



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 321 509**

51 Int. Cl.:

C07D 211/22 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 211/26 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03811832 .9**

96 Fecha de presentación : **14.11.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1567493**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.08.2005**

54 Título: **Compuestos de piperidina sustituidos con fenilo para usar como activadores de PPAR.**

30 Prioridad: **26.11.2002 US 429506 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.06.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.06.2009

73 Titular/es: **Pfizer Products Inc.**
Eastern Point Road
Groton, Connecticut 06340, US

72 Inventor/es: **Bagley, Scott William;**
Brandt, Thomas Andrew;
Dugger, Robert Wayne;
Hada, William Andrew;
Hayward, Cheryl Myers y
Liu, Zhengyu

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 321 509 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de piperidina sustituidos con fenilo para usar como activadores de PPAR.

5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a agonistas del receptor del activador del proliferador de peroxisoma (PPAR), en particular, a agonistas de PPAR α , a composiciones farmacéuticas que contienen dichos agonistas y al uso de dichos agonistas para tratar aterosclerosis, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes, obesidad, osteoporosis y Síndrome X (conocido también como síndrome metabólico) en mamíferos, incluyendo seres humanos.

La aterosclerosis, una enfermedad de las arterias, se reconoce como la causa principal de los fallecimientos en Estados Unidos y Europa Occidental. La secuencia patológica que conduce a aterosclerosis y enfermedad cardíaca oclusiva se conoce bien. La fase más temprana en esta secuencia es la formación de “vetas de grasa” en las arterias carótida, coronaria y cerebral y en la aorta. Estas lesiones son de color amarillo debido a la presencia de los depósitos lipídicos encontrados principalmente dentro de las células de músculo liso y en los macrófagos de la capa íntima de las arterias y de la aorta. Además, se postula que la mayor parte del colesterol encontrado dentro de las vetas de grasa, a su vez, da lugar al desarrollo de la “placa fibrosa”, que consiste en células de músculo liso de la íntima acumuladas cargadas con lípido y rodeadas por lípido extra-celular, colágeno, elastina y proteoglicanos. Estas células más la matriz forman una capa fibrosa que cubre un depósito más profundo de desechos celulares y más lípido extracelular. El lípido es fundamentalmente colesterol libre y esterificado. La placa fibrosa se forma lentamente, y es probable que con el tiempo se calcifique y se necrose, avanzando hacia la “lesión complicada”, explica la oclusión arterial y la tendencia hacia una trombosis mural y el espasmo del músculo arterial que caracterizan la aterosclerosis avanzada.

La evidencia epidemiológica ha establecido firmemente la hiperlipidemia como un factor de riesgo fundamental para provocar la enfermedad cardiovascular (ECV) debida a aterosclerosis. En los últimos años, los líderes de la profesión médica han puesto un énfasis renovado en reducir los niveles de colesterol en plasma, y el colesterol de lipoproteína de baja densidad en particular, como una etapa esencial en la prevención de la ECV. Se sabe ahora que los límites superiores de “normal” son significativamente menores que lo que se valoraba hasta ahora. Como resultado, grandes segmentos de poblaciones occidentales se han dado cuenta ahora de que están a un riesgo particularmente alto. Los factores de riesgo independientes adicionales incluyen intolerancia a glucosa, hipertrofia ventricular izquierda, hipertensión, y ser del sexo masculino. La enfermedad cardiovascular es especialmente dominante entre sujetos diabéticos, al menos en parte debido a la existencia de múltiples factores de riesgo independientes en esta población. El tratamiento exitoso de la hiperlipidemia en la población general, y en los sujetos diabéticos en particular es, por lo tanto, de una importancia médica excepcional.

A pesar el descubrimiento temprano de la insulina y sus posterior uso generalizado en el tratamiento de la diabetes, y el último descubrimiento y el uso de sulfonilureas, biguanidas y tiazolidinedionas, tales como troglitazona, rosiglitazona o pioglitazona, como agentes hipoglucémicos orales, el tratamiento de la diabetes podría mejorarse. El uso de insulina típicamente requiere múltiples dosis diarias. La determinación de la dosificación de insulina apropiada requiere estimaciones frecuentes del nivel de azúcar en orina o en sangre. La administración de una dosis en exceso de insulina provoca hipoglucemia, con efectos que varían desde anomalías moderadas de la glucosa en sangre hasta coma, o incluso la muerte. El tratamiento de diabetes mellitus no dependiente de insulina (diabetes de Tipo II, NIDDM) normalmente consiste en una combinación de dieta, ejercicio, agentes hipoglucémicos orales, por ejemplo, tiazolidindionas, y en los casos más graves, insulina. Sin embargo, los agentes hipoglucémicos disponibles clínicamente pueden tener efectos secundarios que limitan su uso. En el caso de diabetes mellitus dependiente de insulina (Tipo I), la insulina normalmente es la primera terapia aplicada.

Los documentos U.S. 5.658.944, WO92/10468, WO97/36579, WO98/05331 y WO 00/23407 describen agentes para el tratamiento de aterosclerosis, obesidad y diabetes.

T. Komoto *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 48 (12) 1978-1985 (2000), y JP14173426A describen ciertos compuestos de fibrato que contienen restos piperidina. La Publicación Internacional N° WO 93/12086 describe derivados de arilamida útiles para tratar y prevenir diversas trombosis, embolias, arteriosclerosis, hipertensiones y similares. La Publicación Internacional N° WO 02/30896 describe derivados de 2,2-difenilbutanamida útiles como analgésicos de actuación periférica y controladores del dolor neurogénico. La Patente de Estados Unidos N° 5.411.972 describe derivados de arilamida para tratar la hiperlipidemia. La Patente de Estados Unidos N° 6.362.203 describe derivados de 4-hidroxi-4-fenilpiperidina que tienen acción analgésica periférica. La Patente de Estados Unidos N° 5.994.356 describe derivados de ácido carboxílico que tienen actividad inhibidora de la agregación.

Las Publicaciones Internacionales N° WO 02/064549 y 02/064139 describen ciertos compuestos que son activadores de PPAR α .

La Patente de Estados Unidos N° 3.801.581 describe ciertos ácidos α -fenil-grasos sustituidos con restos azacicloalquilo y sus derivados que son útiles como agentes anti-inflamatorios y antiflogísticos. La Publicación Internacional N° WO 01/81310 describe ciertas 1-aroil-piperidinil benzamidas que inhiben el Factor Xa o triptasa.

La Publicación Internacional N° WO 01/90101 describe derivados de arilmetilamina para usar como inhibidores de tripsina. La Publicación Internacional N° WO 01/85716 describe compuestos de 2-piperidona nitro-sustituídos para el tratamiento del cáncer. La Publicación Internacional N° WO 00/14066 describe derivados de 4,4-biarilpiperidina con actividad de receptor opioide. La Patente de Estados Unidos N° 6.153.755 describe un proceso para preparar compuestos de piperidina e intermedios para los mismos.

La Publicación Internacional N° WO 96/02250A1 describe análogos de haloperidol y sus usos. La Publicación Internacional N° WO 02/28834 describe procedimientos para la preparación de carbinos de aril-piperidina e intermedios de los mismos.

La Patente de Estados Unidos N° 6.376.494 describe aril-piperazinas, piperidinas y tetrahidropiridinas sustituidas con cicloalquilo como agentes serotoninérgicos, que pueden ser útiles para el tratamiento de ansiedad, depresión, deficiencias cognitivas y cáncer de próstata. La Patente de Estados Unidos N° 6.303.637 describe inhibidores heterocíclicos del canal de potasio para tratar trastornos autoinmunes, arritmias cardíacas y similares. La Patente de Estados Unidos N° 6.323.229 describe *N*-acil y *N*-aril aralquiloamidas útiles en el tratamiento o prevención de migraña, depresión y otros trastornos para los que está indicado un agonista o antagonista de 5-HT₁. La Patente de Estados Unidos N° 6.153.758 describe difosfinas heteroarílicas-arílicas como catalizadores quirales para reacciones estereocontroladas.

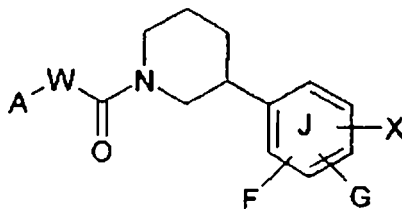
La Solicitud de Patente Europea Publicada 0 548 798 describe diversos agentes antivíricos que contienen heterocíclico.

La Publicación Internacional N° WO 93/07141 describe 3-fenilpirrolidin-2-onas heterocíclicas útiles para inhibir la producción del factor de necrosis tumoral. La Publicación Internacional N° WO 92/19594 describe derivados de pirrolidinona que inhiben la fosfodiesterasa IV y el factor de necrosis tumoral (TNF). La Patente de Estados Unidos N° 5.420.154 se refiere a derivados de 4-(fenil sustituido)-2-pirrolidinona que inhiben la producción del factor de necrosis tumoral (TNF). La Patente de Estados Unidos N° 4.476.311 proporciona compuestos de 4-carboxi-pirrolidin-2-ona analgésicos y anti-inflamatorios.

De esta manera, aunque hay diversas terapias anti-aterosclerosis y para la diabetes, hay una continua necesidad y una investigación continuada en este campo de la técnica de terapias alternativas.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I



I

o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, en la que:

cada uno de F y G es independientemente a) hidrógeno, b) halo, c) alquilo (C₁-C₄) o d) alcoxi (C₁-C₄);

X es a) -Z o b) -O-C(R¹)(R²)-Z;

Z es a) -C(O)OH, a) -G(O)O-alquilo (C₁-C₄), c) -C(O)NH₂ o d) tetrazolilo;

R¹ es a) hidrógeno o b) metilo;

R² es a) hidrógeno, b) metilo o c) -O-CH₂-fenilo;

W es a) un enlace, b) oxi, c) -N(H)-, d) -N(H)-alquilo (C₁-C₄), e) -alquilo (C₁-C₄)-, f) -alquilo (C₁-C₄)-O- o g) -CR⁷R⁸- en la que

R⁷ y R⁸ se unen juntos para formar un anillo carbocíclico de tres miembros totalmente saturado; y

A es

ES 2 321 509 T3

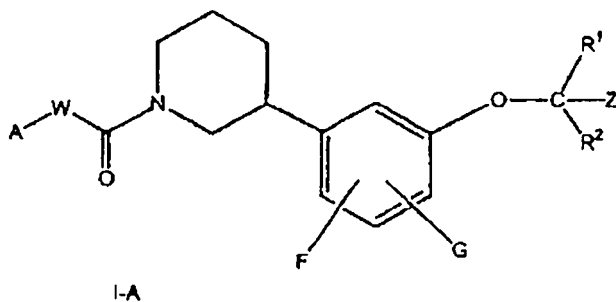
a) fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos 1) -alquilo (C_1-C_6), 2) $-CF_3$, 3) $-OCF_3$, 4) -alcoxi (C_1-C_6), 5) cicloalquilo (C_3-C_7), 6) halo o 7) hidroxilo;

b) tiazolilo opcional e independientemente sustituido con 1) uno o dos metilos o 2) fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos a) -alquilo (C_1-C_6), b) $-CF_3$, c) $-OCF_3$, d) -alcoxi (C_1-C_6), e) cicloalquilo (C_3-C_7), f) halo, g) -alquil (C_1-C_4) tio o h) hidroxilo;

con la condición de que cuando W es un enlace, X es $-O-C(R^1)(R^2)-Z$, cada uno de R^1 y R^2 es hidrógeno, y Z es $-C(O)OH$ o $-C(O)O$ -alquilo (C_1-C_4), entonces uno de F o G debe ser a) alquilo (C_1-C_4) o b) alcoxi (C_1-C_4).

Más particularmente, la presente invención proporciona compuestos en los que X es $-O-C(R^1)(R^2)-Z$.

En particular, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I-A



en la que cada uno de R^1 y R^2 es independientemente a) hidrógeno o b) metilo;

cada uno de F y G es independientemente a) hidrógeno o b) metilo; y

Z es $-C(O)OH$.

En particular, la presente invención proporciona dichos compuestos de fórmula I-A en los que

W es a) oxi, b) $-N(H)-$, c) $-N(H)$ -alquilo (C_1-C_4)-, d) -alquilo (C_1-C_4)- o e) -alquilo (C_1-C_4)-O-; y

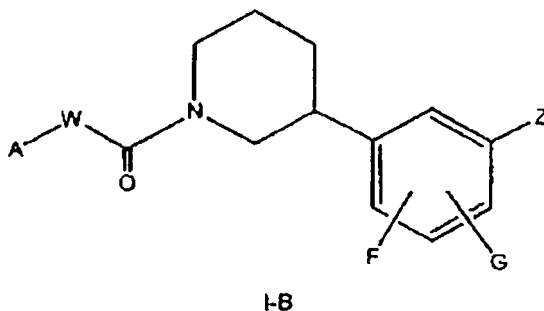
A es fenilo opcionalmente sustituido con a) -alquilo (C_1-C_4), b) $-CF_3$, c) $-OCF_3$ d) -alcoxi (C_1-C_4), e) ciclopropilo, f) halo, o g) hidroxilo.

En particular, la presente invención también proporciona dichos compuestos de fórmula I-A en los que

W es un enlace; y

A es tiazolilo opcionalmente sustituido con a) uno o dos -metilo, o b) -fenilo opcionalmente sustituido con 1) -alquilo (C_1-C_4), 2) $-CF_3$, 3) $-OCF_3$ 4) -alcoxi (C_1-C_4), 5) ciclopropilo, 6) halo o 7) -alquil (C_1-C_4)tio.

En particular, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I-B



en la que cada uno de F y G es a) hidrógeno, b) metilo, c) fluoro o d) metoxi; y

Z es a) $-C(O)OH$, b) $-C(O)O$ -alquilo (C_1-C_4) o c) $-C(O)NH_2$.

ES 2 321 509 T3

Más particularmente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I-B en los que

W es a) -alquilo (C₁-C₄)- o b) -alquilo (C₁-C₄)-O-; y

5 A es fenilo opcionalmente sustituido con a) -alquilo (C₁-C₄), b) -CF₃, c) -OCF₃, d) -alcoxi (C₁-C₄), e) ciclopropilo, f) halo o g) hidroxilo.

Más particularmente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I-B en los que

10 W es un enlace; y

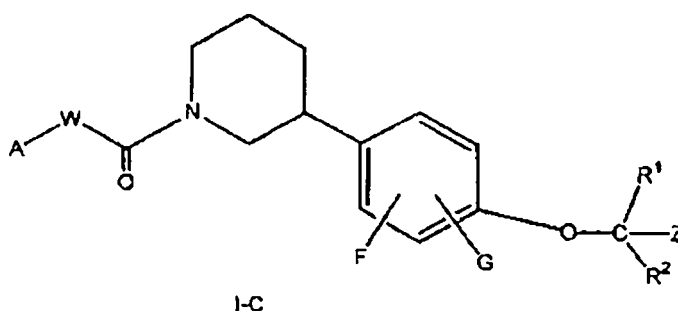
A es a) tiazolilo opcionalmente sustituido con a) uno o dos -metilo o b) -fenilo opcionalmente sustituido con 1) -alquilo (C₁-C₄), 2) -CF₃, 3) -OCF₃, 4) -alcoxi (C₁-C₄), 5) ciclopropilo o 6) halo o b) fenilo opcionalmente sustituido con 1) -alquilo (C₁-C₄), 2) -CF₃, 3) -OCF₃, 4) -alcoxi (C₁-C₆), 5) ciclopropilo, 6) halo o 7) alquilo (C₁-C₄)tio.

15

En particular, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I-C

20

25



30

en la que cada uno de R¹ y R² es independientemente a) hidrógeno o b) metilo;

cada uno de F y G es independientemente a) hidrógeno o b) metilo; y

35

Z es -C(O)OH.

Más particularmente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I-C en los que

40

W es a) oxi, b) -N(H)-, c) -N(H)-alquilo (C₁-C₄), d) -alquilo (C₁-C₄)- o e) -alquilo (C₁-C₄)-O-; y

A es fenilo opcionalmente sustituido con a) -alquilo (C₁-C₄) b) -CF₃, c) -OCF₃ d) -alcoxi (C₁-C₄), e) ciclopropilo, f) halo, o g) hidroxilo.

45

Más particularmente, la presente invención también proporciona compuestos de fórmula I-C en los que

W es un enlace; y

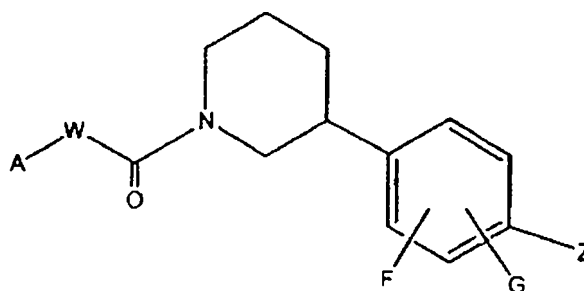
50

A es tiazolilo opcionalmente sustituido con a) uno o dos -metilo o b) -fenilo opcionalmente sustituido con 1) -alquilo (C₁-C₄), 2) -CF₃, 3) -OCF₃, 4) -alcoxi (C₁-C₄), 5) ciclopropilo, 6) halo o 7) -alquil (C₁-C₄)tio.

En particular, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I-D

55

60



65

en la que cada uno de F y G es independientemente a) hidrógeno, b) metilo, c) fluoro o d) metoxi; y

ES 2 321 509 T3

Z es a) -C(O)OH, b) -C(O)O-alquilo (C₁-C₄) o c) -C(O)NH₂.

Más particularmente, la presente invención proporciona dichos compuestos de fórmula I-D en los que

5 W es a) -alquilo (C₁-C₄)- o b) -alquilo (C₁-C₄)-O-; y

A es fenilo opcionalmente sustituido con a) -alquilo (C₁-C₄), b) -CF₃, c) -OCF₃, d) -alcoxi (C₁-C₄), e) ciclopropilo, f) halo, g) -alquilo (C₁-C₄)tio o h) hidroxi.

10 Más particularmente, la presente invención también proporciona dichos compuestos de fórmula I-D en los que

W es un enlace; y

15 A es a) tiazolilo opcionalmente sustituido con 1) uno o dos -metilo o 2) -fenilo opcionalmente sustituido con i) -alquilo (C₁-C₄), ii) -CF₃, iii) -OCF₃ iv) -alcoxi (C₁-C₄), v) ciclopropilo o vi) halo; o b) fenilo opcionalmente sustituido con 1) -alquilo (C₁-C₄), 2) -CF₃, 3) -OCF₃, 4) -alcoxi (C₁-C₄), 5) ciclopropilo, 6) halo o 7) -alquil (C₁-C₄)tio.

Más particularmente, la presente invención proporciona compuestos, tales como los siguientes:

20

Ácido 2-{3-[1-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-2-metil-propiónico;

Ácido (S)-2-{3-[1-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-2-metil-propiónico;

25

Ácido (R)-2-{3-[1-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-2-metil-propiónico;

Ácido 2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico;

30

Ácido (S)-2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico;

Ácido (R)-2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico;

35

Ácido 2-(3-{1-[(4-isopropil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico;

Ácido (S)-2-(3-{1-[(4-isopropil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico;

40

Ácido (R)-2-(3-{1-[(4-isopropil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico;

Ácido 2-(3-{1-[3-(4-isopropil-fenil)-propionil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico;

45

Ácido (S)-2-(3-{1-[3-(4-isopropil-fenil)-propionil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico;

Ácido (R)-2-(3-{1-[3-(4-isopropil-fenil)-propionil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico;

Ácido 2-(3-{1-[(4-isopropil-fenoxi)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico;

50

Ácido (S)-2-(3-{1-[(4-isopropil-fenoxi)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico;

Ácido (R)-2-(3-{1-[(4-isopropil-fenoxi)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico;

55

Ácido 2-(3-{1-[2-(4-isopropil-fenoxi)-2-metil-propionil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico;

Ácido (S)-2-(3-{1-[2-(4-isopropil-fenoxi)-2-metil-propionil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico;

60

Ácido (R)-2-(3-{1-[2-(4-isopropil-fenoxi)-2-metil-propionil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico;

Ácido 2-metil-2-(3-{1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico;

65

Ácido (S)-2-metil-2-(3-{1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico;

Ácido (R)-2-metil-2-(3-{1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico;

ES 2 321 509 T3

Ácido 2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometoxi-fenoxi)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico;

Ácido (S)-2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometoxi-fenoxi)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico;

5 Ácido (R)-2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometoxi-fenoxi)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico;

Ácido (3-{1-[(4-isopropil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-acético;

10 Ácido (S)-(3-{1-[(4-isopropil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-acético;

Ácido (R)-(3-{1-[(4-isopropil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-acético;

15 4-Isopropil-fenil éster del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

4-Isopropil-fenil éster del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

4-Isopropil-fenil éster del ácido (R)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

20 Ácido (S)-2-(3-{1-[(4-*tert*-butil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico;

Ácido (R)-2-(3-{1-[(4-*tert*-butil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico;

25 Ácido 2-(3-{1-[(4-*tert*-butil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico;

Ácido (S)-2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometoxi-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico;

30 Ácido (R)-2-Metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometoxi-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico;

Ácido 2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometoxi-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico;

35 4-Isopropil-bencil éster del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

4-Isopropil-bencil éster del ácido (R)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

4-Isopropil-bencil éster del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

40 4-Isopropil-fenil éster del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

4-Isopropil-fenil éster del ácido (R)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

45 4-Isopropil-fenil éster del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

Ácido 2-{3-[1-(4-isopropil-bencilcarbamoil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-2-metil-propiónico;

50 Ácido (S)-2-{3-[1-(4-isopropil-bencilcarbamoil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-2-metil-propiónico;

Ácido (R)-2-{3-[1-(4-isopropil-bencilcarbamoil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-2-metil-propiónico;

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

55 4-Trifluorometil-bencil éster del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido (R)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

60 Ácido (S)-2-metil-2-{3-[1-(4-trifluorometoxi-bencilcarbamoil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-propiónico;

Ácido (R)-2-metil-2-{3-[1-(4-trifluorometoxi-bencilcarbamoil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-propiónico;

65 Ácido 2-metil-2-{3-[1-(4-trifluorometoxi-bencilcarbamoil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-propiónico;

Ácido (S)-2-metil-2-(3-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico;

ES 2 321 509 T3

Ácido (R)-2-metil-2-(3-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico;

Ácido 2-metil-2-(3-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico;

4-Ciclopropil-bencil éster del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

4-Ciclopropil-bencil éster del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

4-Ciclopropil-bencil éster del ácido (R)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

Ácido (S)-(2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-acético;

Ácido (R)-(2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-acético;

Ácido (2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-acético;

Ácido (S)-2-metil-2-(2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico;

Ácido (R)-2-metil-2-(2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico;

Ácido 2-metil-2-(2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico;

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido (S)-3-(3-carboximetoxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico;

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido (R)-3-(3-carboximetoxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico;

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido 3-(3-carboximetoxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico;

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-4-metil-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido (R)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-4-metil-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-4-metil-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

Ácido 2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico;

Ácido (S)-2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico;

Ácido (R)-2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico;

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido 3-(3-carboxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico;

4-Trifluorometilbencil éster del ácido (S)-3-(3-carboxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico;

4-Trifluorometilbencil éster del ácido (R)-3-(3-carboxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico;

Ácido (R)-2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico;

Ácido (S)-2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico;

Ácido 2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico;

Ácido (S)-2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico;

Ácido (R)-2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico;

Ácido 2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico;

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido (R)-3-(3-carboxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico;

ES 2 321 509 T3

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido (S)-3-(3-carboxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico;

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido 3-(3-carboxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico;

Ácido 2-metoxi-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico;

Ácido (S)-2-metoxi-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico;

Ácido (R)-2-metoxi-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico;

Ácido 2-fluoro-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico;

Ácido (S)-2-fluoro-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico;

Ácido (R)-2-fluoro-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico;

2-Metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzamida;

(S)-2-Metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzamida;

(R)-2-Metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzamida;

2-(4-Trifluorometil-fenil)-etil éster del ácido (R)-3-(3-carboxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico;

2-(4-Trifluorometil-fenil)-etil éster del ácido (S)-3-(3-carboxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico;

2-(4-Trifluorometil-fenil)-etil éster del ácido 3-(3-carboxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico.

Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, para la preparación de un medicamento para tratar la obesidad, afección por sobrepeso, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, hipoalfalipoproteinemia, síndrome metabólico, diabetes mellitus (especialmente de Tipo II), hiperinsulinemia, tolerancia alterada a la glucosa, resistencia a la insulina, complicaciones diabéticas, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, hipercolesterolemia, inflamación, osteoporosis, trombosis o insuficiencia cardíaca congestiva en un mamífero (incluyendo un ser humano).

Un intervalo de dosificación para los compuestos de la presente invención es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg/día de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto. Más particularmente, el intervalo de dosificación para los compuestos de la presente invención es de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 5 mg/kg/día de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona kits que comprenden:

a. un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria;

b. un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un agente de tratamiento diabético seleccionado entre inhibidores de aldosa reductasa, antagonistas del receptor de glucocorticoides, inhibidores de la glucogenolisis, inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de sorbitol deshidrogenasa, insulina, análogos de insulina, insulintropina, sulfonilureas y análogos, biguanidas, imidazolinas, secretagogos de insulina, linoglitrida, glitazonas, agonistas de PPAR γ que no son glitazona, agonistas de PPAR β , inhibidores de glucosidasa, acarbosa, miglitol, emiglitato, voglibosa, camigliosa, agonistas β , inhibidores de fosfodiesterasa, vanadato, complejos de vanadio (por ejemplo, Naglivan[®]), complejos de peroxovanadio, antagonistas de amilina, antagonistas de glucagón, inhibidores de la gluconeogénesis, análogos de somatostatina, agentes antilipolíticos, ácido nicotínico, acipimox, pramlintida (SymlinTM), y nateglinida y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable en una segunda forma de dosificación unitaria; y

c. medios para contener dicha primera y segunda formas de dosificación en el que las cantidades del primer y segundo compuestos dan como resultado un efecto terapéutico.

Una realización del segundo compuesto es clorpropamida, glibenclamida, tolbutamida, tolazamida, aceto-hexamida, Glypizide®, glimepirida, repaglinida, meglitinida, metformina, fenformina, buformina, midaglizol, isaglidol, deriglidol, idazoxan, efaroxan, fluparoxan, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, englitazona, darglitazona, clomoxir o etomoxir.

Una realización particular del segundo compuesto es glibenclamida, Glypizide®, glimepirida, repaglinida, metformina, pioglitazona o rosiglitazona.

El término “tratando”, “tratar” o “tratamiento” como se usa en este documento incluye tratamiento preventivo (por ejemplo, profiláctico) y paliativo.

Por “farmacéuticamente aceptable” se entiende que el soporte, diluyente, vehículo, excipiente, y/o sal debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación, y no perjudicial para el destinatario de la misma.

Como se usa en este documento, “cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto” se refiere a una cantidad que es eficaz para presentar una actividad terapéutica o biológica en el sitio o sitios de actividad en un sujeto mamífero, sin excesivos efectos secundarios negativos (tal como excesiva toxicidad, irritación o respuesta alérgica), correspondiente a una proporción razonable beneficio/riesgo cuando se usa en la de la presente invención.

La expresión “compuesto o compuestos útiles en los procedimientos de la presente invención” y similares, deben entenderse en todo momento como que incluyen todas las formas activas de dichos compuestos, incluyendo, por ejemplo, la forma libre de los mismos, por ejemplo, la forma de ácido o base libre, y también todos los polimorfos, hidratos, solvatos, tautómeros, estereoisómeros, por ejemplo, diastereómeros y enantiómeros, y similares, y todas las sales farmacéuticamente aceptables como se ha descrito anteriormente, a menos que específicamente se indique otra cosa. También se apreciará que los metabolitos activos adecuado de dichos compuestos, en cualquier forma adecuada, se incluyen también en este documento.

El síndrome metabólico, conocido también como Síndrome X, se refiere a un trastorno clínico habitual que se define como la presencia de mayores concentraciones de insulina en asociación con otros trastornos incluyendo obesidad visceral, hiperlipidemia, dislipidemia, hiperglucemia, hipertensión, y potencialmente hiperuricemia y disfunción renal.

Por halo quiere decirse fluoro, cloro, bromo o yodo.

Por alquilo quiere decirse hidrocarburo saturado de cadena lineal o hidrocarburo saturado de cadena ramificada. Son ejemplares de dichos grupos alquilo (suponiendo que la longitud designada incluye el ejemplo particular) metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, butilo terciario, pentilo, isopentilo, neopentilo, pentilo terciario, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, hexilo, isohexilo, heptilo y octilo. Estos términos incluyen también un hidrocarburo saturado (de cadena lineal o ramificada) en el que un átomo de hidrógeno se retira de cada uno de los carbonos terminales.

Por alcoxi quiere decirse alquilo saturado de cadena lineal o alquilo saturado de cadena ramificada unido mediante un oxígeno. Son ejemplos de dichos grupos alcoxi (suponiendo que las longitudes designadas incluyen el ejemplo particular) metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi terciario, pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, pentoxi terciario, hexoxi, isohexoxi, heptoxi y octoxi.

El contenido de átomos de carbono de diversos restos que contienen hidrocarburo se indica mediante un prefijo que designa el número mínimo y máximo de átomos de carbono en el resto, es decir, el prefijo C₁-C_j indica un resto del número entero “i” al número entero “j” de átomos de carbono, inclusive. De esta manera, por ejemplo, alquilo C₁-C₃ se refiere a alquilo de uno a tres átomos de carbono, inclusive, o metilo, etilo, propilo y isopropilo, y todas las formas isoméricas y las formas lineales y ramificadas del mismo.

Por arilo quiere decirse un anillo aromático de seis miembros opcionalmente sustituido, incluyendo anillos poliaromáticos. Los ejemplos de arilo incluyen fenilo, naftilo y bifenilo.

Como se usa en este documento el término mono-*N*- o di-*N,N*-alquilo (C₁-C_x)... se refiere al resto alquilo (C₁-C_x) tomado independientemente cuando es di-*N,N*-alquilo (C₁-C_x)... (x se refiere a números enteros).

Se entiende en este documento que si un resto carbocíclico o heterocíclico puede enlazarse o unirse de otra manera a un sustrato designado a través de diferentes átomos en el anillo sin denotar un punto de unión específico, entonces se pretenden todos los puntos posibles, a través de un átomo de carbono o, por ejemplo, un átomo de nitrógeno trivalente. Por ejemplo, el término “piridilo” significa 2-, 3- o 4-piridilo, el término “tienilo” significa 2- o 3-tienilo, y así sucesivamente.

Las referencias (por ejemplo, en la reivindicación 1) a “dicho carbono” en la expresión “dicho carbono está opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con halo, dicho carbono está opcionalmente mono-sustituido con hidroxi, dicho carbono está opcionalmente mono-sustituido con oxo” se refiere a cada uno de los carbonos en la cadena de carbono incluyendo el carbono de conexión.

Ciertas variables en las fórmulas como se usa en este documento pueden aparecer entre otras variables y, de esta manera, relacionar una variable con otra, tal como la variable "W" que aparece entre y, de esta manera, une las variables "E" y "A" en la fórmula I en este documento. Dichas variables tales como "W" se definen mediante ciertos restos, que tienen un enlace en cada extremo del resto. Se pretende que estos restos puedan leerse y, de esta manera, insertarse en la fórmula en el lugar apropiado, de izquierda a derecha o de derecha a izquierda. De esta manera, ambas orientaciones de estos restos se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales aniónicas no tóxicas que contienen aniones tales como (aunque sin limitación) cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, fosfato, acetato, maleato, fumarato, oxalato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, metanosulfonato y 4-tolueno-sulfonato. La expresión se refiere también a las sales catiónicas no tóxicas tales como (aunque sin limitación) sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio o benzatrina protonada (N,N'-dibenciletilendiamina), colina, etanolamina, dietanolamina, etilendiamina, meglamina (N-metilglucamina), benetamina (N-bencilfenetilamina), piperazina o trometamina (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol).

Como se usa en este documento, las expresiones "disolvente inerte para la reacción" y "disolvente inerte" se refieren a un disolvente o una mezcla del mismo que no interacciona con los materiales de partida, reactivos, intermedios o productos de una manera que afecte negativamente al rendimiento del producto deseado.

El químico especialista habitual reconocerá que ciertos compuestos de la presente invención contendrán uno o más átomos, pueden estar en una configuración estereoquímica o geométrica particular, dando lugar a estereoisómeros e isómeros configuracionales. Todos estos isómeros y mezclas de los mismos se incluyen en la presente invención. Se incluyen también los hidratos y solvatos de los compuestos de la presente invención.

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son estructuralmente idénticos a los descritos en este documento, pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, los profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y de dichos profármacos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan los isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o de sustrato en tejidos. Los isótopos tritados, es decir, ^3H , y de carbono-14, es decir, ^{14}C , se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , pueden dar ciertas ventajas terapéuticas resultantes en una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la semi-vida *in vivo* o requerimientos de dosificación reducidos, e incluso pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención y los profármacos de los mismos pueden prepararse en general realizando procedimientos conocidos o de referencia y sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

Todas las patentes y solicitudes de patente a las que se hace referencia en este documento se incorporan al mismo como referencia.

DTT significa ditiotreitól. DMSO significa dimetilsulfóxido. EDTA significa ácido etilendiamina tetraacético.

Descripción detallada de la invención

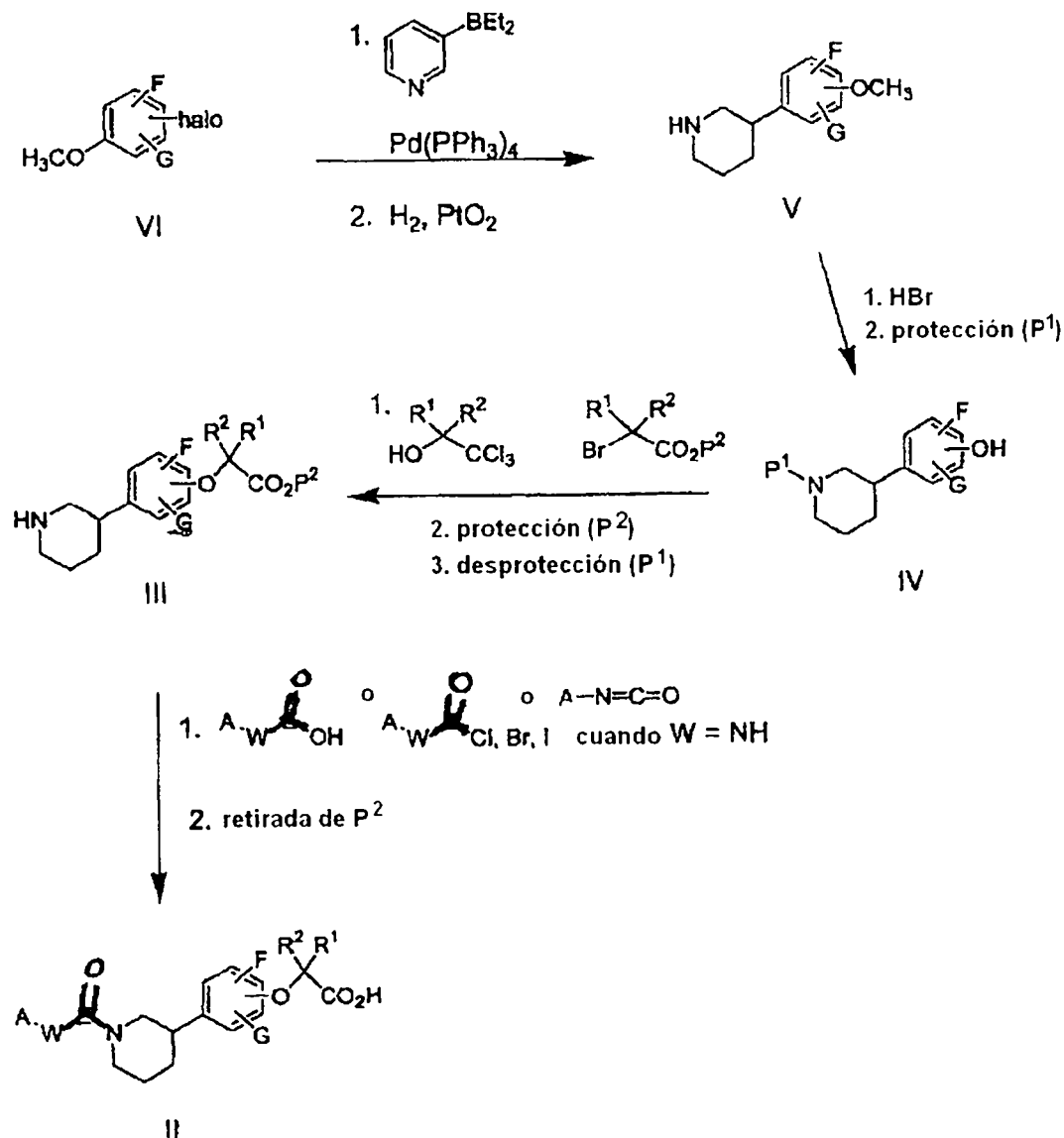
En general los compuestos de la presente invención pueden prepararse por procedimientos, que incluyen procedimientos análogos a aquéllos conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en este documento. Ciertos procedimientos para la fabricación de los compuestos de la presente invención se proporcionan como características adicionales de esta invención y se ilustran mediante los siguientes esquemas de reacción. Otros procedimientos se describen en la sección experimental.

