1 con solución 5N de HCl, resultando un precipitado blanco. Se deja enfriar a temperatura ambiente y se añade agua. Se separan los sólidos por filtración, se lavan con agua, se secan a 50°C en horno de vacío durante 3 horas, obteniéndose el compuesto del título (1,86 g, 80%). MS (IS) 292 (M+1)⁺.

Ejemplo 143

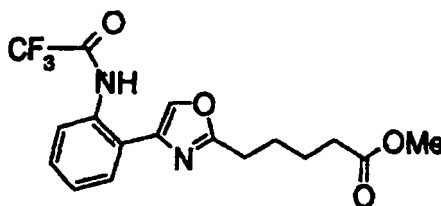
Sal disódica del ácido 5-[4-(2-hidroxi-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico

Se añade una solución de NaOH (1,15 g, 28,75 mmol) en agua (5 ml) a una suspensión de ácido 5-[4-(2-hidroxi-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico (compuesto del Ejemplo 6, 3,76 g, 14,38 mmol) en agua (30 ml) y se agita a temperatura ambiente. Se calienta a 50°C durante 1 hora, se filtra en caliente, se concentra, se pone durante la noche en un horno de vacío a 50-60°C. Se machacan y desmenuzan los sólidos y se ponen en horno de vacío a 50-60°C durante 60 horas para que resulte el compuesto del título (4,39 g, 100%). MS (IS) 260 (M-1)⁻.

ES 2 278 346 T3

Ejemplo 144

Éster metílico del ácido 5-[4-[2-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-fenil]-oxazol-2-il]-pentanoico



Se disuelve éster metílico del ácido 5-[4-(2-amino-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico (1,4 g, 5,1 mmol) en Et₂O (25 ml) y se añade TEA (0,71 ml, 5,1 mmol). La mezcla se enfría en baño de hielo, se añade anhídrido trifluoroacético (0,72 ml, 5,1 mmol) y se agita la mezcla a 0°C hasta que la reacción sea completa. La mezcla de reacción se apaga con NaHCO₃ acuoso y se somete a extracción con EtOAc. Se seca sobre MgSO₄ la combinación de extractos y se concentra. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice (CH₂Cl₂), aislando así el éster metílico del ácido 5-[4-[2-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-fenil]-oxazol-2-il]pentanoico (1,69 g, 89%). MS (ES) (M+1)⁺ 371,1, 372,3 m/z.

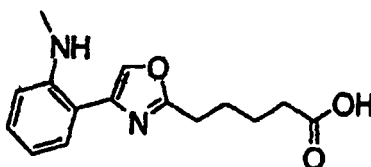
Ejemplo 145

Éster metílico del ácido 5-(4-[2-[metil-2,2,2-trifluoro-acetil]amino]-fenil)-oxazol-2-il)-pentanoico

Se disuelve éster metílico del ácido 5-[4-[2-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-fenil]-oxazol-2-il]-pentanoico (1,6 g, 4,3 mmol) en THF (23 ml) y se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se añade hidróxido sódico en pequeñas porciones (al 60%, 0,17 g, 4,3 mmol) y se deja la mezcla en agitación hasta que la desprotonación sea completa. Se añade luego yodometano (0,54 ml, 8,7 mmol) y se calienta a 50-60°C hasta que finalice la reacción. Se concentra la mezcla y el residuo se reparte entre agua y EtOAc. Se seca sobre Na₂SO₄ la combinación de los extractos y se concentra. Mediante cromatografía del residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 3%/CH₂Cl₂) se aísla el éster metílico del ácido 5-(4-[2-[metil-2,2,2-trifluoro-acetil]amino]-fenil)-oxazol-2-il)-pentanoico (1,63 g, 98%). MS (ES): (M+1)⁺ 385,1, 386,3 m/z.

Ejemplo 146

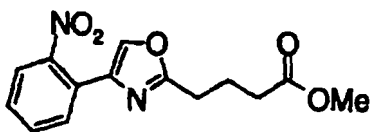
Ácido 5-[4-(2-metilamino-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico



Se combina éster metílico del ácido 5-(4-[2-[metil-2,2,2-trifluoro-acetil]amino]-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico (2,38 g, 6,2 mmol) con THF (2 ml), EtOH (4 ml) y NaOH 2 N (12 ml) y se agita hasta hidrólisis total. Se concentra la mezcla, se diluye el residuo con agua y se ajusta el pH a 4,0 con HCl acuoso. La mezcla se somete a extracción con EtOAc y los extractos se secan sobre Na₂SO₄ antes de concentrarlos. Mediante cromatografía del residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 3%/CH₂Cl₂) se recupera el ácido 5-[4-(2-metilamino-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico (1,63 g, 96%). MS (ES): (M+1)⁺ 275,1 m/z.

Preparación 25

Éster metílico del ácido 4-[4-(2-nitro-fenil)-oxazol-2-il]-butírico



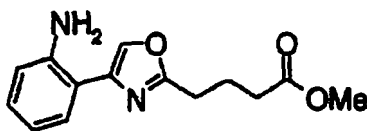
Se disuelve (4-cloroformil)butirato de metilo (20 ml, 144 mmol) en dioxano (250 ml) y el recipiente se pone en un baño de agua a temperatura ambiente. Se hace burbujear cuidadosamente gas amoníaco (exceso) a través de la solución y se agita la mezcla durante 1-2 horas. Se filtra la mezcla para eliminar sólidos. Los sólidos se ponen en suspensión en CHCl₃ y se filtra nuevamente. Se concentra la combinación de los filtrados y se seca en vacío, resultando 19,7 g (94%) de éster metílico del ácido 4-carbamoil-butírico. MS (ES): (M+Na)⁺ 168,1 n/z.

ES 2 278 346 T3

Se combina 2-bromo-2'-nitroacetofenona (10,4 g, 42,6 mmol) con éster metílico del ácido 4-carbamoil-butírico (12,2 g, 84,1 ml) y la mezcla neta se calienta en un recipiente cerrado a 120-150°C durante aproximadamente 4-6 horas. Se enfría la mezcla, se pasa a un matraz de fondo redondo con metanol y se concentra. Se reparte el residuo entre agua y EtOAc. Se seca sobre Na₂SO₄ la combinación de extractos en EtOAc y se concentra. Por cromatografía sobre gel de sílice inicialmente con EtOAc/CH₂Cl₂ y seguidamente con hexanos/EtOAc se recupera el éster metílico del ácido 4-[4-(2-nitro-fenil)-oxazol-2-il]-butírico (3,05 g, 25%). MS (ES): (M+1)⁺ 291,1, 292,2 m/z.