Como una nota inicial, en la preparación de los compuestos de Fórmula I, se observa que algunos de los procedimientos de preparación útiles para la preparación de los compuestos descritos en este documento pueden requerir protección de la funcionalidad remota (por ejemplo, amina primaria, amina secundaria, carboxilo en los precursores de Fórmula I). La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los procedimientos preparativos y puede determinarla fácilmente un especialista habitual en la técnica. El uso de dichos procedimientos de protección/desprotección también está dentro de las capacidades de un especialista habitual en la técnica. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, véase T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

Por ejemplo, en los esquemas de reacción a continuación, ciertos compuestos de Fórmula I contienen funcionalidades amina primaria o ácido carboxílico, que pueden interferir con las reacciones en otros sitios de la molécula si se dejan desprotegidas. Por consiguiente, dichas funcionalidades pueden protegerse mediante un grupo protector apropiado, que puede retirarse en una etapa posterior. Los grupos protectores adecuados para protección de amina y ácido carboxílico incluyen aquellos grupos protectores usados habitualmente en la síntesis de péptidos (tales como

N-*t*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y 9-fluorenilmetileno-*o*-xícarbonilo para aminas y ésteres de alquilo inferior o de bencilo para ácidos carboxílicos) que generalmente no son químicamente reactivos en las condiciones de reacción descritas y pueden retirarse típicamente sin alterar químicamente otra funcionalidad en el compuesto de Fórmula I.

Esquema I



Esquema I

De acuerdo con el Esquema de reacción I, los compuestos de Fórmula I deseados, en los que X es -O-C(R¹R²)-Z, F, G, R¹, R², A, y W son como se han descrito anteriormente, y Z es carboxilo (representados como compuestos de Fórmula II), se preparan acilando los compuestos de Fórmula III correspondientes con un cloruro de acilo, cloruro de sulfonilo, isocianato o ácido carboxílico; o tratando los compuestos de Fórmula III correspondientes con un alcohol y carbonildiimidazol; o alquilando los compuestos de Fórmula III correspondientes con un haluro de alquilo; seguido de hidrolizar el compuesto de Fórmula II resultante, en el que Z es CO₂P² y P² es un grupo protector de carboxilo conocido (véase Greene, como se ha citado anteriormente), para producir el ácido carboxílico correspondiente. Como alternativa, la hidrólisis puede omitirse cuando el éster es un profármaco adecuado para el ácido carboxílico.

Generalmente, los compuestos de Fórmula III deseados se acilan con el cloruro de acilo apropiado o el cloruro de sulfonilo apropiado en un disolvente inerte para la reacción tal como cloruro de metileno en presencia de una base de amina tal como trietilamina a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 50°C, típicamente a temperatura ambiente durante aproximadamente 6 a aproximadamente 18 horas; con el isocianato apropiado en un

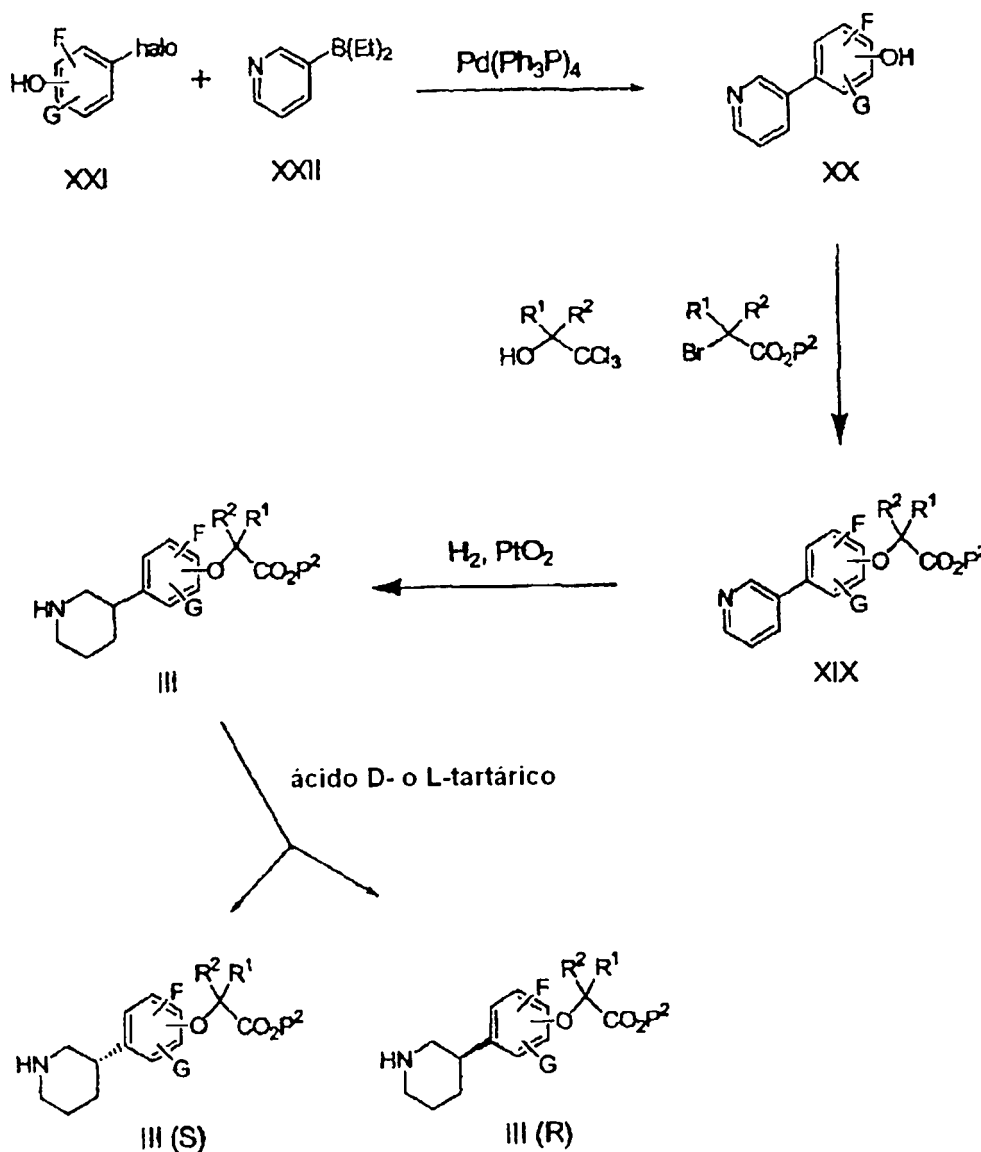
disolvente inerte para la reacción tal como tolueno en presencia de una base de amina terciaria tal como una base de Hunig a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 150°C, típicamente a temperatura ambiente durante aproximadamente 6 a aproximadamente 18 horas; o con el ácido carboxílico apropiado en un disolvente inerte para la reacción tal como cloruro de metileno en presencia de una carbodiimida (por ejemplo, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida) a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 50°C, típicamente a temperatura ambiente durante aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas. Como alternativa, los compuestos de Fórmula III deseados se acilan con el complejo activado procedente de hacer reaccionar el alcohol apropiado con carbonildiimidazol (preparado en un disolvente inerte para la reacción tal como tolueno a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 130°C, típicamente a temperatura ambiente, durante aproximadamente 12 a aproximadamente 24 horas) en un disolvente inerte para la reacción tal como tolueno en presencia de un catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 130°C, típicamente a temperatura ambiente, durante aproximadamente 12 a aproximadamente 24 horas. Los compuestos de Fórmula III deseados se alquilan con el haluro de alquilo apropiado en un disolvente polar tal como una dimetilformamida en presencia de una base tal como diisopropilamido de litio a una temperatura de aproximadamente -80°C a 50°C durante aproximadamente 6 a aproximadamente 18 horas. El resto éster puede hidrolizarse después en un disolvente alcohólico acuoso tal como metanol/agua con una base tal como carbonato potásico a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 80°C, preferiblemente a reflujo, durante aproximadamente 2 horas a aproximadamente 18 horas proporcionando los compuestos de Fórmula II. Como alternativa, el grupo protector P en algunos casos puede retirarse por hidrogenación (o hidrogenación por transferencia) preferiblemente a presión atmosférica sobre un catalizador tal como paladio al 10% sobre carbono en un disolvente polar tal como metanol a temperatura ambiente durante un periodo de 1 hora a 24 horas.

Los compuestos de Fórmula III deseados, en los que F, G, R¹ y R² son como se han descrito anteriormente y P² es un grupo protector de carboxilo conocido, se preparan por alquilación de los compuestos de Fórmula IV correspondientes, seguido de protección del grupo carboxilo resultante, si fuera necesario, y después retirada del grupo protector de amina P¹. Generalmente, el compuesto de Fórmula IV se combina con el alquilhaloalquilcarboxilato apropiado en presencia de una base tal como carbonato de cesio en un disolvente polar tal como dimetilformamida a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 100°C, típicamente a temperatura ambiente, durante aproximadamente 2 a aproximadamente 18 horas. Como alternativa, el compuesto de Fórmula IV puede combinarse con el tricloro-alquilcarbinol apropiado (por ejemplo, clorotona) en el disolvente de cetona correspondiente (por ejemplo, acetona) en presencia de una base fuerte tal como hidróxido sódico a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 60°C, típicamente a temperatura ambiente, durante aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas. Los compuestos resultantes que tienen un grupo carboxilo pueden protegerse (por ejemplo, con un grupo protector P²) mezclando con el haluro de alquilo apropiado en presencia de una base tal como carbonato potásico en un disolvente inerte tal como dimetilformamida a una temperatura de aproximadamente 15°C a aproximadamente 100°C durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, o mezclando con el alcohol apropiado como disolvente en presencia de una cantidad catalítica de ácido tal como ácido sulfúrico concentrado a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 120°C, preferiblemente a reflujo, durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas. El grupo protector de amina (P¹) puede retirarse después por tratamiento con ácido, tal como ácido trifluoroacético, en un disolvente inerte a la reacción tal como cloruro de metileno a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante menos de 1 hora, preferiblemente 30 minutos, cuando el grupo protector P¹ es carbonato de *tert*-butilo, por ejemplo.

Los compuestos de Fórmula IV deseados, en los que F y G son como se han descrito anteriormente y P¹ es un grupo protector de amina conocido, se preparan por desmetilación, seguido de protección de la amina resultante, si fuera necesario, de los compuestos de Fórmula V correspondientes. Generalmente, el compuesto de Fórmula V se combina con un ácido prótico fuerte tal como ácido bromhídrico al 48% a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 150°C, preferiblemente a reflujo, durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 6 horas, preferiblemente 3. Los compuestos resultantes que tienen un grupo amina pueden protegerse mezclando con carbonato de di-*tert*-butilo en presencia de una base tal como bicarbonato sódico en un disolvente polar tal como tetrahidrofurano/agua a una temperatura de aproximadamente 15°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente a reflujo, durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 6 horas.

Los compuestos de Fórmula V deseados, en los que F y G son como se han descrito anteriormente, se preparan por acoplamiento de Suzuki de los compuestos de Fórmula VI correspondientes, seguido de reducción. Generalmente, el compuesto de Fórmula VI se combina con el dietilpiridil borano apropiado en un disolvente inerte para la reacción temperatura ambiente como tolueno en presencia de una base acuosa tal como carbonato sódico y un catalizador tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) en etanol a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 120°C, típicamente a reflujo durante aproximadamente 3 a aproximadamente 18 horas. La 3-fenil-piridina sustituida con metoxi resultante se reduce después por hidrogenación, preferiblemente a 0,38 MPa (55 psi) de presión, sobre un catalizador tal como óxido de platino (IV) en un disolvente prótico polar tal como ácido acético a temperatura ambiente durante un periodo de 1 hora a 18 horas, preferiblemente 6 horas. Los compuestos de Fórmula VI están disponibles en el mercado y/o pueden prepararse mediante procedimientos bibliográficos, que conoce fácilmente y están disponibles para un especialista habitual en la técnica de la síntesis orgánica.

Esquema III



Esquema III

Los compuestos de Fórmula I deseados, en los que X es $-\text{O}-\text{C}(\text{R}^1\text{R}^2)-\text{Z}$, F, G, R^1 , R^2 , A, y W son como se han descrito anteriormente, y Z es carboxilo (representados como compuestos de Fórmula II en el Esquema I), pueden prepararse por una ruta más corta que la descrita en el Esquema I y en una forma ópticamente pura, como se representa en el Esquema III.

Si se desea, en el Esquema III, los compuestos de Fórmula III, en los que F, G, R^1 y R^2 son como se han descrito anteriormente y P^2 es un grupo protector carboxilo conocido, pueden prepararse en una forma ópticamente pura por cristalización por formación de sal con un ácido ópticamente puro. Generalmente, el compuesto de Fórmula III se combina con ácido L-tartárico en presencia de un disolvente, tal como etanol o tetrahidrofurano/agua, separando los diastereómeros por cristalización fraccionada, seguido de neutralización para romper la sal, proporcionando uno de los enantiómeros puros correspondiente de los compuestos de Fórmula III en el Esquema III. Como alternativa, puede usarse el isómero ácido D-tartárico proporcionando el otro enantiómero de los compuestos de Fórmula III en el Esquema III. El grupo P^2 preferido es metilo. Como alternativa, los compuestos de Fórmula III (S) y III (R) pueden prepararse a partir de los compuestos de Fórmula III por separación usando procedimientos de cromatografía quiral conocidos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula III (S) y III (R) pueden prepararse a partir de los compuestos de Fórmula III por separación usando cromatografía en lecho móvil simulado.

ES 2 321 509 T3

Los compuestos de Fórmula III deseados, en los que F, G, R¹ y R² son como se han descrito anteriormente y P² es un grupo protector de carboxilo conocido, pueden prepararse por reducción de los compuestos de Fórmula XIX correspondientes. Generalmente, el compuesto de Fórmula XIX se reduce por hidrogenación preferiblemente a 0,38 MPa (55 psi) de presión sobre un catalizador tal como óxido de platino (IV) o Pt/C en un medio ácido tal como ácido acético o un ácido (tal como HCl o H₂SO₄) en un disolvente alcohólico a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 60°C durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 18 horas; preferiblemente, esta reducción se realiza usando Pt/C en HCl ac. en metanol a 50°C durante dos horas.

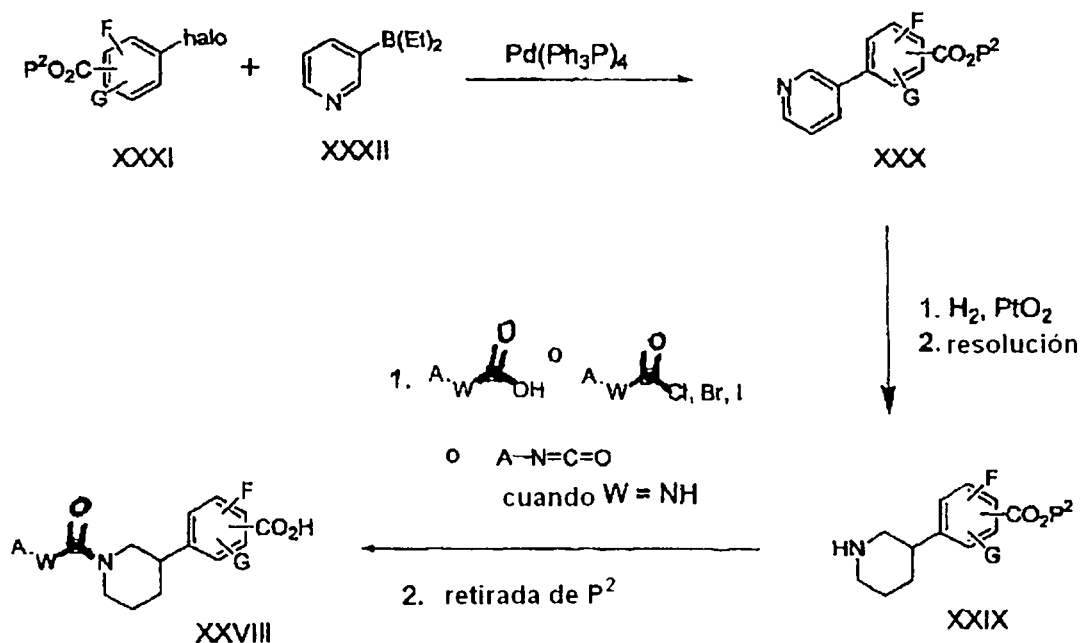
Los compuestos de Fórmula XIX deseados, en los que F, G, R¹ y R² son como se han descrito anteriormente y P² es un grupo protector carboxilo conocido, pueden prepararse por alquilación de los compuestos de Fórmula XX correspondientes, seguido de protección del grupo carboxilo resultante, si fuera necesario. Generalmente, el compuesto de Fórmula XX se combina con el haloalquilcarboxilato de alquilo apropiado en presencia de una base tal como carbonato potásico en un disolvente polar tal como dimetilformamida a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 120°C, típicamente 95°C, durante aproximadamente 2 a aproximadamente 18 horas. El grupo protector P² preferido es metilo. Como alternativa, el compuesto de Fórmula XX puede combinarse con el tricloroalquilcarbinol apropiado (por ejemplo, cloretona) en el disolvente de cetona correspondiente (por ejemplo, acetona) en presencia de una base fuerte tal como hidróxido sódico a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 60°C, típicamente a temperatura ambiente, durante aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas. Los compuestos resultantes que tienen un grupo carboxilo pueden protegerse mezclando con el haluro de alquilo apropiado en presencia de una base tal como carbonato potásico en un disolvente inerte tal como dimetilformamida a una temperatura de aproximadamente 15°C a aproximadamente 100°C durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, o mezclando con el alcohol apropiado como disolvente en presencia de una cantidad catalítica de ácido tal como ácido sulfúrico concentrado a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 120°C, preferiblemente a reflujo, durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas.

Los compuestos de Fórmula XX deseados, en los que F y G son como se han descrito anteriormente, pueden prepararse por acoplamiento de Suzuki de los compuestos de Fórmula XXI y Fórmula XXII correspondientes, que están disponibles en el mercado o que pueden prepararse por procedimientos bibliográficos. Generalmente, el compuesto de Fórmula XXI se combina con el dietilpiridil borano apropiado (representado como Fórmula XXII) en un disolvente inerte para la reacción tal como tolueno en presencia de una base acuosa tal como carbonato sódico y un catalizador tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) en etanol a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 120°C, típicamente a reflujo durante aproximadamente 3 a aproximadamente 18 horas.

Debe observarse que los compuestos de Fórmula I ópticamente puros pueden prepararse por procedimientos alternativos distintos de los descritos anteriormente y los conoce un especialista en la técnica. Algunos de los compuestos de Fórmula I de esta invención o intermedios en sus síntesis tienen átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, son enantiómeros o diastereómeros. Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físico-químicas por procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse, por ejemplo, por procedimientos de HPLC quiral o convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. También, una mezcla enantiomérica de los compuestos de Fórmula I o un intermedio en sus síntesis, que contiene un resto ácido o básico, puede separarse en sus enantiómeros puros correspondientes formando una sal diastereomérica con una base quiral ópticamente pura o añadiendo (por ejemplo, 1-fenil-etil amina o ácido tartárico) y separando los diastereómeros por cristalización fraccionada seguido de neutralización para romper la sal, proporcionando de esta manera los enantiómeros puros correspondientes. Todos estos isómeros, incluyendo diastereómeros, enantiómeros y mezclas de los mismos se consideran parte de esta invención. También, algunos de los compuestos de esta invención son atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta invención.

(Tabla pasa a página siguiente)

Esquema V



Esquema V

De acuerdo con el Esquema de reacción V, los compuestos de Fórmula I deseados, en los que X es Z, F, G, A, y W son como se han descrito anteriormente, y Z es carboxilo (representado como compuestos de Fórmula XXVIII), pueden prepararse acilando los compuestos de Fórmula XXIX correspondientes con un cloruro de acilo, isocianato o ácido carboxílico; seguido de hidrolizar el compuesto de Fórmula XXVIII resultante en el que el grupo carboxilo se protege con un grupo protector de carboxilo conocido (véase Greene como se ha citado anteriormente) para producir el ácido carboxílico correspondiente. Como alternativa, la hidrólisis puede omitirse cuando el éster es un profármaco adecuado para el ácido carboxílico. Generalmente, estas reacciones pueden realizarse como se ha descrito anteriormente para la preparación de los compuestos de Fórmula II en el Esquema I.

Los compuestos de Fórmula XXIX deseados, en los que F y G son como se han descrito anteriormente y P^2 es un grupo protector de carboxilo conocido, pueden prepararse por reducción de los compuestos de Fórmula XXX correspondientes, seguido de resolución para obtener material enantioméricamente puro. Generalmente, la reducción y resolución pueden realizarse como se ha descrito anteriormente para la preparación de los compuestos de Fórmula III, como se describe en el Esquema III.

Los compuestos de Fórmula XXX deseados, en los que F y G son como se han descrito anteriormente y P^2 es un grupo protector de carboxilo conocido, pueden prepararse por acoplamiento de Suzuki del compuesto de Fórmula XXXI correspondiente en el que F y G son como se han descrito anteriormente y P^2 es un grupo protector de carboxilo conocido y los compuestos de Fórmula XXXII, que están disponibles en el mercado o que pueden prepararse por procedimientos bibliográficos. Generalmente, esta reacción puede realizarse como se ha descrito anteriormente para la preparación de los compuestos de Fórmula XX en el Esquema III.

Los materiales de partida y reactivos los esquemas de reacción descritos anteriormente (por ejemplo, 3-bromo anisol, dietil-(3-piridil)borano, 3-bromopiridina, ácido 3-metoxibenceno bórico, 3-bromofenol, ácido 5-cloro-2-metilbenzoico, formas protegidas y otros) están fácilmente disponibles o pueden sintetizarlos fácilmente aquellos especialistas en la técnica usando procedimientos convencionales de síntesis orgánica. Algunos de los procedimientos de preparación descritos en este documento requerirán protección de funcionalidad remota (es decir, carboxilo). La necesidad de estos grupos protectores variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los procedimientos de preparación y puede determinarla fácilmente un especialista en la técnica. Para una descripción general de los grupos protectores (por ejemplo, haloalquilo (C_1 - C_4), alcoxi (C_1 - C_4)metilo, arilmetilo y trialquilo (C_1 - C_4)sililo) y su uso, véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

Otros procedimientos para preparar los compuestos de Fórmula I los conocerá fácilmente un especialista habitual en la técnica de la química orgánica y pueden ejemplificarse adicionalmente en la bibliografía y en las Preparaciones y Ejemplos a continuación.

Los compuestos de Fórmula I deseados en los que Z es tetrazol-5-ilo pueden prepararse a partir del compuesto de Fórmula I correspondiente en el que Z es carboxilo convirtiendo el grupo carboxilo en un grupo carboxamida ($Z = \text{CONH}_2$), deshidratando la carboxamida al nitrilo ($Z = \text{CN}$) y haciendo reaccionar el nitrilo con una azida apropiada para formar el grupo tetrazol. Generalmente, el ácido se convierte en la imidazolida por reacción con carbonildiimidazol en un disolvente aprótico tal como cloruro de metileno a una temperatura de aproximadamente 15°C a aproximadamente 40°C durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 4 horas, convenientemente a temperatura ambiente durante 1 hora. La imidazolida resultante se convierte en la amida correspondiente burbujeando amoníaco gas en la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 40°C durante aproximadamente 3 minutos a aproximadamente 30 minutos, preferiblemente a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos o hasta que se completa la reacción por análisis por TLC. La amida se convierte en el nitrilo por tratamiento con anhídrido trifluoroacético y trietilamina en un disolvente inerte tal como cloruro de metileno a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 25 minutos a aproximadamente 2 horas, preferiblemente 30 minutos. El tratamiento del nitrilo con azida sódica y cloruro de amonio en dimetilformamida a una temperatura de aproximadamente 90°C a aproximadamente 130°C durante aproximadamente 7 horas a aproximadamente 60 horas, preferiblemente a una temperatura de 120°C durante 24 horas, da el grupo tetrazol deseado.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse también junto con otros agentes farmacéuticos para el tratamiento de las enfermedades/afecciones descritas en este documento.

En el tratamiento de terapia combinada, tanto los compuestos de la presente invención como las otras terapias con fármaco se administran a los mamíferos (por ejemplo, seres humanos, hombres o mujeres) por procedimientos convencionales. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también junto con compuestos de origen natural que actúan para reducir los niveles de colesterol en plasma. Estos compuestos de origen natural se denominan habitualmente nutracéuticos e incluyen, por ejemplo, extracto de ajo y niacina. Una forma de liberación lenta de niacina está disponible y se conoce como Niaspan. La niacina puede combinarse también con otros agentes terapéuticos tales como lovastatina, que es un inhibidor de HMG-CoA reductasa y se describe adicionalmente más adelante. Esta terapia combinada se conoce como ADVICORTM (Kos Pharmaceuticals Inc.).

Un inhibidor de la absorción de colesterol puede usarse como el segundo compuesto en el aspecto combinatorio de la presente invención. El término inhibición de la absorción de colesterol se refiere a la capacidad de un compuesto para evitar que el colesterol contenido dentro del lumen del intestino entre en las células intestinales y/o pase de dentro de las células intestinales al torrente circulatorio. Dicha inhibición de la actividad de absorción de colesterol la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, J. Lipid Res. (1993) 34: 377-395). Los inhibidores de la absorción de colesterol los conocen los especialistas en la técnica y se describen, por ejemplo, en el documento PCT WO 94/00480. Un ejemplo de un inhibidor de la absorción de colesterol aprobado recientemente es ZETIATM (ezetimibe) (Merck/Schering-Plough).

Puede usarse cualquier inhibidor de HMG-CoA reductasa como el segundo compuesto en el aspecto combinatorio de la presente invención. El término inhibidor de HMG-CoA reductasa se refiere a compuestos, que inhiben la bioconversión de hidroximetilglutaril-coenzima A a ácido mevalónico catalizada por la enzima HMG-CoA reductasa. Dicha inhibición la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Meth. Enzymol. 1981; 71:455-509, y referencias citadas en ese documento). Diversos de estos compuestos se describen y referencian a continuación, sin embargo, otros inhibidores de HMG-CoA reductasa serán conocidos para los especialistas en la técnica. La Patente de Estados Unidos N° 4.231.938 describe ciertos compuestos aislados después del cultivo de un microorganismo que pertenece al género *Aspergillus*, tal como lovastatina. También, la Patente de Estados Unidos N° 4.444.784 describe derivados sintéticos de los compuestos mencionados anteriormente, tales como simvastatina. También, la Patente de Estados Unidos N° 4.739.073 describe ciertos indoles sustituidos tales como fluvastatina. También, la Patente de Estados Unidos N° 4.346.227 describe derivados de ML-236B, tales como pravastatina. También, el documento EP-491226A describe ciertos ácidos piridildihidroxiheptenoicos, tales como cerivastatina. Además, la Patente de Estados Unidos N° 5.273.995 describe ciertas 6-[2-(sustituido-pirrol-1-il)alquilo]piran-2-onas tales como atorvastatina y la sal hemicálcica de la misma (Lipitor[®]). Los inhibidores adicionales de HMG-CoA reductasa incluyen rosuvastatina y pitavostatina.

Puede usarse cualquier inhibidor de la secreción de MTP/Apo B (proteína de transferencia de triglicéridos microsomal y/o secreción de apolipoproteína B) como el segundo compuesto en el aspecto combinatorio de la presente invención. El término inhibidor de la secreción de MTP/Apo B se refiere a compuestos que inhiben la secreción de triglicéridos, éster de colesterol y fosfolípidos. Dicha inhibición la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Wetterau, J. R. 1992; Science 258:999). Los especialistas en la técnica conocen diversos de estos compuestos, incluyendo imputaprida (Bayer) y compuestos adicionales tales como los descritos en los documentos WO 96/40640 y WO 98/23593.

Puede usarse cualquier inhibidor de HMG-CoA sintasa como el segundo compuesto en el aspecto combinatorio de la presente invención. El término inhibidor de HMG-CoA sintasa se refiere a compuestos que inhiben la biosíntesis de la hidroximetilglutaril-coenzima A a partir de acetil-coenzima A y acetoacetil-coenzima A, catalizada por la enzima HMG-CoA sintasa. Dicha inhibición la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Meth Enzymol. 1975; 35:155-160; Meth. Enzymol. 1985; 110:19-26 y las referencias citadas en ese documento). Diversos de estos compuestos se describe y referencia a continuación, sin embargo, los especialistas en la técnica conocerán otros inhibidores de HMG-CoA sintasa. La Patente de Estados Unidos

Nº 5.120.729 describe ciertos derivados de beta-lactama. La Patente de Estados Unidos Nº 5.064.856 describe ciertos derivados de espiro-lactona preparados cultivando un microorganismo (MF5253). La Patente de Estados Unidos Nº 4.847.271 describe ciertos compuestos de oxetano tales como derivados del ácido 11-(3-hidroximetil-4-oxo-2-oxetil)-3,5,7-trimetil-2,4-undeca-dienoico.

5

Puede usarse cualquier compuesto que reduzca la expresión génica de HMG-CoA reductasa como el segundo compuesto en el aspecto combinatorio de la presente invención. Estos agentes pueden ser inhibidores de la transcripción de la HMG-CoA reductasa que bloquean o reducen la transcripción del ADN, o inhibidores de la traducción que previenen o reducen la traducción del ARNm que codifica para HMG-CoA reductasa en una proteína. Dichos compuestos pueden afectar a la transcripción o la traducción directamente, o pueden biotransformarse en compuestos que tienen las actividades mencionadas anteriormente por una o más enzimas en la cascada biosintética del colesterol o pueden conducir a la acumulación de un metabolito de isopreno que tiene las actividades mencionadas anteriormente. Dicha regulación la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Meth. Enzymol. 1985;110:9-19). Los especialistas en la técnica conocerán los inhibidores de la expresión génica de HMG-CoA reductasa, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Nº 5.041.432 describe ciertos derivados de lanosterol 15-sustituídos. Otros esteroides oxigenados que suprimen la síntesis de HMG-CoA reductasa se analizan en E. I. Mercer (Prog. Lip. Res. 1993; 32: 357-416).

10

15

Cualquier compuesto que tenga actividad como un inhibidor de CETP puede servir como el segundo compuesto en el aspecto de terapia combinada de la presente invención. El término inhibidor de CETP se refiere a compuestos que inhiben el transporte mediado por la proteína colesterol éster transferasa (CETP) de diversos colesterol ésteres y triglicéridos de HDL a LDL y VLDL. Dicha actividad de inhibición de CETP la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Patente de Estados Unidos Nº 6.140.343). Los especialistas en la técnica conocerán diversos inhibidores de CETP, por ejemplo, aquellos descritos en la Patente de Estados Unidos de Cesión Común Nº 6.140.343 y la Patente de Estados Unidos de Cesión Común Nº 6.197.786, los inhibidores de CETP descritos en estas patentes incluyen compuestos, tales como éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxi-carbonilamino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico, que se conoce también como torcetrapib. La Patente de Estados Unidos Nº 5.512.548 describe ciertos derivados polipeptídicos que tienen actividad como inhibidores de CETP, mientras que ciertos derivados de rosenonolactona inhibidores de CETP y análogos de colesterol éster que contienen fosfato se describen en J. Antibiot., 49(8): 815-816 (1996), y Bioorg. Med. Chem. Lett.; 6:1951-1954 (1996), respectivamente.

20

25

30

Puede usarse cualquier inhibidor de escualeno sintetasa como el segundo compuesto de la presente invención. El término inhibidor de escualeno sintetasa se refiere a compuestos que inhiben la condensación de 2 moléculas de farnesilpirofosfato para formar escualeno, catalizada por la enzima escualeno sintetasa. Dicha inhibición la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Meth. Enzymol. 1969; 15: 393-454 y Meth. Enzymol. 1985; 110: 359-373 y las referencias allí contenidas). Los especialistas en la técnica conocen diversos de estos compuestos, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Nº 5.026.554 describe productos de fermentación del microorganismo MF5465 (ATCC 74011) incluyendo ácido zaragóxico. Un resumen de otros inhibidores de escualeno sintetasa se ha compilado (véase, por ejemplo, Curr. Op. Ther. Patents (1993) 861-4).

35

40

Puede usarse cualquier inhibidor de escualeno epoxidasa como el segundo compuesto en el aspecto combinatorio de la presente invención. El término inhibidor de escualeno epoxidasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de escualeno y oxígeno molecular en escualeno-2,3-epóxido, catalizada por la enzima escualeno epoxidasa. Dicha inhibición la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Biochim. Biophys. Acta 1984; 794:466-471). Los especialistas en la técnica conocen diversos de estos compuestos, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos Nº 5.011.859 y 5.064.864 describen ciertos análogos de fluoro escualeno. La publicación EP 395.768 A describe ciertos derivados de alilamina sustituido. La publicación PCT WO 9312069 A describe ciertos derivados de amino alcohol. La Patente de Estados Unidos Nº 5.051.534 describe ciertos derivados de ciclopropilo-escualeno.

45

50

Puede usarse cualquier inhibidor de escualeno ciclaza como el segundo componente en el aspecto combinatorio de la presente invención. El término inhibidor de escualeno ciclaza se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de escualeno-2,3-epóxido a lanosterol, catalizada por la enzima escualeno ciclaza. Dicha inhibición la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, FEBS Lett. 1989;244:347-350). Los especialistas en la técnica conocen los inhibidores de escualeno ciclaza. Por ejemplo, la publicación PCT WO9410150 y la Publicación de Patente Francesa 2697250 describen inhibidores de escualeno ciclaza.

55

Puede usarse cualquier inhibidor combinado de escualeno epoxidasa/escualeno ciclaza como el segundo componente en el aspecto combinatorio de la presente invención. El término inhibidor combinado de escualeno epoxidasa/escualeno ciclaza se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de escualeno a lanosterol mediante un intermedio escualeno-2,3-epóxido. En algunos ensayos, no es posible distinguir entre inhibidores de escualeno epoxidasa e inhibidores de escualeno ciclaza. Sin embargo, estos ensayos los reconocen los especialistas en la técnica. De esta manera, la inhibición mediante inhibidores combinados de escualeno epoxidasa/escualeno ciclaza la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con los ensayos convencionales mencionados anteriormente para inhibidores de escualeno ciclaza o de escualeno epoxidasa. Los especialistas en la técnica conocen diversos inhibidores de escualeno epoxidasa/escualeno ciclaza. Las Patentes de Estados Unidos Nº 5.084.461 y 5.278.171 describen ciertos derivados de azadecalina. La publicación EP 468.434 describe ciertos derivados de piperidil éter y tio-éter

60

65

tales como 2-(1-piperidil)pentil isopentil sulfóxido y 2-(1-piperidil)etil etil sulfuro. La publicación PCT WO 9401404 describe ciertas acilpiperidinas tales como 1-(1-oxopentil-5-feniltio)-4-(2-hidroxi-1-metil)-etil)piperidina. La Patente de Estados Unidos N° 5.102.915 describe ciertos derivados de ciclopropiloxi-escualeno.

5 Cualquier inhibidor de ACAT puede servir como el segundo compuesto en el aspecto de terapia combinada de la presente invención. El término inhibidor de ACAT se refiere a compuestos que inhiben la esterificación intracelular del colesterol de la dieta mediante la enzima acil CoA: colesterol aciltransferasa. Dicha inhibición puede determinarla fácilmente un especialista habitual en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales, tales como el procedimiento de Heider *et al.* descrito en Journal of Lipid Research., 24:1127 (1983). Los especialistas en la técnica conocen diversos de estos compuestos, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 5.510.379 describe ciertos carboxisulfonatos, mientras que los documentos WO 96/26948 y WO 96/10559 describen ambos derivados de urea que tienen actividad inhibidora de ACAT. Los ejemplos de inhibidores de ACAT incluyen compuestos tales como Avasimibe (Pfizer), CS-505 (Sankyo) y Eflucimibe (Eli Lilly y Pierre Fabre).

15 Un inhibidor de lipasa puede servir como el segundo compuesto en el aspecto de terapia combinada de la presente invención. Un inhibidor de lipasa es un compuesto que inhibe la escisión metabólica de los triglicéridos de la dieta en ácidos grasos libres y monoglicéridos. En condiciones fisiológicas normales, la lipólisis ocurre mediante en procedimiento en dos etapas que implica la acilación de un resto serina activado de la enzima lipasa. Esto conduce a la producción de un intermedio hemiacetal ácido graso-lipasa, que se escinde después para liberar un diglicérido. 20 Después de una desacilación adicional, el intermedio lipasa-ácido graso se escinde, dando como resultado una lipasa libre, un monoglicérido y un ácido graso. Los ácidos grasos libres y monoglicéridos resultantes se incorporan en las micelas de ácido biliar-fosfolípido, que posteriormente se absorben al nivel de las vellosidades del intestino delgado. Las micelas finalmente entran en la circulación periférica como quilomicrones. Dicha actividad de inhibición de lipasa la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Methods 25 Enzymol. 286: 190-231).

La lipasa pancreática media la escisión metabólica de ácidos grasos a partir de triglicéridos en las posiciones de carbono 1 y 3. El sitio principal del metabolismo de las grasas ingeridas es en el duodeno y yeyuno proximal mediante la lipasa pancreática, que normalmente se secreta en un gran exceso de las cantidades necesarias para la degradación de 30 las grasas en el intestino delgado superior. Debido a que la lipasa pancreática es la enzima principal requerida para la absorción de los triglicéridos de la dieta, los inhibidores tienen utilidad en el tratamiento de obesidad y otras afecciones relacionadas. Dicha actividad de inhibición de la lipasa pancreática la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Methods Enzymol. 286: 190-231).