Ejemplo 147

Éster metílico del ácido 4-[4-(2-amino-fenil)-oxazol-2-il]-butírico



Se combina éster metílico del ácido 4-[4-(2-nitro-fenil)-oxazol-2-il]-butírico (3,0 g, 10,3 mmol) con Pd/C (5%, 450 mg) y Pd/negro (50 mg) en THF (150 ml) y se hace reaccionar con hidrógeno (inic. a 2,8 kg/cm²) en un aparato de Parr®. Finalizada la reducción, se filtra la mezcla a través de Celite® y se concentra el filtrado. El secado permite recuperar el éster metílico del ácido 4-[4-(2-amino-fenil)-oxazol-2-il]-butírico en bruto (2,36 g, 88%). MS (ES) (M+1)⁺ 261,2 m/z.

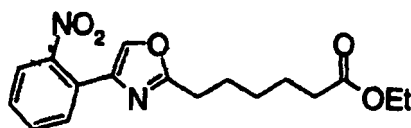
Ejemplo 149

Ácido 4-[4-(2-amino-fenil)-oxazol-2-il]-butírico

Se combina éster metílico del ácido 4-[4-(2-amino-fenil)-oxazol-2-il]-butírico (2,36 g, 9,1 mmol) con THF (3 ml), EtOH (3 ml) y NaOH 2 N (20 ml) y se agita hasta que finaliza la hidrólisis. Se concentra la mezcla, el residuo se diluye con agua y se ajusta el pH a 3,5-4,0 con HCl acuoso. La mezcla se somete a extracción con EtOAc y la combinación de extractos se seca sobre Na₂SO₄ antes de concentrarla. Por cromatografía del residuo sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂) se recupera el ácido 4-[4-(2-amino-fenil)-oxazol-2-il]-butírico (1,63 g, 73%). MS (ES): (M+1)⁺ 247,1 m/z.

Preparación 26

Éster etílico del ácido 6-[4-(2-nitro-fenil)-oxazol-2-il]hexanoico

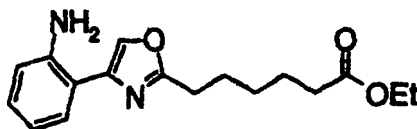


Usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del éster metílico del ácido 4-carbamoil-butírico, por reacción del éster etílico del ácido 6-(cloroformil)hexanoico (10,7 g, 55,4 mmol) en dioxano (150 ml) y gas amoníaco se obtiene éster etílico del ácido 6-carbamoil-hexanoico (9,23 g, 96%). MS (ES): (M+1)⁺ 174,1 m/z.

Usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del éster metílico del ácido 4-[4-(2-nitro-fenil)-oxazol-2-il]-butírico, por reacción de 2-bromo-2'-nitroacetofenona (8,9 g, 36,5 mmol) con éster etílico del ácido 6-carbamoil-hexanoico (9,1 g, 48,7 mmol) se obtiene el éster etílico del ácido 6-[4-(2-nitro-fenil)-oxazol-2-il]hexanoico (3,19 g, 26%). MS (ES): (M+1)⁺ 333,2, 334,4 m/z.

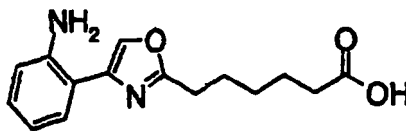
Ejemplo 150

Éster etílico del ácido 6-[4-(2-amino-fenil)-oxazol-2-il]-hexanoico



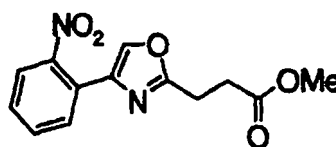
Usando un procedimiento similar el descrito para la preparación del ácido 4-[4-(2-amino-fenil)-oxazol-2-il]-butírico, la reducción del éster etílico del ácido 6-[4-(2-nitro-fenil)-oxazol-2-il]-hexanoico (3,1 g, 9,3 mmol) da el éster etílico del ácido 6-[4-(2-amino-fenil)-oxazol-2-il]-hexanoico (2,8 g, 99%). MS (ES): (M+1)⁺ 303,2 m/z.

Ejemplo 151

Ácido 6-[4-(2-amino-fenil)-oxazol-2-il]-hexanoico

Usando un procedimiento similar el descrito para la preparación del ácido 4-[4-(2-amino-fenil)-oxazol-2-il]-butírico, la hidrólisis del éster etílico del ácido 6-[4-(2-amino-fenil)-oxazol-2-il]-hexanoico (2,7 g, 8,9 mmol) da el ácido 6-[4-(2-amino-fenil)-oxazol-2-il]-hexanoico (2,03 g, 83%). MS (ES): (M+1)⁺ 274,9 m/z.

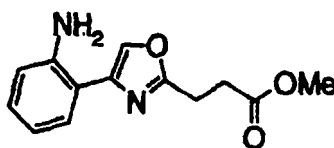
Preparación 27

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-nitro-fenil)-oxazol-2-il]propiónico

Usando un procedimiento similar el descrito para la preparación del éster metílico del ácido 4-carbamoil-butírico, la reacción de 4-cloro-4-oxobutirato de metilo (25 ml, 204,5 mmol) en dioxano (250 ml) y amoníaco gas da el éster metílico del ácido succínico (24,5 g, 91%). MS (ES): (M + Na)⁺. MS (ES): (M+Na)⁺ 154,1 m/z.

Usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del éster metílico del ácido 4-[4-(2-nitro-fenil)-oxazol-2-il]-butírico, la reacción de 2-bromo-2'-nitroacetofenona (15,43 g, 63,2 mmol) con éster metílico del ácido succínico (14,4 g, 110 mmol) da el éster metílico del ácido 3-[4-(2-nitro-fenil)-oxazol-2-il]propiónico (6,24 g, 36%). MS (ES): (M+1)⁺ 277,1 m/z.

Ejemplo 152

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-amino-fenil)-oxazol-2-il]propiónico

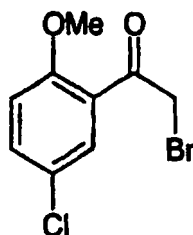
Usando un procedimiento similar el descrito para la preparación del ácido 4-[4-(2-amino-fenil)-oxazol-2-il]-butírico, la reducción del éster metílico del ácido 3-[4-(2-nitro-fenil)-oxazol-2-il]propiónico (6,2 g, 9,3 mmol) en EtOAc da el éster metílico del ácido 3-[4-(2-amino-fenil)-oxazol-2-il]propiónico (2,9 g, 52%) después de cromatografía sobre gel de sílice (THF/hexanos). MS (ES): (M+1)⁺ 247,3 m/z.

Ejemplo 153

Ácido 3-[4-(2-amino-fenil)-oxazol-2-il]propiónico

Usando un procedimiento similar el descrito para la preparación del ácido 4-[4-(2-amino-fenil)-oxazol-2-il]-butírico, la hidrólisis del éster metílico del ácido 3-[4-(2-amino-fenil)-oxazol-2-il]propiónico (3,84 g, 83%) da el ácido 3-[4-(2-amino-fenil)-oxazol-2-il]propiónico (4,8 g, 19,5 mmol) después de cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂). MS (ES): (M+1)⁺ 233,1 m/z.

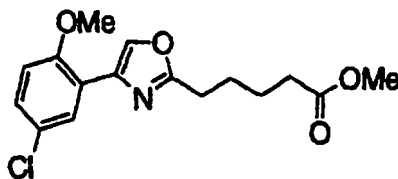
Preparación 28

2-bromo-1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-etanona

Se combina 5'-cloro-2'-hidroxiacetofenona (17,0 g, 100 mmol) con carbonato potásico (15,1 g, 109 mmol) y yodometano (12,5 ml, 200 mmol) en DMF y se agita en un recipiente cerrado durante la noche a temperatura ambiente. Se elimina la DMF y el residuo se reparte entre agua y EtOAc. Se seca sobre Na₂SO₄ la combinación de extractos y se concentra. La cromatografía del residuo resultante sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) permite aislar 1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-etanona (17,1 g, 93%). MS (ES): (M+1)⁺ 185,1, 187,1 m/z.

Se disuelve 1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-etanona (8,5 g, 46,2 mmol) en CHCl₃ (40 ml) y se añade esta mezcla a una suspensión calentada de CuBr₂ (20,6 g, 92,4 mmol) en EtOAc (150 ml). Se calienta la mezcla resultante a una temperatura próxima a la de reflujo durante aproximadamente 3 horas. La mezcla se enfría y se filtra y se concentra el filtrado resultante. Se cromatografía el residuo resultante sobre gel de sílice (CH₂Cl₂) para aislar 2-bromo-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-etanona (12,0 g, 99%). MS (ES): (M+1)⁺: 185,1, 187,1 m/z.

Ejemplo 154

Éster metílico del ácido 5-[4-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico

Se combina 2-bromo-1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-etanona (12,0 g, 46 mmol) con éster metílico del ácido 5-carbamoil-pentanoico (12,7 g, 79,9 mmol) y la mezcla neta se calienta en un recipiente cerrado a 120-140°C durante aproximadamente 6 horas. Se enfría la mezcla y se añade metanol; la mezcla se deja en agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla y el residuo se reparte entre NaHCO₃ acuoso y EtOAc. Se seca sobre Na₂SO₄ la combinación de extractos y se concentra. La cromatografía del residuo resultante sobre gel de sílice (CHCl₃) permite recuperar el éster metílico del ácido 5-[4-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico (5,5 g, 37%). MS (ES): (M+1)⁺ 324,1, 326,1 m/z.

Ejemplo 155

Ácido 5-[4-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico

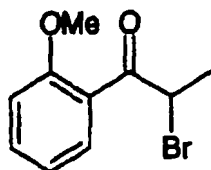
Se disuelve éster metílico del ácido 5-[4-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico (0,32 g, 1,0 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Se añade tribromuro de boro (1 M en CH₂Cl₂, 3 ml) y se agita a temperatura ambiente hasta que finaliza la reacción. La mezcla se paga con agua y se somete a extracción con EtOAc. La combinación de extractos se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. Se cromatografía el residuo resultante sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂), obteniéndose el ácido 5-[4-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico (0,27 g, 91%). MS (ES): (M+1)⁺ 296,1, 298,1 m/z.

Ejemplo 156

Sal disódica del ácido 5-[4-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico

Se combina ácido 5-[4-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico (2,71 g, 9,2 mmol) con THF (10 ml), MeOH (10 ml) y NaOH 1N (18,4 ml) y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentra y el residuo se seca durante la noche en vacío a 40-50°C, obteniéndose la sal disódica del ácido 5-[4-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico (3,0 g, 96%). MS (ES): (M+1)⁺ 296,1, 298,1 m/z.

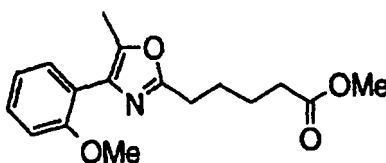
Preparación 29

2-bromo-1-(2-metoxi-fenil)-propan-1-ona

Se combina 2'-hidroxipropiofenona (4,55 ml, 33,3 mmol) con carbonato de cesio (11 g, 33,7 mmol) y yodometano (4,1 ml, 65,8 mmol) en acetona (100 ml) y se agita en un recipiente cerrado a temperatura ambiente hasta reacción completa. Se concentra la mezcla y el residuo se reparte entre agua y EtOAc. Se seca sobre Na_2SO_4 la combinación de extractos y se concentra. La cromatografía del residuo resultante sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) permite aislar 1-(2-metoxi-fenil)-propan-1-ona (5,01 g, 93%). MS (ES): $(\text{M}+1)^+$ 165,1 m/z.

Se disuelve 1-(2-metoxi-fenil)-propan-1-ona (5,0 g, 30,5 mmol) en CHCl_3 (25 ml) y se añade esta mezcla a una suspensión calentada de CuBr_2 (13,6 g, 60,1 mmol) en EtOAc (75 ml). Se calienta la mezcla resultante a una temperatura próxima a la de reflujo durante aproximadamente 3 horas. La mezcla se enfría y se filtra y se concentra el filtrado resultante. Se cromatografía el residuo resultante sobre gel de sílice (CH_2Cl_2) para aislar la 2-bromo-1-(2-metoxi-fenil)-propan-1-ona (7,32 g, 99%). MS (ES): $(\text{M}+1)^+$ 243,0, 245,0 m/z.

Ejemplo 157

Éster metílico del ácido 5-[4-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-2-il]-pentanoico

Se combina 2-bromo-1-(2-metoxi-fenil)-propan-1-ona (7,25 g, 29,8 mmol) con éster metílico del ácido 5-carbamoil-pentanoico (9,5 g, 60,5 mmol) y la mezcla neta se calienta en un recipiente cerrado a 140-150°C durante aproximadamente 4 horas. Se enfría la mezcla, se pasa a un matraz usando metanol y se concentra. Se reparte el residuo entre agua y EtOAc. Se seca sobre Na_2SO_4 la combinación de extractos y se concentra. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), obteniéndose el éster metílico del ácido 5-[4-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-2-il]-pentanoico (3,63 g, 40%). MS (ES): $(\text{M}+1)^+$ 304,2 m.

Ejemplo 158

Éster metílico del ácido 5-[4-(2-hidroxi-fenil)-5-metil-oxazol-2-il]-pentanoico

Se disuelve éster metílico del ácido 5-[4-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-2-il]-pentanoico (3,5 g, 11,5 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Se añade tribromuro de boro (1 M en CH_2Cl_2 , 29 ml) y se agita a temperatura ambiente hasta que la reacción sea completa. Se apaga la mezcla en agua/hielo y se somete a extracción con CH_2Cl_2 . Se seca la combinación de los extractos sobre Na_2SO_4 y se concentra. El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), resultando el éster metílico del ácido 5-[4-(2-hidroxi-fenil)-5-metil-oxazol-2-il]-pentanoico (2,61 g, 78%). MS (ES): $(\text{M}+1)^+$ 290,2 m/z.