35 La lipasa gástrica es una lipasa inmunológicamente distinta que es sensible a aproximadamente el 10 al 40% de la digestión de las grasas de la dieta. La lipasa gástrica se secreta en respuesta a una estimulación mecánica, ingestión de alimentos, la presencia de una comida grasa o mediante agentes simpáticos. La lipólisis gástrica de las grasas ingeridas es de importancia fisiológica en la provisión de los ácidos grasos necesarios para desencadenar la actividad de la lipasa pancreática en el intestino y también es importante para la absorción de grasas en diversas afecciones fisiológicas y 40 patológicas asociadas con la insuficiencia pancreática. Véase, por ejemplo, C. K. Abrams, *et al.*, Gastroenterology, 92,125 (1987). Dicha actividad de inhibición de lipasa gástrica la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Methods Enzymol. 286: 190-231).

Un especialista habitual en la técnica conoce diversos inhibidores de lipasa gástrica y/o pancreática. Los inhibi- 45 bidores de lipasa preferidos son aquellos inhibidores que se seleccionan entre el grupo constituido por lipstatina, tetrahidrolipstatina (orlistat), valilactona, esterastina, ebelactona A, y ebelactona B. El compuesto tetrahidrolipstatina se prefiere especialmente. El inhibidor de lipasa, N-3-trifluorometilfenil-N'-3-cloro-4'-trifluorometilfenilurea, y los diversos derivados de urea relacionados con la misma, se describen en la Patente de Estados Unidos N° 4.405.644. El inhibidor de lipasa, esteracina, se describe en las Patentes de Estados Unidos N° 4.189.438 y 4.242.453. El inhi- 50 bidor de lipasa, ciclo-O,O'-[(1,6-hexanodiil)-bis-(iminocarbonil)]dioxima, y las diversas bis(iminocarbonil)dioximas relacionadas con la misma pueden prepararse como se describe en Petersen *et al.*, Liebigs Annalen, 562, 205-229 (1949).

Diversos inhibidores de lipasa pancreática se describen en este documento a continuación. Los inhibidores de li- 55 pasa pancreática lipstatina, lactona del ácido (2S,3S,5S,7Z,10Z)-5-[(S)-2-formamido-4-metil-valeriloxi]-2-hexil-3-hidroxi-7,10-hexadecanoico, y tetrahidrolipstatina (orlistat), lactona del ácido (2S,3S,5S)-5-[(S)-2-formamido-4-metil-valeriloxi]-2-hexil-3-hidroxi-hexadecanoico-1,3, y los diversos derivados sustituidos de N-formilleucina y los estereoisómeros de la misma, se describen en la Patente de Estados Unidos N° 4.598.089. Por ejemplo, la tetrahidrolipstatina se prepara como se describe, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos N° 5.274.143; 5.420.305; 5.540.917; y 5.643.874. El inhibidor de lipasa pancreática, FL-386, 1-[4-(2-metilpropil)ciclohexil]-2-[(fenilsulfonil)oxi]-etanona, y los derivados de sulfonato variadamente sustituidos relacionados con la misma, se describen en la Patente de Estados Unidos N° 4.452.813. El inhibidor de lipasa pancreática, WAY-121898, 4-fenoxifenil-4-metilpiperidin-1-il-carboxi- 60 lato, y los diversos ésteres de carbamato y las sales farmacéuticamente aceptables relacionadas con los mismos, se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 5.512.565; 5.391.571 y 5.602.151. El inhibidor de lipasa pancreática, valilactona, y un procedimiento para la preparación del mismo por cultivo microbiano de la cepa de Actinomycetes MG147-CF2, se describen en Kitahara, *et al.*, J. Antibiotics, 40 (11), 1647-1650 (1987). Los inhibidores de lipasa pancreática, ebelactona A y ebelactona B, y un procedimiento para la preparación de los mismos por cultivo microbiano de la cepa de Actinomycetes MG7-G1, se describen en Umezawa, *et al.*, J. Antibiotics, 33, 1594-1596 (1980). El uso

de ebelactonas A y B en la supresión de la formación de monoglicéridos se describe en la publicación Japonesa Kokai 08-143457, publicada el 4 de junio de 1996.

Otros compuestos que se comercializan para hiperlipidemia, incluyendo hipercolesterolemia y que pretenden ayudar a prevenir o tratar la aterosclerosis incluyen secuestrantes de ácido biliar, tales como Welchol®, Colestid®, LoCholest® y Questran®; y derivados de ácido fibríco, tales como Atromid®, Lopid® y Tricor®.

La diabetes puede tratarse administrando a un paciente que tiene diabetes (especialmente de tipo II), resistencia a la insulina, tolerancia alterada a la glucosa, o similares, o cualquiera de las complicaciones diabéticas tales como neuropatía, nefropatía, retinopatía o cataratas, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I junto con otros agentes (por ejemplo, insulina) que pueden usarse para tratar la diabetes. Esto incluye las clases agentes anti-diabéticos (y agentes específicos) descritos en este documento.

Puede usarse cualquier inhibidor de glucógeno fosforilasa como el segundo agente junto con un compuesto de Fórmula I de la presente invención. El término inhibidor de glucógeno fosforilasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de glucógeno en glucosa-1-fosfato que se cataliza mediante la enzima glucógeno fosforilasa. Dicha actividad de inhibición de la glucógeno fosforilasa la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, J. Med. Chem. 41 (1998) 2934-2938). Los especialistas en la técnica conocen diversos inhibidores de glucógeno fosforilasa, incluyendo aquellos descritos en los documentos WO 96/39384 y WO 96/39385.

Puede usarse cualquier inhibidor de aldosa reductasa junto con un compuesto de Fórmula I de la presente invención. La expresión inhibidor de aldosa reductasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de glucosa a sorbitol, que se cataliza mediante la enzima aldosa reductasa. La inhibición de aldosa reductasa la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, J. Malona, Diabetes, 29:861-864 (1980). "Red Cell Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control"). Los especialistas en la técnica conocen diversos inhibidores de aldosa reductasa.

Puede usarse cualquier inhibidor de sorbitol deshidrogenasa junto con un compuesto de Fórmula I de la presente invención. El término inhibidor de sorbitol deshidrogenasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de sorbitol a fructosa que se cataliza mediante la enzima sorbitol deshidrogenasa. Dicha actividad inhibidora de sorbitol deshidrogenasa la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Analyt. Biochem (2000) 280: 329-331). Se conocen diversos inhibidores de sorbitol deshidrogenasa, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N° 5.728.704 y 5.866.578 describen compuestos y un procedimiento para tratar o prevenir complicaciones diabéticas inhibiendo la enzima sorbitol deshidrogenasa.

Puede usarse cualquier inhibidor de glucosidasa junto con un compuesto de Fórmula I de la presente invención. Un inhibidor de glucosidasa inhibe la hidrólisis enzimática de carbohidratos complejos mediante glucósido hidrolasas, por ejemplo amilasa o maltasa, en azúcares sencillos biodisponibles, por ejemplo, glucosa. La rápida acción metabólica de las glucosidasas, particularmente después de la ingesta de altos niveles de carbohidratos, da como resultado un estado de hiperglucemia alimentaria que, en sujetos adiposos o diabéticos, conduce a potenciar la secreción de insulina, aumentar la síntesis de grasas y reducir la degradación de las grasas. Después de dichas hiperglucemias, la hipoglucemia ocurre frecuentemente, debido al aumento de los niveles de insulina presente. Además, se sabe que el quimo que queda en el estómago promueve la producción de jugo gástrico, que inicia o favorece el desarrollo de gastritis o úlceras duodenales. Por consiguiente, se sabe que los inhibidores de glucosidasa tienen utilidad para acelerar el paso de carbohidratos a través del estómago e inhibir la absorción de glucosa desde el intestino. Además, la conversión de carbohidratos en lípidos del tejido graso y la posterior incorporación de grasa alimentaria en los depósitos de tejido graso se reduce o retrasa en consecuencia, con el concomitante beneficio de reducir o prevenir las anomalías perjudiciales resultantes de la misma. Dicha actividad de inhibición de glucosidasa la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Biochemistry (1969) 8: 4214).

Un inhibidor de glucosidasa generalmente preferido incluye un inhibidor de amilasa. Un inhibidor de amilasa es un inhibidor de glucosidasa que inhibe la degradación enzimática de almidón o glucógeno en maltosa. Dicha actividad de inhibición de amilasa la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Methods Enzymol. (1955) 1: 149). La inhibición de dicha degradación enzimática es beneficiosa para reducir las cantidades de azúcares biodisponibles, incluyendo glucosa y maltosa, y las concomitantes afecciones perjudiciales resultantes de la misma.

Un especialista habitual en la técnica conoce diversos inhibidores de glucosidasa y se proporcionan ejemplos a continuación. Los inhibidores de glucosidasa preferidos son aquellos inhibidores que se seleccionan entre el grupo constituido por acarbosa, adiposina, voglibosa, miglitol, emiglitato, camiglibosa, tendamistato, trestatina, pradimicina-Q y satbostatina. El inhibidor de glucosidasa, acarbosa, y los diversos derivados de amino azúcar relacionados con el mismo se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 4.062.950 y 4.174.439, respectivamente. El inhibidor de glucosidasa, adiposina, se describe en la Patente de Estados Unidos N° 4.254.256. El inhibidor de glucosidasa, voglibosa, 3,4-didesoxi-4-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino]-2-C-(hidroximetil)-D-epi-enositol, y los diversos pseudo-aminoazúcares N-sustituídos relacionados con el mismo, se describen en la Patente de Estados Unidos N° 4.701.559. El inhibidor de glucosidasa, miglitol, (2R,3R,4R,5S)-1-(2-hidroxietil)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidinatriol, y las diversas 3,4,5-trihidroxipiperidinas relacionadas con el mismo, se describen en la Patente de Estados Unidos N° 4.639.436.

- El inhibidor de glucosidasa, emiglitato, p-[2-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)piperidino]etoxi]-benzoato de etilo, los diversos derivados relacionados con el mismo y las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables del mismo, se describen en la Patente de Estados Unidos N° 5.192.772. El inhibidor de glucosidasa, MDL-25637, 2,6-didesoxi-7-O- β -D-glucopiranosil-2,6-imino-D-glicero-L-glucó-heptitol, los diversos homodisacáridos relacionados con el mismo y las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables del mismo, se describen en la Patente de Estados Unidos N° 4.634.765. El inhibidor de glucosidasa, camiglibosa, 6-desoxi-6-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)piperidino]- α -D-glucopiranosido sesquihidrato de metilo, los derivados de desoxinójirimicina relacionados con el mismo, las diversas sales farmacéuticamente aceptables del mismo y los procedimientos sintéticos para la preparación del mismo, se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 5.157.116 y 5.504.078.
- El inhibidor de glucosidasa, salbostatina y los diversos pseudosacáridos relacionados con el mismo, se describen en la Patente de Estados Unidos N° 5.091.524.

- Un especialista habitual en la técnica conoce diversos inhibidores de amilasa. El inhibidor de amilasa, tendamistat y los diversos péptidos cíclicos relacionados con el mismo, se describen en la Patente de Estados Unidos N° 4.451.455.
- El inhibidor de amilasa Al-3688 y los diversos polipéptidos cíclicos relacionados con el mismo se describen en la Patente de Estados Unidos N° 4.623.714. El inhibidor de amilasa, trestatina, constituido por una mezcla de trestatina A, trestatina B y trestatina C y los diversos aminoazúcares que contienen trehalosa relacionados con el mismo se describen en la Patente de Estados Unidos N° 4.273.765.

- Otros compuestos anti-diabéticos, que puede usarse como el segundo agente junto con un compuesto de Fórmula I de la presente invención, incluyen, por ejemplo, los siguientes: biguanidas (por ejemplo, metformina), secretagogos de insulina (por ejemplo, sulfonilureas y glinidas), glitazonas, agonistas de PPAR γ que no son glitazona, agonistas de PPAR β , inhibidores de DPP-IV, inhibidores de PDE5, inhibidores de GSK-3, antagonistas de glucagón, inhibidores de f-1,6-BPasa (Metabasis/Sankyo), GLP-1/análogos (AC 2993, conocido también como exendina-4), insulina y miméticos de insulina (Merck natural products). Otros ejemplos incluirían inhibidores de PKC- β y rompedores de AGE.

- Los compuestos de Fórmula I de la presente invención pueden usarse junto con otros agentes anti-obesidad. Puede usarse cualquier agente anti-obesidad como el segundo agente en dichas combinaciones y ejemplos que se proporcionan en este documento. Dicha actividad anti-obesidad la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales conocidos en la técnica.

- Los agentes anti-obesidad adecuados incluyen fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, fentermina, agonistas del receptor adrenérgico β_3 , inhibidores de secreción de apolipoproteína-B/proteína de transferencia de triglicérido microsomal (apo-B/MTP), agonistas de MCR-4, agonistas de colecistoquinina-A (CCK-A), inhibidores de la recaptación de monoamina (por ejemplo, sibutramina), agentes simpaticomiméticos, agentes serotoninérgicos, antagonistas del receptor cannabinoide (por ejemplo, rimonabant (SR-141,716A)), agonistas de dopamina (por ejemplo, bromocriptina), análogos del receptor de la hormona estimuladora de melanocitos, agonistas de 5 HT $2c$, antagonistas de la hormona concentradora de melanina, leptina (la proteína OB), análogos de leptina, agonistas del receptor de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa (por ejemplo, tetrahidrolipstatina, es decir orlistat), agonistas de bombesina, agentes anorécticos (por ejemplo, un agonista de bombesina), antagonistas del neuropéptido-Y, tiroxina, agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosteronas o análogos de las mismas, agonistas o antagonistas del receptor de glucocorticoides, antagonistas del receptor de orexina, antagonistas de la proteína de unión a urocortina, agonistas del receptor de péptido-1 de tipo glucagón, factores neurotróficos ciliares (por ejemplo, AxokineTM), proteínas relacionadas con agouti humano (AGRP), antagonistas del receptor de grelina, antagonistas o agonistas inversos del receptor de histamina 3, agonistas del receptor de neuromedina U, y similares.

- Puede usarse cualquier tiromimético como el segundo agente junto con un compuesto de Fórmula I de la presente invención. Dicha actividad tiromimética la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Atherosclerosis (1996) 126: 53-63). Los especialistas en la técnica conocen diversos agentes tiromimético, por ejemplo aquellos descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 4.766.121; 4.826.876; 4.910.305; 5.061.798; 5.284.971; 5.401.772; 5.654.468; y 5.569.674. Otros agentes antiobesidad incluyen sibutramina que puede prepararse como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 4.929.629, y bromocriptina que puede prepararse como se describe en las Patentes de Estados Unidos N° 3.752.814 y 3.752.888.

- Los compuestos de Fórmula I de la presente invención pueden usarse también junto con otros agentes antihipertensivos. Puede usarse cualquier agente anti-hipertensivo como el segundo agente en dichas combinaciones y se proporcionan ejemplos en este documento. Dicha actividad antihipertensiva la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, medidas de la tensión sanguínea).

- Los ejemplos de productos que contienen agentes antihipertensivos comercializados actualmente incluyen bloqueadores del canal de calcio, tales como Cardizem[®], Adalat[®], Calan[®], Cardene[®], Covera[®], Dilacor[®], Dynacirc[®], Procardia XL[®], Sular[®], Tiazac[®], Vascor[®], Verelan[®], Isoptin[®], Nimotop[®], Norvasc[®], y Plendil[®]; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), tales como Accupril[®], Altace[®], Captopril[®], Lotensin[®], Mavik[®], Monopril[®], Prinivil[®], Univasc[®], Vasotec[®] y Zestril[®].

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica, caracterizada por una baja masa ósea y el deterioro del tejido óseo, con el consiguiente aumento de la fragilidad ósea y la susceptibilidad a fractura. En Estados Unidos, esta

afección afecta a más de 25 millones de personas y provoca más de 1,3 millones de fracturas cada año, incluyendo 500.000 fracturas de médula espinal, 250.000 de cadera y 240.000 de muñeca anualmente. Las fracturas de cadera son la consecuencia más grave de la osteoporosis, muriendo un 5-20% de los pacientes en un año, y quedando incapacitados sobre el 50% de los supervivientes.

Los ancianos tienen mayor riesgo de padecer osteoporosis, y el problema se predice que aumentará significativamente con el envejecimiento de la población. Se prevé que la frecuencia de fractura mundial aumente tres veces en los próximos 60 años, y un estudio ha estimado que habrá 4,5 millones de fracturas de cadera en todo el mundo en 2050.

Las mujeres tienen un mayor riesgo de padecer osteoporosis que los hombres. Las mujeres experimentan una marcada aceleración de la pérdida ósea durante los cinco años siguientes a la menopausia. Otros factores que aumentan el riesgo incluyen fumar, abuso del alcohol, un estilo de vida sedentario y una baja ingesta de calcio.

Los especialistas en la técnica reconocerán que los agentes anti-resortivos (por ejemplo progestinas, polifosfonatos, bisfosfonato(s), agonistas/antagonistas de estrógeno, estrógeno, combinaciones estrógeno/progestina, Premarin®, estrona, estriol o 17 α - o 17 β -etnil estradiol) pueden usarse junto con los compuestos de Fórmula I de la presente invención.

Las progestinas ejemplares están disponibles de fuentes comerciales e incluyen: acetofenuro de algestona, altrenogest, acetato de amadinona, acetato de anagestona, acetato de clormadinona, cingestol, acetato de clogestona, acetato de clomegestona, acetato de delmadinona, desogestrel, dimetisterona, didrogesterona, etinerona, diacetato de etinodiol, etonogestrel, acetato de fluogestona, gestaclona, gestodeno, caproato de gestonorona, gestrinona, haloprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, levonorgestrel, linestrenol, medrogestona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de melengestrol, diacetato de metinodiol, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, norgestimato, norgestomet, norgestrel, fenpropionato de oxogestona, progesterona, acetato de quingestanol, quingestrona, y tigestol.

Las progestinas preferidas son medroxiprogestrona, noretindrona y noretinodrel.

Los polifosfonatos inhibidores de la resorción ósea ejemplares incluyen polifosfonatos del tipo descrito en la Patente de Estados Unidos 3.683.080, cuya descripción se incorpora en este documento como referencia. Los polifosfonatos preferidos son difosfonatos geminales (denominados también bis-fosfonatos). El tiludronato disódico es un polifosfonato especialmente preferido. El ácido ibandrónico es un polifosfonato especialmente preferido. Alendronato y resindronato son polifosfonatos especialmente preferidos. El ácido zoledrónico es un polifosfonato especialmente preferido. Otros polifosfonatos preferidos son ácido 6-amino-1-hidroxi-hexiliden-bisfosfónico y ácido 1-hidroxi-3 (metilpentilamino)-propiliden-bisfosfónico. Los polifosfonatos pueden administrarse en forma del ácido, o de una sal de metal alcalino soluble o una sal de metal alcalinotérreo. Los ésteres hidrolizables de los polifosfonatos se incluyen igualmente. Los ejemplos específicos incluyen ácido etano-1-hidroxi 1,1-difosfónico, ácido metano difosfónico, ácido pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido metano dicloro difosfónico, ácido metano hidroxi difosfónico, ácido etano-1-amino-1,1-difosfónico, ácido etano-2-amino-1,1-difosfónico, ácido propano-3-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido propano-*N,N*-dimetil-3-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido propano-3,3-dimetil-3-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido fenil amino metano difosfónico, ácido *N,N*-dimetilamino metano difosfónico, ácido *N*(2-hidroxietyl) amino metano difosfónico, ácido butano-4-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido pentano-5-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido hexano-6-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico y los ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En particular, los compuestos de esta invención pueden combinarse con un agonista/antagonista de estrógeno de mamífero. Puede usarse cualquier agonista/antagonista de estrógeno como el segundo compuesto de esta invención. El término agonista/antagonista de estrógeno se refiere a compuestos que se unen con el receptor de estrógeno, inhiben la renovación y/o previenen la pérdida ósea. En particular, los agonistas de estrógeno se definen en este documento como compuestos químicos capaces de unirse a los sitios del receptor de estrógeno en el tejido de mamífero, y mimetizar las acciones del estrógeno en uno o más tejidos. Los antagonistas de estrógeno se definen en este documento como compuestos químicos capaces de unirse a los sitios del receptor de estrógeno en el tejido de mamíferos, y bloquear las acciones del estrógeno en uno o más tejidos. Dichas actividades las determinan fácilmente los especialistas en la técnica de ensayos convencionales incluyendo ensayos de unión al receptor de estrógeno, procedimientos óseos convencionales histomorfométricos y densitométricos, y Eriksen E.F. *et al.*, Bone Histomorfometry, Raven Press, Nueva York, 1994, páginas 1-74; Grier S. J. *et al.*, The Use of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry In Animals, Inv. Radiol., 1996, 31(1):50-62; Wahner H. W. y Fogelman I., The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Clinical Practice., Martin Dunitz Ltd., London 1994, páginas 1-296). Diversos de estos compuestos se describen y referencian a continuación.

Otro agonista/antagonista de estrógeno preferido es ácido 3-(4-(1,2-difenil-but-1-enil)-fenil)-acrílico, que se describe en Willson *et al.*, Endocrinology, 1997, 138, 3901-3911.

Otro agonista/antagonista de estrógeno preferido es tamoxifeno: ((*Z*)-2-, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato de 2-(-4-(1,2-difenil-1-butenil)fenoxi)-*N,N*-dimetil etanamina, (1:1)) y compuestos relacionados que se describen en la Patente de Estados Unidos 4.536.516, cuya descripción se incorpora en este documento como referencia.

ES 2 321 509 T3

Otro compuesto relacionado es 4-hidroxi tamoxifeno, que se describe en la Patente de Estados Unidos 4.623.660, cuya descripción se incorpora en este documento como referencia.

Un agonista/antagonista de estrógeno preferido es raloxifeno: ((6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tien-3-il)(4-(2-(1-piperidinil)etoxi)fenil)-clorhidrato de metanona) que se describe en la Patente de Estados Unidos 4.418.068, cuya descripción se incorpora en este documento como referencia.

Otro agonista/antagonista de estrógeno preferido es toremifeno: ((Z)-, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato de 2-(4-(4-cloro-1,2-difenil-1-butenil)fenoxi)-N,N-dimetil etanamina (1:1) que se describe en la Patente de Estados Unidos 4.996.225, cuya descripción se incorpora en este documento como referencia.

Otro agonista/antagonista de estrógeno preferido es centroman: 1-(2-((4-(4-metoxi-2,2-dimetil-3-fenil-croman-4-il)-fenoxi)-etil)-pirrolidina, que se describe en la Patente de Estados Unidos 3.822.287, cuya descripción se incorpora en este documento como referencia. Se prefiere también levormeloxifeno.

Otro agonista/antagonista de estrógeno preferido es idoxifeno: (E)-1-(2-(4-(1-(4-yodo-fenil)-2-fenil-but-1-enil)-fenoxi)-etil)-pirrolidinona, que se describe en la Patente de Estados Unidos 4.839.155, cuya descripción se incorpora en este documento como referencia.

Otro agonista/antagonista de estrógeno preferido es 2-(4-metoxi-fenil)-3-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-benzo[b]tiofen-6-ol que se describe en Patente de Estados Unidos N° 5.488.058, cuya descripción se incorpora en este documento como referencia.

Otro agonista/antagonista de estrógeno preferido es 6-(4-hidroxi-fenil)-5-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil)-naftalen-2-ol, que se describe en la Patente de Estados Unidos 5.484.795, cuya descripción se incorpora en este documento como referencia.

Otro agonista/antagonista de estrógeno preferido es (4-(2-(2-aza-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-etoxi)-fenil)-(6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo[b]tiofen-3-il)-metanona que se describe, junto con procedimientos de preparación, en la Publicación PCT N° WO 95/10513 cedida a Pfizer Inc.

Otros agonistas/antagonistas de estrógeno preferidos incluyen los compuestos, TSE-424 (Wyeth-Ayerst Laboratories) y arazoxifeno.

Otros agonistas/antagonistas de estrógeno preferidos incluyen compuestos como los que se describen en la Patente de Estados Unidos 5.552.412 de cesión común, cuya descripción se incorpora en este documento como referencia. Los compuestos especialmente preferidos descritos en la misma son:

cis-6-(4-fluoro-fenil)-5-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-ol;

(-)-cis-6-fenil-5-(4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-ol (conocido también como lasofoxifeno);

cis-6-fenil-5-(4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-ol;

cis-1-(6'-pirrolodinoetoxi-3'-piridil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4''-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

cis-6-(4-hidroxifenil)-5-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-ol; y

1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2, 3,4-tetrahidroisoquinolina.

Otros agonistas/antagonistas de estrógeno se describen en la Patente de Estados Unidos 4.133.814 (cuya descripción se incorpora en este documento como referencia). La Patente de Estados Unidos 4.133.814 describe derivados de 2-fenil-3-aroil-benzotiofeno y 2-fenil-3-aroilbenzotiofeno-1-óxido.

Otros agentes anti-osteoporosis, que puede usarse como el segundo agente junto con un compuesto de Fórmula I de la presente invención, incluyen, por ejemplo, los siguientes: hormona paratiroidea (PTH) (un agente anabólico óseo); secretagogos de la hormona paratiroidea (PTH) (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 6.132.774), particularmente antagonistas del receptor de calcio; calcitonina; y vitamina D y análogos de vitamina D.

Los materiales de partida y reactivos para los compuestos de Fórmula I de la presente invención descritos anteriormente y agentes de combinación, también están fácilmente disponibles o pueden sintetizarlos fácilmente los especialistas en la técnica usando procedimientos de síntesis orgánica convencionales. Por ejemplo, muchos de los compuestos usados en este documento, se refieren a, o proceden de compuestos en los que hay un gran interés científico y necesidad comercial y, en consecuencia, muchos de dichos compuestos están disponibles en el mercado o se

muestran en la bibliografía o se preparan fácilmente a partir de otras sustancias habitualmente disponibles mediante procedimientos que se muestran en la bibliografía.

Algunos de los compuestos de Fórmula I de la presente invención o intermedios en su síntesis tienen átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, son enantiómeros o diastereómeros. Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físico-químicas por procedimientos conocidos *per se*, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse, por ejemplo, por procedimientos de HPLC quiral o convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. También, una mezcla enantiomérica de los compuestos de Fórmula I o un intermedio en su síntesis que contiene un resto ácido o básico puede separarse en sus enantiómeros puros constituyentes formando una sal diastereomérica con una base o ácido quiral ópticamente puro (por ejemplo, 1-fenil-etil amina o ácido tartárico) y separando los diastereómeros por cristalización fraccionada seguido de neutralización para romper la sal, proporcionando así los enantiómeros puros correspondientes. Todos estos isómeros, incluyendo diastereómeros, enantiómeros y mezclas de los mismos se consideran parte de la presente invención. También, algunos de los compuestos de la presente invención son atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de la presente invención.

Más específicamente, los compuestos de Fórmula I de la presente invención pueden obtenerse por cristalización fraccionada del intermedio básico con un ácido quiral ópticamente puro para formar una sal diastereomérica. Se usan técnicas de neutralización para retirar la sal y proporcionar los compuestos enantioméricamente puros. Como alternativa, los compuestos de Fórmula I de la presente invención pueden obtenerse en una forma enantioméricamente enriquecida resolviendo el racemato del compuesto final o un intermedio en su síntesis (preferiblemente el compuesto final) empleando cromatografía (preferiblemente cromatografía líquida a alta presión) sobre una resina asimétrica (preferiblemente Chiralcel™ AD o OD) (obtenida de Chiral Technologies, Exton, Pensilvania)) con una fase móvil constituida por un hidrocarburo (preferiblemente heptano o hexano) que contiene entre el 0 y el 50% de isopropanol (preferiblemente entre el 2 y el 20%) y entre el 0 y el 5% de una alquil amina (preferiblemente un 0,1% de dietilamina). La concentración de las fracciones que contienen producto da los materiales deseados.

Algunos de los compuestos de Fórmula I de la presente invención son ácidos y forman una sal con un catión farmacéuticamente aceptable. Algunos de los compuestos de Fórmula I de la presente invención son básicos y forman una sal con un anión farmacéuticamente aceptable. Todas estas sales están dentro del alcance de la presente invención y pueden prepararse por procedimientos convencionales tales como combinando las entidades ácidas y básicas, normalmente en una proporción estequiométrica, en un medio acuoso, no acuoso o parcialmente acuoso, según sea apropiado. Las sales se recuperan por filtración, por precipitación con un no disolvente seguido de filtración, por evaporación del disolvente, o, en el caso de soluciones acuosas, por liofilización, según sea apropiado. Los compuestos pueden obtenerse en forma cristalina por disolución en un disolvente o disolventes apropiados tales como etanol, hexanos o mezclas agua/etanol.

Los especialistas en la técnica reconocerán que algunos de los compuestos en este documento pueden existir en diversas formas tautoméricas. Todas estas formas tautoméricas se consideran parte de la presente invención. Por ejemplo, todas las formas enol-ceto de los compuestos de Fórmula I de la presente invención se incluyen en esta invención.

Además, cuando los compuestos de Fórmula I de la presente invención forman hidratos o solvatos también están dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de Fórmula I de la presente invención, y las sales de dichos compuestos están todos ellos adaptados al uso terapéutico como agentes que activan la actividad del receptor del activador del proliferador de peroxisoma (PPAR) en mamíferos, particularmente en seres humanos. De esta manera, se cree que los compuestos de la presente invención, activando el receptor de PPAR, estimulan la transcripción de los genes clave implicados en la oxidación de ácidos grasos y también de aquellos implicados en el ensamblaje de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (por ejemplo, la transcripción del gen de la apolipoproteína AI), reduciendo por consiguiente la grasa corporal total y aumentando el colesterol HDL. Gracias a su actividad, estos agentes reducen también los niveles de triglicéridos en plasma, colesterol VLDL, colesterol LDL y sus componentes asociados en mamíferos, particularmente seres humanos, así como aumentan el colesterol HDL y la apolipoproteína AI. Por lo tanto, estos compuestos son útiles para el tratamiento y corrección de las diversas dislipidemias que se observa que están asociadas con el desarrollo y frecuencia de la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular, incluyendo hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia.

Dada la correlación positiva entre triglicéridos, colesterol LDL, y sus apolipoproteínas asociadas en sangre con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, cerebro-vasculares y vasculares periféricas, los compuestos de Fórmula I de la presente invención, sus profármacos y las sales de dichos compuestos y profármacos, gracias a su acción farmacológica, son útiles para la prevención, detención y/o regresión de la aterosclerosis y sus patologías asociadas. Éstas incluyen trastornos cardiovasculares (por ejemplo, angina, isquemia cardíaca e infarto de miocardio) y complicaciones debidas a enfermedad cardiovascular.

De esta manera, dada la capacidad de los compuestos de Fórmula I de la presente invención, y las sales de dichos compuestos para reducir los triglicéridos en plasma y colesterol total en plasma, y aumentar el colesterol HDL en

plasma, son de uso en el tratamiento de diabetes, incluyendo tolerancia alterada a la glucosa, complicaciones diabéticas, resistencia a la insulina y síndrome metabólico, como se ha descrito anteriormente. Además, los compuestos de Fórmula I son útiles para el tratamiento de síndrome del ovario poliquístico. También, los compuestos de Fórmula I son útiles en el tratamiento de la obesidad dada la capacidad de los compuestos de Fórmula I de esta invención, sus profármacos y las sales de dichos compuestos y profármacos para aumentar la oxidación de ácido graso hepático.

La utilidad de los compuestos de Fórmula I de la presente invención, y las sales de dichos compuestos como agentes médicos en el tratamiento de las enfermedades/afecciones descritas anteriormente en mamíferos (por ejemplo, seres humanos, hombres o mujeres) se demuestra por la actividad de los compuestos de la presente invención en uno o más de los ensayos convencionales y ensayos *in vivo* descritos más adelante. Los ensayos *in vivo* (con las modificaciones apropiadas dentro de las habilidades de la técnica) pueden usarse para determinar la actividad de otros agentes controladores de lípidos o triglicéridos así como los compuestos de la presente invención. De esta manera, los protocolos descritos a continuación pueden usarse también para demostrar la utilidad de las combinaciones de los agentes (es decir, los compuestos de la presente invención) descritos en este documento. Además, dichos ensayos proporcionan un medio en el que las actividades de los compuestos de Fórmula I de la presente invención, sus profármacos y las sales de dichos compuestos y profármacos (o los otros agentes descritos en este documento) pueden compararse entre sí y con las actividades de otros compuestos conocidos. Los resultados de estas comparaciones son útiles para determinar los niveles de dosificación en mamíferos, incluyendo seres humanos, para el tratamiento de dichas enfermedades. Los especialistas en la técnica, por supuesto, pueden variar los siguientes protocolos.

Ensayo de PPAR FRET

La medición de la recuperación del coactivador mediante un receptor nuclear después de la asociación receptor-ligando es un procedimiento para evaluar la capacidad de un ligando para producir una respuesta funcional a través del receptor nuclear. El ensayo de PPAR FRET (Transferencia de Energía por Resonancia de Fluorescencia) mide la interacción dependiente de ligando entre el receptor nuclear y el coactivador. El dominio de unión a ligando (DUL) GST/PPAR (α , β y γ) se marca con un anticuerpo anti-GST marcado con europio, mientras que un péptido sintético SRC-1 (Coactivador del Receptor de Esterol-1) que contiene una molécula de biotina de cadena larga en el extremo amino marcada con alofocianina unida a estreptavidina (APC). La unión de un ligando al DUL de PPAR provoca un cambio conformacional que permite que SRC-1 se una. Después de la unión de SRC-1, la molécula de FRET donante (europio) se aproxima a las cercanías de la molécula aceptora (APC), dando como resultado la transferencia de energía de fluorescencia entre el donante (excitación a 337 nm y emisión a 620 nm) y el aceptor (excitación a 620 nm y emisión a 665 nm). El aumento en la proporción de emisión a 665 nm a emisión a 620 nm es una medida de la capacidad del ligando-DUL de PPAR para recuperar el péptido SRC-1 sintético y, por lo tanto, una medida de la capacidad de un ligando para producir una respuesta funcional a través del receptor de PPAR.

[1] Expresión de GST/DUL de PPAR. El DUL de PPAR α humano (aminoácidos 235-507) se condensa con el extremo carboxi de glutatión S-transferasa (GST) en pGEX-6P-1 (Pharmacia, Piscataway, N.J.). La proteína de fusión GST/DUL de PPAR α se expresa en células BL21[DE3]pLysS usando inducción con IPTG 50 μ M a temperatura ambiente durante 16 h (células inducidas a una A₆₀₀ de ~0,6). La proteína de fusión se purifica sobre perlas de glutatión sepharose 4B, se eluye en glutatión reducido 10 mM, y se dializa frente a 1 x PBS a 4°C. La proteína de fusión se cuantifica mediante un ensayo Bradford (M. M. Bradford, *Analst. Biochem.* 72:248-254; 1976), y se almacena a -20°C en 1 x PBS que contiene glicerol al 40% y DTT 5 mM.

[2] Ensayo FRET. La mezcla de reacción del ensayo FRET consiste en 1 x tampón FRET (Tris-Cl 50 mM, pH 8,0, KCl 50 mM, 0,1 mg/ml de BSA, EDTA 1 mM, y DTT 2 mM) que contiene GST/DUL de PPAR α 20 nM, 40 nM de péptido SRC-1 (aminoácidos 676-700, 5'-biotina de cadena larga-CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS-NH₂, adquirido en American Peptide Co., Sunnyvale, CA), 2 nM de anticuerpo anti-GST conjugado con europio (Wallac, Gaithersburg, MD), 40 nM de APC conjugada con estreptavidina (Wallac), y compuestos de control y ensayo. El volumen final se lleva a 100 μ l con agua y se transfiere a una placa negra de 96 pocillos (Microfluor B, Dynex (Chantilly, VA)). Las mezclas de reacción se incuban durante 1 h a 4°C y la fluorescencia se lee en un lector de placa Victor 2 (Wallac). Los datos se presentan como una proporción de la emisión a 665 nm frente a la emisión a 615 nm.

Evaluación de la actividad moduladora de lípidos en ratones

[1] Reducción de triglicéridos. La actividad de tratamiento hipolipidémico de los compuestos de la presente invención puede demostrarse mediante procedimientos basados en procedimientos convencionales. Por ejemplo, la actividad *in vivo* de estos compuestos para reducir los niveles de triglicéridos en plasma puede determinarse en ratones B6CBAF1/J híbridos.

Se obtienen ratones B6CBAF1/J macho (de 8-11 semanas de edad) de The Jackson Laboratory y se alojan 4-5/jaula y se mantienen en un ciclo de 12 h de luz/12 h de oscuridad. Los animales tienen acceso *ad lib.* a pienso para roedores Purina y agua. Los animales se dosifican diariamente (9 AM) por sonda oral con un vehículo (agua o metil celulosa al 0,5%, Tween 80 al 0,05%) o con un vehículo que contiene el compuesto de ensayo a la concentración deseada. Los niveles de triglicéridos en plasma se determinan 24 horas después de la administración de la última dosis (día 3) de sangre recogida retro-orbitalmente con tubos de hematocrito heparinizados. Las determinaciones de triglicérido se realizan usando un kit de Triglicérido E disponible en el mercado de Wako (Osaka, Japan).

[2] Elevación de colesterol HDL. La actividad de los compuestos de la presente invención para elevar el nivel en plasma de lipoproteína de alta densidad (HDL) en un mamífero puede demostrarse en ratones transgénicos que expresan los transgenes humanos apoA1 y CETP (HuA1CETPTg). Los ratones transgénicos para usar en este estudio se han descrito previamente en Walsh *et al.*, J. Lipid Res. 1993, 34: 617-623, Agellon *et al.*, J. Biol. Chem. 1991, 266: 10796-10801. Los ratones que expresan los transgenes humanos apoA1 y CETP se obtienen apareando ratones transgénicos que expresan el transgen humano apoA1 (HuA1Tg) con ratones CETP (HuCETPTg).