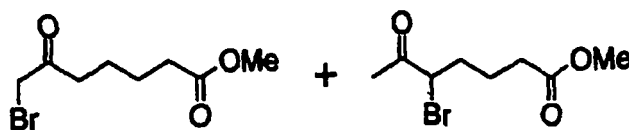
Ejemplo 159

Ácido 5-[4-(2-hidroxi-fenil)-5-metil-oxazol-2-il]-pentanoico

Se combina el éster metílico del ácido 5-[4-(2-hidroxi-fenil)-5-metil-oxazol-2-il]-pentanoico (2,9 g, 10,0 mmol) con THF (3 ml) y NaOH 2 N (20 ml) y se agita hasta que la hidrólisis sea completa. Se concentra la mezcla, se diluye el residuo con agua y se ajusta el pH a 2,0-3,0 con HCl acuoso. La mezcla se somete a extracción con EtOAc y la combinación de extractos se seca sobre Na_2SO_4 y luego se concentra. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), recuperándose el ácido 5-[4-(2-hidroxi-fenil)-5-metil-oxazol-2-il]-pentanoico (2,14 g, 78%). MS (ES): $(\text{M}+1)^+$ 276,2 m/z.

Preparación 30

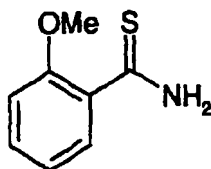
Mezcla de éster metílico del ácido 7-bromo-6-oxo-heptanoico y éster metílico del ácido 5-bromo-6-oxo-heptanoico



Se disuelve ácido 5-acetilvalérico (16,0 g, 111,1 mmol) en MeOH (200 ml) y la mezcla se calienta a cerca de 50°C. Se añade bromo (5,7 ml, 111,1 mmol) y la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. Se concentra la mezcla y el aceite resultante se disuelve en Et₂O. La solución orgánica se lava con agua y solución acuosa de NaHCO₃ y se seca sobre Na₂SO₄. La concentración de la mezcla da la mezcla en bruto de éster metílico del ácido 7-bromo-6-oxo-heptanoico y éster metílico del ácido 5-bromo-6-oxo-heptanoico (25,3 g, 96%).

Preparación 31

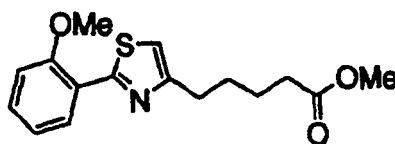
2-metoxi-tiobenzamida



Se combina 2-metoxibenzamida (10,0 g, 66,2 mmol) con pentasulfuro de fósforo (10,1 g, 22,7 mmol) y THF (200 mmol) en un recipiente cerrado y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se sonica la mezcla durante 1 hora y luego se deja la mezcla en reposo a temperatura ambiente. Se decanta la solución de THF de sólidos y se concentra. Se cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂) el residuo resultante, obteniéndose 2-metoxi-tiobenzamida (7,05 g, 64%).

Ejemplo 160

Éster metílico del ácido 5-[2-(2-metoxi-fenil)-tiazol-4-il]-pentanoico



Se combina 2-metoxi-tiobenzamida (3,5 g, 21 mmol) con la mezcla de bromuro descrita en la Preparación 30 (5,6 g, 23,7 mmol) en THF (100 ml) y la mezcla se calienta hasta aproximadamente la temperatura de reflujo durante cerca de 3 horas. Se concentra la mezcla en vacío. El residuo se disuelve en EtOAc, se lava con agua y solución acuosa de NaHCO₃ y se seca sobre Na₂SO₄. Se concentra la solución y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos), recuperándose el éster metílico del ácido 5-[2-(2-metoxi-fenil)-tiazol-4-il]-pentanoico (4,4 g, 69%). MS (ES): (M+1)⁺ 306,2, 307,2 m/z.

Ejemplo 161

Éster metílico del ácido 5-[2-(2-hidroxi-fenil)-tiazol-4-il]-pentanoico

Se disuelve éster metílico del ácido 5-[2-(2-metoxi-fenil)-tiazol-4-il]-pentanoico (3,3 g, 10,8 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Se añade tribromuro de boro (1 M en CH₂Cl₂, 27 ml) y se agita a temperatura ambiente hasta que la reacción sea completa. La mezcla se apaga con metanol, se añade agua/hielo y se somete a extracción con CH₂Cl₂. La combinación de extractos se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/CH₂Cl₂), aislándose el éster metílico del ácido 5-[2-(2-hidroxi-fenil)-tiazol-4-il]-pentanoico (2,2 g, 70%). MS (ES): (M+1)⁺ 292,1 m/z.

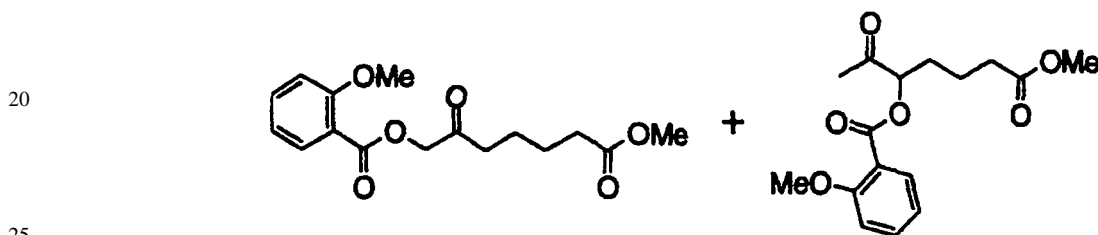
Ejemplo 162

Ácido 5-[2-(2-hidroxi-fenil)-tiazol-4-il]-pentanoico

Se combina el éster metílico del ácido 5-[2-(2-hidroxi-fenil)-tiazol-4-il]-pentanoico (2,2 g, 7,6 mmol) con THF (2,5 ml), EtOH (2,5 ml) y NaOH 2 N (14 ml) y se agita hasta que la hidrólisis sea completa. Se concentra la mezcla, el residuo se diluye con agua y el pH se ajusta a 2,0-3,0 usando CHCl₃ acuoso. La mezcla se somete a extracción con EtOAc, se combinan los extractos y la combinación se seca sobre Na₂SO₄, luego se concentra. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂), recuperándose el ácido 5-[2-(2-hidroxi-fenil)-tiazol-4-il]-pentanoico (1,5 g, 72%). MS (ES): (M+1)⁺ 278,1 m/z.