Los ratones HuA1CETPTg macho (de 8-11 semanas de edad) se agrupan de acuerdo con sus niveles de apo A1 humano y tienen libre acceso a pienso para roedores Purina y agua. Los animales se dosifican diariamente por sonda oral con un vehículo (agua o metilcelulosa al 0,5%, Tween 80 al 0,05%) o con un vehículo que contiene el compuesto de ensayo a la dosis deseada durante 5 días. HDL-colesterol y apoA1 humano se determinan inicialmente (día 0) y 90 minutos después de la dosis (día 5) usando procedimientos basados en procedimientos convencionales. Se separan las lipoproteínas que contienen apoB del ratón HDL por precipitación de sulfato de dextrano como se describe en otros documentos (Francone *et al.*, J. Lipid. Res. 1996, 37:1268-1277). El colesterol se mide enzimáticamente usando un kit de colesterol/Reactivo HP disponible en el mercado (Boehringer MannHeim, Indianápolis, IND) y se cuantifica espectrofotométricamente en un lector de microplacas. El apoA1 humano se mide mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas intercalado como se ha descrito anteriormente (Francone *et al.*, J. Lipid. Res. 1996, 37:1268-1277).

20 *Medición de la reducción de glucosa en el ratón ob/ob*

La actividad hipoglucémica de los compuestos de la presente invención puede determinarse por la cantidad de compuesto de ensayo que reduce los niveles de glucosa respecto a un vehículo sin compuesto de ensayo en ratones ob/ob macho. El ensayo permite también la determinación de un valor aproximado de la dosis eficaz mínima (DEM) para la reducción *in vivo* de la concentración de glucosa en plasma en dichos ratones para dichos compuestos de ensayo.

Ratones C57BL/6J-ob/ob macho de cinco a ocho semanas de edad (obtenidos de Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) se alojan cinco por jaula en condiciones de cuidado animal convencionales. Después un periodo de aclimatación de una semana, los animales se pesan y se recogen 25 microlitros de sangre del seno retro-orbital antes de ningún tratamiento. La muestra de sangre se diluye inmediatamente 1:5 con solución salina que contenía heparina sódica al 0,025%, y se mantuvo en hielo durante el análisis de los metabolitos. Los animales se asignan a grupos de tratamiento de manera que cada grupo tiene una media similar para la concentración de glucosa en plasma. Después de la asignación de grupos, los animales se dosifican por vía oral cada día durante cuatro días con el vehículo constituido por: (1) metil celulosa al 0,25% p/v en agua sin ajuste de pH; o (2) Tensioactivo de Copolímero de Bloque Pluronic® al 0,1% P105 (BASF Corporation, Parsippany, NJ) en solución salina al 0,1% sin ajuste de pH. En el día 5, los animales se pesan de nuevo y después se dosifican por vía oral con un compuesto de ensayo o el vehículo solo. Todos los compuestos se administran en un vehículo constituido por: (1) metil celulosa al 0,25% p/v en agua; (2) DMSO al 10%/Pluronic® al 0,1% en solución salina al 0,1% sin ajuste de pH; o 3) PEG 400 puro sin ajuste de pH. Los animales se sangran después desde el seno retro-orbital tres horas después para determinar los niveles de metabolito en sangre. Las muestras recién recogidas se centrifugan durante dos minutos a 10.000 x g a temperatura ambiente. El sobrenadante se analiza para glucosa, por ejemplo, mediante el Abbott VP™ (Abbott Laboratories, Diagnostics Division, Irving, TX) y el Autoanализador VP Super System® (Abbott Laboratories, Irving, TX), o por el Abbott Spectrum CCX™ (Abbott Laboratories, Irving, TX) usando el sistema de reactivos de ensayo A-Gent™ Glucosa-UV (Abbott Laboratories, Irving, TX) (una modificación del procedimiento de Richerich y Dauwalder, Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 101: 860 (1971)) (procedimiento con hexoquinasa) usando un patrón de 100 mg/dl. La glucosa en plasma se calcula entonces mediante la ecuación: glucosa en plasma (mg/dl) = valor de la muestra x 8,14 donde 8,14 es el factor de dilución, ajustado para hematocrito en plasma (suponiendo que el hematocrito es del 44%).

Los animales dosificados con vehículo mantuvieron sin cambios los niveles de glucosa hiperglucémico (por ejemplo, mayores de o iguales a 250 mg/dl), los animales tratados con compuestos que tienen actividad hipoglucémica a dosis adecuadas tienen una reducción significativa en los niveles de glucosa. La actividad hipoglucémica de los compuestos de ensayo se determina por análisis estadísticos (ensayo t desapareado) de la concentración media de glucosa en plasma entre el grupo del compuesto de ensayo y el grupo tratado con vehículo en el día 5. El ensayo anterior realizado con un intervalo de dosis de un compuesto de ensayo permite la determinación de un valor aproximado de la dosis eficaz mínima (DEM) para la reducción *in vivo* de la concentración de glucosa en plasma.

Medición de los niveles de insulina, triglicéridos y colesterol en el ratón ob/ob

Los compuestos de la presente invención se adaptan fácilmente al uso clínico como agentes inversores de la hipersulinemia, agentes reductores de triglicéridos y agentes hipocolesterolémicos. Dicha actividad puede determinarse por la cantidad de compuesto de ensayo que reduce los niveles de insulina, triglicéridos o colesterol respecto a un vehículo de control sin compuesto de ensayo en ratones ob/ob macho.

Como la concentración de colesterol en sangre está muy relacionada con el desarrollo de trastornos cardiovasculares, cerebro vasculares o periférico vasculares, los compuestos de la presente invención, gracias a su acción hipocolesterolémica, previenen, detienen y/o hacen retroceder a la aterosclerosis.

Como la concentración de insulina en sangre está relacionada con la promoción del crecimiento celular vascular y el aumento de la retención renal de sodio, (además de otras acciones, por ejemplo, promoción de la utilización de glucosa) y estas funciones son causas conocidas de hipertensión. Los compuestos de la presente invención, gracias a su acción hipoinsulinémica, previenen, detienen y/o hacen retroceder a la hipertensión.

Como la concentración de triglicéridos en sangre contribuye a los niveles globales de lípidos en sangre, los compuestos de la presente invención, gracias a su actividad reductora de triglicéridos y/o su actividad reductora de ácido graso previenen, detienen y/o hacen retroceder a la hiperlipidemia.

Los ácidos grasos libres contribuyen al nivel global de lípidos en sangre e, independientemente, se han relacionado negativamente con la sensibilidad a insulina en diversos estados fisiológicos y patológicos.

Ratones C57BL/6J-ob/ob macho de cinco a ocho semanas de edad (obtenidos de Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) se alojan cinco por jaula en condiciones de cuidado animal convencionales y se alimentan con dieta para roedores convencional *ad libitum*. Después de un periodo de aclimatación de una semana, los animales se pesan y se recogen 25 microlitros de sangre del seno retro-orbital antes de ningún tratamiento. La muestra de sangre se diluye inmediatamente 1:5 con solución salina que contenía heparina sódica al 0,025%, y se mantuvo en hielo durante los análisis de glucosa en plasma. Los animales se asignan a grupos de tratamiento de manera que cada grupo tiene una media similar para la concentración de glucosa en plasma. El compuesto a ensayar se administra por sonda oral como una solución de aproximadamente el 0,02% al 2,0% (peso/volumen (p/v)) en (1) DMSO al 10%/Tensioactivo de Copolímero de Bloque Pluronic® al 0,1% P105 (BASF Corporation, Parsippany, NJ) en solución salina al 0,1% sin ajuste de pH o (2) metilcelulosa al 0,25% p/v en agua sin ajuste de pH. Como alternativa, el compuesto a ensayar puede administrarse por sonda oral disuelto en o en suspensión en PEG 400 puro. Se mantiene una sola dosificación diaria (s.i.d.) o una dosificación dos veces al día (b.i.d.) durante 1 a, por ejemplo, 15 días. Los ratones de control recibieron el DMSO al 10%/Pluronic® al 0,1% P105 en solución salina al 0,1% sin ajuste de pH o la metilcelulosa al 0,25% p/v en agua sin ajuste de pH, o el PEG 400 puro sin ajuste de pH.

Tres horas después de administrar la última dosis, los animales se sacrifican y se recoge la sangre en tubos separadores de suero de 0,5 ml que contienen 3,6 mg de una mezcla 1:1 peso/peso de fluoruro sódico:oxalato potásico. Las muestras recién recogidas se centrifugan durante dos minutos a 10.000 x g a temperatura ambiente, y el sobrenadante del suero se transfiere y se diluye 1:1 volumen/volumen con una solución de aprotinina 1 TIU/ml en solución salina al 0,1% sin ajuste de pH.

Las muestras de suero diluidas se almacenan después a -80°C hasta su análisis. Las muestras de suero diluidas, descongeladas, se analizan para los niveles de insulina, triglicéridos, ácidos grasos libres y colesterol. La concentración de insulina en suero se determina usando kits Equate® RIA INSULIN (procedimiento con doble anticuerpo; como especifica el fabricante) disponible en Binax, South Portland, ME. El coeficiente de variación interensayo es < 10%. Los triglicéridos en suero se determinan usando el Autoanalizador Abbott VP™ y VP Super System® (Abbott Laboratories, Irving, TX), o el Abbott Spectrum CCX™ (Abbott Laboratories, Irving, TX) usando el sistema de reactivos de ensayo de triglicéridos A-Gent™ (Abbott Laboratories, Diagnostics Division, Irving, TX) (procedimiento de enzima acoplada a lipasa; una modificación del procedimiento de Sampson, *et al.*, Clinical Chemistry 21: 1983 (1975)). Los niveles de suero total en colesterol se determinan usando el Autoanalizador Abbott VP™ y VP Super System® (Abbott Laboratories, Irving, TX), y un sistema de reactivo de ensayo de colesterol A-Gent™ (procedimiento de enzima acoplada a colesterol esterasa; una modificación del procedimiento de Allain, *et al.* Clinical Chemistry 20: 470 (1974)) usando patrones de 100 y 300 mg/dl. La concentración de ácido graso libre en suero se determina utilizando un kit de WAKO (Osaka, Japón), adaptado para usarlo con el autoanalizador Abbott VP™ y VP Super System® (Abbott Laboratories, Irving, TX), o el Abbott Spectrum CCX™ (Abbott Laboratories, Irving, TX). Los niveles de insulina, triglicéridos, ácidos grasos libres y nivel total de colesterol en suero se calculan entonces mediante las ecuaciones: insulina en suero ($\mu\text{U/ml}$) = valor de la muestra x 2; triglicéridos en suero (mg/dl) = valor de la muestra x 2; colesterol total en suero (mg/dl) = valor de la muestra x 2; ácido graso libre en suero ($\mu\text{Eq/l}$) = valor de la muestra x 2; donde 2 es el factor de dilución.

Los animales dosificados con vehículo mantienen niveles elevados sustancialmente sin cambios de insulina en suero (por ejemplo, 275 $\mu\text{U/ml}$), de triglicéridos en suero (por ejemplo, 235 mg/dl), de ácido graso libre en suero (1500 mEq/ml) y de colesterol total en suero (por ejemplo, 190 mg/dl). La actividad de reducción de insulina, triglicéridos, ácido graso libre y colesterol total en suero de los compuestos de ensayo se determinan por análisis estadístico (ensayo t desapareado) de la concentración media de insulina, triglicéridos o colesterol total en suero entre el grupo del compuesto de ensayo y el grupo de control tratado con vehículo.

Medición del gasto energético en ratas

Como apreciarán los especialistas en la técnica, durante un gasto energético aumentado, los animales generalmente consumen más oxígeno. Además, los combustibles metabólicos tales como, por ejemplo, glucosa y ácidos grasos, se oxidan a CO_2 y H_2O con el concomitante desprendimiento de calor, denominado habitualmente en la técnica termogénesis. De esta manera, la medición del consumo de oxígeno en animales, incluyendo seres humanos y animales de compañía, es una medida indirecta de la termogénesis. La calorimetría indirecta la usan habitualmente los especialistas en la técnica pertinente en animales, por ejemplo, en seres humanos, para medir dichos gastos energéticos.

Los especialistas en la técnica entienden que el gasto energético aumentado y la concomitante combustión de combustibles metabólicos que da como resultado la producción de calor puede ser eficaz con respecto al tratamiento de, por ejemplo, la obesidad.

5 La capacidad de los compuestos de Fórmula I de la presente invención para generar una respuesta termogénica puede demostrarse de acuerdo con el siguiente protocolo: esta exploración *in vivo* se diseña para evaluar la eficacia de los compuestos que son agonistas de PPAR, usando como punto final para la eficacia la medición del consumo de oxígeno en todo el cuerpo. El protocolo implica: (a) dosificación de ratas Zucker adiposas durante aproximadamente 6 días, y (b) medir el consumo de oxígeno. Las ratas Zucker macho adiposas que tienen un peso corporal que varía de 10 aproximadamente 400 g a aproximadamente 500 g se alojan durante de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 días en jaulas individuales en condiciones de laboratorio convencionales antes de iniciar el estudio. Un compuesto de la presente invención y un vehículo se administran por sonda oral como una sola dosis diaria dada entre aproximadamente las 3 p.m. a aproximadamente las 6 p.m. durante aproximadamente 6 días. Un compuesto de la presente invención se disuelve en vehículo que contenía aproximadamente 0,25% de metil celulosa. El volumen de dosificación es de 15 aproximadamente 1 ml.

Aproximadamente 1 día después de administrar la última dosis del compuesto, el consumo de oxígeno se mide usando un calorímetro indirecto de circuito abierto (Oxymax, Columbus Instruments, Columbus, OH 43204). Los detectores de gas Oxymax se calibran con N₂ gas y una mezcla gaseosa (aproximadamente 0,5% de CO₂, aproximadamente 20,5% de O₂, aproximadamente 79% de N₂) antes de cada experimento. Las ratas en cuestión se retiran de las jaulas que las alojan y se registran sus pesos corporales. Las ratas se ponen en cámaras selladas (43 x 43 x 10 cm) del Oxymax, las cámaras se ponen en los monitores de actividad, y el caudal de aire a través de las cámaras se ajusta entonces a de aproximadamente 1,6 l/min a aproximadamente 1,7 l/min. El programa Oxymax calcula entonces el consumo de oxígeno (mUkg/h) de las ratas basado en el caudal de aire a través de las cámaras y la diferencia en el contenido de oxígeno en los puertos de entrada y salida. Los controles de actividad tienen 15 rayos de luz infrarroja separados aproximadamente 2,54 cm (una pulgada) en cada eje, y la actividad ambulatoria se registra cuando se rompen dos rayos consecutivos y los resultados se registran como recuentos.

El consumo de oxígeno y la actividad ambulatoria se miden aproximadamente cada 10 min durante de aproximadamente 5 h a aproximadamente 6,5 h. El consumo de oxígeno durante el periodo de descanso se calcula en las ratas individuales promediando los valores excluyendo los 5 primeros valores y los valores obtenidos durante los periodos de tiempo en los que la actividad ambulatoria excedía de 100 recuentos.

35 *Ensayo de Aterosclerosis In Vivo*

Los efectos anti-ateroscleróticos de los compuestos de la presente invención pueden determinarse mediante la cantidad de compuesto requerida para reducir la deposición de lípidos en la aorta de conejo. Los conejos New Zealand White macho se alimentan con una dieta que contiene 0,2% de colesterol y 10% de aceite de coco durante 4 días (comida proporcionada una vez al día). Los conejos se sangran por la vena marginal de la oreja y los valores de colesterol en plasma se determinan a partir de estas muestras. Los conejos se asignan entonces a grupos de tratamiento de manera que cada grupo tiene una media \pm DT similar para la concentración de colesterol, concentración de colesterol HDL y concentración de triglicéridos en plasma. Después de la asignación de grupos, los conejos se dosifican diariamente con el compuesto dado como una mezcla en la dieta o en un pequeño trozo de dulce de gelatina. Los conejos de control reciben solo la dosificación de vehículo, bien en la comida, bien en el dulce de gelatina. La dieta de colesterol/aceite de coco continúa junto con la administración del compuesto durante el estudio. Los valores de colesterol, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos en plasma pueden determinarse en cualquier punto durante el estudio obteniendo sangre de la vena marginal de la oreja. Después de 3-5 meses, los conejos se sacrifican y las aortas se retiran del arco torácico hacia la sección de las arterias ilíacas. Las aortas se limpian de adventicia, se abren longitudinalmente y después se tiñen con Sudan IV como se describe en Holman et. al. (Lab. Invest. 1958, 7, 42-47). El porcentaje del área superficial teñida se cuantifica por densitometría usando un sistema analizador de imágenes Optimas (Image Processing Solutions; North Reading MA). La reducción en la deposición de lípidos se indica mediante una reducción en el porcentaje de área superficial teñida en el grupo que recibe el compuesto en comparación con los conejos de control.

La administración de los compuestos de la presente invención puede ser por cualquier procedimiento que suministra un compuesto de esta invención sistémica y/o localmente. Estos procedimientos incluyen vías oral, parenteral, vías intraduodenales, etc. Generalmente, los compuestos de esta invención se administran por vía oral, aunque puede utilizarse la administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea o intramedular), por ejemplo, cuando la administración oral es inapropiada o cuando el paciente es incapaz de ingerir el fármaco.

60 En general se usa una cantidad de un compuesto de la presente invención que es suficiente para conseguir el efecto terapéutico deseado (por ejemplo, reducción de lípidos).

En general una dosificación eficaz para los compuestos de Fórmula I de la presente invención, sus profármacos y las sales de dichos compuestos y profármacos está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg/día, preferiblemente de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 5 mg/kg/día.

Se usa una dosificación de los agentes de combinación farmacéuticos para usar junto con los agonistas de PPAR que es eficaz para la indicación que se está tratando. Dichas dosificaciones pueden determinarse por ensayos conven-

cionales tales como aquellos a los que se ha hecho referencia anteriormente y se proporcionan en este documento. Los agentes de combinación pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden.

Por ejemplo, típicamente una dosificación eficaz para los inhibidores de HMG-CoA reductasa está en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg/día.

Los compuestos de la presente invención se administran generalmente en forma de una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de esta invención junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. De esta manera, los compuestos de la presente invención pueden administrarse individualmente o juntos en cualquier forma de dosificación oral, parenteral, rectal o transdérmica convencional.

Para administración oral una composición farmacéutica puede tomar la forma de soluciones, suspensiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, y similares. Los comprimidos que contienen diversos excipientes tales como citrato sódico, carbonato de calcio y fosfato de calcio se emplean junto con diversos disgregantes tales como almidón y preferiblemente almidón de patata o tapioca y ciertos silicatos complejos, junto con agentes aglutinante tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, los agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato sódico y talco a menudo son muy útiles con el fin de obtener comprimidos. Las composiciones sólidas de un tipo similar se emplean también como cargas en cápsulas de gelatina duras y blandas rellenas; los materiales preferidos en relación con esto también incluyen lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Una formulación preferida es una solución o suspensión en un aceite, por ejemplo aceite de oliva, Miglyol™ o Capmul™, en una cápsula de gelatina blanda. Pueden añadirse antioxidantes para prevenir la degradación a largo plazo según sea apropiado. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con diversos agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión, así como diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de este tipo de los mismos.

Con el fin de realizar una administración parenteral, pueden emplearse soluciones en aceite de sésamo o de caca-huete o en propilenglicol acuoso, así como soluciones acuosas estériles de las sales solubles en agua correspondientes. Dichas soluciones acuosas pueden tamponarse adecuadamente, si fuera necesario, y el diluyente líquido primero se hace isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas son especialmente adecuadas para fines de inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. En relación con esto, los medios acuosos estériles empleados pueden obtenerse fácilmente por técnicas convencionales bien conocidas para los especialistas en la técnica.

Con el fin de realizar una administración transdérmica (por ejemplo, tópica), se preparan soluciones acuosas o parcialmente acuosas, estériles, diluidas (normalmente a una concentración de aproximadamente el 0,1% al 5%), por lo demás similares a las soluciones parenterales anteriores.

Los procedimientos de preparación de diversas composiciones farmacéuticas con una cierta cantidad de ingrediente activo se conocen, o resultarán evidentes a la luz de esta descripción, para los especialistas en esta técnica. Para ejemplos de procedimientos de preparación de composiciones farmacéuticas, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 19ª Edición (1995).

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden contener un 0,1%-95% del compuesto o compuestos de la presente invención, preferiblemente un 1%-70%. En cualquier caso, la composición o formulación a administrar contendrá una cantidad de un compuesto o compuestos de acuerdo con la presente invención en una cantidad eficaz para tratar la enfermedad/afección del sujeto que se está tratando, por ejemplo, aterosclerosis.

Como la presente invención tiene un aspecto que se refiere al tratamiento de las enfermedades/afecciones descritas en este documento con una combinación de ingredientes activos, que pueden administrarse por separado, la invención se refiere también a combinar distintas composiciones farmacéuticas en forma de kit. El kit comprende dos composiciones farmacéuticas diferentes: un compuesto de Fórmula I de la presente invención, un profármaco del mismo o una sal de dicho compuesto o profármaco y un segundo compuesto como se ha descrito anteriormente. El kit comprende un medio para contener las diferentes composiciones tal como un recipiente, un frasco dividido o un envase de lámina metálica dividida. Típicamente el kit comprende indicaciones para la administración de los diferentes componentes. La forma de kit es particularmente ventajosa cuando los diferentes componentes se administran preferiblemente por separado en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral), a diferentes intervalos de dosificación, o cuando el médico que prescribe desea la valoración de los componentes individuales de la combinación.

Un ejemplo de dicho kit es lo que se denomina envase blíster. Los envases blíster se conocen bien en la industria de envasado y se usan ampliamente para envasar formas de dosificación unitaria farmacéuticas (comprimidos, cápsulas, y similares). Los envases blíster generalmente consisten en una hoja de un material relativamente duro cubierta con una lámina de un material plástico preferiblemente transparente. Durante el procedimiento de envasado, se forman huecos en la lámina de plástico. Los huecos tienen el tamaño y forma de los comprimidos o cápsulas a envasar. Después, los comprimidos o cápsulas se ponen en los huecos y la hoja de material relativamente duro se cierra herméticamente contra la lámina de plástico en la cara de la lámina opuesta a la dirección en la que se formaron los huecos. Como resultado, los comprimidos o cápsulas se sellan en los huecos entre la lámina de plástico y la hoja. Preferiblemente, la resistencia de la hoja es tal que los comprimidos o cápsulas pueden retirarse del envase blíster manualmente aplicando

presión sobre los huecos con lo que se forma una abertura en la hoja en el sitio del hueco. El comprimido o cápsula puede retirarse entonces a través de dicha abertura.

Puede ser deseable proporcionar un recordatorio en el kit, por ejemplo, en forma de números cerca de los comprimidos o cápsulas con lo que los números corresponden a los días del régimen en que deben ingerirse los comprimidos o cápsulas especificados de esta manera. Otro ejemplo de dicho recordatorio es un calendario impreso sobre la cartulina, por ejemplo, de la siguiente manera “Primea Semana, Lunes, Martes, ... etc Segunda Semana, Lunes, Martes,...” etc. Otras variaciones de recordatorios resultarán fácilmente evidentes. Una “dosis diaria” puede ser un solo comprimido o cápsula o varias píldoras o cápsulas que deben tomarse en un día dado. También, una dosis diaria de un compuesto de la presente invención puede consistir en un comprimido o cápsula mientras que una dosis diaria del segundo compuesto puede consistir en varios comprimidos o cápsulas y viceversa. El recordatorio debe reflejar esto.

En otra realización específica de la invención, se proporciona un dosificador diseñado para dosificar las dosis diarias una cada vez para su uso pretendido. Preferiblemente, el dosificador está equipado con un recordatorio, para facilitar adicionalmente la conformidad con el régimen. Un ejemplo de dicho recordatorio es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se han dosificado. Otro ejemplo de dicho recordatorio es una memoria de micro-chip que funciona a pilas acoplada a una pantalla de cristal líquido, o una señal recordatoria audible que, por ejemplo, lee en alto la fecha en que se tomó la última dosis diaria y/o recuerda cuando debe tomarse la próxima dosis.

Los compuestos de la presente invención en solitario o combinados entre sí o con otros compuestos generalmente se administrarán en una formulación conveniente. Los siguientes ejemplos de formulación sólo son ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

En las formulaciones que siguen, “ingrediente activo” se refiere a compuestos de la presente invención.

Formulación 1

30 *Cápsulas de Gelatina*

Se preparan cápsulas de gelatina duras usando lo siguiente:

35	Ingrediente	Cantidad (mg/cápsula)
	Ingrediente activo	0,25-100
	Almidón, NF	0-650
40	Almidón en polvo fluido	0-50
	Silicona fluida 350 centistokes	0-15

45 Se prepara una formulación de comprimido usando los siguientes ingredientes:

50 Formulación 2

Comprimidos

55	Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
	Ingrediente activo	0,25-100
	Celulosa, microcristalina	200-650
60	Dióxido de silicio, pirógeno	10-650
	Ácido esteárico	5-15

65 Los componentes se mezclan y comprimen para formar comprimidos.

ES 2 321 509 T3

Como alternativa, se preparan comprimidos cada uno de los cuales contiene 0,25-100 mg de ingredientes activos de la siguiente manera:

Formulación 3

Comprimidos

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Ingrediente activo	0,25-100
Almidón	45
Celulosa, microcristalina	35
Polivinilpirrolidona (como una solución 4 al 10% en agua)	
Carboximetil celulosa sódica	4,5
Estearato de magnesio	0,5
Talco	1

Los ingredientes activos, almidón, y celulosa se hacen pasar a través de un tamiz U.S. de malla del N° 45 y se mezclan minuciosamente. La solución de polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes que se hacen pasar después a través de un tamiz U.S. de malla del N° 14. Los gránulos producidos de esta manera se secan a 50° - 60°C y se hacen pasar a través de un tamiz U.S. de malla del N° 18. El carboximetil almidón sódico, estearato de magnesio, y talco, pasados previamente a través de un tamiz U.S. de malla del N° 60, se añaden después a los gránulos que, después de la mezcla, se comprimen en una máquina de formación de comprimidos obteniendo comprimidos.

Se preparan suspensiones cada una de las cuales contiene 0,25-100 mg de ingrediente activo por dosis de 5 ml de la siguiente manera:

Formulación 4

Suspensiones

Ingrediente	Cantidad (mg/5 ml)
Ingrediente activo	0,25-100 mg
Carboximetil celulosa sódica	50 mg
Jarabe	1,25 mg
Solución de ácido benzoico	0,10 ml
Aroma	c.n.
Color	c.n.
Agua Purificada hasta	5 ml

El ingrediente activo se hace pasar a través de un tamiz U.S. de malla del N° 45 y se mezcla con la carboximetil celulosa sódica y el jarabe para formar una pasta sin grumos. La solución de ácido benzoico, aroma, y color se diluye con algo del agua y se añade, con agitación. Después se añade suficiente agua para producir el volumen requerido.

ES 2 321 509 T3

Se prepara una solución en aerosol que contiene los siguientes ingredientes:

Formulación 5

Aerosol

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Ingrediente activo	0,25
Etanol	25,75
Propulsor 22 (Clorodifluorometano)	70,00

El ingrediente activo se mezcla con etanol y la mezcla se añade a una parte del propulsor 22, se enfría a 30°C, y se transfiere a un dispositivo de llenado. Después se suministra la cantidad requerida a un recipiente de acero inoxidable y se diluye con el resto del propulsor. Después se equipa el recipiente con unidades de válvula.

Se preparan supositorios de la siguiente manera:

Formulación 6

Supositorios

Ingrediente	Cantidad (mg/supositorio)
Ingrediente activo	250
Glicéridos de ácido graso saturado	2.000

El ingrediente activo se hace pasar a través de un tamiz U.S. de malla del N° 60 y se suspende en los glicéridos de ácido graso saturado previamente fundidos usando el calor mínimo necesario. La mezcla se vierte después en un molde de supositorio de 2 g de capacidad nominal y se permite que se enfríe.

Se prepara una formulación intravenosa de la siguiente manera:

Formulación 7

Solución Intravenosa

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente activo disuelto en etanol al 1%	20 mg
Emulsión Intralipid™	1.000 ml

La solución de los ingredientes anteriores se administra por vía intravenosa a un paciente a una velocidad de aproximadamente 1 ml por minuto.

ES 2 321 509 T3

Se preparan cápsulas de gelatina blandas usando lo siguiente:

Formulación 8

5 Cápsula de Gelatina Blanda con Formulación de Aceite

	Ingrediente	Cantidad (mg/ cápsula)
10	Ingrediente activo	10-500
	Aceite de oliva o aceite Miglyol™	500-1000

15 El ingrediente activo anterior puede ser también una combinación de agentes terapéuticos.

Procedimientos experimentales generales

20 Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Varian XL-300 (Varian Co., Palo Alto, California), Bruker AM-300 (Bruker Co., Billerica, Massachusetts) o Varian Unity 400 a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (d) relativas al disolvente residual como una referencia interna. Las formas del pico se denotan de la siguiente manera: s, singlete; d, doblete; dd, doblete de dobletes, t, triplete, c, cuádruplete; m, multiplete; s a = singlete ancho; 2s, dos singletes. Los espectros de masas por ionización química a presión atmosférica (IQPA) en modo ión positivo y negativo alterno se obtuvieron en un espectrómetro Fisons Platform II, Fisons Instruments Manchester U.K.). Los espectros de masas de ionización química se obtuvieron en un instrumento Hewlett-Packard 5989 (Hewlett-Packard Co., Palo Alto, California) (ionización con amoníaco, PBMS). Cuando se describe la intensidad de los iones que contienen cloro o bromo, se observó la proporción de intensidad esperada (aproximadamente 3:1 para iones que contenían $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ y 1:1 para iones que contenían $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) y sólo se da la intensidad del ión de menor masa. Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer 241 (Perkin-Elmer Instruments, Norwalk, CT) usando la línea D del sodio ($\lambda = 589 \text{ nm}$) a la temperatura indicada y se presentaron de la siguiente manera $[\alpha]_D^{temp}$, concentración ($c = \text{g}/100 \text{ ml}$), y disolvente.

35 La cromatografía en columna se realizó con gel de sílice Baker ($40 \mu\text{m}$) (J. T. Baker, Phillipsburg, N.J.) o gel de sílice 50 (EM Sciences, Gibbstown, N.J.) en columnas de vidrio o en columnas Flash 40 (Biotage, Dyrar Corp. Charlottesville, VA) a una baja presión de nitrógeno. La cromatografía radial se realizó usando un Chromatron (modelo 7924T, Harrison Research, Palo Alto, CA). A menos que se especifique otra cosa, los reactivos se usaron tal cual se obtuvieron de las fuentes comerciales. Los disolventes dimetilformamida, 2-propanol, tetrahidrofurano, tolueno y diclorometano usados como disolventes de reacción eran de calidad anhidra suministrados por Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI). Los microanálisis se realizaron en Schwarzkopf Microanalytical Laboratory, Woodside, NY. Las expresiones “concentrado” y “se evaporó” se refieren a la retirada del disolvente a 5-200 mm de mercurio de presión en un rotavapor con una temperatura del baño de menos de 45°C . Las reacciones realizadas a “ $0-20^\circ\text{C}$ ” o “ $0-25^\circ\text{C}$ ” se realizaron con una refrigeración inicial del recipiente en un baño de hielo aislado que después se permitió que se calentara a temperatura ambiente. Las abreviaturas “min” y “h” significan “minutos” y “horas”, respectivamente. La abreviatura “ta” significa “temperatura ambiente”. Se usan otras abreviaturas, que serán fáciles de entender para un especialista habitual en la técnica, tales como las siguientes: “ N_2 ” significa nitrógeno; “ CH_2Cl_2 ” significa diclorometano; “THF” significa tetrahidrofurano; “ NaHCO_3 ” significa bicarbonato sódico.

50 Preparación 1

3-(3-Metoxifenil)-1H-piperidina

Procedimiento A: 3-(3-Metoxifenil)piperidina

55 Se disolvió 3-bromo anisol (17,4 g, 93,03 mmol) en 650 ml de tetrahidrofurano y 210 ml de agua en un matraz de fondo redondo de 2 l equipado con un agitador magnético. Se añadieron dietil-(3-piridil)borano (15,73 g, 106,99 mmol), carbonato sódico (44,4 g, 418,64 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (9,8 g, 13,95 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 300 ml de agua y se extrajo con éter dietílico (2 x 300 ml). Los extractos se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos 1:1). Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida produciendo 17,75 g (99%) del compuesto deseado en forma de un aceite amarillo pálido.

65 EM (IQPA) 186,1 (M+H)⁺.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,85 (d, 1 H), 8,60 (d, 1 H), 7,92 (dd, 1 H), 7,39 (m, 2 H), 7,13 (dd, 1 H), 7,08 (t, 1 H), 6,94 (dd, 1 H), 3,85 (s, 3 H).

ES 2 321 509 T3

3-(3-Metoxifenil)-1H-piperidina

Se disolvió 3-(3-metoxifenil)piridina (17,75 g, 95,4 mmol) en 200 ml de metanol. Se añadieron 30 ml de HCl 12 N y 1,8 g de óxido de platino (II) y la suspensión se hidrogenó a 0,38 MPa (55 psi) durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la torta de filtrado se lavó con 200 ml de metanol. El filtrado se concentró a presión reducida. La suspensión resultante se recogió en 200 ml de agua y se hizo básica con hidróxido sódico acuoso 5 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Los extractos se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido resultante se recogió en 200 ml de éter dietílico. Se burbujeó cloruro de hidrógeno anhidro gaseoso en la solución etérea formando un precipitado blanco que se recogió por filtración. El sólido blanco se recrystalizó en etanol caliente/éter dietílico produciendo 10,22 g (47%) del compuesto deseado en forma de un sólido blanco.

CL-EM 192,4 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,86 (s a, 1 H), 9,61 (s a, 1 H), 7,21 (m, 1 H), 6,79 (t, 2 H), 6,73 (s, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,55 (d, 3 H), 3,21 (t, 1 H), 2,88 (m, 2 H), 2,08 (m, 3 H), 1,63 (m, 1 H).

Procedimiento B: 3-(3-Metoxifenil)piridina

Se disolvieron 3-bromopiridina (37,49 g, 237,2 mmol) y ácido 3-metoxibenceno bórico (36,06 g, 237,3 mmol) en 300 ml de dimetoxietano en un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con un agitador magnético. Se añadió carbonato sódico (50,3 g, 474,6 mmol) en forma de solución en 200 ml de agua.

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (6,85 g, 5,93 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 400 ml de agua. La mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 300 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se extrajeron con HCl 1 N (2 x 300 ml). Las extracciones ácidas se combinaron y se hicieron básicas con hidróxido sódico acuoso 5 N. Esta fase básica se extrajo con éter dietílico (2 x 500 ml) y los extractos se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida produciendo 43,89 g (99%) del compuesto deseado en forma de un aceite amarillo pálido.

EM (IQPA) 186,1 (M+H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,85 (d, 1 H), 8,60 (d, 1 H), 7,92 (dd, 1 H), 7,39 (m, 2 H), 7,13 (dd, 1 H), 7,08 (t, 1 H), 6,94 (dd, 1 H), 3,85 (s, 3 H).

3-(3-Metoxifenil)-1H-piperidina

Un recipiente de hidrogenación de 2 l se cargó con 4,4 g óxido de platino (II) y se purgó con nitrógeno. Se añadió 3-(3-metoxi-fenil)piridina (43,89 g, 235,47 mmol) en forma de solución en 500 ml de ácido acético. La suspensión se hidrogenó a 0,31 MPa (45 psi) durante 6 h. El catalizador se filtró a través de celite y la torta de filtrado se lavó con 200 ml de ácido acético. El filtrado se concentró a presión reducida. El aceite resultante se recogió en 500 ml de agua y se hizo básico con hidróxido sódico acuoso 5 N. Esta fase básica se extrajo con éter dietílico (2 x 500 ml) y los extractos se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido resultante se recogió en 200 ml de éter dietílico. Se burbujeó cloruro de hidrógeno anhidro gaseoso en la solución etérea formando un precipitado blanco que se recogió por filtración. El sólido blanco se recrystalizó en etanol caliente/éter dietílico produciendo 22,50 g (58%) del compuesto deseado en forma de un sólido blanco.

CL-EM 192,4 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,86 (s a, 1 H), 9,61 (s a, 1 H), 7,21 (m, 1 H), 6,79 (t, 2 H), 6,73 (s, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,55 (d, 3 H), 3,21 (t, 1 H), 2,88 (m, 2 H), 2,08 (m, 3 H), 1,63 (m, 1 H).

Preparación 2

Preparación de ésteres alquílicos del ácido 2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico

Procedimiento C: Preparación de éster bencílico del ácido 2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico

3-Hidroxifenil-1H-piperidina

Se disolvió lentamente 3-metoxifenil-1H-piperidina (Procedimientos A y B; 22,50 g, 98,8 mmol) en ácido bromhídrico (100 ml) y la mezcla resultante se calentó a 140°C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el ácido bromhídrico y el agua se retiraron por destilación y el aceite pardo resultante se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 100 ml) y se secó a alto vacío durante 18 h. El sólido castaño resultante se recogió para la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM (IQPA) 178,1 (M+H)⁺.

ES 2 321 509 T3

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s a, 1 H), 8,51 (s a, 1 H), 7,10 (t, 1 H), 6,65 (t, 2 H), 6,63 (s, 1 H), 3,26 (d, 2 H), 3,00-2,80 (m, 3 H), 2,48 (s a, 2 H), 1,77-1,59 (m, 2 H).

Éster *terc*-butílico del ácido 3-(3-hidroxi-fenil)-piperidin-1-carboxílico

Se disolvió 3-hidroxifenil-1H-piperidina (15,85 g, 61,39 mmol) en 140 ml de tetrahidrofurano/agua 2:1. Se añadieron bicarbonato sódico (5,16 g, 61,39 mmol) y dicarbonato de di-*t*-butilo (13,40 g, 61,39 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 4 h después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 300 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite amarillo resultante se recogió para la siguiente etapa sin purificación adicional.

CL-EM 276,3 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,16 (t, 1 H), 6,77 (d, 1 H), 6,71 (d, 1 H), 6,69 (dd, 1 H), 4,15 (t, 2 H), 2,72 (t, 2 H), 2,62 (t, 1 H), 1,98 (m, 1 H), 1,76 (m, 1 H), 1,58 (m, 1 H), 1,47 (s, 9 H).

Éster *terc*-butílico del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico

Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido 3-(3-hidroxi-fenil)-piperidin-1-carboxílico (17,03 g, 61,39 mmol) en 420 ml de acetona en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 l equipado con un agitador mecánico. Se añadió 1,1,1-tricloro-2-metil-2-propanol hidrato (21,80 g, 122,78 mmol) y la solución se enfrió a 0°C. Se añadieron gránulos de hidróxido sódico (19,65 g, 491,12 mmol) a la solución a 0°C durante 4 h en cuatro porciones. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente entre las adiciones y después se volvió a enfriar. Una vez completadas las adiciones, la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 h y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en agua (500 ml), se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 6 N, se agitó 10 min y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando éster *terc*-butílico del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico en forma de un aceite pardo que se recogió para la siguiente etapa sin purificación adicional.

CL-EM 362,4 (M + H)⁺.

Éster *terc*-butílico del ácido 3-[3-(1-benciloxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico

Se añadieron secuencialmente carbonato de cesio (24,00 g, 73,67 mmol) y bromuro de bencilo (8,03 ml, 67,53 mmol) a una solución de éster *terc*-butílico del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico (22,31 g, 61,39 mmol) y dimetilformamida (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 60°C, se agitó 1,5 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (600 ml). La solución acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 7:1) proporcionando éster *terc*-butílico del ácido 3-[3-(1-benciloxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico en forma de un aceite amarillo pálido.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (m, 3 H), 7,23 (m, 2 H), 7,09 (t, 1 H), 6,83 (d, 1 H), 6,70 (d, 1 H), 6,59 (dd, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 4,14 (d, 2 H), 2,65 (m, 2 H), 2,54 (m, 1 H), 1,93 (m, 1 H), 1,71 (m, 1 H), 1,60 (s, 6 H), 1,46 (s, 9 H).

Éster *bencilico* del ácido 2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico

Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido 3-[3-(1-benciloxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico en 125 ml de ácido trifluoroacético al 20%/cloruro de metileno y se agitó durante 20 minutos. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El aceite resultante se recogió en 400 ml de agua, se hizo básico con hidróxido sódico acuoso 5 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida produciendo 11,72 g (54% 3 etapas) de éster *bencilico* del ácido 2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico en forma de un aceite amarillo pálido.

CL-EM 354,4 (M+H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (m, 3 H), 7,23 (m, 2 H), 7,08 (t, 1 H), 6,81 (d, 1 H), 6,69 (d, 1 H), 6,58 (dd, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 3,11 (m, 2 H), 2,61 (m, 3 H), 1,93 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 1,61 (s, 6 H), 1,57 (m, 1 H).

ES 2 321 509 T3

Procedimiento D: *Preparación de sal L-tartrato del éster etílico del ácido 2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico*

3-(3-Hidroxifenil)piridina

Se disolvieron 3-bromofenol (49,42 g, 285,66 mmol) y dietil-(3-piridil)borano (40,00 g, 272,05 mmol) en 945 ml de una mezcla 4:2:1 de THF/H₂O/etanol en un matraz de fondo redondo de 2 l equipado con un agitador magnético. Se añadió carbonato sódico (57,7 g, 544,11 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (3,14 g, 2,72 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó 18 h más. La mezcla se diluyó con 400 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron hasta un volumen de 1 l. La solución orgánica se diluyó con 500 ml de agua y se hizo ácida con HCl 12 N. Las capas se separaron y la fase orgánica se extrajo con agua (2 x 300 ml). Las extracciones ácidas se combinaron y se hicieron básicas con hidróxido sódico acuoso 5 N. Esta fase básica se extrajo con éter dietílico (3 x 500 ml) y los extractos se combinaron, se lavaron con 500 ml salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida produciendo 40,91 g (88%) de 3-(3-hidroxifenil) piridina en forma de un aceite amarillo pálido que cristalizó después de un periodo de reposo.

CL-EM 172,1 (M+H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,74 (d, 1 H), 8,49 (dd, 1 H), 8,04 (dd, 1 H), 7,49 (dt, 1 H), 7,30 (t, 1 H), 7,09 (dd, 1 H), 7,04 (t, 1 H), 6,84 (dd, 1 H).

Éster etílico del ácido 2-metil-2-(3-piridin-3-il-fenoxi)-propiónico

A una solución de 3-(3-hidroxifenil)piridina (40,91 g, 0,239 mol) en 500 ml de dimetilformamida se le añadió carbonato potásico (148,62 g, 1,075 mol) y etil-2-bromoisobutirato (157,8 ml, 1,075 mol). La mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de N₂ con agitación durante 18 h y se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión parda resultante se diluyó con 1 l de agua y se extrajo con éter dietílico (3 x 500 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron hasta un volumen de 1 l. La solución orgánica se diluyó con 1 l agua y se hizo ácida con HCl 6 N. Las capas se separaron y la fase orgánica se extrajo con 500 ml de agua. Las extracciones ácidas se combinaron y se hicieron básicas con hidróxido sódico acuoso 5 N. Esta fase básica se extrajo con éter dietílico (4 x 500 ml) y los extractos se combinaron, se lavaron con 500 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida produciendo éster etílico del ácido 2-metil-2-(3-piridin-3-il-fenoxi)-propiónico bruto en forma de un aceite amarillo pálido que se recogió para la siguiente etapa sin purificación adicional.

CL-EM 286,4 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (s a, 1 H), 8,59 (d, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,35 (t, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 7,10 (t, 1 H), 6,86 (dd, 1 H), 4,24 (c, 2 H), 1,64 (s, 6 H), 1,25 (t, 3 H).

Sal L-tartrato del éster etílico del ácido 2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico

Un recipiente de hidrogenación de 2 l se cargó con 5,0 g óxido de platino (II) y se purgó con nitrógeno. Se añadió éster etílico del ácido 2-metil-2-(3-piridin-3-il-fenoxi)-propiónico bruto (aproximadamente 68,20 g, 238,96 mmol) en forma de solución en 800 ml de ácido acético. La suspensión se hidrogenó a 0,31 MPa (45 psi) durante 18 h. El catalizador se filtró a través de celite y la torta de filtrado se lavó con 200 ml de ácido acético. El filtrado se concentró a presión reducida. El aceite resultante se recogió en 500 ml de agua y se hizo básico con hidróxido sódico acuoso 5 N. Esta fase básica se extrajo con éter dietílico (3 x 500 ml) y los extractos se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido resultante se recogió en 500 ml de éter dietílico. Se añadió ácido L-(+)-tartárico en la solución etérea y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 48 h, formando un precipitado blanco que se recogió por filtración. El sólido blanco se recrystalizó en etanol caliente (1,5 l) produciendo 78,0 g (74%, 2 etapas) del compuesto deseado en forma de un sólido blanco.

CL-EM 292,4 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,21 (t, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 6,63 (dd, 1 H), 4,15 (c, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 3,25 (d, 2 H), 2,90 (m, 3 H), 1,84 (d, 2 H), 1,73 (d, 1 H), 1,64 (t, 1 H), 1,51 (s, 6 H), 1,15 (t, 3 H).

Procedimiento E: *Preparación de éster metílico del ácido (3S)-2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico*

3-Piridin-3-il-fenol

Una mezcla de dietil(3-piridil)borano (11,80 g, 80,0 mmol), 3-bromofenol (16,60 g, 96,0 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,92 g, 0,80 mmol), y Na₂CO₃ (17,0 g, 160,0 mmol) en tolueno/agua/etanol (160/80/40 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min y después se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Después de la retirada del disolvente, el residuo acuoso se repartió entre acetato de etilo/salmuera (400/250 ml). La fase orgánica separada se lavó con

salmuera, se filtró y se concentró. El residuo sólido se recogió en 130 ml de HCl 3 M, se agitó durante 15 min, se diluyó con salmuera (150 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). La fase acuosa separada se enfrió en un baño de hielo/agua, se ajustó a pH 10 con NaOH sólido y Na₂CO₃, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico y se concentró dando 12,60 g (92%) de 3-piridin-3-il-fenol en forma de un sólido amarillo claro: ¹H RMN (CDCl₃) δ 6,99 (m, 1 H), 7,08 (m, 1 H), 7,22 (m, 1 H), 7,36 (m, 1 H), 7,43 (m, 1 H), 8,00 (dd, 1 H), 8,60 (d, 1 H), 9,00 (s, 1 H); EM m/z (intensidad relativa) 171 (M⁺, 100), 142 (17), 115 (21).

Éster etílico del ácido 2-metil-2-(3-piridin-3-il-fenoxi)-propiónico

Una mezcla de 3-piridin-3-il-fenol (5,14 g, 30,0 mmol), 2-bromoisobutirato de etilo (26,3 g, 135,0 mmol), y K₂CO₃ (18,7 g, 135,0 mmol) en DMF anhidra (60 ml) se calentó a 95°C en atmósfera de nitrógeno durante 5 h. Después de la refrigeración, se añadió salmuera (200 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (250 ml). La fase orgánica separada se lavó con salmuera, se filtró y se concentró. El residuo oleoso se recogió en 80 ml de HCl 3 M, se agitó durante 15 min, se diluyó con salmuera (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). La fase acuosa separada se enfrió en un baño de hielo/agua, se ajustó a pH 10 con Na₂CO₃ sólido, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico y se concentró dando 6,70 g (78%) de éster etílico del ácido 2-metil-2-(3-piridin-3-il-fenoxi)-propiónico en forma de un aceite pardo claro: ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,22 (t, 3 H), 1,61 (s, 6 H), 4,22 (c, 2 H), 6,82 (dd, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,20 (dd, 1 H), 7,38 (m, 2 H), 7,81 (dd, 1 H), 8,59 (s a, 1 H), 8,80 (s a, 1 H); EM m/z (intensidad relativa) 285 (M⁺, 11), 212 (22), 171 (100).

Éster metílico del ácido 2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico

Se disolvió éster etílico del ácido 2-metil-2-(3-piridin-3-il-fenoxi)-propiónico (6,0 g, 21,03 mmol) en metanol (70 ml) seguido de la adición de HCl al 37% (5,3 ml) y Pt al 10%/C (0,60 g). La mezcla se agitó con hidrógeno a 0,34 MPa (50 psi) a 50°C en un frasco Parr durante 5 h, se filtró a través de una capa de Celite, y se aclaró con metanol. CG/EM mostró una hidrogenación completa y sólo un 50% de conversión del éster metílico. Se añadió H₂SO₄ concentrado (2,0 ml) al filtrado y se permitió que la solución resultante se calentara a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante una noche. Después de retirar el exceso de metanol, el residuo se trató con Na₂CO₃ saturado (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). El extracto orgánico se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró dando 4,80 g (82%) de éster metílico del ácido 2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico en forma de un aceite amarillo: ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,59 (s, 6 H), 1,78 (a, 1 H), 1,97 (d a, 1 H), 2,02 (a, 2 H), 2,61 (m, 3 H), 3,06-3,13 (m, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 6,61 (dd, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 6,83 (d, 1 H), 7,14 (t, 1 H); EM m/z (intensidad relativa) 277 (M⁺, 2), 218 (6), 176 (100).

Sal tartrato del éster metílico del ácido 2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico

Se disolvió éster metílico del ácido 2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico (4,80 g, 17,31 mmol) en THF (80 ml) seguido de la adición de ácido L-(+)-tartárico (2,86 g, 19,04 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Mientras la mezcla estaba aún caliente, el sólido se recogió por filtración al vacío, se aclaró con THF, y se secó adicionalmente dando 7,13 g (96%) de sal tartrato del éster metílico del ácido 2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico en forma de un sólido blanco: ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,50 (s, 6 H), 1,60-1,73 (m, 2 H), 1,83 (d, 2 H), 2,80-2,94 (m, 3 H), 3,24 (d, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 3,87 (s, 2 H), 6,60 (d, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 7,21 (t, 1 H); EM m/z (intensidad relativa) 277 (M⁺, 2), 218 (6), 176 (100).

Éster metílico del ácido (3S)-2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico

Se disolvió sal tartrato del éster metílico del ácido 2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico (19,00 g) en THF anhidro a reflujo/H₂O (475/22,3 ml). La solución se dejó enfriar lentamente y permaneció a ta durante 3 días. El sólido se recogió por filtración al vacío y se secó adicionalmente dando 8,91 g (47%) de un sólido blanco.

8,84 g del sólido anterior se disolvieron en THF anhidro a reflujo/H₂O (221/13,3 ml). La solución se dejó enfriar lentamente y permaneció a ta durante 3 días. El sólido se recogió por filtración al vacío y se secó adicionalmente dando 5,50 g (62%) de un sólido blanco, cristalino con un ee del 93,1% y un rendimiento global del 29%.

La sal tartrato resuelta (5,50 g) se repartió entre carbonato sódico acuoso saturado (60 ml) y acetato de etilo (80 ml). La fase acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y el extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato sódico. La retirada del disolvente dio 3,54 g (99%) de éster metílico del ácido (3S)-2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico en forma de un aceite incoloro: ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,54 (m, 1 H), 1,58 (s, 6 H), 1,70 (a, 1 H), 1,75 (a, 1 H), 1,95 (d a, 1 H), 2,59 (m, 3 H), 3,05-3,12 (m, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 6,60 (dd, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 6,83 (d, 1 H), 7,14 (t, 1 H); EM m/z (intensidad relativa) 277 (M⁺, 2), 218 (6), 176 (100).

Condiciones del análisis por HPLC: Daicel Chiralpak AD, 4,6 x 250 mm; hexanos/2-propanol/dietilamina (95/5/0,2); 1,5 ml/min; 270 nm.

Procedimiento F: *Preparación de éster metílico del ácido 2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico**Éster metílico del ácido 2-metil-2-(3-piridin-3-il-fenoxi)-propiónico*

Una mezcla de 3-piridin-3-il-fenol (0,86 g, 5,0 mmol), 2-bromoisobutirato de metilo (3,60 g, 20,0 mmol), y K_2CO_3 (2,76 g, 20,0 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se calentó a 93°C en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Después de la refrigeración, se añadió salmuera (40 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica separada se lavó con salmuera, se filtró y se concentró. El residuo oleoso se recogió en 10 ml de HCl 3 M, se agitó durante 10 min, se diluyó con salmuera (10 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La fase acuosa separada se enfrió en un baño de hielo/agua, se ajustó a pH 10 con Na_2CO_3 sólido, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico y se concentró dando 1,09 g (80%) de éster metílico del ácido 2-metil-2-(3-piridin-3-il-fenoxi)-propiónico en forma de un aceite amarillo: 1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,62 (s, 6 H), 3,79 (s, 3 H), 6,82 (dd, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 7,38 (m, 2 H), 7,81 (d, 1 H), 8,59 (d, 1 H), 8,80 (s, 1 H); EM m/z (intensidad relativa) 271 (M^+ , 20), 212 (30), 171 (100).

Éster metílico del ácido 2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico

Se disolvió éster metílico del ácido 2-metil-2-(3-piridin-3-il-fenoxi)-propiónico (4,07 g, 15,0 mmol) en metanol (40 ml) seguido de la adición de HCl al 37% (3,8 ml) y Pt al 10%/C (0,41 g). La mezcla se agitó con hidrógeno a 0,34 MPa (50 psi) a 50°C en un frasco Parr durante 2 h, se filtró a través de una capa de Celite, y se aclaró con metanol. Después de la retirada del disolvente, el residuo se trató con Na_2CO_3 acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). El extracto orgánico se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró dando 3,70 g (89%) de éster metílico del ácido 2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico en forma de un aceite amarillo: 1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,57 (m a, 1 H), 1,60 (s, 6 H), 1,78 (a, 1 H), 1,86 (a, 1 H), 1,97 (d a, 1 H), 2,61 (m, 3 H), 3,06-3,13 (m, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 6,61 (dd, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 6,83 (d, 1 H), 7,14 (t, 1 H); EM m/z (intensidad relativa) 277 (M^+ , 2), 218 (6), 176 (100).

Preparación 3

Resolución de ésteres alquílicos del ácido 2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico

Procedimiento E: *Resolución de éster metílico del ácido 2-metil-2-(3-piridin-3-il-fenoxi)-propiónico*

Se añadió ácido sulfúrico concentrado (25 ml) a una solución de sal L-tartrato del éster etílico del ácido 2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico (Preparación 2, Procedimiento D; 110,0 g, 249,17 mmol) en 500 ml de metanol. La solución se calentó a reflujo durante 18 h y se permitió que se enfriara a temperatura ambiente. El metanol se retiró a presión reducida y el aceite resultante se recogió en 1 l de agua, se hizo básico con NaOH acuoso 5 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Los extractos se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se recogió en 500 ml de etanol y se añadió ácido L-(+)-tartárico (37,4 g, 249,17 mmol) y la suspensión se calentó hasta que se disolvieron todos los sólidos. La solución caliente se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó 18 h. El precipitado blanco (sal (L)-tartrato del éster metílico del ácido 2-metil-2-(3-piridin-3-il-fenoxi)-propiónico) se recogió por filtración. El sólido blanco se recrystalizó en THF caliente produciendo 56,23 g del producto parcialmente resuelto (R/S 1:3) que se sometió a una segunda recrystalización en 5,8% de agua/THF (1:52 l) produciendo 27,95 g de sal (L)-tartrato del éster metílico del ácido (S)-2-metil-2-(3-piridin-3-il-fenoxi)-propiónico (26,2%, 92,2% ee; $[\alpha]_D^{25} = 12,3^\circ$ (c 0,61, CH_3OH); Análisis por HPLC: chiralpak AD 1,5 ml/min, isopropanol al 5%/hexanos w/dietilamina al 0,5%, tiempo de retención = 6,15 min (R) y 7,46 min (S)) en forma de un sólido blanco. Un procedimiento de cristalización análogo con ácido D-tartárico produjo la sal (D)-tartrato del éster metílico del ácido (R)-2-metil-2-(3-piridin-3-il-fenoxi)-propiónico.

CL-EM 278,4 ($M + H$) $^+$.

1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,22 (t, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 6,61 (dd, 1 H), 3,84 (s, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 3,25 (d, 2 H), 2,83 (m, 2 H), 1,84 (d, 2 H), 1,69 (m, 2 H), 1,51 (s, 6 H).

Procedimiento F: *Resolución de éster bencílico del ácido 2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico*

A una solución de ácido L-(+)-tartárico en 2,5% de agua a reflujo/2-butanona (105 ml) se le añadió éster bencílico del ácido 2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico (Preparación 2, Procedimiento C; 9,11 g, 25,8 mmol) en 2,5% de agua/2-butanona (20 ml). La solución resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación. A medida que se enfriaba la mezcla, precipitó un sólido blanco. La suspensión se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 64 h. El precipitado se recogió en un embudo Buchner y se aclaró con 2-butanona y se secó al vacío produciendo 5,66 g (44%) de sal L-(+)-tartrato del éster bencílico del ácido 2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico (87,5% ee). El sólido blanco se suspendió en 2,5% de agua/2-butanona (59,5 ml) y se calentó a reflujo. Se añadió agua lentamente hasta que la suspensión lechosa se hizo transparente. La solución resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación. A medida que se enfriaba la mezcla, precipitó un sólido blanco. La suspensión se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 64 h. El precipitado se recogió en un embudo Buchner y se aclaró con 2-butanona y se secó al vacío produciendo 4,86 g (37% global) de sal L-(+)-tartrato del éster bencílico del ácido (S)-2-metil-

ES 2 321 509 T3

2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico (98% ee; $[\alpha]_D^{25} = 11,2^\circ$ (c 0,86, CH₃OH) Análisis por HPLC: chiralpak AD 1,5 ml/min, isopropanol al 5%/hexanos w/dietilamina al 0,5%, tiempo de retención = 6,65 min (R) y 8,08 min (S)).

Un procedimiento de cristalización análogo con ácido D-tartárico produjo la sal (D)-tartrato del éster bencílico del ácido (R)-2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico. La base libre del éster bencílico del ácido 2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico (R)-enriquecido se recuperó de las aguas madre de la resolución de ácido L-(+)-tartárico que dio el enantiómero (S) resultado dividiendo entre NaOH acuoso 0,5 M y Et₂O. La concentración de la fase Et₂O dio un aceite naranja que mostró una proporción enantiomérica de R:S 83:17 por HPLC quiral.

Se suspendió ácido D-(-)-tartárico (3,80 g, 25,3 mmol) en 105 ml de 2-butanona que contenía 2,5% de agua, después la suspensión se calentó a reflujo dando una solución transparente. Se disolvió éster bencílico del ácido 2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico (R)-enriquecido (9,10 g, 25,7 mmol) en 15 ml de 2-butanona que contenía 2,5% de agua y después se añadió a la solución a reflujo de ácido D-(-)-tartárico. La solución de reacción se agitó a reflujo durante 15 minutos, después se enfrió lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. El precipitado blanco resultante se recogió por filtración y se aclaró con 2-butanona seguido de secado al vacío dando sal (D)-tartrato del éster bencílico del ácido (R)-2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxipropiónico (9,64 g, 89%, 93% e.e.) en forma de un sólido blanco.

CL-EM 354,4 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,31 (m, 3 H), 7,15 (m, 2 H), 6,88 (d, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 6,57 (dd, 1 H), 5,16 (s, 1 H), 3,85 (s, 1 H), 3,22 (d, 1 H), 2,87 (c, 1 H), 2,81 (m, 2 H), 1,80 (t, 2 H), 1,71 (m, 1 H), 1,58 (m, 1 H), 1,52 (s, 6 H).

Ejemplo 1

Éster bencílico del ácido 2-(3-{1-[(4-isopropil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

A una solución de éster bencílico del ácido 2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico (Preparación 2, Procedimiento C; 0,54 g, 1,52 mmol) en 5 ml de cloruro de metileno se le añadió ácido 4-isopropilfenil acético (0,33 g, 1,83 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,58 g, 3,04 mmol) y se dejó en agitación 18 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró a presión reducida y el aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 30%/hexanos produciendo 0,696 g (89%) de éster bencílico del ácido 2-(3-{1-[(4-isopropil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico en forma de un aceite transparente.

CL-EM 514,6 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ Mezcla rotomérica: 1,25 (d, 6 H), 1,52 (m, 2 H), 1,59 (s, 6 H), 1,75 (m, 1 H), 1,86 (m, 1 H), 2,13 (m, 1 H), 2,47 (m, 1 H), 2,82 (t, 1 H), 2,91 (m, 1 H), 3,71 (m, 3 H), 4,72 (d, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 6,42 (d, 0,5 H), 6,51 (s, 0,5 H), 6,58 (t, 1 H), 6,71 (s, 0,5 H), 6,83 (m, 0,5 H), 7,06 (m, 1 H), 7,18 (m, 3 H), 7,21 (m, 2 H), 7,29 (m, 3 H).

Ácido 2-(3-{1-[(4-isopropil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

Se añadió paladio al 10% sobre carbono (50 mg, 10% en peso) a una solución de éster bencílico del ácido 2-(3-{1-[(4-isopropil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico (494 mg, 0,96 mmol) en metanol (15 ml) y la mezcla resultante se hidrogenó a presión atmosférica durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y la torta de celite se lavó minuciosamente con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida proporcionando 319 mg (78%) de ácido 2-(3-{1-[(4-isopropil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico en forma de un aceite transparente.

CL-EM 424,5 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,18 (m, 6 H), 1,33 (s, 6 H), 1,70 (m, 3 H), 2,08 (t, 1 H), 2,37 (t, 1 H), 2,55 (m, 1 H), 2,84 (m, 1 H), 2,90 (c, 1 H), 3,65 (m, 2 H), 3,78 (d, 1 H), 3,95 (d, 1 H), 4,42 (dd, 1 H), 6,32 (d, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 6,63 (m, 2 H), 6,98 (dt, 1 H), 7,14 (m, 3 H).

Los Ejemplos 1-1 a 1-64 se prepararon a partir de materiales de partida análogos usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1.

Ejemplo 1-1

Ácido 2-(3-{1-[(3-metoxi-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ Mezcla rotomérica: 1,31 (m, 0,5 H), 1,42 (m, 0,5 H), 1,55 (s, 6 H), 1,62 (m, 0,5 H), 1,76 (d, 0,5 H), 1,92 (dd, 0,5 H), 2,18 (t, 0,5 H), 2,51 (t, 0,5 H), 2,60 (d, 0,5 H), 2,89 (t, 0,5 H), 2,95 (t, 0,5 H), 3,76 (m, 5 H), 4,62 (m, 1 H), 6,52 (s, 0,5 H), 6,62 (d, 0,5 H), 6,78 (m, 4 H), 7,21 (t, 1 H), 7,19 (m, 1 H).

IQPA-EM (M+1 = 412,3).

ES 2 321 509 T3

Ejemplo 1-2

Ácido 2-(3-{1-[(4-metoxi-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ Mezcla rotomérica: 1,24 (m, 1 H), 1,45 (m, 1 H), 1,55 (s, 6 H), 1,63 (m, 0,5 H), 1,71 (m, 0,5 H), 1,83 (d, 0,5 H), 1,95 (d, 0,5 H), 2,04 (t, 0,5 H), 2,56 (m, 1 H), 2,89 (m, 1 H), 3,63 (m, 2 H), 3,68 (s, 1 H), 3,76 (s, 2 H), 4,61 (dd, 1 H), 6,45 (s, 0,5 H), 6,63 (d, 0,5 H), 6,75 (t, 1 H), 6,86 (m, 3 H), 7,13 (m, 3 H).

IQPA-EM (M+1 = 412,3).

Ejemplo 1-3

Ácido 2-(3-{1-[(4-fluoro-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ Mezcla rotomérica: 1,21 (m, 1 H), 1,47 (m, 1 H), 1,55 (s, 6 H), 1,72 (m, 1 H), 1,93 (t, 1 H), 2,12 (t, 0,5 H), 1,52 (t, 0,5 H), 1,59 (m, 1 H), 2,96 (m, 1 H), 3,65 (d, 1 H), 3,71 (s, 1 H), 3,82 (d, 1 H), 4,61 (m, 1 H), 6,60 (s, 0,5 H), 6,63 (d, 0,5 H), 6,74 (t, 1 H), 6,77 (s, 0,5 H), 6,85 (d, 0,5 H), 6,98 (m, 2 H), 7,18 (m, 3 H).

IQPA-EM (M+1 = 400,2).

Ejemplo 1-4

Ácido 2-(3-{1-[(4-hidroxi-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,56 (s, 6 H), 1,69 (t, 1 H), 1,90 (m, 1 H), 2,51 (t, 1 H), 2,61 (m, 1 H), 2,93 (m, 1 H), 3,62 (c, 1 H), 3,67 (s, 1 H), 3,81 (dd, 1 H), 4,62 (dd, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 6,76 (m, 4 H), 7,02 (m, 2 H), 7,13 (m, 1 H).

IQPA-EM (M+1 = 398,2).

Ejemplo 1-5

Ácido 2-(3-{1-[(4-isopropil-benzoil)-piperidin-3-il]-fenoxi)-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,23 (d, 6 H, 5,4 Hz), 1,57 (s, 6 H), 1,70 (d, 2 H), 2,06 (d, 2 H), 2,89 (m a, 4 H), 3,51 (m a, 3 H), 3,85 (s a, 1 H), 4,74 (s a, 1 H), 6,83 (m a, 4 H), 7,25 (m a, 2 H), 7,32 (m a, 2 H).

IQPA-EM (M+1 = 410,3).

Ejemplo 1-6

Ácido 2-(3-{1-[(2,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,55 (t, 6 H), 1,70 (m, 1 H), 1,86 (m, 1 H), 2,61 (m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 3,43 (d, 1 H), 3,64 (dd, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 4,66 (m, 2 H), 6,46 (d, 1 H), 6,49 (dd, 1 H), 6,68 (m, 1 H), 6,78 (d, 1 H), 6,91 (d, 1 H), 7,17 (m, 3 H).

IQPA-EM (M+1 = 442,3).

Ejemplo 1-7

Ácido 2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,55 (s, 6 H), 1,72 (m, 1 H), 1,94 (t, 1 H), 2,25 (t, 1 H), 2,61 (m, 2 H), 2,98 (m, 2 H), 3,78 (m, 4 H), 4,64 (m, 2 H), 6,61 (m, 1 H), 6,76 (d, 1 H), 6,87 (d, 1 H), 7,15 (c, 1 H), 7,36 (d, 2 H), 7,57 (d, 2 H).

IQPA-EM (M+1 = 450,2).

ES 2 321 509 T3

Ejemplo 1-8

Ácido 2-(3-{1-[3-(3-metoxi-fenil)-propionil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,47 (m, 1 H), 1,59 (m, 6 H), 1,79 (m, 1 H), 2,00 (t, 1 H), 2,40 (t, 1 H), 2,60 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 3,77 (d, 3 H, 9,1 Hz), 4,64 (d, 2 H), 6,78 (m, 4 H), 6,90 (d, 1 H), 7,19 (m, 3 H).

IQPA-EM (M+1 = 426,3).

Ejemplo 1-9

Ácido 2-metil-2-{3-[1-(piridin-2-il-acetil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,67 (dd, 6 H), 1,78 (m, 2 H), 2,09 (d, 1 H), 2,80 (m, 1 H), 2,87 (t, 1 H), 3,79 (t, 1 H), 3,91 (d, 1 H), 4,16 (d, 1 H), 4,22 (d, 1 H), 6,77 (dd, 2 H), 6,96 (s, 1 H), 7,18 (m, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,72 (dd, 1 H), 8,54 (d, 1 H).

IQPA-EM (M+1 = 383,2).

Ejemplo 1-10

Ácido 2-metil-2-{3-[1-(piridin-3-il-acetil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,57 (d, 6 H), 1,69 (m, 2 H), 1,84 (d, 2 H), 2,50 (dt, 1 H), 3,00 (t, 1 H), 3,56 (d, 1 H), 3,80 (d, 1 H), 3,93 (d, 1 H), 4,63 (d, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 6,82 (m, 2 H), 7,21 (m, 1 H), 7,43 (dd, 1 H), 8,04 (d, 1 H), 8,51 (d, 1 H), 8,57 (d, 1 H).

IQPA-EM (M+1 = 383,2).

Ejemplo 1-11

Ácido 2-metil-2-{3-[1-(piridin-4-il-acetil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,55 (d, 6 H), 1,80 (m, 2 H), 2,03 (d, 1 H), 2,66 (t, 1 H), 2,78 (t, 1 H), 3,24 (t, 1 H), 4,03 (t, 1 H), 4,19 (c, 1 H), 4,52 (t, 1 H), 6,76 (m, 1 H), 6,83 (d, 1 H), 6,93 (dd, 1 H), 7,20 (c, 1 H), 7,99 (dd, 2 H), 8,79 (d, 2 H).

CL-EM (M+1 = 383,5).

Ejemplo 1-12

Ácido 2-[3-(1-ciclohexilacetil)-piperidin-3-il]-fenoxi]-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,00 (m, 3 H), 1,26 (m, 4 H), 1,54 (s, 6 H), 1,77 (m, 7 H), 1,99 (d, 1 H), 2,28 (m, 2 H), 2,61 (m, 2 H), 3,14 (c, 1 H), 3,96 (dd, 1 H), 4,58 (m, 1 H), 6,78 (d, 2 H), 6,82 (s, 1 H), 7,12 (c, 1 H).

CL-EM (M+1 = 388,5).

Ejemplo 1-13

Ácido (S)-2-(3-{1-[(4-isopropil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,18 (m, 6 H), 1,33 (s, 6 H), 1,70 (m, 3 H), 2,08 (t, 1 H), 2,37 (t, 1 H), 2,55 (m, 1 H), 2,84 (m, 1 H), 2,90 (c, 1 H), 3,65 (m, 2H), 3,78 (d, 1 H), 3,95 (d, 1 H), 4,42 (dd, 1 H), 6,32 (d, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 6,63 (m, 2 H), 6,98 (dt, 1 H), 7,14 (m, 3 H).

CL-EM (M+1 = 424,4).

[α]_D²⁵ = -79,6° (c 2,03, CH₃OH).

ES 2 321 509 T3

Ejemplo 1-14

Ácido (R)-2-(3-{1-[(4-isopropil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, DMSO_{d6}) δ 1,18 (m, 6 H), 1,33 (s, 6 H), 1,70 (m, 3 H), 2,08 (t, 1 H), 2,37 (t, 1 H), 2,55 (m, 1 H), 2,84 (m, 1 H), 2,90 (c, 1 H), 3,65 (m, 2 H), 3,78 (d, 1 H), 3,95 (d, 1 H), 4,42 (dd, 1 H), 6,32 (d, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 6,63 (m, 2 H), 6,98 (dt, 1 H), 7,14 (m, 3 H).

CL-EM (M+1 = 424,4).

[α]_D²⁵ = 82,2° (c 2,17, CH₃OH).

Ejemplo 1-15

Ácido 2-[3-(1-isobutiril-piperidin-3-il)-fenoxi]-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,10 (m, 6 H), 1,24 (s, 1 H), 1,60 (m, 6 H), 1,81 (m, 1 H), 2,02 (m, 1 H), 2,58 (m, 2 H), 2,81 (m, 1 H), 3,02 (m, 1 H), 3,95 (m, 1 H), 4,68 (m, 1 H), 6,79 (d, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,90 (d, 1 H), 7,19 (m, 1 H).

IQPA-EM (M+1 = 334,2).

Ejemplo 1-16

Ácido 2-metil-2-[3-(1-fenilacetil-piperidin-3-il)-fenoxi]-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,56 (m, 6 H), 1,84 (m, 1 H), 1,91 (m, 1 H), 2,16 (t, 1 H), 2,56 (m, 2 H), 2,91 (m, 2 H), 3,77 (m, 4 H), 4,68 (m, 2 H), 6,57 (s, 1 H), 6,77 (m, 2 H), 6,87 (d, 1 H), 7,13 (m, 1 H), 7,24 (m, 3 H), 7,31 (m, 2 H).

IQPA-EM (M+1 = 382,2).

Ejemplo 1-17

Ácido 2-metil-2-[3-[1-(3-fenil-propionil)-piperidin-3-il]-fenoxi]-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,41 (m, 1 H), 1,61 (s, 6 H), 1,75 (m, 1 H), 1,97 (m, 1 H), 2,38 (m, 1 H), 2,61 (m, 4 H), 2,93 (m, 3 H), 3,78 (d, 2 H, 13,7 Hz), 4,67 (m, 2 H), 6,78 (m, 3 H), 6,89 (d, 1 H), 7,22 (m, 6 H).

IQPA-EM (M+1 = 396,3).

Ejemplo 1-18

Ácido 2-metil-2-[3-(1-m-tolilacetil-piperidin-3-il)-fenoxi]-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,47 (m, 1 H), 1,59 (s, 6 H), 1,63 (m, 1 H), 1,78 (m, 1 H), 1,93 (dd, 1 H), 2,12 (t, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 2,56 (t, 1 H), 2,61 (d, 1 H), 2,91 (t, 1 H), 2,96 (t, 1 H), 3,67 (c, 1 H), 3,71 (d, 1 H), 3,83 (d, 1 H), 4,64 (m, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 6,71 (t, 1 H), 6,81 (m, 1 H), 6,89 (m, 1 H), 7,02-7,21 (m, 4 H).

IQPA-EM (M+1 = 396,3).

Ejemplo 1-19

Ácido 2-metil-2-[3-[1-(piridina-2-carbonil)-piperidin-3-il]-fenoxi]-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,54 (m, 6 H), 1,73 (m, 1 H), 1,97 (m, 1 H), 2,85 (m, 2 H), 3,12 (t, 1 H), 3,19 (t, 1 H), 3,67 (d, 1 H), 3,78 (d, 1 H), 4,46 (d, 1 H), 4,73 (d, 1 H), 6,74 (d, 1 H), 6,80 (d, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 7,14 (t, 1 H), 7,21 (t, 1 H), 7,42 (m a, 1 H), 7,62 (m a, 1 H), 7,86 (m, 1 H), 8,66 (s a, 1 H).

IQPA-EM (M+1 = 369,2).

ES 2 321 509 T3

Ejemplo 1-20

Ácido 2-metil-2-{3-[1-(piridina-3-carbonil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,53 (s, 6 H), 1,78 (m, 2 H), 2,04 (m, 1 H), 2,78 (m, 1 H), 2,90 (m, 1 H), 3,20 (c, 1 H), 3,62 (m, 2 H), 4,66 (d, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 6,78 (m, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 6,97 (m, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 7,22 (m, 1 H), 7,55 (s a, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,93 (s a, 1 H).

IQPA-EM (M+1 = 369,2).

Ejemplo 1-21

Ácido 2-[3-(1-benzoil-piperidin-3-il)-fenoxi]-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,29 (m, 1 H), 1,47 (s, 3 H), 1,53 (s, 3 H), 1,76 (m, 2 H), 1,92 (m, 1 H), 2,02 (d, 1 H), 2,70 (m, 1 H), 2,87 (c, 1 H), 3,11 (c, 1 H), 3,69 (m, 1 H), 4,67 (m, 1 H), 6,60 (d, 1 H), 6,68 (m, 1 H), 6,80 (dd, 1 H), 7,01 (dt, 1 H, 7,1 Hz), 7,42 (m, 5 H).

IQPA-EM (M+1 = 368,5).