Preparación 32

Mezcla de éster 6-metoxycarbonil-2-oxo-hexílico del ácido 2-metoxibenzoico y éster 1-acetil-4-metoxycarbonil-butílico del ácido 2-metoxibenzoico

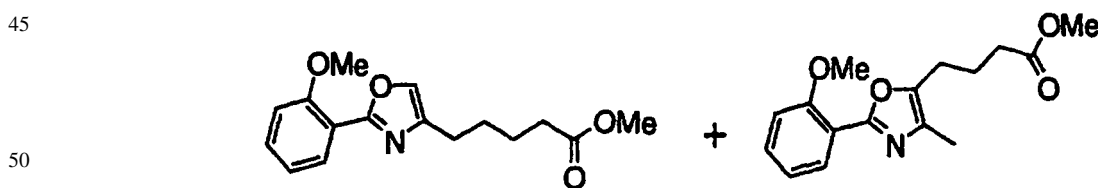


Se combina ácido o-anísico (7,0 g, 46 mmol) con Na₂CO₃ (2,44 g, 23 mmol) en agua (50 ml) y se calienta a 50°C hasta disolución total. Luego se añade la mezcla de bromuro descrita en la Preparación 30 (10,91 g, 46 mmol) en EtOH (100 ml) y la mezcla se calienta hasta cerca de la temperatura de reflujo durante aproximadamente 5 horas. Se deja enfriar la mezcla y se agita durante la noche, se concentra, se añade agua y se somete a extracción con EtOAc. Se combinan los extractos y la combinación se seca sobre Na₂SO₄. Se concentra la solución y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos), obteniéndose una mezcla de éster 6-metoxycarbonil-2-oxo-hexílico del ácido 2-metoxibenzoico y éster 1-acetil-4-metoxycarbonil-butílico del ácido 2-metoxibenzoico (13,0 g, 92%). MS (ES): (M+1)⁺ 309,1 m/z.

Ejemplos 163 y 164

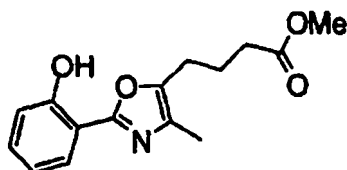
Éster metílico del ácido 5-[2-(2-metoxi-fenil)-oxazol-4-il]-pentanoico

y

Éster metílico del ácido 4-[2-(2-metoxi-fenil)-4-metil-oxazol-5-il]-butírico

Se combina la mezcla descrita en la Preparación 32 (15 g, 48,7 mmol) con acetato amónico (11,25 g, 146 mmol) en HOAc (40 ml) y la mezcla se calienta a 120-140°C durante aproximadamente 5 horas. Se enfría la mezcla y se concentra una vez respecto al MeOH y una vez respecto a hexanos. El residuo se diluye con agua y se somete a extracción con EtOAc. La combinación de los extractos se lava 3 x con solución acuosa de NaHCO₃ y se seca sobre Na₂SO₄. Se concentra la solución y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos), obteniéndose éster metílico del ácido 5-[2-(2-metoxi-fenil)-oxazol-4-il]-pentanoico y éster metílico del ácido 4-[2-(2-metoxi-fenil)-4-metil-oxazol-5-il]-butírico (3,9 g, 28%). MS (ES): (M+1)⁺ 290,1 m/z.

Ejemplo 165

Éster metílico del ácido 4-[2-(2-hidroxii-fenil)-4-metil-oxazol-5-il]-butírico

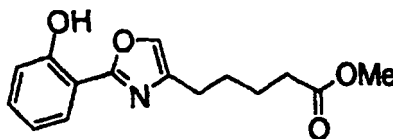
Se disuelve éster metílico del ácido 4-[2-(2-metoxi-fenil)-4-metil-oxazol-5-il]-butírico (2,1 g, 7,3 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Se añade tribromuro de boro (1 M en CH_2Cl_2 , 21,8 ml) y se agita a temperatura ambiente hasta que la reacción sea completa. La mezcla se apaga con metanol, se añade agua y se somete a extracción con CH_2Cl_2 . La combinación de los extractos se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), obteniéndose el éster metílico del ácido 4-[2-(2-hidroxii-fenil)-4-metil-oxazol-5-il]-butírico (1,55 g, 77%). MS (ES): $(\text{M}+1)^+$ 276,1, 277,2 m/z.

Ejemplo 166

Ácido 4-[2-(2-hidroxii-fenil)-4-metil-oxazol-5-il]-butírico

Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 162, la hidrólisis del éster metílico del ácido 4-[2-(2-hidroxii-fenil)-4-metil-oxazol-5-il]-butírico (2,75 g, 10 mmol) da 2,31 g de ácido 4-[2-(2-hidroxii-fenil)-4-metil-oxazol-5-il]-butírico (88%) después de purificación. MS (ES): $(\text{M}+1)^+$ 262,0, 263,2 m/z.

Ejemplo 167

Éster metílico del ácido 5-[2-(2-hidroxii-fenil)oxazol-4-il]-pentanoico

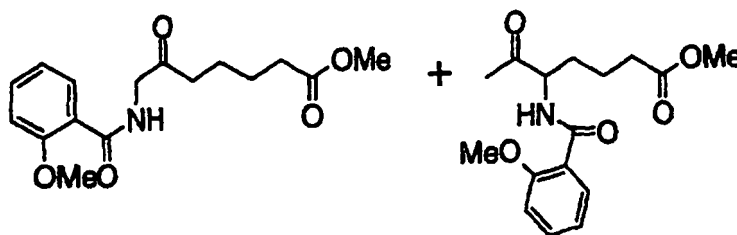
Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 165, el tratamiento del éster metílico del ácido 5-[2-(2-metoxi-fenil)oxazol-4-il]pentanoico (1,65 g, 5,7 mmol) con tribromuro de boro (1,0 M en CH_2Cl_2 , 17,2 ml) en CH_2Cl_2 da el éster metílico del ácido 5-[2-(2-hidroxii-fenil)oxazol-4-il]-pentanoico (0,76 g, 48%). MS (ES): $(\text{M}+1)^+$ 276,1, 277,2 m/z.

Ejemplo 168

Ácido 5-[2-(2-hidroxii-fenil)oxazol-4-il]-pentanoico

Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 162, la hidrólisis del éster metílico del ácido 5-[2-(2-hidroxii-fenil)oxazol-4-il]-pentanoico (1,45 g, 5,3 mmol) da el ácido 5-[2-(2-hidroxii-fenil)oxazol-4-il]-pentanoico (1,19 g, 86%) después de purificación. MS (ES): $(\text{M}+1)^+$ 262,1 m/z.

Preparación 33

Mezcla de éster metílico del ácido 7-(2-metoxi-benzoilamino)-6-oxo-heptanoico y éster metílico del ácido 5-(2-metoxi-benzoilamino)-6-oxo-heptanoico

Se disuelve di-t-butiliminodicarboxilato (3,67 g, 16,9 mmol) en DMF (25 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente y se añade NaH (al 60%, 0,75 g, 18,6 mmol). Se agita la mezcla hasta desprotonación total, se añade la mezcla

ES 2 278 346 T3

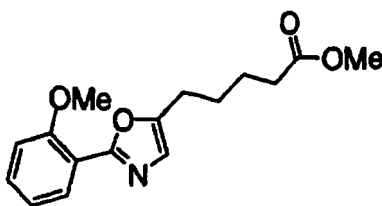
de bromuro (4,0 g, 16,9 mmol) descrita en la Preparación 30 y se calienta la mezcla durante la noche a aproximadamente 50°C. La mezcla se diluye con agua y se somete a extracción con EtOAc. Se combinan los extractos y la combinación se lava con agua y con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. Se concentra y se cromatografía el residuo sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂), obteniéndose una mezcla de éster metílico del ácido 7-di-t-butoxicarbonilamino-6-oxo-heptanoico y éster metílico del ácido 5-di-t-butoxicarbonilamino-6-oxo-heptanoico (5,6 g, 89%). MS (ES): (M+NH₄)⁺ 391,2 m/z.

Una mezcla de éster metílico del ácido 7-di-t-butoxicarbonilamino-6-oxo-heptanoico y éster metílico del ácido 5-di-t-butoxicarbonilamino-6-oxo-heptanoico (7,5 g, 20 mmol) se trata con Et₂O/HCl y la mezcla resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La concentración y secado en vacío da una mezcla de hidroccloruros del éster metílico del ácido 7-amino-6-oxo-heptanoico y del éster metílico del ácido 5-amino-6-oxo-heptanoico (4,1 g, 97 mmol). MS (ES): (M+1)⁺ 174,1 m/z.

Se combina una mezcla de hidroccloruros de éster metílico del ácido 7-amino-6-oxo-heptanoico y de éster metílico del ácido 5-amino-6-oxo-heptanoico (2,36 g, 11,3 mmol) con ácido o-anísico (1,71 g, 11,3 mmol), hidroccloruro de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,16 g, 11,3 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (11,3 mmol), N,N-diisopropiletilamina (5,88 ml, 33,8 mmol) en DMF y se agita durante 24-48 horas. La mezcla se diluye con agua y se somete a extracción con EtOAc. Se combinan los extractos y la combinación se lava con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄; luego se concentra. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂) permite aislar una mezcla de éster metílico del ácido 7-(2-metoxi-benzoilamino)-6-oxo-heptanoico y éster metílico del ácido 5-(2-metoxi-benzoilamino)-6-oxo-heptanoico (3,45 g, 99%). MS (ES): (M+1)⁺ 308,1 m/z.

Ejemplo 169

Éster metílico del ácido 5-[2-(2-metoxi-fenil)oxazol-5-il]-pentanoico



Se combina la mezcla de la Preparación 33 (2,9 g, 9,5 mmol) con oxicloruro de fósforo (2,6 ml, 28,5 mmol) en DMF y se calienta la mezcla a aproximadamente 90°C durante 1 hora. Se enfría la mezcla, se diluye con agua y se somete a extracción con EtOAc. La combinación de los extractos se lava con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. Se concentra la solución y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos), obteniéndose el éster metílico del ácido 5-[2-(2-metoxi-fenil)oxazol-5-il]-pentanoico (0,96 g, 35%). MS (ES): (M+1)⁺ 290,1 m/z.

Ejemplo 170

Ácido 5-[2-(2-metoxi-fenil)oxazol-5-il]-pentanoico

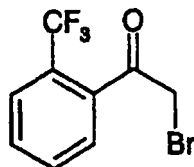
Se combina el éster metílico del ácido 5-[2-(2-metoxi-fenil)oxazol-4-il]-pentanoico (2,1 g, 7,3 mmol) con THF (4 ml), EtOH (4 ml) y NaOH 2 N (15 ml) y se agita hasta hidrólisis total. Se concentra la mezcla, se diluye el residuo con agua y se ajusta el pH a 3,0-4,0 usando HCl acuoso. La mezcla se somete a extracción con CH₂Cl₂ y los extractos se concentran en vacío. El secado da ácido 5-[2-(2-metoxi-fenil)oxazol-5-il]-pentanoico (1,8 g, 91%). MS (ES): (M+1)⁺ 274,1, 275,1 m/z.

Ejemplo 171

Ácido 5-[2-(2-hidroxi-fenil)oxazol-5-il]-pentanoico

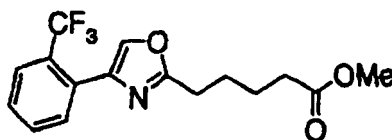
Se disuelve ácido 5-[2-(2-metoxi-fenil)oxazol-5-il]-pentanoico (1,75 g, 6,4 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Se añade tribromuro de boro (1M en CH₂Cl₂, 15 ml) y se agita a temperatura ambiente hasta que finalice la reacción. Se enfría la mezcla, se apaga con agua/metanol (95/5) y se somete a extracción con CH₂Cl₂. La combinación de los extractos se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. Se somete el residuo nuevamente a hidrólisis como se ha descrito en la Preparación 14. El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂), aislándose así el ácido 5-[2-(2-hidroxi-fenil)oxazol-5-il]-pentanoico (1,45 g, 87%). MS (ES): (M+1)⁺ 262,1, 263,2 m/z.

Ejemplo 34

2-bromo-1-(2-trifluorometil)-fenil-etanona

Se disuelve 2'-(trifluorometil)-acetofenona (5,0 g, 26,6 mmol) en CHCl_3 (25 ml) y se añade esta mezcla a una suspensión caliente de CuBr_2 (11,86 g, 53,2 mmol) en EtOAc (75 ml). Se calienta la mezcla resultante a cerca de la temperatura de reflujo durante aproximadamente 5 horas. La mezcla se enfría y se filtra y se concentra el filtrado resultante. La cromatografía del residuo resultante sobre gel de sílice (CH_2Cl_2) conduce al aislamiento de 2-bromo-1-(2-trifluorometil)-fenil-etanona (6,6 g, 93%).

Ejemplo 172

Éster metílico del ácido 5-[4-(2-trifluorometil-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico

Se combina 2-bromo-1-(2-trifluorometil)-fenil-etanona (6,6 g, 24,7 mmol) con éster metílico del ácido 5-carbamiloil-pentanoico (7,8 g, 49 mmol) y la mezcla neta se calienta en un recipiente cerrado a 140-150°C durante aproximadamente 4,5 horas. Se enfría la mezcla, se diluye con agua y se somete a extracción con EtOAc. La combinación de los extractos se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. La cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2) da el éster metílico del ácido 5-[4-(2-trifluorometil-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico (3,47 g, 43%). MS (ES): $(\text{M}+1)^+$ 328,2 m/z.

Ejemplo 173

Ácido 5-[4-(2-trifluorometil-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico

Se combina éster metílico del ácido 5-[4-(2-trifluorometil-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico (3,35 g, 9,9 mmol) con THF (3 ml), EtOH (3 ml) y NaOH 2 N (15 ml) y se agita hasta que finalice la hidrólisis. Se concentra la mezcla, se diluye el residuo con agua y se ajusta el pH a 3,0-4,0 con HCl acuoso. La mezcla se somete a extracción con EtOAc y la combinación de los extractos se seca sobre Na_2SO_4 ; luego se concentra. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) permite recuperar el ácido 5-[4-(2-trifluorometil-fenil)-oxazol-2-il]-pentanoico (2,36 g, 76%). MS (ES): $(\text{M}+1)^+$ 314,2 m/z.