Ejemplo 1-22

Ácido 2-(3-{1-[(3-fluoro-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,35 (m, 1 H), 1,59 (s, 6 H), 1,70 (t, 1 H), 1,93 (t, 1 H), 2,24 (t, 1 H), 2,58 (m, 2 H), 2,97 (m, 1 H), 3,73 (m, 3 H), 4,65 (m, 1 H), 6,63 (m, 1 H), 6,78 (m, 1 H), 6,89 (m, 4 H), 7,16 (s a, 1 H), 7,28 (m, 2 H).

IQPA-EM (M+1 = 400,2).

Ejemplo 1-23

Ácido 2-(3-{1-[(3-cloro-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,58 (s, 6 H), 1,65 (m, 1 H), 1,76 (m, 1 H), 2,00 (m, 1 H), 2,24 (m, 1 H), 2,61 (m, 2 H), 2,99 (m, 1 H), 3,72 (m, 2 H), 3,83 (m, 1 H), 4,65 (m, 1 H), 6,64 (m, 1 H), 6,78 (m, 2 H), 6,91 (d, 1 H), 7,16 (m, 5 H).

IQPA-EM (M+1 = 416,2).

Ejemplo 1-24

Ácido 2-(3-{1-[(4-cloro-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,37 (m, 1 H), 1,58 (s, 6 H), 1,70 (m, 1 H), 1,99 (m, 1 H), 2,25 (m, 1 H), 2,61 (m, 2 H), 2,97 (m, 1 H), 3,70 (m, 2 H), 3,82 (d, 1 H), 4,64 (m, 1 H), 6,60 (s a, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 6,77 (m, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 7,17 (m, 2 H), 7,27 (m, 1 H).

IQPA-EM (M+1 = 416,2).

Ejemplo 1-25

Ácido 2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometoxi-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (m, 1 H), 1,58 (s, 6 H), 1,74 (dt, 1 H), 1,95 (t, 1 H), 2,25 (t, 1 H), 2,57 (m, 2 H), 2,98 (t, 1 H), 3,01 (t, 1 H), 3,69 (d, 1 H), 3,76 (s, 1 H), 3,82 (m, 1 H), 4,66 (m, 1 H), 6,61 (m, 1 H), 6,76 (m, 2 H), 6,86 (d, 1 H), 7,14 (m, 2 H), 7,26 (m, 1 H).

ES 2 321 509 T3

Ejemplo 1-26

Ácido 2-metil-2-[3-[1-(3-piperidin-1-il-propionil)-piperidin-3-il]-fenoxi]-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (m, 1 H), 1,55 (s, 3 H), 1,62 (s, 3 H), 1,86 (m, 4 H), 2,17 (d, 1 H), 2,21 (m, 2 H), 2,68 (m, 4 H), 2,88 (t, 1 H), 3,08 (m, 1 H), 3,25 (s a, 2 H), 3,42 (m, 1 H), 3,59 (m, 1 H), 3,79 (m, 2 H), 4,42 (d, 1 H), 6,82 (m, 3 H), 7,21 (t, 1 H).

IQPA-EM (M+1 = 403,3).

Ejemplo 1-27

Ácido 2-metil-2-[3-[1-(3-metil-butiril)-piperidin-3-il]-fenoxi]-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (d, 6 H), 1,58 (s, 6 H), 1,69 (m, 1 H), 1,82 (m, 1 H), 2,08 (m, 2 H), 2,24 (m, 2 H), 2,54 (m, 4 H), 3,03 (m, 1 H), 3,90 (d, 1 H), 4,65 (d, 1 H), 6,80 (m, 2 H), 6,93 (d, 1 H), 7,20 (m, 1 H).

IQPA-EM (M+1 = 348,2).

Ejemplo 1-28

Ácido 2-(3-[1-[(4-etoxi-fenil)-acetil]-piperidin-3-il]-fenoxi)-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ Mezcla rotomérica: 1,42 (dt, 3 H), 1,58 (d, 6 H), 1,70 (m, 1 H), 1,92 (dd, 1 H), 1,97 (m, 1 H), 2,55 (t, 1 H), 2,63 (m, 1 H), 2,95 (c, 1 H), 3,65 (c, 1 H), 3,69 (s, 1 H), 3,84 (t, 1 H), 4,04 (c, 2 H), 4,11 (m, 1 H), 4,66 (dd, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 6,83 (m, 3 H), 7,16 (m, 3 H).

IQPA-EM (M+1 = 426,3).

Ejemplo 1-29

Ácido 2-(3-[1-[(2-metoxi-fenil)-acetil]-piperidin-3-il]-fenoxi)-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ Mezcla rotomérica: 1,55 (s, 6 H), 1,71 (m, 1 H), 1,91 (dd, 1 H), 2,14 (t, 0,5 H), 2,51 (t, 0,5 H), 2,59 (d, 1 H), 2,84 (t, 0,5 H), 2,95 (t, 0,5 H), 3,55-3,85 (m, 8 H), 4,63 (m, 1 H), 6,57 (m, 1 H), 6,73 (t, 1 H), 6,85 (m, 3 H), 7,19 (m, 3 H).

IQPA-EM (M+1 = 412,3).

Ejemplo 1-30

Ácido 2-metil-2-[3-(1-o-tolilacetil-piperidin-3-il)-fenoxi]-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ Mezcla rotomérica: 1,54 (d, 6 H), 1,68 (m, 1 H), 1,96 (m, 1 H), 2,23 (d, 3 H), 2,62 (m, 1 H), 2,91 (dt, 1 H), 3,69 (m, 3 H), 4,66 (m, 2 H), 6,54 (s, 0,5 H), 6,59 (d, 0,5 H), 6,74 (dd, 1 H), 6,81 (s, 0,5 H), 6,89 (d, 0,5 H), 7,14 (m, 5 H).

IQPA-EM (M+1 = 396,3).

Ejemplo 1-31

Ácido 2-metil-2-[3-(1-p-tolilacetil-piperidin-3-il)-fenoxi]-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,57 (s, 6 H), 1,93 (m, 1 H), 2,19 (m, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 2,60 (m a, 2 H), 3,72 (m, 4 H), 3,86 (m a, 1 H), 4,66 (m a, 1 H), 6,56 (m, 1 H), 6,64 (m, 1 H), 6,78 (m, 3 H), 6,95 (m, 1 H), 7,16 (m, 3 H).

IQPA-EM (M+1 = 396,3).

ES 2 321 509 T3

Ejemplo 1-32

Ácido 2-(3-{1-[(3,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ Mezcla rotomérica: 1,51 (s, 6 H), 1,71 (m, 1 H), 1,89 (m, 1 H), 2,13 (t, 1 H), 2,50 (m, 1 H), 2,89 (m, 2 H), 3,23 (m, 3 H), 3,61 (m, 2 H), 3,71 (d, 6 H), 3,82 (d, 1 H), 4,59 (d, 1 H), 6,31 (m, 2 H), 6,52 (m, 1 H), 6,68 (m, 2 H), 6,79 (d, 1 H), 6,98 (d, 0,5 H), 7,08 (dt, 2 H).

IQPA-EM (M+1 = 442,3).

Ejemplo 1-33

Ácido 2-metil-2-(3-{1-[(3-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,55 (s, 6 H), 1,65(d,1H), 1,79 (m, 1 H), 1,97 (m, 1 H), 2,27 (m a, 1 H), 2,62 (s a, 2 H), 3,02 (m a, 1 H), 3,81 (m a, 4 H), 4,65 (s a, 2 H), 6,63 (s, 1 H), 6,77 (m, 2 H), 6,91 (s a, 1 H), 7,17 (m, 2 H), 7,48 (m, 4 H).

IQPA-EM (M+1 = 450,3).

Ejemplo 1-34

Ácido 2-(3-{1-[(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,58 (s, 6 H), 1,69 (c, 1 H), 1,85 (d, 1 H), 2,03 (m, 1 H), 2,42 (m, 1 H), 2,67 (m, 1 H), 3,11 (m, 1 H), 3,83 (m, 4 H), 4,64 (m, 2 H), 6,76 (m, 3 H), 6,93 (m a, 1 H), 7,20 (c, 1 H), 7,71 (s, 2 H), 7,79 (s, 1 H).

IQPA-EM (M+1 = 518,3).

Ejemplo 1-35

Ácido 2-metil-2-(3-{1-[(3-trifluorometoxi-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,33 (m, 1 H), 1,51 (m, 1 H), 1,61 (s, 6 H), 1,75 (m, 1 H), 1,96 (t, 1 H), 2,26 (t, 1 H), 2,57 (m, 1 H), 2,97 (dt, 1 H), 3,73 (m, 4 H), 4,68 (m, 1 H), 6,61 (m, 1 H), 6,77 (m, 1 H), 6,87 (m, 1 H), 6,97 (d, 0,5 H), 7,16 (m, 4 H), 7,37 (m, 1 H).

CL-EM (M+1 = 466,4).

Ejemplo 1-36

Ácido 2-metil-2-(3-{1-[3-(3-trifluorometoxi-fenil)-propionil]-piperidin-3-il}fenoxi)-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,62 (s, 6 H), 1,78 (d, 1 H), 2,01 (d, 1 H), 2,62 (m, 4 H), 2,97 (m, 3 H), 3,79 (d, 1 H), 4,65 (m, 1 H), 6,79 (m, 2 H), 6,89 (d, 1 H), 7,06 (m, 2 H), 7,16 (m, 2 H), 7,29 (m, 2 H).

CL-EM (M+1 = 480,4).

Ejemplo 1-37

Ácido 2-metil-2-{3-[1-(piperidin-1-il-acetil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-propiónico

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ Mezcla rotomérica: 1,25 (m, 1 H), 1,42 (m, 1 H), 1,50 (s, 6 H), 1,72 (m, 3 H), 1,90 (d, 1 H), 2,63 (m, 1 H), 2,71 (m, 1 H), 2,93 (s a, 1 H), 3,09 (m, 1 H), 3,40 (m, 1 H), 3,63 (t, 1 H), 4,34 (m, 3 H), 6,63 (m, 1 H), 6,73 (s, 0,5 H), 6,81 (s, 0,5 H), 6,89 (dd, 1 H, 7,9 Hz), 7,21 (m, 1 H), 9,37 (s a, 1 H), 13,02 (s a, 1 H).

CL-EM (M+1 = 389,5).

ES 2 321 509 T3

Ejemplo 1-38

Ácido 2-metil-2-{3-[1-(morfolin-4-il-acetil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-propiónico

¹H RMN (400 MHz, DMSO_{d6}) δ Mezcla rotomérica: 1,50 (s, 6 H), 1,68 (m, 1 H), 1,77 (m, 1 H), 1,90 (m, 1 H), 2,71 (dt, 1 H), 3,11 (m, 3 H), 3,42 (m, 1 H), 3,62 (t, 1 H), 3,78 (m, 1 H), 3,92 (m, 1 H), 4,39 (dd, 2 H), 6,64 (m, 1 H), 6,73 (s, 0,5 H), 6,82 (s, 0,5 H), 6,86 (dd, 1 H), 7,21 (m, 1 H), 10,20 (s, 1 H).

CL-EM (M+1 = 391,5).

Ejemplo 1-39

Ácido 2-metil-2-{3-[1-(piperazin-1-il-acetil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-propiónico

¹H RMN (400 MHz, DMSO_{d6}) δ Mezcla rotomérica: 1,50 (s, 6 H), 1,71 (m, 2 H), 1,89 (m, 1 H), 2,69 (m, 2 H), 3,10 (t, 1 H), 4,68 (m, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 6,72 (s, 0,5 H), 6,81 (s, 0,5 H), 6,89 (dd, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 9,97 (s a, 1 H).

CL-EM (M+1 = 390,0).

Ejemplo 1-40

Ácido 2-(3-{1-[1H-benzoimidazol-2-il]-acetil}-piperidin-3-il)-fenoxi)-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, DMSO_{d6}) δ Mezcla rotomérica: 1,50 (d, 6 H), 1,74 (m, 2 H), 1,91 (m, 1 H), 2,71 (m, 1 H), 3,21 (m, 2 H), 3,97 (dd, 1 H), 4,45 (m, 3 H), 6,65 (d, 1 H), 6,72 (s, 0,5 H), 6,84 (s, 0,5 H), 6,89 (dd, 1 H), 7,21 (c, 1 H), 7,50 (m, 2 H), 7,78 (m, 2 H).

CL-EM (M+1 = 422,5).

Ejemplo 1-41

Ácido 2-{3-[1-(benzo[1,3]dioxol-5-il-acetil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,59 (s, 6 H), 1,75 (m, 1 H), 1,94 (m, 1 H), 2,27 (m, 1 H), 2,58 (m, 2 H), 2,98 (m, 2 H), 3,63 (d, 1 H), 3,68 (s, 1 H), 3,87 (d, 1 H), 4,66 (t, 1 H), 5,96 (d, 2 H), 6,60 (s, 1 H), 6,69 (m, 3 H), 6,77 (m, 1 H), 6,92 (d, 1 H), 7,19 (t, 1 H).

CL-EM (M+1 = 426,4).

Ejemplo 1-42

Ácido 2-(3-{1-[2-hidroxi-fenil]-acetil}-piperidin-3-il)-fenoxi)-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,55 (m, 1 H), 1,59 (s, 3 H), 1,64 (s, 3 H), 1,69 (m, 1 H), 1,80 (dd, 1 H), 2,00 (t, 1 H), 2,57 (t, 1 H), 2,61 (m, 1 H), 3,15 (c, 1 H), 3,76 (d, 2 H), 4,18 (m, 1 H), 4,65 (m, 1 H), 6,90 (m, 5 H), 6,98 (m, 2 H), 7,04 (d, 1 H), 7,19 (t, 1 H).

CL-EM (M+1 = 398,4).

Ejemplo 1-43

Ácido 2-(3-{1-[4-terc-butil-fenil]-acetil}-piperidin-3-il)-fenoxi)-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ Mezcla rotomérica: 1,32 (d, 9 H), 1,54 (d, 6 H), 1,69 (t, 1 H), 1,81 (t, 1 H), 1,92 (d, 0,5 H), 2,06 (t, 0,5 H); 2,61 (m, 1 H), 2,97 (t, 0,5 H), 3,07 (t, 0,5 H), 3,71 (abc, 1 H), 3,79 (s, 1 H), 3,89 (d, 0,5 H), 4,02 (d, 0,5 H), 4,60 (dd, 1 H), 6,48 (d, 0,5 H), 6,52 (s, 0,5 H), 6,69 (dd, 0,5 H), 6,75 (dd, 0,5 H), 6,71 (s, 0,5 H), 7,12 (t, 0,5 H), 7,19 (m, 2 H), 7,38 (m, 1,5 H).

CL-EM (M+1 = 438,5).

ES 2 321 509 T3

Ejemplo 1-44

Ácido 2-(3-{1-[4-(4-etil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,23 (t, 3 H), 1,62 (s, 6 H), 1,74 (m, 1 H), 1,92 (m, 1 H), 2,63 (c, 2 H), 3,87 (m, 2 H), 6,59 (m a, 1 H), 6,77 (d, 1 H), 7,15 (s, 4 H).

CL-EM (M+1 = 410,5).

Ejemplo 1-45

Ácido 2-{3-[1-(4-isobutil-benzoil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,89 (d, 6 H), 1,57 (s, 6 H), 1,71 (m, 1 H), 1,85 (m, 2 H), 2,07 (m, 1 H), 2,48 (d, 2 H), 2,78 (m a, 1 H), 2,89 (m a, 2 H), 6,77 (m, 2 H), 6,88 (m, 1 H), 7,17 (m, 3 H), 7,32 (d, 2 H).

CL-EM (M+1 = 424,4).

Ejemplo 1-46

Ácido 2-(3-{1-[4-(4-isobutil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,89 (d, 6 H), 1,58 (s, 6 H), 1,85 (m, 1 H), 1,91 (m, 1 H), 2,45 (d, 2 H), 2,61 (m, 1 H), 3,75 (m, 2 H), 3,88 (m, 1 H), 4,66 (m, 2 H), 6,60 (m, 1 H), 6,76 (d, 1 H), 7,14 (m, 6 H).

CL-EM (M+1 = 438,4).

Ejemplo 1-47

Ácido 2-metil-2-(3-{1-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-benzoil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,48 (s a, 1 H), 1,57 (m, 6 H), 1,75 (m, 2 H), 2,09 (m, 1 H), 2,80 (m, 1 H), 3,72 (m, 1 H), 4,75 (s a, 1 H), 6,61 (m, 1 H), 6,84 (m, 3 H), 7,39 (m, 2 H), 7,73 (m, 2 H).

CL-EM (M+1 = 534,4).

Ejemplo 1-48

Ácido (S)-2-(3-{1-[4-(4-terc-butil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ Mezcla rotomérica: 1,32 (d, 9 H), 1,54 (d, 6 H), 1,69 (t, 1 H), 1,81 (t, 1 H), 1,92 (d, 0,5 H), 2,06 (t, 0,5 H), 2,61 (m, 1 H), 2,97 (t, 0,5 H), 3,07 (t, 0,5 H), 3,71 (abc, 1 H), 3,79 (s, 1 H), 3,89 (d, 0,5 H), 4,02 (d, 0,5 H), 4,60 (dd, 1 H), 6,48 (d, 0,5 H), 6,52 (s, 0,5 H), 6,69 (dd, 0,5 H), 6,75 (dd, 0,5 H), 6,71 (s, 0,5 H), 7,12 (t, 0,5 H), 7,19 (m, 2 H), 7,38 (m, 1,5 H).

CL-EM (M+1 = 438,5).

[α]_D²⁵ = -66,9° (c 1,12, CH₃OH).

Ejemplo 1-49

Ácido (S)-2-metil-2-(3-{1-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (m, 1 H), 1,58 (s, 6 H), 1,74 (dt, 1 H), 1,95 (t, 1 H), 2,25 (t, 1 H), 2,57 (m, 2 H), 2,98 (t, 1 H), 3,01 (t, 1 H), 3,69 (d, 1 H), 3,76 (s, 1 H), 3,82 (m, 1 H), 4,66 (m, 1 H), 6,61 (m, 1 H), 6,76 (m, 2 H), 6,86 (d, 1 H), 7,14 (m, 2 H), 7,26 (m, 1 H).

IQPA-EM (M+1 = 466,2).

[α]_D²⁵ = -65,7° (c 0,60, CH₃OH)

ES 2 321 509 T3

Ejemplo 1-50

Ácido (R)-2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometoxi-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (m, 1 H), 1,58 (s, 6 H), 1,74 (dt, 1 H), 1,95 (t, 1 H), 2,25 (t, 1 H), 2,57 (m, 2 H), 2,98 (t, 1 H), 3,01 (t, 1 H), 3,69 (d, 1 H), 3,76 (s, 1 H), 3,82 (m, 1 H), 4,66 (m, 1 H), 6,61 (m, 1 H), 6,76 (m, 2 H), 6,86 (d, 1 H), 7,14 (m, 2 H), 7,26 (m, 1 H).

IQPA-EM (M+1 = 466,2).

[α]_D²⁵ = 64,2° (c 1,16, CH₃OH).

Ejemplo 1-51

Ácido (R)-2-(3-{1-[(4-terc-butil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ Mezcla rotomérica: 1,32 (d, 9 H), 1,54 (d, 6 H), 1,69 (t, 1 H), 1,81 (t, 1 H), 1,92 (d, 0,5 H), 2,06 (t, 0,5 H), 2,61 (m, 1 H), 2,97 (t, 0,5 H), 3,07 (t, 0,5 H), 3,71 (abc, 1 H), 3,79 (s, 1 H), 3,89 (d, 0,5 H), 4,02 (d, 0,5 H), 4,60 (dd, 1 H), 6,48 (d, 0,5 H), 6,52 (s, 0,5 H), 6,69 (dd, 0,5 H), 6,75 (dd, 0,5 H), 6,71 (s, 0,5 H), 7,12 (t, 0,5 H), 7,19 (m, 2 H), 7,38 (m, 1,5 H).

CL-EM (M+1 = 438,5).

[α]_D²⁵ = 72,6° (c 1,31, CH₃OH).

Ejemplo 1-52

Ácido (S)-2-(3-{1-[(4-ciclohexil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,44 (m, 4 H), 1,53 (s, 6 H), 1,67 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 1,89 (m, 6 H), 2,04 (t, 1 H), 2,55 (m a, 2 H), 2,61 (c, 1 H), 3,00 (m, 1 H), 3,76 (abc, 1 H), 3,95 (dd, 1 H), 4,59 (dd, 1 H), 6,49 (d, 0,5 H), 6,51 (d, 0,5 H), 6,69 (dd, 0,5 H), 6,74 (dd, 0,5 H), 6,80 (s, 0,5 H), 6,89 (d, 0,5 H), 7,09 (t, 0,5 H), 7,16 (m, 3 H), 7,21 (m, 1 H).

CL-EM (M+1 = 464,5).

Ejemplo 1-53

Ácido (S)-2-(3-{1-[(4-metanosulfonil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,28 (m, 1 H), 1,49 (m, 1 H), 1,54 (d, 6 H), 1,79 (m, 2 H), 1,98 (t, 1 H), 2,36 (t, 0,5 H), 2,51 (t, 0,5 H), 2,71 (c, 1 H), 3,12 (d, 3 H), 3,95 (m, 3 H), 4,59 (dd, 1 H), 6,61 (s, 0,5 H), 6,72 (m, 1,5 H), 6,81 (s, 0,5 H), 6,90 (d, 0,5 H), 7,16 (m, 1 H), 7,53 (t, 2 H); 7,93 (t, 2 H).

CL-EM (M+1 = 460,5).

Ejemplo 1-54

Ácido (S)-2-{3-[1-(bifenil-4-il)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,49 (s, 3 H), 1,55 (s, 3 H), 1,65-1,98 (m, 3 H), 2,14 (t, 1 H), 2,65 (m, 1 H), 3,06 (m, 1 H), 3,86 (abc, 2 H), 3,97 (d, 1 H), 4,08 (d, 1 H), 4,61 (dd, 1 H), 6,52 (s, 0,5 H), 6,61 (d, 0,5 H), 6,69 (dd, 0,5 H), 6,74 (dd, 0,5 H), 6,81 (s, 0,5 H), 6,91 (d, 0,5 H), 7,10 (t, 0,5 H), 7,18 (t, 0,5 H), 7,34 (m, 3 H), 7,43 (m, 2 H), 7,62 (m, 4 H).

CL-EM (M+1 = 458,5).

ES 2 321 509 T3

Ejemplo 1-55

Ácido (S)-2-metil-2-{3-[1-(naftalen-2-il-acetil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ Mezcla rotomérica: 1,54 (m, 6 H), 1,68 (m, 1 H), 1,80 (m, 1 H), 1,91 (m, 1 H), 2,02 (m, 1 H), 2,58 (t, 1 H), 2,66 (m, 1 H), 3,07 (m, 1 H), 3,99 (m, 3 H), 4,62 (dd, 1 H), 6,33 (d, 0,5 H), 6,44 (s, 0,5 H), 6,66 (d, 0,5 H), 6,74 (d, 0,5 H), 6,80 (s, 0,5 H), 6,90 (d, 0,5 H), 6,99 (t, 0,5 H), 7,18 (t, 0,5 H, 7,9 Hz), 7,46 (m, 3 H), 7,73 (d, 1 H), 7,84 (m, 3 H).

CL-EM (M+1 = 432,4).

Ejemplo 1-56

Ácido (S)-2-metil-2-{3-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il]-fenoxi}-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,53 (s, 6 H), 1,68 (m, 1 H), 1,83 (m, 2 H), 2,04 (m, 1 H), 2,48 (s, 1 H), 2,76 (t, 1 H), 6,73 (m, 1 H), 6,80 (m a, 1 H), 6,91 (m a, 1 H), 7,19 (t, 1 H), 7,78 (d, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,13 (d, 2 H).

CL-EM (M+1 = 533,1).

Ejemplo 1-57

Ácido (S)-2-metil-2-{3-[1-(naftalen-1-il-acetil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ Mezcla rotomérica: 1,47 (s, 3 H), 1,53 (s, 3 H), 1,84 (m, 2 H), 1,98 (d, 1 H), 2,23 (t, 1 H), 2,70 (m, 2 H), 3,04 (t, 1 H), 3,14 (t, 1 H), 3,90 (d, 1 H), 4,04 (d, 1 H), 4,23 (abc, 1 H), 4,33 (d, 1 H), 4,63 (t, 1 H), 6,44 (d, 0,5 H), 6,49 (s, 0,5 H), 6,65 (dd, 0,5 H), 6,75 (d, 0,5 H), 6,82 (s, 0,5 H), 6,91 (d, 0,5 H), 7,02 (t, 0,5 H), 7,18 (t, 0,5 H), 7,37 (t, 1 H), 7,49 (m, 3 H), 7,86 (m, 2 H), 8,02 (d, 1 H).

CL-EM (M+1 = 432,2).

Ejemplo 1-58

Ácido (S)-2-metil-2-{3-[1-[(4-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il]-fenoxi}-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,53 (s, 6 H), 1,76 (m, 2 H), 1,93 (t, 1 H), 2,27 (t, 0,5 H), 2,59 (t, 0,5 H), 2,66 (c, 1 H), 3,10 (c, 1 H), 3,87 (abc, 1 H), 3,94 (s, 1 H), 4,01 (dd, 1 H), 4,58 (dd, 1 H), 6,64 (m, 1 H), 6,73 (dt, 1 H), 6,80 (d, 0,5 H), 6,90 (d, 0,5 H, 7,9 Hz), 7,16 (dt, 1 H), 7,46 (t, 2 H), 7,64 (t, 2 H).

CL-EM (M+1 = 450,2).

Ejemplo 1-59

Ácido 2-(4-{1-[(4-isopropil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

EM (IQPA) 424,3 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ Mezcla rotomérica: 7,18 (m, 4 H), 7,11 (d, 1 H), 6,87 (d, 1 H), 6,79 (dd, 2 H), 4,73 (t, 1 H), 3,91 (d, 0,5 H), 2,82 (d, 0,5 H), 3,75 (d, 0,5 H), 3,73 (s, 1 H), 3,66 (d, 0,5 H), 2,89 (m, 2 H), 2,62 (t, 0,5 H), 2,52 (t, 1 H), 2,13 (t, 0,5 H), 1,93 (dd, 1 H), 1,73 (dd, 1 H), 1,56 (d, 6 H), 1,24 (m, 6 H).

Ejemplo 1-60

Ácido 2-metil-2-(4-{1-[(4-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico

EM (IQPA) 450,2 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ Mezcla rotomérica: 7,59 (d, 2 H), 7,38 (t, 2 H), 7,12 (d, 1 H), 6,86 (m, 3 H), 4,71 (d, 1 H), 3,82 (m, 3 H), 3,02 (t, 0,5 H), 2,97 (t, 0,5 H), 2,59 (m, 1,5 H), 2,24 (t, 0,5 H), 1,97 (dd, 1 H), 1,78 (dd, 1 H), 1,64 (m, 1 H), 1,57 (d, 6 H), 1,18 (m, 1 H).

ES 2 321 509 T3

Ejemplo 1-61

Ácido 2-{4-[1-(4-isopropil-benzoil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-2-metil-propiónico

EM (IQPA) 410,3 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ Mezcla rotomérica: 7,34 (m, 4 H), 7,19 (d, 1 H), 7,03 (d, 1 H), 6,87 (m, 1 H), 6,76 (d, 1 H), 4,63 (t, 1 H), 3,78 (dd, 1 H), 3,22 (c, 1 H), 2,92 (m, 1 H), 2,84 (t, 1 H), 2,74 (m, 1 H), 2,03 (d, 1 H), 1,91 (m, 0,5 H), 1,78 (m, 1,5 H), 1,53 (d, 6 H), 1,27 (d, 6 H).

Ejemplo 1-62

Ácido 2-metil-2-{4-[1-(piridin-2-il-acetil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-propiónico

EM (IQPA) 383,3 (M+H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ Mezcla rotomérica: 8,48 (d, 1 H), 7,80 (t, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,32 (c, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 6,83 (dd, 1 H), 4,58 (dd, 1 H), 4,03 (dd, 1 H), 3,98 (m, 1 H), 3,12 (t, 0,5 H), 3,09 (t, 0,5 H), 2,67 (c, 1 H), 2,59 (t, 0,5 H), 2,41 (t, 0,5 H), 1,96 (t, 1 H), 1,78 (m, 3 H), 1,52 (d, 6 H).

Ejemplo 1-63

Ácido 2-(4-{1-[3-(4-isopropil-fenil)-propionil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

EM (CL-EM) 438,5 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,15 (m, 5 H), 7,06 (d, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 4,73 (d, 1 H), 3,82 (t, 1 H), 2,93 (m, 4 H), 2,62 (m, 2 H), 2,51 (c, 1 H), 2,43 (t, 1 H), 1,98 (t, 1 H), 1,77 (t, 1 H), 1,63 (t, 1 H), 1,58 (s, 6 H), 1,40 (m, 1 H), 1,22 (t, 6 H).

Ejemplo 1-64 se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1 usando el haloalquilo-carboxilato de alquilo apropiado en la Preparación 2, Procedimiento D.

Ejemplo 1-64

Ácido (3-{1-[(4-isopropil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-acético

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (m a, 1 H), 7,16 (m, 4 H), 6,74 (m, 2 H), 6,51 (d, 1 H), 4,72 (m a, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 3,86 (m, 1 H), 3,80 (s, 1 H), 3,73 (m, 1 H), 3,00 (m, 1 H), 2,90 (m a, 1 H), 2,64 (m, 2 H), 2,17 (m a, 1 H), 1,94 (m, 1 H), 1,82 (d, 1 H), 1,65 (c, 1 H), 1,24 (d, 6 H).

CL-EM (M+1 = 396,4).

Ejemplo 2

Ácido 2-(3-{1-[(4-isopropil-fenoxi)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

A una solución de 4-isopropilfenol (1,007 g, 7,39 mmol) en 15 ml dimetilformamida se le añadió carbonato potásico (2,04 g, 14,79 mmol) y bromoacetato de etilo (1,23 ml, 11,09 mmol). La reacción se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 500 ml de agua y se extrajo con éter dietílico (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 10%/hexanos produciendo 1,61 g (98%) de etil-(4-isopropil-fenoxi)acetato en forma de un aceite transparente.

EM (IQPA) 223,3 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,14 (d, 2 H), 6,84 (d, 2 H), 4,59 (s, 2 H), 4,27 (c, 2 H), 2,86 (m, 1 H), 1,30 (t, 3 H), 1,21 (d, 6 H).

Una mezcla de etil-(4-isopropilfenoxi)acetato (1,61 g, 7,24 mmol) y NaOH (ac.) 2 N (10,9 ml) en 20 ml de metanol se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en agua (100 ml), se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos

ES 2 321 509 T3

orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida produciendo 1,32 g (94%) de ácido 4-isopropilfenoxiacético en forma de un sólido blanco.

EM (IQPA) 195,3 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,17 (d, 2 H), 6,86 (d, 2 H), 4,66 (s, 2 H), 2,87 (m, 1 H), 1,22 (d, 6 H).

A una solución de éster bencílico del ácido 2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico (Preparación 2, Procedimiento C; 30 mg, 0,085 mmol) en 1 ml de cloruro de metileno se le añadió ácido 4-isopropilfenoxiacético (33 mg, 0,17 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (33 mg, 0,17 mmol) y se dejó en agitación 18 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró a presión reducida y el aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 30%/hexanos produciendo 35 mg (78%) de éster bencílico del ácido 2-(3-{1-[(4-isopropil-fenoxi)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico en forma de un aceite transparente.

CL-EM 530,6 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (m, 5 H), 7,14 (m, 3 H), 6,89 (m, 2 H), 6,83 (m, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 6,61 (d, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 4,64 (m, 3 H), 4,07 (d, 1 H), 3,04 (t, 1 H), 2,97 (m, 1 H), 2,89 (m, 1 H), 2,47 (m, 2 H), 1,95 (m, 1 H), 1,82 (m, 1 H), 1,61, (s, 6 H), 1,21 (d, 6 H).

Se añadió paladio al 10% sobre carbono (4 mg, 10% en peso) a una solución de éster bencílico del ácido 2-(3-{1-[(4-isopropil-fenoxi)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico (35 mg, 0,066 mmol) en metanol (2 ml) y la mezcla resultante se hidrogenó a presión atmosférica durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y la torta de celite se lavó minuciosamente con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida proporcionando 29 mg (99%) de ácido 2-(3-{1-[(4-isopropil-fenoxi)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico en forma de un aceite transparente.

CL-EM 440,5 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,19 (t, 1 H), 7,14 (t, 2 H), 6,87 (m, 3 H), 6,81 (m, 2 H), 4,66 (m, 3 H), 4,04 (dd, 1 H), 3,05 (m, 1 H), 2,85 (m, 1 H), 2,65 (m, 2 H), 2,02 (t, 1 H), 1,82 (t, 1 H), 1,65 (m, 1 H), 1,59, (s, 6 H), 1,21 (d, 6 H).

Los Ejemplos 2-1 a 2-11 se prepararon a partir de materiales de partida análogos usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 2.

Ejemplo 2-1

Ácido 2-(3-{1-[2-(4-isopropil-fenoxi)-2-metil-propionil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,22 (m, 6 H), 1,58 (m, 6 H), 1,65 (m, 6 H), 1,85 (m, 2 H), 2,12 (t, 1 H), 2,53 (m, 2 H), 2,87 (m, 2 H), 2,93 (t, 1 H), 4,79 (m, 3 H), 6,60 (s, 1 H), 6,76 (m, 4 H), 6,92 (d, 1 H), 7,08 (t, 2 H), 7,18 (m, 1 H).

CL-EM (M+1 = 468,5).

Ejemplo 2-2

Ácido 2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometoxi-fenoxi)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,55 (m, 1 H), 1,59 (d, 6 H), 1,67 (m, 1 H), 1,83 (t, 1 H, 13,3 Hz), 2,03 (t, 1 H), 2,67 (m, 2 H), 3,05 (m, 1 H), 3,96 (dd, 1 H), 4,59 (d, 1 H), 4,61 (t, 1 H), 4,70 (s, 1 H), 6,81 (m, 2 H), 6,92 (m, 3 H), 7,14 (m, 2 H), 7,20 (m, 1 H).

CL-EM (M+1 = 482,4).

Ejemplo 2-3

Ácido (S)-2-(3-{1-[(4-isopropil-fenoxi)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,22 (m, 6 H), 1,59 (s, 6 H), 1,67 (m, 1 H), 1,80 (t, 1 H), 2,02 (t, 1 H), 2,65 (m, 2 H), 2,85 (6, 1 H), 3,03 (dt, 1 H), 4,04 (dd, 1 H), 4,64 (m, 4 H), 6,79 (m, 1 H), 6,89 (m, 3 H), 7,17 (m, 3 H).

CL-EM (M+1 = 440,5).

[α]_D²⁵ = -73,8° (c 1,97, CH₃OH).

ES 2 321 509 T3

Ejemplo 2-4

Ácido (R)-2-(3-{1-[(4-isopropil-fenoxi)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,22 (m, 6 H), 1,59 (s, 6 H), 1,67 (m, 1 H), 1,80 (t, 1 H), 2,02 (t, 1 H), 2,65 (m, 2 H), 2,85 (6, 1 H), 3,03 (dt, 1 H), 4,04 (dd, 1 H), 4,64 (m, 4 H), 6,79 (m, 1 H), 6,89 (m, 3 H), 7,17 (m, 3 H).

CL-EM (M+1 = 440,5).

[α]_D²⁵ = 74,1° (c 1,95, CH₃OH).

Ejemplo 2-5

Ácido (S)-2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometoxi-fenoxi)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,55 (m, 1 H), 1,59 (d, 6 H), 1,67 (m, 1 H), 1,83 (t, 1 H), 2,03 (t, 1 H), 2,67 (m, 2 H), 3,05 (m, 1 H), 3,96 (dd, 1 H), 4,59 (d, 1 H), 4,61 (t, 1 H), 4,70 (s, 1 H), 6,81 (m, 2 H), 6,92 (m, 3 H), 7,14 (m, 2 H), 7,20 (m, 1 H)

CL-EM (M+1 = 482,4).

[α]_D²⁵ = -55,0° (c 1,14, CH₃OH)

Ejemplo 2-6

Ácido (R)-2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometoxi-fenoxi)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,55 (m, 1 H), 1,59 (d, 6 H), 1,67 (m, 1 H), 1,83 (t, 1 H), 2,03 (t, 1 H), 2,67 (m, 2 H), 3,05 (m, 1 H), 3,96 (dd, 1 H), 4,59 (d, 1 H), 4,61 (t, 1 H), 4,70 (s, 1 H), 6,81 (m, 2 H), 6,92 (m, 3 H), 7,14 (m, 2 H), 7,20 (m, 1 H).

CL-EM (M+1 = 482,4).

[α]_D²⁵ = 63,9° (c 1,13, CH₃OH).

Ejemplo 2-7

Ácido 2-(3-{1-[(3-isopropil-fenoxi)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,23 (dd, 6 H), 1,53 (s, 6 H), 1,78 (m, 1 H), 1,86 (t, 1 H), 2,00 (m, 1 H), 2,59 (m, 1 H), 2,71 (m, 2 H), 2,87 (m, 1 H), 3,12 (c, 1 H), 4,06 (m, 1 H), 4,54 (t, 1 H), 4,74 (m, 2 H), 6,75 (t, 2 H), 6,81 (d, 1 H), 6,86 (s, 2 H), 6,90 (d, 1 H), 7,19 (t, 2 H).

CL-EM (M+1 = 440,5).

Ejemplo 2-8

Ácido 2-(3-{1-[(4-terc-butil-fenoxi)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,28 (s, 9 H), 1,54 (s, 6 H), 1,79 (m, 1 H), 1,84 (t, 1 H), 1,99 (m, 1 H), 2,61 (t, 1 H), 2,72 (m, 1 H), 3,13 (c, 1 H), 4,02 (d, 1 H), 4,53 (t, 1 H), 4,74 (m, 2 H), 6,75 (d, 1 H), 6,82 (d, 1 H), 6,89 (m, 3 H), 7,19 (t, 1 H), 7,32 (dd, 2 H).