Formulación

Debido a que el compuesto de fórmula II puede contener un resto básico y/o ácido (esto es, un resto amino y/o ácido carboxílico), tal compuesto se puede formular como sal farmacéutica, por ejemplo, como sal sódica o como hidrocloreto, o como una sal descrita en *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Uses*, Weinheim, New York: VHCA; Wiley-VCH, 2002. Preferiblemente, el compuesto de fórmula II se formula en forma de unidoso, esto es, en un vehículo de suministro individual, por ejemplo, un comprimido o cápsula, antes de administrarlo al paciente receptor. Por tanto, otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula II, o una de sus sales farmacéuticas, un agente activo y un vehículo farmacéutico.

Las presentes composiciones farmacéuticas se preparan por procedimientos conocidos usando ingredientes bien conocidos y fácilmente asequibles. Al hacer las formulaciones de la presente invención, el agente de suministro (compuesto de fórmula II) se mezclará con un agente activo y usualmente se mezclará con un vehículo, o se diluirá con un vehículo, o se incluirá en un vehículo que puede estar en forma de una cápsula, una bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el vehículo actúa como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como vehículo, excipiente o medio para el ingrediente activo.

Ensayos biológicos

Desarrollo de la formulación del agente de suministro

Para una dosis oral de un compuesto GLP-1, típicamente se emplea un intervalo de pH de 7,4 a 8,4 para cada formulación, mientras que para la formulación de un péptido agonista de MC4, típicamente se utiliza un intervalo de pH de 6,8-7,2 (muy típicamente, 7,0). También es típica para ambos casos una concentración del agente de suministro diana de 150 mg/ml. Se realizan estudios iniciales de factibilidad para determinar las formulaciones finales del vehículo.

En resumen, se pesan 200 mg de agente de suministro en un vial de vidrio de tipo I al que se añade 1 ml de agua MilliQ. Cada mezcla se inspecciona visualmente en cuanto a la solubilidad y seguidamente añadiendo NaOH para aumentar la solubilidad, o HCl para disminuir el pH al intervalo de dosis oral. Las formulaciones se diluyen luego a 150 mg/ml con agua MilliQ. Usando este enfoque, las formulaciones se clasifican en general en tres categorías: solubles en agua, casi completamente solubles (por ejemplo, quedan unas pocas partículas sin disolver, suspensiones acuosas muy finas o suspensiones turbias), e insolubles en agua (suspensiones pesadas). Los agentes de suministro que son insolubles en agua se formulan en hidroxipropilcelulosa (acuosa) (Klucel® LF, Hercules, Wilmington, DE) al 4% p/v en agua, según sea necesario. En estos casos, se ponen en suspensión en Klucel® LF, en un vial de vidrio de tipo I, entre 50 y 100 mg de agente para que resulte una concentración de 200 mg/ml. Para suspensiones acuosas pesadas y de Klucel® LF, los preparados se enfrían sobre hielo durante 3 minutos y seguidamente se sonicán sobre hielo durante 3 minutos usando un aparato Misonix Sonicator® Ultrasonic Processor XL (micropunta de 4,8 mm) para reducir el tamaño de partícula. Después de ajustar el pH con NaOH o HCl, las formulaciones se diluyen a 150 mg/ml con agua MilliQ o Klucel® LF.

Formulación de una solución de acopio del agente activo

Los compuestos de GLP-1 (por ejemplo, Val⁸-Glu²²-GLP-1(7-37) y Val⁸-Glu²²-I³³-GLP-1(7-37)(OH) y los péptidos agonistas MC4 (por ejemplo, Ac-Arg-ciclo[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; Ac-ciclo[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; Ac-ciclo[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-penicilamina]-NH₂; y N-ciclohexano-carbonil-ciclo[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-penicilamina]-NH₂) usados aquí se describen en la publicación de PCT n°. WO 03/072195 y la solicitud de patente de PCT n°. PCT/US04/16625 presentadas el 17 de junio, respectivamente.

Se prepara como sigue una solución de acopio del agente activo compuesto GLP-1: en resumen, se pesa en un vial de vidrio de tipo I una cantidad conocida de agente activo liofilizado. Se añade luego agua MilliQ para que resulte una concentración inicial de aproximadamente 7-10 mg/ml. Se consigue la solubilidad completa del péptido aumentando lentamente el pH del medio a 10,5 con NaOH 1 N y NaOH 5 N e incubando seguidamente a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añade un volumen de tampón Tris 1 M, pH 8,0, para tener una concentración final del tampón de Tris 20 mM, y el pH se ajusta a pH 7,8 con HCl 1 N y HCl 5 N. La solución se filtra luego a través de un filtro de jeringa de baja unión de proteína de 0,22 µM (Millex GV, Millipore). La concentración del filtrado peptídico se determina por espectroscopia de UV (λ max = 280 nm). La solución se diluye luego a una concentración de acopio de aproximadamente 5,0 mg/ml usando tampón Tris 20 mM, pH 7,8. La solución de agente activo se almacena en partes alícuotas de 1,0 ml a -20°C hasta su uso.

Se prepara como sigue una solución del péptido agonista de MC4R. En resumen, se pesa en un vial de vidrio de tipo I una cantidad conocida del péptido agonista MC4R. Se añade luego agua MilliQ para que resulte una concentración inicial de aproximadamente 19-21 mg/ml. Se eleva el pH a 6,0 con NaOH 1 N y NaOH 5 N, y se incuba seguidamente a temperatura ambiente durante 30 minutos. La concentración de la solución de péptido se determina por espectroscopia de UV (λ max = 280 nm; se aplica corrección de dispersión de la luz entre 250 nm y 410 nm). La solución se almacena luego como acopio, a una concentración de aproximadamente 20,0 mg/ml. Se almacena la solución de péptido enfriada a 4-8°C hasta su uso.

Procedimiento de suministro oral a ratas

En estos estudios se usan ratas macho Sprague-Dawley de 250-300 g (canulada la arteria femoral, Charles River, Wilmington, MA). Los animales se alojan en jaulas individuales de acero inoxidable de acuerdo con Eli Lilly y las Políticas y Procedimientos para el Cuidado y Uso de Animales de Compañía. Los animales se tuvieron en ayunas durante 12 horas como mínimo (con acceso libre a agua) antes de administrar la dosis. Cada experimento (agente de suministro + agente activo) se realiza en un grupo de 4 ratas. Se preparan para cada agente de suministro formulaciones finales frescas aproximadamente 5-10 minutos antes de administrar la dosis *in vivo*.