CL-EM (M+1 = 454,5).

Ejemplo 2-9

Ácido 2-metil-2-[3-(1-m-toliloxiacetil-piperidin-3-il)-fenoxi]-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,52 (s, 6 H), 1,74 (m, 1 H), 1,86 (t, 1 H), 2,00 (m a, 1 H), 2,31 (d, 3 H), 2,61 (t, 1 H), 2,71 (m, 1 H), 3,13 (c, 1 H), 4,02 (d, 1 H), 4,53 (t, 1 H), 4,75 (m, 2 H), 6,78 (m, 4 H), 6,91 (d, 1 H), 7,17 (m, 2 H).

CL-EM (M+1 = 412,5).

ES 2 321 509 T3

Ejemplo 2-10

Ácido 2-metil-2-(3-{1-[(3-trifluorometil-fenoxi)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,54 (s, 6 H), 1,74 (m, 1 H), 1,87 (t, 1 H), 2,02 (m, 1 H), 2,62 (t, 1 H), 2,74 (m, 1 H), 3,17 (t, 1 H), 3,97(d,1H), 4,53 (t, 1 H), 4,82 (m, 2 H), 6,75 (d, 1 H), 6,83 (d, 1 H), 6,92 (t, 1 H), 7,22 (m, 4 H), 7,48 (t, 1 H).

CL-EM (M+1 = 466,5).

Ejemplo 2-11

Ácido (S)-2-(3-{1-[(3-isopropil-fenoxi)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,23 (dd, 6 H), 1,53 (t, 6 H), 1,78 (m, 1 H), 1,89 (t, 1 H), 1,99 (m, 1 H), 2,59 (t, 1 H), 2,67 (m, 1 H), 2,87 (m, 1 H), 3,13 (c, 1 H), 4,05 (m, 1 H), 4,54 (t, 1 H), 4,76 (abc, 1 H), 4,85 (m, 1 H), 6,75 (t, 2 H), 6,82 (d, 1 H), 6,85 (t, 2 H), 6,90 (d, 1 H), 7,19 (dt, 2 H).

CL-EM (M+1 = 440,5).

Ejemplo 3

Ácido 2-(3-{1-[3-(4-isopropil-fenil)-propionil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

A una solución de éster bencílico del ácido 2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico (Preparación 2, Procedimiento C; 99 mg, 0,28 mmol) en 2 ml de cloruro de metileno se le añadió ácido 4-isopropil-trans-cinámico (59 mg, 0,31 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (81 mg, 0,42 mmol) y se dejó en agitación 18 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró a presión reducida y el aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 30%/hexanos produciendo 89 mg (60%) de éster bencílico del ácido 2-(3-{1-[3-(4-isopropil-fenil)-acrilolil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico en forma de un aceite transparente.

CL-EM 530,6 (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, 2 H), 7,45 (d, 2 H), 7,31 (m, 3 H), 7,19 (m, 4 H), 7,11 (t, 1 H), 6,84 (m, 2 H), 6,71 (s, 1 H), 6,61 (dd, 1 H), 5,18 (s; 2H), 2,90 (m, 1 H), 2,60 (m, 1 H), 1,98 (m, 1 H), 1,83 (m, 1 H), 1,61, (s, 6 H), 1,24 (d, 6 H).

Se añadió paladio al 10% sobre carbono (10 mg, 10% en peso) a una solución de éster bencílico del ácido 2-(3-{1-[3-(4-isopropil-fenil)-acrilolil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico (89 mg, 0,17 mmol) en metanol (2 ml) y la mezcla resultante se hidrogenó a presión atmosférica durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y la torta de celite se lavó minuciosamente con acetato de etilo: Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida proporcionando 73 mg (99%) de ácido 2-(3-{1-[3-(4-isopropil-fenil)-propionil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico en forma de un aceite transparente.

EM (IQPA) 438,3 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,13 (m, 5 H), 6,90 (d, 1 H), 6,79 (m, 2 H), 4,66 (m, 1 H), 3,78 (m, 1 H), 3,05 (m, 1 H), 2,91 (m, 3 H), 2,62 (m, 3 H), 2,37 (m, 1 H), 1,96 (t, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 1,59, (s, 6 H), 1,21 (d, 6 H).

Los Ejemplos 3-1 y 3-2 se prepararon a partir de materiales de partida análogos usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 3.

Ejemplo 3-1

Ácido 2-metil-2-(3-{1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,47 (m, 1 H), 1,58 (s, 6 H), 1,79 (d, 1 H), 2,00 (s a, 1 H), 2,47 (m, 1 H), 2,64 (m, 3 H), 3,02 (s a, 3 H), 3,79 (d, 1 H), 4,64 (s a, 1 H), 6,79 (m, 2 H), 6,89 (m, 1 H), 7,19 (t, 1 H), 7,32 (s a, 2 H), 7,53 (s a, 2 H).

CL-EM (M+1 = 464,5).

ES 2 321 509 T3

Ejemplo 3-2

Ácido 2-metil-2-(3-{1-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propionil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,53 (m, 1 H), 1,60 (m, 6 H), 1,64 (m, 1 H), 1,77 (m, 1 H), 2,00 (m, 1 H), 2,45 (t, 1 H), 2,61 (m, 4 H), 2,97 (m, 4 H), 3,79 (d, 1 H), 4,64 (m, 1 H), 6,81 (m, 3 H), 6,93 (dd, 1 H), 7,13 (t, 2 H), 7,21 (m, 2 H).

CL-EM (M+1 = 480,4).

Ejemplo 4

4-Isopropil-fenil éster del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico

A una solución de 4-isopropilfenol (1,54 g, 11,32 mmol) en 10 ml de tolueno se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,84 g, 11,32 mmol). Esta solución se agitó 18 h a temperatura ambiente. Se añadió éster bencílico del ácido 2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico (Preparación 2, Procedimiento C; 2,0 g, 5,66 mmol) en 5 ml tolueno y la solución resultante se agitó 18 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua (200 ml), se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con éter dietílico (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 10%/hexanos produciendo 1,76 g (60%) de 4-isopropil-fenil éster del ácido 3-[3-(1-benciloxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico deseado en forma de un aceite transparente.

CL-EM 516,5 (M+H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (m, 3 H), 7,21 (m, 4 H), 7,11 (t, 1 H), 7,03 (d, 2 H), 6,86 (d, 2 H), 6,74 (s, 1 H), 6,62 (dd, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 4,32 (d a, 2 H), 2,90 (m, 1 H), 2,68 (m, 1 H), 2,01 (m, 1 H), 1,81 (m, 1 H), 1,62 (s, 6 H), 1,23 (d, 6 H).

Se añadió paladio al 10% sobre carbono (180 mg, 10% en peso) a una solución de 4-isopropil-fenil éster del ácido 3-[3-(1-benciloxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico (1,76 g, 3,41 mmol) en metanol (15 ml) y la mezcla resultante se hidrogenó a presión atmosférica durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y la torta de celite se lavó minuciosamente con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida proporcionando 1,26 g (87%) de: 4-isopropil-fenil éster del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico en forma de un aceite transparente.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17 (d, 6 H), 1,33 (s, 6 H), 1,59 (m a, 1 H), 1,63 (t, 1 H), 1,74 (d, 1 H), 1,89 (m, 1 H), 2,64 (m, 1 H), 2,87 (m, 2 H), 3,01 (m, 1 H), 4,02 (m, 1 H), 4,11 (dd, 1 H), 6,68 (m, 3 H), 7,02 (m, 3 H), 7,21 (d, 2 H).

CL-EM (M+1 = 426,5).

Los Ejemplos 4-1 a 4-4 se prepararon a partir de materiales de partida análogos usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 4.

Ejemplo 4-1

3-Isopropil-fenil éster del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,24 (d, 6 H), 1,52 (s, 6 H), 1,73 (m, 2 H), 1,84 (d, 1 H), 2,03 (d, 1 H), 2,73 (m a, 2 H), 2,91 (m, 2 H), 3,09 (c, 1 H), 4,18 (d, 1 H), 4,31 (t, 1 H), 6,77 (dd, 1 H), 6,85 (s a, 2 H), 6,90 (d, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 7,14 (t, 1 H), 7,27 (t, 1 H).

CL-EM (M+1 = 426,2).

Ejemplo 4-2

4-terc-Butilfenil éster del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,34 (s, 9 H), 1,59 (s, 6 H), 1,67 (m, 2 H), 1,84 (m, 1 H), 2,06 (m, 1 H), 2,78 (m, 1 H), 2,91 (m a, 1 H), 2,98 (m a, 1 H), 4,32 (m a, 1 H), 6,81 (dd, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 7,01 (m, 3 H), 7,23 (m, 1 H), 7,36 (d, 1 H).

CL-EM (M+1 = 440,5).

Ejemplo 4-3

4-Isopropil-fenil éster del ácido (R)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico

¹H RMN (400 MHz, DMSO_{d6}) δ 1,17 (d, 6 H), 1,33 (s, 6 H), 1,59 (m a, 1 H), 1,63 (t, 1 H), 1,74 (d, 1 H), 1,89 (m, 1 H), 2,64 (m, 1 H), 2,87 (m, 2 H), 3,01 (m, 1 H), 4,02 (m, 1 H), 4,11 (dd, 1 H), 6,68 (m, 3 H), 7,02 (m, 3 H), 7,21 (d, 2 H).

CL-EM (M+1 = 426,5).

[α]_D²⁵ = 68,1° (c 0,83, CH₃OH).

Ejemplo 4-4

4-Isopropil-fenil éster del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico

¹H RMN (400 MHz, DMSO_{d6}) δ 1,17 (d, 6 H), 1,33 (s, 6 H), 1,59 (m a, 1 H), 1,63 (t, 1 H), 1,74 (d, 1 H), 1,89 (m, 1 H), 2,64 (m, 1 H), 2,87 (m, 2 H), 3,01 (m, 1 H), 4,02 (m, 1 H), 4,11 (dd, 1 H), 6,68 (m, 3 H), 7,02 (m, 3 H), 7,21 (d, 2 H).

CL-EM (M+1 = 426,5).

[α]_D²⁵ = -77,4° (c 0,92, CH₃OH).

Ejemplo 5

4-Isopropil-bencil éster del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico

A una solución de alcohol 4-isopropilbencílico (0,86 g, 5,75 mmol) en 10 ml de tolueno se le añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (0,87 g, 5,40 mmol). Esta solución se agitó 18 h a temperatura ambiente. Se añadió éster bencílico del ácido 2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico (Preparación 2, Procedimiento C; 1,27 g, 3,59 mmol) en 5 ml de tolueno y la solución resultante se agitó 18 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua (200 ml), se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con éter dietílico (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 10%/hexanos produciendo 1,07 g (56%) del 4-isopropil-bencil éster del ácido 3-[3-(1-benciloxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico deseado en forma de un aceite transparente.

CL-EM 547,4 (M + H₂O)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32-7,20 (m, 9 H), 7,09 (t, 1 H), 6,82 (d, 2 H), 6,69 (s, 1 H), 6,60 (dd, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 5,11 (abc, 2 H), 4,22 (s a, 2 H), 2,90 (m, 1 H), 2,74 (m, 2 H), 2,57 (m, 1 H), 1,94 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 1,61, (s, 6 H), 1,53 (m, 1 H), 1,24(d, 6 H).

Una mezcla de 4-isopropil-bencil éster del ácido 3-[3-(1-benciloxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico (1,07 g, 2,02 mmol), carbonato potásico (0,56 g, 4,04 mmol), metanol (15 ml) y agua (3 ml) se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en agua (150 ml), se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se eluyó a través de un lecho corto de 20 g de sílice con 300 ml de cloruro de metileno y después 300 ml de acetato de etilo. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron a presión reducida produciendo 835 mg (94%) de 4-isopropil-bencil éster del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico en forma de un sólido vidrioso transparente.

¹H RMN (400 MHz, DMSO_{d6}) δ 1,16 (d, 6 H), 1,46 (s, 6 H), 1,58 (c, 1 H), 1,68 (d, 1 H), 1,84 (d, 1 H), 2,55 (t, 1 H), 2,84 (m a, 3 H), 4,00 (m, 2 H), 5,01 (s, 2 H), 6,62 (d, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 6,84 (m, 1 H), 7,20 (m, 5 H).

CL-EM (M+1 = 440,5).

Los Ejemplos 5-1 a 5-12 se prepararon a partir de materiales de partida análogos usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 5.

ES 2 321 509 T3

Ejemplo 5-1

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO_{d6}) δ 1,48 (s, 6 H), 1,61 (c, 1 H), 1,71 (d, 1 H), 1,86 (d, 1 H), 2,58 (m a, 1 H), 2,82 (m a, 1 H), 2,91 (m a, 1 H), 3,99 (m, 2 H), 5,17 (s, 2 H), 6,63 (d, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 6,85 (d, 1 H), 7,18 (t, 1 H), 7,56 (m a, 1 H), 7,72 (d, 1 H, 7,5 Hz).

10 CL-EM (M+1 = 466,5).

Ejemplo 5-2

4-Isopropil-bencil éster del ácido (R)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO_{d6}) δ 1,16 (d, 6 H), 1,46 (s, 6 H), 1,58 (c, 1 H), 1,68 (d, 1 H), 1,84 (d, 1 H), 2,55 (t, 1 H), 2,84 (m a, 3 H), 4,00 (m, 2 H), 5,01 (s, 2 H), 6,62 (d, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 6,84 (m, 1 H), 7,20 (m, 5 H).

20 CL-EM (M+1 = 440,5).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 57,3^\circ$ (c 0,65, CH_3OH).

Ejemplo 5-3

4-Isopropil-bencil éster del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico

25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO_{d6}) δ 1,16 (d, 6 H), 1,46 (s, 6 H), 1,58 (c, 1 H), 1,68 (d, 1 H), 1,84 (d, 1 H), 2,55 (t, 1 H), 2,84 (m a, 3 H), 4,00 (m, 2 H), 5,01 (s, 2 H), 6,62 (d, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 6,84 (m, 1 H), 7,20 (m, 5 H).

30 CL-EM (M+1 = 440,5).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -63,8^\circ$ (c 0,81, CH_3OH).

Ejemplo 5-4

4-Ciclohexil-bencil éster del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico

40 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,43 (t, 3 H), 1,54 (s, 6 H), 1,76 (m, 2 H), 1,84 (d, 3 H), 1,98 (d, 1 H), 2,51 (m, 1 H), 2,62 (m, 1 H), 2,86 (m a, 2 H), 4,11 (m, 3 H), 5,08 (s, 2 H), 5,49 (s, 2 H), 6,74 (dd, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 6,87 (s a, 1 H), 7,18 (m, 3 H), 7,26 (m, 2 H).

45 CL-EM (M+1 = 480,5).

Ejemplo 5-5

4-Etil-bencil éster del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico

50 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,23 (t, 3 H), 1,60 (s, 6 H), 1,76 (d, 1 H), 1,99 (m, 3 H), 2,64 (c, 2 H), 2,80 (m, 2 H), 4,20 (m, 2 H), 5,10 (s, 2 H), 6,80 (m, 2 H), 6,94 (d, 1 H), 7,20 (t, 2 H), 7,26 (m, 3 H).

55 CL-EM (M+1 = 426,3).

Ejemplo 5-6

3-Trifluorometil-bencil éster del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico

60 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,60 (s, 6 H), 1,64 (m, 1 H), 1,78 (d, 1 H), 2,02 (d, 1 H), 2,66 (m a, 1 H), 2,82 (m a, 2 H), 4,21 (m a, 2 H), 6,79 (m, 2 H), 6,92 (d, 1 H), 7,21 (t, 1 H), 7,54 (m, 3 H).

65 CL-EM (M+1 = 466,2).

ES 2 321 509 T3

Ejemplo 5-7

4-Trifluorometoxi-bencil éster del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,59 (s, 6 H), 1,62 (m, 1 H), 1,77 (d, 1 H), 2,01 (d, 1 H), 2,66 (m a, 1 H), 2,80 (m a, 2 H), 4,20 (m a, 2 H), 5,14 (s, 2 H), 6,79 (m, 2 H), 6,92 (d, 1 H), 7,20 (m, 3 H), 7,38 (d, 2 H).

CL-EM (M+1 = 482,2).

Ejemplo 5-8

Éster bencílico del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,55 (s, 6 H), 1,68 (c, 1 H), 1,77 (d, 1 H), 1,96 (d, 1 H), 2,60 (t, 1 H), 2,88 (m a, 2 H), 4,15 (d, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 6,74 (d, 1 H), 6,79 (s a, 1 H), 6,88 (s a, 1 H), 7,17 (t, 1 H), 7,33 (m, 5 H).

CL-EM (M+1 = 420,2).

Ejemplo 5-9

4-Fluoro-bencil éster del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,54 (s, 6 H), 1,66 (c, 1 H), 1,79 (d, 1 H), 1,96 (d, 1 H), 2,60 (t, 1 H), 2,87 (m a, 1 H), 4,14 (d, 2 H), 5,10 (s, 2 H), 6,74 (d, 1 H), 6,78 (s a, 1 H), 6,88 (s a, 1 H), 7,08 (t, 2 H), 7,17 (t, 1 H), 7,39 (t, 2 H).

CL-EM (M+1 = 438,1).

Ejemplo 5-10

4-Fluoro-3-trifluorometil-bencil éster del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,56 (d, 6 H), 1,67 (c, 1 H), 1,78 (d, 1 H), 1,97 (d, 1 H), 2,62 (t, 1 H), 2,87 (m a, 2 H), 4,14 (d, 2 H), 5,16 (s, 1 H), 6,74 (dd, 1 H), 6,79 (s a, 1 h), 6,88 (s a, 1 H), 7,17 (t, 1 H), 7,33 (t, 1 H), 7,71 (m, 2 H).

CL-EM (M+1 = 484,1).

Ejemplo 5-11

3-Fluoro-4-trifluorometil-bencil éster del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)fenil]-piperidin-1-carboxílico

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,54 (s, 6 H), 1,69 (c, 1 H), 1,81 (d, 1 H), 1,99 (d, 1 H), 2,66 (t, 1 H), 2,90 (m, 2 H), 4,16 (m a, 2 H), 5,20 (s, 1 H), 6,74 (dd, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 7,18 (t, 1 H), 7,33 (s a, 2 H), 7,68 (t, 1H. 7,6 Hz).

CL-EM (M+1 = 484,1).

Ejemplo 5-12

3-Trifluorometoxi-bencil éster del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)fenil]-piperidin-1-carboxílico

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,54 (s, 1 H), 1,68 (c, 1 H), 1,79 (d, 1 H), 1,97 (d, 1 H), 2,62 (t, 1 H), 2,87 (m a, 1 H), 4,15 (d, 2 H), 5,17 (s, 2 H), 6,74 (dd, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 6,88 (s a, 1 H). 7,15 (t, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,36 (m, 1 H), 7,46 (t, 1 H).

CL-EM (M+1 = 482,1).

Ejemplo 6

4-Isopropil-bencil éster del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico

A una solución de alcohol 4-isopropilbencílico (4,51 g, 30,02 mmol) en 50 ml tolueno se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (4,87 g, 30,02 mmol). Esta solución se agitó 18 h a temperatura ambiente. El precipitado blanco se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 15%/hexanos produciendo 6,41 g (87%) de (4-isopropil)bencil éster del ácido imidazol-1-carboxílico, un aceite transparente.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (s, 1 H), 7,43 (t, 1 H), 7,37 (d, 2 H), 7,27 (d, 2 H), 7,05 (d, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 2,93 (m, 1 H), 1,25 (d, 6 H).

A una solución de éster etílico del ácido 2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico (Preparación 2; Procedimiento D; 7,60 g, 17,21 mmol) en 20 ml de tolueno se le añadió (4-isopropil)bencil éster del ácido imidazol-1-carboxílico (4,20 g, 17,21 mmol) y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua (300 ml), se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con éter dietílico (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 10%/hexanos produciendo 6,23 g (77%) de 4-isopropil-bencil éster del ácido 3-[3-(1-etoxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico en forma de un aceite transparente.

CL-EM 468,5 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,30-7,20 (m, 4 H), 7,15 (t, 1 H), 6,84 (d, 2 H), 6,73 (s, 1 H), 6,66 (dd, 1 H), 5,10 (abc, 2 H), 4,22 (c, 4 H), 2,90 (m, 1 H), 2,76 (m a, 2 H), 2,61 (m, 1 H), 1,98 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 1,67 (s, 1 H), 1,59 (s, 6 H), 1,25 (d, 6 H).

Una mezcla de 4-isopropil-bencil éster del ácido 3-[3-(1-etoxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico (6,23 g, 13,32 mmol), carbonato potásico (3,68 g, 26,64 mmol), metanol (100 ml) y agua (20 ml) se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en agua (250 ml), se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando 5,86 g (99%) de 4-isopropil-bencil éster del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico en forma de un sólido vidrioso transparente.

CL-EM 440,5 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,33-7,150 (m, 5 H), 6,87 (s a, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 6,74 (dd, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 4,15 (d a, 2 H), 2,89 (m, 3 H), 2,61 (m, 1 H), 1,96 (m, 1 H), 1,89 (m, 1 H), 1,64 (c, 1 H), 1,54 (s, 6 H), 1,23 (d, 6 H).

Los Ejemplos 6-1 y 6-2 se prepararon a partir de materiales de partida análogos usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 6.

Ejemplo 6-1

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido (3S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico

Se disolvió alcohol 4-(trifluorometil)bencílico (0,88 g, 5,0 mmol) en tolueno (5 ml) seguido de la adición de 1,1'-carbonildiimidazol (0,89 g, 5,5 mmol). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a ta durante 1 h. Una solución de éster metílico del ácido (3S)-2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico (Preparación 2; Procedimiento E) (1,39 g, 5,0 mmol) en tolueno (8 ml) se introdujo después y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 h. Después de la refrigeración, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con HCl 1 M (30 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico y se concentró produciendo 2,43 g (100%) de 4-trifluorometil-bencil éster del ácido (3S)-3-[3-(1-metoxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico en forma de un aceite amarillo claro: ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,58 (s, 8 H), 1,77 (m a, 1 H), 2,00 (m a, 1 H), 2,61 (a, 1 H), 2,80 (a, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 4,21 (s a, 2 H), 5,19 (s, 2 H), 6,63 (dd, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 6,83 (d a, 1 H), 7,16 (t, 1 H), 7,46 (s a, 2 H), 7,60 (d, 2 H); EM m/z (intensidad relativa) 479 (M⁺, 25), 420 (20), 395 (20), 276 (20), 220 (60), 202 (42), 176 (45), 159 (100).

Una mezcla de 4-trifluorometil-bencil éster del ácido (3S)-3-[3-(1-metoxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico (2,43 g, 5,0 mmol) y carbonato potásico (1,38 g, 10,0 mmol) en MeOH/H₂O (10/3 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. Después de la retirada del disolvente, el residuo se recogió en agua (40 ml) y se ajustó a pH 2 con HCl 3 M cuidadosamente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró dando 2,40 g de un aceite amarillo claro, pegajoso. Se añadió hexano (24 ml) al residuo oleoso y la mezcla se calentó a reflujo con agitación. El sólido blanco formado y etanol (1,6 ml) se añadieron gota a gota a la mezcla a reflujo para redissolver el sólido. La solución resultante se enfrió a ta con agitación vigorosa para evitar que el producto precipitara en forma de

un aceite. Se formó gradualmente un sólido blanco y la agitación se continuó durante una noche. El primer cultivo dio 1,78 g de sólido con 99,5% de ee; el segundo cultivo dio 0,15 g con 96,3% de ee. Se obtuvo un total de 1,93 g (83%) de 4-trifluorometil-bencil éster del ácido (3S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico en forma de un sólido cristalino blanco: ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,58 (s, 8 H), 1,77 (m a, 1 H), 2,00 (m a, 1 H), 2,61 (a, 1 H), 2,80 (m a, 2 H), 4,19 (s a, 2 H), 5,18 (s, 2 H), 6,76 (d, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 6,89 (d a, 1 H), 7,18 (t, 1 H), 7,45 (s a, 2 H), 7,59 (d, 2 H); EM m/z 466 (MH^+).

Condiciones del análisis por HPLC: Daicel Chiralpak OJ, 4,6 x 250 mm; hexanos/2-propanol/TFA (90/10/0,1); 1,5 ml/min; 210 nm.

Ejemplo 6-2

4-Ciclopropil-bencil éster del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,24 - 7,15 (m, 3 H), 7,06 (d, 2 H), 6,78 - 6,73 (m, 3 H), 5,07 (s, 2 H), 4,14 (d, 2 H), 2,95 - 2,50 (m, 3 H), 1,90 - 1,45 (m, 5 H), 1,54 (s, 6 H), 0,95 (m, 2 H) 0,66 (m, 2 H).

EM (CL-EM) 436,1 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

Ejemplo 7

Éster metílico del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)fenil]-piperidin-1-carboxílico

Se disolvió sal L-(+)-tartrato del éster bencílico del ácido (S)-2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico (Preparación 3, Procedimiento F; 119 mg, 0,24 mmol) en 2 ml de cloruro de metileno y 1 ml de agua. Se añadieron bicarbonato sódico (79 mg, 0,95 mmol) y cloroformiato de metilo (37 ml, 0,47 mmol), y la mezcla bifásica resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (50 ml), se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando 90 mg (93%) de éster metílico del ácido (S)-3-[3-(1-Benciloxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico en forma de un aceite transparente.

CL-EM 412,3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,30 (m, 2 H), 7,25 (m, 3 H), 7,09 (t, 1 H), 6,83 (d, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 6,60 (dd, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 4,18 (d a, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 2,68 (m, 2 H), 2,56 (m, 1 H), 1,95 (m, 1 H), 1,73 (m, 1 H), 1,61 (s, 6 H), 1,53 (m, 1 H).

Se añadió paladio al 10% sobre carbono (18 mg, 10% en peso) a una solución de éster metílico del ácido (S)-3-[3-(1-benciloxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico (90 mg, 0,22 mmol) en metanol (3 ml) y la mezcla resultante se hidrogenó a presión atmosférica durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y la torta de celite se lavó minuciosamente con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida proporcionando 65 mg (92%) de éster metílico del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico en forma de un aceite transparente.

CL-EM 322,3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,18 (t, 1 H), 6,89 (d, 2 H), 6,79 (s, 1 H), 6,74 (dd, 1 H), 4,11 (d a, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 2,82 (a, 2 H); 2,61 (m, 1 H), 1,95 (m, 1 H), 1,78 (m, 1 H), 1,65 (m, 1 H) 1,55, (s, 6 H).

Los Ejemplos 7-1 a 7-5 se prepararon a partir de materiales de partida análogos usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 7.

Ejemplo 7-1

2-Metoxi-etil éster del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,55 (s, 6 H), 1,68 (m, 1 H), 1,79 (d, 1 H), 1,97 (d, 1 H), 2,61 (t, 1 H), 2,84 (m a, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 3,60 (t, 2 H), 4,14 (d, 2 H), 4,21 (s a, 2 H), 6,74 (dd, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 7,17 (t, 1 H).

CL-EM ($\text{M} + 1 = 366,4$).

ES 2 321 509 T3

Ejemplo 7-2

Éster isopropílico del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,25 (s, 6 H), 1,57 (s, 6 H), 1,67 (c, 1 H), 1,77 (d, 1 H), 1,97 (d, 1 H), 2,59 (t, 1 H), 2,83 (s a, 2 H), 4,12 (d, 2 H), 4,82 (m, 1 H), 6,74 (dd, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 7,18 (t, 1 H, 7,9 Hz).

CL-EM (M+1 = 350,4).

Ejemplo 7-3

Éster etílico del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,25 (t, 3 H), 1,57 (s, 6 H), 1,67 (c, 1 H), 1,77 (d, 1 H), 1,97 (d, 1 H), 2,60 (t, 1 H), 2,83 (s a, 2 H), 4,12 (m, 4 H), 6,74 (dd, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 7,19 (t, 1 H).

CL-EM (M+1 = 336,3).

Ejemplo 7-4

Éster isobutílico del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 0,95 (d, 6 H), 1,56 (s, 6 H), 1,67 (c, 1 H), 1,79 (dd, 1 H), 1,95 (m, 2 H), 2,61 (t, 1 H), 2,86 (m a, 2 H), 3,86 (d, 2 H), 4,13 (d, 2 H), 6,75 (dd, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 7,19 (t, 1 H, 7,9 Hz).

CL-EM (M+1 = 364,3).

Ejemplo 7-5

Éster ciclohexilmetílico del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,02 (c, 2 H), 1,26 (m, 3 H), 1,56 (s, 6 H), 1,72 (m, 7 H), 1,99 (d, 1 H), 2,60 (t, 1 H), 2,88 (m a, 2 H), 3,89 (d, 2 H), 4,13 (d, 2 H), 6,75 (dd, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 7,19 (t, 1 H).

CL-EM (M+1 = 404,2).

Ejemplo 8

Ácido 2-metil-2-[3-[1-(4-trifluorometil-bencilcarbamoil)-piperidin-3-il]-fenoxi]-propiónico

A una solución de 4-trifluorometilbencil amina (170 ml, 1,19 mmol) en 5 ml tolueno se le añadió 1,1'-carbonil-diimidazol (193 mg, 1,19 mmol). Esta solución se agitó 18 h a temperatura ambiente. Se añadió éster bencílico del ácido 2-metil-2-(3-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico (Preparación 2, Procedimiento C; 421 mg, 1,19 mmol) en 5 ml tolueno y la solución resultante se agitó 18 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua (100 ml), se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 35%/hexanos produciendo 473 mg (72%) del éster bencílico del ácido 2-metil-2-[3-[1-(4-trifluorometil-bencilcarbamoil)-piperidin-3-il]-fenoxi]-propiónico deseado en forma de un aceite transparente.

CL-EM 599,4 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (d, 2 H), 7,43 (d, 2 H), 7,26 (m, 6 H), 7,10 (t, 1 H), 6,83 (d, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 6,60 (dd, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 4,80 (m, 1 H), 4,49 (d, 2 H), 4,07 (d, 1 H), 3,91 (d, 1 H), 2,76 (m, 2 H), 2,59 (m, 1 H), 1,97 (m, 1 H), 1,78 (m, 1 H), 1,60, (s, 6 H).

Se añadió paladio al 10% sobre carbono (53 mg, 50% en peso) a una solución de éster bencílico del ácido 2-metil-2-[3-[1-(4-trifluorometil-bencilcarbamoil)-piperidin-3-il]-fenoxi]-propiónico (111 mg, 0,226 mmol) en metanol (5 ml) y la mezcla resultante se hidrogenó a 0,34 MPa (50 psi) durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y la torta de celite se lavó minuciosamente con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida con metanol al 2%/cloroformo proporcionando 46,6 mg (51%) de ácido 2-metil-2-[3-[1-(4-trifluorometil-bencilcarbamoil)-piperidin-3-il]-fenoxi]-propiónico en forma de un aceite transparente.

ES 2 321 509 T3

CL-EM 465,5 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d, 2 H), 7,46 (d, 2 H), 7,18 (t, 1 H), 6,91 (d, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 6,74 (dd, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 4,09 (t, 1 H), 2,85 (m, 2 H), 2,64 (m, 1 H), 1,99 (m, 1 H), 1,81 (m, 1 H), 1,70 (m, 2 H), 1,54, (s, 6 H).

Los Ejemplos 8-1 a 8-6 se prepararon a partir de materiales de partida análogos usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 8.

Ejemplo 8-1

Ácido 2-{3-[1-(4-isopropil-bencilcarbamoil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,22 (m, 6 H), 1,55 (s, 6 H), 1,64 (m, 1 H), 1,78 (d, 1H, 12,9 Hz), 1,97 (d, 1 H), 2,62 (t, 1 H), 2,83 (m, 2 H), 4,08 (m, 2 H), 4,31 (s, 2 H), 6,73 (dd, 1 H), 6,82 (t, 1 H), 6,91 (d, 1 H), 7,18 (m, 5 H).

CL-EM (M+1 = 439,5).

Ejemplo 8-2

Ácido 2-metil-2-{3-[1-(4-trifluorometoxi-bencilcarbamoil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,54 (s, 6 H), 1,59 (m, 1 H), 1,68 (m, 1 H), 1,79 (d, 1 H), 1,99 (d, 1 H), 2,64 (t, 1 H), 2,84 (c, 2 H), 4,08 (t, 2 H), 4,36 (s, 1 H), 6,74 (dd, 1 H), 6,82 (t, 1 H), 6,92 (d, 1 H), 7,18 (m, 3 H), 7,37 (d, 1 H).

CL-EM (M+1 = 481,3).

Ejemplo 8-3

Ácido (S)-2-metil-2-{3-[1-(4-trifluorometoxi-bencilcarbamoil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,54 (s, 6 H), 1,59 (m, 1 H), 1,68 (m, 1 H), 1,79 (d, 1 H), 1,99 (d, 1 H), 2,64 (t, 1 H), 2,84 (c, 2 H), 4,08 (t, 2 H), 4,36 (s, 1 H), 6,74 (dd, 1 H), 6,82 (t, 1 H), 6,92 (d, 1 H), 7,18 (m, 3 H), 7,37 (d, 1 H).

CL-EM (M+1 = 481,5).

Ejemplo 8-4

Ácido (S)-2-{3-[1-(4-isopropil-bencilcarbamoil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,22 (m, 6 H), 1,55 (s, 6 H), 1,64 (m, 1 H), 1,78 (d, 1 H), 1,97 (d, 1 H), 2,62 (t, 1 H), 2,83 (m, 2 H), 4,08 (m, 2 H), 4,31 (s, 2 H), 6,73 (dd, 1 H), 6,82 (t, 1 H), 6,91 (d, 1 H), 7,18 (m, 5 H).

CL-EM (M+1= 439,5).

Ejemplo 8-5

Ácido (S)-2-{3-[1-(ciclohexilmetil-carbamoil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 0,91 (c, 2 H), 1,23 (m, 3 H), 1,56 (s, 6 H), 1,70 (m, 6 H), 1,98 (d, 1 H), 2,61 (t, 1 H), 2,80 (c, 2 H), 2,98 (d, 2 H), 4,04 (t, 2 H), 6,74 (dd, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,91 (d, 1 H), 7,18 (t, 1 H).

CL-EM (M+1 = 403,3).

Ejemplo 8-6

Ácido 2-{3-[1-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-2-metil-propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25-7,19 (m, 3 H), 7,13 (d, 2 H), 6,93 (d, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 6,81 (d, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 4,06-3,98 (m, 2 H), 2,91-2,73 (m, 4 H), 2,02 (m, 1 H), 1,82 (m, 1 H), 1,70-1,50 (m, 2 H), 1,21 (d, 6 H).

CL-EM (M+1 = 425,3)

Ejemplo 9

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido (R)-3-(3-carboxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico

5 Se disolvió ácido 5-cloro-2-metilbenzoico (5,04 g, 29,5 mmol) en 100 ml de etanol en un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un condensador de agua. Se añadieron 0,5 ml de ácido sulfúrico concentrado y la solución se calentó a reflujo. La solución se calentó durante 48 h y se enfrió a temperatura ambiente. El etanol se retiró a presión reducida. El aceite resultante se recogió en 300 ml de éter dietílico y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 300 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida produciendo 5,12
10 (87%) de 5-cloro-2-metilbenzoato de etilo en forma de un aceite transparente.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,88 (d, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 4,36 (c, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 1,40 (t, 3 H).

15 Se disolvieron 5-cloro-2-metilbenzoato de etilo (16,60 g, 83,56 mmol) y dietil-(3-piridil)borano (13,52 g; 91,92 mmol) en 100 ml de tetrahidrofurano en un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con un agitador magnético. Se añadieron carbonato sódico (26,57 g, 250,69 mmol) y 50 ml de agua seguido de acetato de paladio (0,38 g, 1,67 mmol) y (2'-diciclohexilfosfanil-bifenil-2-il)-dimetil-amina (AmPhos, 0,92 g, 2,51 mmol) y 25 ml de etanol. La mezcla se calentó a reflujo durante 6 h después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 600 ml de agua y
20 se extrajo con éter dietílico (2 x 300 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se extrajeron con HCl 1 N (3 x 200 ml). Las extracciones ácidas se combinaron y se hicieron básicas con hidróxido sódico acuoso 5 N. Esta fase básica se extrajo con éter dietílico (3 x 500 ml) y los extractos se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida produciendo 19,57 g (97%) de 5-(3-piridil)-2-metilbenzoato de etilo en forma de un aceite pardo.

25 EM (CL-EM) 242,2 (M + H)⁺.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,87 (d, 1 H), 8,61 (dd, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 7,95 (dd, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 7,44 (dd, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 4,40 (t, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 1,42 (c, 3 H).