Específicamente, la formulación de agente de suministro (~ 165 mg/ml, acopio) y la solución del agente compuesto activo GLP-1 (~ 5,0 mg/ml, acopio) se añaden conjuntamente para que resulte una mezcla de agente de suministro + agente activo. La concentración final en una formulación es así de 150 mg/ml y 0,5 mg/ml, respectivamente. Las formulaciones se administran oralmente (PO) para una dosis final de 300 mg/ml de agente de suministro y 1,0 mg/kg de agente activo. Se recogen en tubos con EDTA muestras de 1 ml de sangre de la cánula sistémica (arteria femoral) de cada animal (una muestra/cada vez) a los 5, 10 y 20 minutos. Los tubos se enfrían en hielo inmediatamente después de la toma de muestra y se centrifugan a aproximadamente 5°C/3.000 rpm/15 minutos. Se separa el plasma, se pasa a tubos de polipropileno de 12 x 75 mm para muestras, con tapones de cierre, y se almacenan inmediatamente a -70°C hasta que se analizan por un ensayo radioinmune.

ES 2 278 346 T3

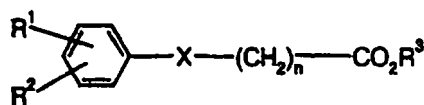
En el caso de un compuesto activo péptido agonista de MC4, se añaden conjuntamente la formulación de agente de suministro (~ 165 mg/ml, acopio) y la solución del agente compuesto activo GLP-1 (~ 5,0 mg/ml, acopio) para que resulte una mezcla de agente de suministro +agente activo. La concentración final en una formulación es así de 150 mg/ml y 5,0 mg/ml, respectivamente. Las formulaciones se administran oralmente (PO) para una dosis final de 300 mg/ml de agente de suministro y 10,0 mg/kg de agente de activo. Se recoge en tubos de heparina muestras de 0,4 ml de sangre de la cánula sistémica (arteria femoral) de cada animal (una muestra/cada vez) a los 5, 15, 30, 60, 90 y 120 minutos. Los tubos se enfrían en hielo inmediatamente después de la toma de muestra y se centrifugan a aproximadamente 5°C/3.000 rpm/15 minutos. Se separa el plasma, se pasa a placas de 96 pocillos y se almacenan inmediatamente a -70°C hasta que se analizan por un ensayo LC/MS/MS.

Ensayo radioinmune y análisis farmacocinético

Las concentraciones de agente inmunorreactivo en plasma de rata se ensayaron mediante un ensayo radioinmune que no detecta específicamente péptido nativo ni productos metabólicos. Estas concentraciones se usan posteriormente para determinar los parámetros farmacocinéticos de los que se da cuenta. Las muestras de plasma se mezclan con agente activo radiomarcado y antisuero policlonal de conejo y luego se incuban a -4°C. Las formas unida y libre del agente inmunorreactivo activo se separan precipitando la fracción unida por precipitación secundaria de anticuerpo asistida con polietilenglicol. Después de recoger la fracción unida por centrifugación, se mide la radiactividad con contador de radiación gamma. Se analizan los datos por un algoritmo logístico ponderado de 4/5 parámetros. Para compuestos GLP-1, la curva patrón varía de 9,8 pg/ml a 10000 pg/ml y los límites superior e inferior de cuantificación son 150 pg/ml y 4000 pg/ml, respectivamente. Para los péptidos agonistas de MC4, la curva patrón varía de 5,0 ng/ml a 5000 ng/ml y los límites de cuantificación superior e inferior de cuantificación son de 10 ng/ml y 5000 ng/ml, respectivamente. El análisis farmacocinético se realiza usando la versión 3.0 de WinNonlin^{MC} (Pharsight Corporation, Mountain View, CA). Los datos de tiempo-concentración de plasma se expresan como media ± desviación estándar (DE). La eficiencia del agente de suministro se define como el área bajo la curva de concentración de plasma-tiempo medida de 0 a 20 minutos (AUC) de agente activo en presencia de cada agente de suministro. Los compuestos representativos de fórmula II (agente de suministro) se ensayan con un agente activo en el ensayo de suministro oral a ratas y la AUC de agente activo en presencia de agente de suministro es mayor que la AUC de agente activo en ausencia del agente de suministro.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



I:

en la que:

R¹ se selecciona entre OH o NH₂ y está en posición orto en relación al heterociclo X;

R² se selecciona entre OCH₃ y H, y está en la posición para en relación al heterociclo X;

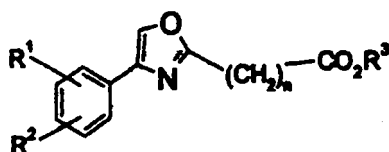
R³ es H;

X es un heterociclo aromático de 5 miembros que opcionalmente está sustituido con alquilo C₁-₄; en el que el mencionado heterociclo contiene como mínimo dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, S y O; en el que como mínimo un heteroátomo debe ser N y en el que el mencionado heterociclo puede no ser 1,3,4-oxadiazol;

n es 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

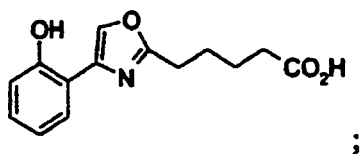
o una de sus sales farmacéuticas.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula



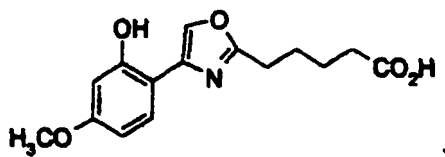
o una de sus sales farmacéuticas.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es



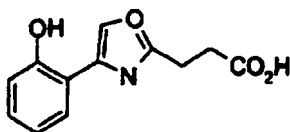
o una de sus sales farmacéuticas.

4. El compuesto de la reivindicación 1 que es



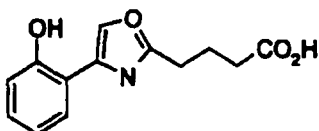
o una de sus sales farmacéuticas.

5. El compuesto de la reivindicación 1 que es



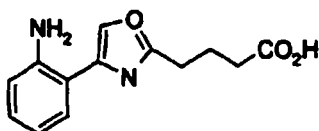
o una de sus sales farmacéuticas.

6. El compuesto de la reivindicación 1 que es



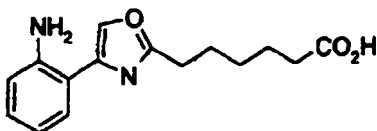
o una de sus sales farmacéuticas.

7. El compuesto de la reivindicación 1 que es



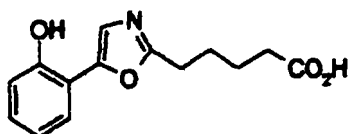
o una de sus sales farmacéuticas.

8. El compuesto de la reivindicación 1 que es



o una de sus sales farmacéuticas.

9. El compuesto de la reivindicación 1 que es



o una de sus sales farmacéuticas.

10. Una composición farmacéutica que comprende:

- (a) un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o una de sus sales farmacéuticas, y
- (b) un compuesto GLP-1.

11. La composición de la reivindicación 10, en la que el compuesto GLP-1 es Val⁻⁸-Glu¹²-GLP-1(7-37)OH.

12. Una composición farmacéutica que comprende:

- (a) un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o una de sus sales farmacéuticas, y
- (b) un péptido agonista de MC4.

13. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso como medicamento.