30 Un recipiente de hidrogenación de 500 ml se cargó con 2,0 g de óxido de platino (II) y se purgó con nitrógeno. Se añadió 5-(3-piridil)-2-metilbenzoato de etilo (19,57 g, 81,10 mmol) en forma de solución en 200 ml de ácido acético. La suspensión se hidrogenó a 0,31 MPa (45 psi) durante 18 h. El catalizador se filtró a través de celite y la torta de filtrado se lavó con 200 ml de ácido acético. El filtrado se concentró a presión reducida. El aceite resultante se recogió
35 en 500 ml de agua y se hizo básico con hidróxido sódico acuoso 5 N. Esta fase básica se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml) y los extractos se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se recogió en 200 ml de etanol caliente. Se añadió ácido L-(+)-tartárico (12,17 g, 81,1 mmol) a la solución de etanol y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 48 h, formando un precipitado blanco que se recogió por filtración. El sólido blanco se recristalizó en H_2O al 5% caliente/etanol (300 ml) y después en 350 ml de H_2O al 20% caliente/etanol produciendo 11,25 g (35%, 95,8% ee) de sal del ácido (S)-etil 5-(3-piperidinil)-2-metilbenzoato-L-tartárico en forma de un sólido blanco. Las aguas madre se combinaron y se
40 concentraron a presión reducida. El aceite resultante se recogió en 300 ml de agua y se hizo básico con hidróxido sódico acuoso 5 N. Esta fase básica se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml) y los extractos se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se recogió
45 en 200 ml de etanol caliente. Se añadió ácido D-(-)-tartárico (6,82 g, 45,4 mmol) a la solución de etanol y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 48 h, formando un precipitado blanco que se recogió por filtración. El sólido blanco se recristalizó en H_2O al 5% caliente/etanol (300 ml) y después en 350 ml de H_2O al 20% caliente/etanol produciendo 13,51 g (42%, 100% ee) de sal del ácido (R)-etil 5-(3-piperidinil)-2-metilbenzoato-D-tartárico en forma de un sólido blanco.

50 EM (CL-EM) 248,2 (M + H)⁺.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,73 (d, 1 H), 7,24 (dd, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 4,35 (c, 2 H), 3,18 (t, 2 H), 2,78 (t, 1 H), 2,68 (m, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 2,38 (a, 1 H), 2,01 (d, 1 H), 1,82 (m, 1 H), 1,64 (6, 2 H), 1,40 (t, 3 H). Análisis por
55 HPLC: Chiralcel AD, 1 ml/min, etanol al 10%/heptano dietilamina al 0,025%, tr = 8,36 min, 9,00 min.

Se disolvió ácido (R)-etil-5-(3-piperidinil)-2-metilbenzoato-D-tartárico (2,02 g, 5,08 mmol) en 100 ml de acetato de etilo y se lavó con 100 ml de NaHCO_3 acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se recogió en 10 ml de tolueno y se añadió 4-trifluorometil-bencil éster del ácido
60 imidazol-1-carboxílico (1,37 g, 5,08 mmol). La reacción se agitó durante 72 h a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con agua (200 ml), se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con éter dietílico (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 10%/hexanos produciendo 2,12 g (93%) del 4-trifluorometil-bencil éster del ácido (R)-3-(3-etoxicarbonil-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico deseado en forma de un aceite transparente.

65 EM (CL-EM) 450,1 (M + H)⁺.

ES 2 321 509 T3

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (s a, 1 H), 7,60 (s a, 2 H), 7,46 (s a, 2 H), 7,23 (s, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 4,36 (c, 2 H), 4,23 (m a, 2 H), 2,92 (a, 2 H), 2,77 (m, 1 H), 2,55 (s, 3 H), 2,02 (d, 1 H), 1,82 (d, 1 H), 1,61 (m, 4 H), 1,39 (t, 3 H).

Una mezcla de 4-trifluorometil-bencil éster del ácido (R)-3-(3-etoxicarbonil-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (2,12 g, 4,72 mmol), carbonato potásico (1,30 g, 9,43 mmol), metanol (25 ml) y agua (6 ml) se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en agua (150 ml), se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida produciendo 1,98 g (99%) de 4-trifluorometil-bencil éster del ácido (R)-3-(3-carboxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico en forma de un sólido blanco.

EM (CL-EM) 420,0 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,80 (d, 1 H), 7,67 (d, 2 H), 7,55 (s a, 2 H), 7,32 (d, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 4,17 (d, 2 H), 2,90 (m a, 2 H), 2,72 (t, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,02 (d, 1 H), 1,82 (m, 2 H), 1,61 (m, 1 H).

Ejemplo 9-1

Ácido (R)-2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico

Se disolvió ácido (R)-etil-5-(3-piperidinil)-2-metilbenzoato-D-tartárico (Ejemplo 9; 2,13 g, 5,36 mmol) en 100 ml de acetato de etilo y se lavó con 100 ml de NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se recogió en 20 ml de CH₂Cl₂ y se añadieron 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida (2,05 g, 10,72 mmol) y ácido 4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico (1,69 g, 5,90 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 72 h. La reacción se diluyó con 200 ml de éter dietílico y se lavó con agua (100 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 100 ml), HCl 0,5 N (2 x 100 ml), agua (100 ml), y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida produciendo éster etílico del ácido (R)-2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico (2,62 g, 95%) en forma de un aceite transparente.

EM (CL-EM) 517,1 (M+H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (d, 2 H), 7,75 (s a, 1 H), 7,69 (d, 2 H), 7,19 (m, 1 H), 4,35 (c, 2 H), 3,01 (m a, 1 H), 2,79 (m a, 1 H), 2,55 (s, 3 H), 2,52 (s, 3 H), 2,12 (d, 1 H), 1,92 (d, 1 H), 1,78 (c, 1 H), 1,63 (m, 2 H), 1,38 (t, 3 H).

Una mezcla de éster etílico del ácido (R)-2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico (3,31 g, 6,41 mmol), carbonato potásico (1,77 g, 12,82 mmol), metanol (25 ml) y agua (6 ml) se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en agua (150 ml), se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida produciendo 2,95 g (94%) de ácido (R)-2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico en forma de un sólido blanco.

EM (CL-EM) 489,0 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (d, 2 H), 7,82 (s a, 1 H), 7,79 (d, 2 H), 7,35 (m, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 2,84 (t, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 2,07 (d, 1 H), 1,90 (m, 2 H), 1,71 (m, 2 H).

Los Ejemplos 9-2 a 9-31 se prepararon a partir de materiales de partida análogos usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 9 y 9-1.

Ejemplo 9-2

Ácido (S)-2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico

EM (CL-EM) 489,0 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (d, 2 H), 7,82 (s a, 1 H), 7,79 (d, 2 H), 7,35 (m, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 2,84 (t, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 2,07 (d, 1 H), 1,90 (m, 2 H), 1,71 (m, 2 H).

ES 2 321 509 T3

Ejemplo 9-3

Ácido 2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico

EM (CL-EM) 489,0 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (d, 2 H), 7,82 (s a, 1 H), 7,79 (d, 2 H), 7,35 (m, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 2,84 (t, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 2,07 (d, 1 H), 1,90 (m, 2 H), 1,71 (m, 2 H).

Ejemplo 9-4

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido (S)-3-(3-carboxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico

EM (CL-EM) 420,0 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,80 (d, 1 H), 7,67 (d, 2 H), 7,55 (s a, 2 H), 7,32 (d, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 4,17 (d, 2 H), 2,90 (m a, 2 H), 2,72 (t, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,02 (d, 1 H), 1,82 (m, 2 H), 1,61 (m, 1 H).

Ejemplo 9-5

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido 3-(3-carboxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico

EM (CL-EM) 420,0 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,80 (d, 1 H), 7,67 (d, 2 H), 7,55 (s a, 2 H), 7,32 (d, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 4,17 (d, 2 H), 2,90 (m a, 2 H), 2,72 (t, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,02 (d, 1 H), 1,82 (m, 2 H), 1,61 (m, 1 H).

Ejemplo 9-6

Ácido 2-metil-5-{1-[(4-trifluorometoxi-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-benzoico

EM (CL-EM) 422,2 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ Mezcla rotomérica: 7,80 (s, 0,5 H), 7,60 (s, 0,5 H), 7,34-7,09 (m, 6 H), 4,58 (t, 1 H), 3,98 (dd, 1 H), 3,88 (d, 0,5 H), 3,86 (s, 0,5 H), 3,74 (d, 1 H), 3,12 (d, 1 H), 2,67 (m, 1,5 H), 2,52 (s, 3 H), 2,26 (t, 0,5 H), 1,93 (dd, 1 H), 1,76 (m, 2 H), 1,47 (m, 1 H).

Ejemplo 9-7

Ácido 5-{1-[(4-isopropil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-2-metil-benzoico

EM (CL-EM) 380,3 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ Mezcla rotomérica: 7,47 (s, 0,5 H), 7,33-7,12 (m, 6 H), 6,97 (d, 0,5 H), 4,60 (dd, 1 H), 4,02 (d, 0,5 H), 3,90 (d, 0,5 H), 3,81 (d, 0,5 H), 3,76 (s, 1 H), 3,66 (d, 0,5 H), 3,02 (m, 1 H), 2,90 (m, 1 H), 2,67 (m, 1,5 H), 2,51 (d, 3 H), 2,03 (t, 0,5 H), 1,76 (m, 3 H), 1,45 (m, 1 H), 1,24 (dd, 6 H).

Ejemplo 9-8

Ácido 2-metil-5-{1-[(4-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-benzoico

EM (CL-EM) 406,2 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ Mezcla rotomérica: 7,80 (s, 0,5 H), 7,66 (d, 1 H), 7,60 (dd, 1 H), 7,46 (m, 1,5 H), 7,33 (dd, 0,5 H), 7,20 (dd, 1 H), 7,11 (dd, 0,5 H), 4,59 (t, 1 H), 4,01 (dd, 1 H), 3,95 (d, 0,5 H), 3,91 (s, 1 H), 3,81 (d, 0,5 H), 2,11 (m, 1 H), 2,73 (m, 1,5 H), 2,52 (d, 3 H), 2,26 (t, 0,5 H), 1,92 (dd, 1 H), 1,78 (m, 2 H), 1,51 (m, 1 H).

ES 2 321 509 T3

Ejemplo 9-9

Ácido 2-metil-5-{1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilolil]-piperidin-3-il}-benzoico

EM (CL-EM) 418,2 (M+H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO_{d6}) δ 7,94 (m, 2 H), 7,73 (m, 3 H), 7,58-7,36 (m, 3 H), 7,25 (d, 1 H), 4,52 (t, 1 H), 4,32 (t, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 3,19 (m, 1 H), 2,68 (m, 2 H), 1,90 (m, 1 H), 1,74 (m, 2 H), 1,47 (m, 1 H).

Ejemplo 9-10

Ácido 5-{1-[3-(4-isopropil-fenil)-acrilolil]-piperidin-3-il}-2-metil-benzoico

EM (CL-EM) 392,3 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO_{d6}) δ 7,72 (d, 1 H), 7,61 (t, 2 H), 7,45 (d, 1 H), 7,37 (m, 1 H), 7,24 (m, 4 H), 4,52 (t, 1 H), 4,29 (t, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 3,16 (dt, 1 H), 2,88 (m, 1 H), 2,68 (m, 2 H), 1,89 (m a, 1 H), 1,73 (m, 2 H), 1,48 (m a, 1 H), 1,18 (t, 6 H).

Ejemplo 9-11

Ácido 2-metil-5-{1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperidin-3-il}-benzoico

EM (CL-EM) 418,2 (M+H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,77 (dd, 1 H), 7,57 (dd, 2 H), 7,43 (dd, 2 H), 7,31 (dd, 1 H), 7,22 (dd, 1 H), 4,56 (d, 1 H), 3,92 (dd, 1 H), 3,05 (m, 3 H), 2,79 (m, 1 H), 2,67 (m, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 2,42 (t, 1 H), 1,95 (t, 1 H), 1,78 (m, 2 H), 1,45 (t, 1 H).

Ejemplo 9-12

Ácido 5-{1-[3-(4-isopropil-fenil)-propionil]-piperidin-3-il}-2-metil-benzoico

EM (CL-EM) 394,3 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ Mezcla rotomérica: 7,78 (d, 0,5 H), 7,70 (d, 0,5 H), 7,31 (dd, 0,5 H), 7,21 (m, 1,5 H), 7,15 (m, 5 H), 4,58 (t, 1 H), 3,83 (dd, 1 H), 3,01 (t, 0,5 H), 2,90 (m, 3 H), 2,79 (m, 1 H), 2,62 (m, 1 H), 2,54 (m, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,02 (t, 0,5 H), 1,89 (dd, 1 H), 1,70 (m, 2 H), 1,40 (m, 1 H), 1,21 (m, 6 H).

Ejemplo 9-13

4-Isopropil-bencil éster del ácido 3-(3-carboxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico

EM (CL-EM) 394,1 (M - H)⁻.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,78 (s a, 1 H), 7,24 (m, 6 H), 5,09 (s, 2 H), 4,14 (m a, 2 H), 2,89 (m, 3 H), 2,67 (a, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 1,97 (m, 1 H), 1,77 (t, 1 H), 1,72 (t, 1 H), 1,59 (m, 1 H), 1,23 (d, 6 H).

Ejemplo 9-14

Ácido (R)-2-metil-5-[1-(4-trifluorometil-bencilcarbamoil)-piperidin-3-il]-benzoico

EM (CL-EM) 421,2 (M+H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,90 (d, 1 H), 7,58 (d, 2 H), 7,43 (d, 2 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,31 (dd, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 4,01 (dd, 2 H), 2,88 (m, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 2,04 (m, 1 H), 1,84 (m, 1 H), 1,69 (m, 2 H), 1,25 (t, 1 H).

ES 2 321 509 T3

Ejemplo 9-15

Ácido (S)-2-metil-5-[1-(4-trifluorometil-bencilcarbamoyl)-piperidin-3-il]-benzoico

EM (CL-EM) 421,2 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,90 (d, 1 H), 7,58 (d, 2 H), 7,43 (d, 2 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,31 (dd, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 4,01 (dd, 2 H), 2,88 (m, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 2,04 (m, 1 H), 1,84 (m, 1 H), 1,69 (m, 2 H), 1,25 (t, 1 H).

Ejemplo 9-16

2-(4-Trifluorometilfenil)-etil éster del ácido (R)-3-(3-carboxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico

EM (CL-EM) 436,0 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,49 (a, 1 H), 1,69 (m, 2 H), 1,94 (d, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 2,53 (m a, 1 H), 2,79 (m, 2 H), 3,04 (t, 2 H), 4,07 (m, 2 H), 4,32 (s a, 2 H), 6,95 (s a, 1 H), 7,07 (d, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,44 (s a, 2 H), 7,58 (s a, 2 H).

Ejemplo 9-17

Ácido 2-metil-4-[1-(4-trifluorometil-benzoil)-piperidin-3-il]-benzoico

EM (CL-EM) 392,2 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,19 (d, 1 H), 7,78 (d, 2 H), 7,62 (d, 1 H), 7,22 (m, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 4,67 (d, 1 H), 3,62 (dd, 1 H), 3,20 (m, 1 H), 2,96 (c, 1 H), 2,86 (m, 1 H), 2,55 (d, 3 H), 2,06 (d, 1 H), 1,86 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 1,63 (m, 1 H).

Ejemplo 9-18

Ácido 2-metil-4-{1-[4-(4-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-benzoico

EM (CL-EM) 406,1 (M+H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ Mezcla rotomérica: 7,84 (dd, 1 H), 7,65 (dd, 2 H), 7,46 (t, 2 H), 7,18 (s, 1 H), 6,94 (d, 0,5 H), 6,84 (s, 0,5 H), 4,59 (dd, 1 H), 4,04 (d, 0,5 H), 3,92 (s, 1 H), 3,89 (d, 0,5 H), 3,88 (dd, 1 H), 3,15 (t, 1 H), 2,78 (t, 0,5 H), 2,66 (c, 1 H), 2,54 (d, 3 H), 2,25 (t, 0,5 H), 1,94 (dd, 1 H), 1,78 (m, 2 H), 1,53 (m, 0,5 H), 1,41 (m, 0,5 H).

Ejemplo 9-19

Ácido 2-metil-4-{1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-acriloyl]-piperidin-3-il}-benzoico

EM (CL-EM) 418,2 (M+H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,67 (m, 1 H), 1,89 (m, 2 H), 2,05 (d, 1 H), 2,57 (d, 3 H), 2,82 (m, 2 H), 3,24 (dd, 1 H), 3,35 (t, 1 H), 4,34 (dd, 1 H), 4,67 (d, 1 H), 7,21 (m, 2 H), 7,32 (dd, 1 H), 7,58 (c, 1 H), 7,65 (m, 2 H), 7,78 (d, 1 H), 7,83 (d, 1 H).

Ejemplo 9-20

Ácido 2-metil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico

EM (CL-EM) 489,1 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,15 (dd, 2 H), 7,90 (s a, 1 H), 7,79 (d, 2 H), 7,20 (m, 2 H), 2,84 (t, 1 H), 2,57 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 2,07 (d, 1 H), 1,89 (c, 2 H), 1,70 (m, 2 H).

ES 2 321 509 T3

Ejemplo 9-21

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido 3-(4-carboxi-3-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico

5 EM (CL-EM) 420,0 (M-H)⁻.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,86 (d, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,54 (s a, 2 H), 7,16 (m, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 4,17 (m, 2 H), 2,98 (m a, 1 H), 2,90 (m, 1 H), 2,71 (t, 1 H), 2,56 (s, 3 H), 1,99 (d, 1 H), 1,78 (m, 2 H), 1,61 (m, 1 H).

10 Ejemplo 9-22

Ácido 4-[1-(4-isopropil-benzoil)-piperidin-3-il]-2-metil-benzoico

15 EM (CL-EM) 366,2 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,89 (m, 1 H), 7,35 (s, 4 H), 7,24 (s, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 4,65 (m, 1 H), 3,78 (t, 1 H), 3,18 (c, 1 H), 2,94 (m, 2 H), 2,82 (m, 1 H), 2,55 (d, 3 H), 2,04 (d, 1 H), 2,00-1,60 (m, 3 H), 1,26 (m, 6 H).

20 Ejemplo 9-23

Ácido 4-{1-[(4-isopropil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-2-metil-benzoico

25 EM (CL-EM) 380,2 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ Mezcla rotomérica: 1,25 (m, 6 H), 1,49 (c, 1 H), 1,72 (t, 1 H), 1,82 (t, 1 H), 1,94 (d, 0,5 H), 2,08 (t, 0,5 H), 2,53 (d, 3 H), 2,64 (t, 0,5 H), 2,75 (t, 0,5 H), 2,91 (m, 1 H), 3,03 (t, 0,5 H), 3,09 (t, 0,5 H), 3,68 (d, 0,5 H), 3,70 (s, 3 H), 3,78 (d, 0,5 H), 3,88 (d, 0,5 H), 4,02 (d, 0,5 H), 4,55 (d, 0,5 H), 4,64 (d, 0,5 H), 6,77 (d, 1 H), 7,18 (m, 4 H), 7,25 (d, 1 H), 7,77 (d, 0,5 H), 7,86 (d, 0,5 H).

Ejemplo 9-24

35 *Ácido 4-{1-[3-(isopropil-fenil)-acrilolil]-piperidin-3-il}-2-metil-benzoico*

EM (CL-EM) 426,3 (M + H)⁺.

40 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ Mezcla rotomérica: 7,89 (d, 1 H), 7,54 (m, 3 H), 7,22 (m, 4 H), 7,11 (dd, 1 H), 4,66 (d, 1 H), 4,29 (dd, 1 H), 3,32 (m, 0,5 H), 3,19 (m, 0,5 H), 2,83 (m, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,03 (d, 1 H), 1,86 (m, 3 H), 1,63 (m, 1 H), 1,23 (m, 6 H).

45 Ejemplo 9-25

4-Isopropil-bencil éster del ácido 3-(4-carboxi-3-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico

EM (CL-EM) 394,1 (M - H)⁻.

50 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,85 (d, 1 H), 7,27 (d, 2 H), 7,22 (d, 2 H), 7,13 (m, 2 H), 5,08 (s, 2 H), 4,15 (d, 2 H), 2,89 (m, 3 H), 2,67 (m, 1 H), 2,55 (s, 3 H), 1,97 (d, 1 H), 1,75 (m, 2 H), 1,58 (m, 1 H), 1,23 (d, 6 H).

55 Ejemplo 9-26

Ácido 2-metil-4-{1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperidin-3-il}-benzoico

60 EM (CL-EM) 420,2 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,86 (dd, 1 H), 7,57 (m, 2 H), 7,44 (dd, 2 H), 7,17 (m, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 4,57 (t, 1 H), 3,93 (dd, 1 H), 3,24 (dd, 1 H), 3,09 (c, 1 H), 3,01 (m, 2 H), 2,80 (m, 1 H), 2,69 (m, 1 H), 2,56 (d, 3 H), 1,95 (t, 1 H), 1,78 (m, 2 H), 1,46 (m, 1 H).

65

ES 2 321 509 T3

Ejemplo 9-27

Ácido 4-{1-[3-(4-isopropil-fenil)-propionil]-piperidin-3-il}-2-metil-benzoico

EM (CL-EM) 394,3 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,86 (t, 1 H), 7,16 (m, 5 H), 7,07 (m, 1 H), 4,58 (dd, 1 H), 3,84 (dd, 1 H), 3,05-2,61 (m, 7 H), 2,56 (d, 3 H), 2,19 (t, 1 H), 1,89 (t, 1 H), 1,71 (m, 2 H), 1,40 (m, 1 H), 1,28 (m, 1 H), 1,22 (d, 6 H).

Ejemplo 9-28

Isómero de ácido 2-metoxi-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico a partir de ácido L-tartárico

Material de partida ópticamente puro usado:

ácido L-(+)-tartárico: 97,5% ee de sal del ácido metil 5-(3-piperidinil)-2-metoxilbenzoato-L-tartárico.

Análisis por HPLC: Chirobiotic V, 1 ml/min, metanol al 100%, trietilamina al 0,1%, ácido acético al 0,1%; tr = 6,29 min, 8,53 min.

EM (IQPA) 504,8 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,16 (d, 2 H), 7,79 (d, 2 H), 7,75 (a, 1 H), 7,47 (a, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 2,82 (t, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 2,07 (d, 1 H), 1,88 (m, 2 H), 1,70 (m, 1 H), 1,28 (s, 1 H).

Ejemplo 9-29

Isómero de ácido 2-metoxi-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico a partir de ácido D-tartárico

Material de partida ópticamente puro usado:

ácido D-(-)-tartárico: 91,8% ee de sal del ácido metil 5-(3-piperidinil)-2-metoxilbenzoato-D-tartárico

Análisis por HPLC: Chirobiotic V, 1 ml/min, metanol al 100%, trietilamina al 0,1%, ácido acético al 0,1%; tr = 6,29 min, 8,53 min

EM (IQPA) 504,8 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,16 (d, 2 H), 7,79 (d, 2 H), 7,75 (a, 1 H), 7,47 (a, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 2,82 (t, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 2,07 (d, 1 H), 1,88 (m, 2 H), 1,70 (m, 1 H), 1,28 (s, 1 H).

Ejemplo 9-30

Ácido 2-fluoro-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico

EM (CL-EM) 493,0 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (d, 2 H), 7,85 (s a, 1 H), 7,79 (d, 2 H), 7,53 (s a, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 2,89 (t, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 2,08 (d, 1 H), 1,89 (m, 2 H), 1,71 (m, 1 H).

Ejemplo 9-31

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido 3-(3-carboxi-4-fluoro-fenil)-piperidin-1-carboxílico

EM (CL-EM) 493,0 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (d, 2 H), 7,85 (s a, 1 H), 7,79 (d, 2 H), 7,53 (s a, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 2,89 (t, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 2,08 (d, 1 H), 1,89 (m, 2 H), 1,71 (m, 1 H).

ES 2 321 509 T3

Ejemplo 10

{3-[4-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-piperidin-1-il}-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-metanona

Se disolvió ácido (R)-2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico (Ejemplo 9-1; 1,026 g, 2,10 mmol) en 20 ml de CH₂Cl₂ y se trató con cloruro de oxalilo (0,22 ml, 2,52 mmol) y 10 ml de dimetil formamida. La mezcla se dejó en agitación durante 1 h hasta que se hubieron disuelto todos los sólidos. Se añadieron lentamente 10 ml de THF saturado con amoníaco. Se formó un precipitado blanco espeso. La suspensión se agitó durante 20 min y después se diluyó con éter dietílico (100 ml), se lavó con 100 ml de cada uno de H₂O, HCl acuoso 0,2 N, NaHCO₃ acuoso saturado, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 50%/hexanos produciendo 740 mg (72%) de la 2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzamida deseada en forma de un aceite transparente.

EM (CL-EM) 488,6 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (d, 2 H), 7,69 (d, 2 H), 7,33 (s a, 1 H), 7,19 (s a, 2 H), 5,85 (s a, 2 H), 3,01 (a, 2 H), 2,79 (m, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 2,08 (d, 1 H), 1,89 (m, H), 1,77 (c, 1 H), 1,67 (m, 1 H).

Se disolvió (R)-2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzamida (230 mg, 0,47 mmol) en piridina (5 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió anhídrido trifluoroacético (0,67 ml, 4,72 mmol) gota a gota. Se agitó durante 1 h a 0°C después de la adición. La reacción se diluyó con éter dietílico (100 ml) y se lavó con HCl 1 N (2 x 100 ml) y NaHCO₃ saturado (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 33%/hexanos produciendo 262 mg (97%) del 2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzonitrilo deseado en forma de un aceite transparente.

EM (CL-EM) 470,0 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (d, 2 H), 7,74 (d, 2 H), 7,46 (s a, 1 H), 7,35 (s a, 1 H), 7,19 (m, 1 H), 2,82 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,52 (s, 3 H), 2,14 (d, 1 H), 1,97 (m, H), 1,78 (m, 2 H).

Se disolvió (R)-2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzonitrilo (262 mg, 0,56 mmol) en tolueno (5 ml). Se añadió azida de trimetilestano (230 mg, 1,12 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla se diluyó con éter dietílico (100 ml) y se lavó con HCl 0,1 N (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida con metanol al 7,5%/cloroformo (0,5% de modificador de hidróxido de amonio). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se recogió en 100 ml de acetato de etilo y se extrajo con HCl 0,1 N (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida produciendo 132 mg (46%) de la {3-[4-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-piperidin-1-il}-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-metanona deseada en forma de un aceite transparente.

EM (CL-EM) 513,0 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (d, 2 H), 7,79 (d, 2 H), 7,56 (s a, 1 H), 7,39 (m, 2 H), 2,89 (t, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 2,10 (d, 1 H), 1,90 (m, 2 H), 1,72 (m, 1 H).

Ejemplo 11

Ácido (S)-2-metil-2-(2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico

Un frasco Parr de 500 ml se cargó con 2,0 g de paladio al 10% sobre carbono (50% agua) y se cubrió con 50 ml de etanol. Se disolvió 2-metil-5-nitroanisol (10,0 g, 59,8 mmol) en 100 ml de etanol y se añadió a la suspensión del catalizador. La reacción se hidrogenó a 0,34 MPa (50 psi) durante 3 h. El catalizador se filtró a través de un lecho de celite. La torta de filtrado se lavó con 150 ml de etanol y el filtrado se concentró a presión reducida produciendo 8,05 g (98%) de 5-amino-2-metilanisol en forma de un aceite transparente.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,90 (d, 1 H), 6,23 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 2,11 (s, 3 H).

Se disolvió 5-amino-2-metilanisol (8,05 g, 58,7 mmol) en 244 ml de agua y 8,1 ml de H₂SO₄ concentrado y se enfrió a 0°C. Se añadió NaNO₂ (4,86 g, 70,4 mmol) en 61 ml de agua gota a gota con agitación. La reacción se agitó 30 minutos a 0°C. Se añadió urea (0,70 g, 11,7 mmol) y la agitación se continuó durante 30 minutos más. La solución de color amarillo pálido se transfirió a un embudo de goteo y se añadió lentamente a una solución agitada de yoduro potásico (19,48 g, 117,4 mmol) en 122 ml de agua. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h una vez completada la adición. La reacción se extrajo con éter dietílico (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con Na₂S₂O₃ 1 M (2 x 200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida produciendo 9,60 g (66%) de 5-yodo-2-metil anisol en forma de un aceite pardo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,19 (dd, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 6,86 (t, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H).

ES 2 321 509 T3

Se disolvieron 5-yodo-2-metil anisol (9,60 g, 38,70 mmol) y dietil-(3-piridil)borano (5,70 g, 38,70 mmol) en 60 ml de tetrahidrofurano en un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador magnético. Se añadieron carbonato sódico (8,20 g, 77,40 mmol) y 30 ml de agua seguido de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,90 g, 0,77 mmol) y 15 ml de etanol. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h en atmósfera de nitrógeno después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 200 ml de agua y se extrajo con éter dietílico (2 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se extrajeron con HCl 1 N (3 x 150 ml). Las extracciones ácidas se combinaron y se hicieron básicas con hidróxido sódico acuoso 5 N. Esta fase básica se extrajo con éter dietílico (3 x 150 ml) y los extractos se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida produciendo 7,71 g (99%) de 2-metil-5-(3-piridil)-anisol en forma de un aceite pardo.

EM (CL-EM) 200,1 (M+H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,87 (s, 1 H), 8,60 (d, 1 H), 8,03 (dd, 1 H), 7,50 (m, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H).

Un recipiente de hidrogenación de 500 ml se cargó con 0,77 g óxido de platino (II) y se purgó con nitrógeno. Se añadió 2-metil-5-(3-piridil)-anisol (7,71 g, 38,7 mmol) en forma de solución en 150 ml de ácido acético. La suspensión se hidrogenó a 0,31 MPa (45 psi) durante 18 h. El catalizador se filtró a través de celite y la torta de filtrado se lavó con 200 ml de ácido acético. El filtrado se concentró a presión reducida. El aceite resultante se recogió en 300 ml de agua y se hizo básico con hidróxido sódico acuoso 5 N. Esta fase básica se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml) y los extractos se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se recogió en 300 ml de etanol caliente. Se añadió ácido L-(+)-tartárico (5,81 g, 38,7 mmol) en 50 ml de etanol caliente a la solución de etanol y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 h, formando un precipitado blanco que se recogió por filtración. El sólido blanco se recrystalizó en H₂O al 5% caliente/etanol (200 ml) produciendo 4,88 g (35%) de sal del ácido 5-(3-piperidinil)-2-metilanisol-L-tartárico en forma de un sólido blanco. Las aguas madre se combinaron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se recogió en 500 ml de éter dietílico y se lavó con 300 ml acuoso saturado NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se recogió en 200 ml de etanol caliente. Se añadió ácido D-(-)-tartárico (3,75 g, 25,0 mmol) en 50 ml de etanol caliente y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 48 h, formando un precipitado blanco que se recogió por filtración. El sólido blanco se recrystalizó en H₂O al 5% caliente/etanol (300 ml) produciendo 5,36 g (39%) de sal del ácido 5-(3-piperidinil)-2-metilanisol-D-tartárico en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,06 (d, 1 H), 6,82 (d, 1 H), 6,71 (dd, 1 H), 3,87 (s, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,27 (m, 2 H), 2,97 (t, 1 H), 2,86 (c, 2 H), 2,09 (s, 3 H), 1,85 (d, 2 H), 1,69 (m, 2 H).

Se disolvió sal del ácido 3-(3-metoxi-4-metilfenil)-1H-piperidin-L-tartárico (4,88 g, 13,73 mmol) lentamente en ácido bromhídrico (50 ml) y la mezcla resultante se calentó a 140°C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el ácido bromhídrico y el agua se retiraron por destilación y el aceite pardo resultante se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 100 ml) y se secó a alto vacío durante 18 h. El sólido castaño resultante sal bromhidrato de (3-(3-hidroxi-4-metilfenil)-1H-piperidina (3,74 g, 13,73 mmol)) se disolvió en 25 ml de agua y 50 ml de tetrahidrofurano. Se añadió bicarbonato sódico (2,31 g, 27,46 mmol) seguido de dibencil-dicarbonato (3,93 g, 13,73 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente después se diluyó con 300 ml de éter dietílico y se lavó con 200 ml HCl 0,5 N. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 33%/hexanos produciendo 3,41 g (76%) del éster bencílico del ácido 3-(3-hidroxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico deseado en forma de un aceite transparente.

EM (CL-EM) 324,2 (M - H)⁻.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (m, 5 H), 7,05 (d, 1 H), 6,70 (dd, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 5,14 (m, 2 H), 4,22 (t, 2 H), 2,79 (t, 2 H), 2,61 (m, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 1,97 (d, 1 H), 1,76 (m, 1 H), 1,57 (m, 2 H). Análisis por HPLC: Chiralcel OJ, 1 ml/min, etanol al 40%/heptano dietilamina al 0,2%, tr = 10,22 min. ee = 90,4%.

A una solución de éster bencílico del ácido 3-(3-hidroxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (2,02 g, 6,21 mmol) en 15 ml de dimetilformamida se le añadió carbonato de cesio (4,05 g, 12,42 mmol) y etil-2-bromoisobutirato (3,64 ml, 24,83 mmol). La mezcla se calentó a 60°C en atmósfera de N₂ con agitación durante 18 h y se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión parda resultante se diluyó con 300 ml de agua y se extrajo con éter dietílico (2 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 20%/hexanos produciendo 1,36 g (50%) del éster bencílico del ácido 3-[3-(1-etoxicarbonil-1-metil-etoxi)-4-metil-fenil]-piperidin-1-carboxílico deseado en forma de un aceite transparente.

EM (CL-EM) 462,1 (M + Na)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 (m, 5 H), 7,06 (d, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 5,13 (m, 2 H), 4,22 (m, 4 H), 2,74 (c, 1 H), 2,70 (t, 1 H), 2,57 (m, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 1,96 (d, 1 H), 1,76 (m, 1 H), 1,57 (d, 6 H), 1,53 (s, 2 H), 1,22 (t, 3 H).

ES 2 321 509 T3

Un frasco Parr de 250 ml se cargó con 0,27 g de paladio al 10% sobre carbono (50% agua) y se cubrió con 20 ml de etanol. Se disolvió éster bencílico del ácido 3-[3-(1-etoxicarbonil-1-metil-etoxi)-4-metil-fenil]-piperidin-1-carboxílico (1,36 g, 3,09 mmol) en 50 ml de etanol y se añadió a la suspensión del catalizador. La reacción se hidrogenó a 0,34 MPa (50 psi) durante 2 h. El catalizador se filtró a través de un lecho de celite. La torta de filtrado se lavó con 150 ml de etanol y el filtrado se concentró a presión reducida. El aceite resultante se recogió en 20 ml de etanol caliente a lo cual se añadió ácido L-tartárico (464 mg, 3,09 mmol) en 10 ml de etanol caliente. La solución se dejó en agitación 24 h a temperatura ambiente. El precipitado cristalino blanco se recogió por filtración produciendo 805 mg (57%) de sal del éster etílico del ácido L-tartárico 2-metil-2-(2-metil-5-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico en forma de un sólido cristalino blanco.

EM (CL-EM) 306,3 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,11 (d, 1 H), 6,78 (d, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 4,16 (c, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 3,21 (t, 2 H), 2,78 (m, 2 H), 2,10 (s, 3 H), 1,81 (m, 2 H), 1,69 (m, 1 H), 1,56 (m, 1 H), 1,51 (s, 6 H), 1,14 (t, 3 H). Análisis por HPLC: Chiralpak AD, 1 ml/min, isopropanol al 5%/heptano dietilamina al 0,2%, tr = 9,75 min. ee = 100%.

Se disolvió la sal del éster etílico del ácido L-tartárico 2-metil-2-(2-metil-5-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico (155 mg, 0,34 mmol) en 50 ml de acetato de etilo y se lavó con 50 ml acuoso saturado NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se recogió en 2 ml de CH₂Cl₂ y se añadieron 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida (130 mg, 0,68 mmol) y ácido 4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico (98 mg, 0,34 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 72 h. La reacción se diluyó con 100 ml de éter dietílico y se lavó con agua (100 ml), HCl 0,5 N (2 x 100 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida produciendo éster etílico del ácido 2-metil-2-(2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico (179 mg, 91%) en forma de un aceite transparente.

EM (CL-EM) 575,0 (M - H)⁻.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, 2 H), 7,70 (d, 2 H), 7,07 (d, 1 H), 6,73 (m, 1 H), 6,52 (m, 1 H), 4,21 (m, 2 H), 2,64 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,05 (m, 1 H), 1,81 (m, 2 H), 1,62 (m, 2 H), 1,57 (m, 6 H), 1,21 (m, 3 H).

Una mezcla de éster etílico del ácido 2-metil-2-(2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico (179 mg, 0,31 mmol), carbonato potásico (86 mg, 0,62 mmol), metanol (10 ml) y agua (2 ml) se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en agua (50 ml), se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida produciendo 151 mg (89%) de ácido 2-metil-2-(2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico en forma de un sólido blanco.

EM (CL-EM) 547,0 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (d, 2 H), 7,78 (d, 2 H), 7,08 (d, 1 H), 6,79 (m, 1 H), 6,68 (m, 1 H), 2,74 (m, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 2,03 (d, 1 H), 1,91 (m a, 2 H), 1,79 (m, 2 H), 1,54 (s a, 6 H).

Ejemplo 11-1

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-4-metil-fenil]-piperidin-1-carboxílico

Se disolvió la sal del ácido L-tartárico del éster etílico del ácido 2-metil-2-(2-metil-5-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico (Ejemplo 11; 155 mg, 0,34 mmol) en 50 ml de acetato de etilo y se lavó con 50 ml de NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se recogió en 3 ml de tolueno y se añadió 4-trifluorometil-bencil éster del ácido imidazol-1-carboxílico (92 mg, 0,34 mmol). La reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La reacción se sometió a cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 15%/hexanos produciendo 157 mg (91%) del 4-trifluorometil-bencil éster del ácido 3-[3-(1-etoxicarbonil-1-metil-etoxi)-4-metil-fenil]-piperidin-1-carboxílico deseado en forma de un aceite transparente.

EM (CL-EM) 525,2 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (d, 2 H), 7,46 (d, 2 H), 7,07 (d, 1 H), 6,74 (m, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 4,21 (m, 2 H), 2,73 (m a, 2 H), 2,58 (m, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 1,97 (d, 1 H), 1,76 (m, 2 H), 1,58 (m, 6 H), 1,22 (m, 3 H).

Una mezcla de 4-trifluorometil-bencil éster del ácido 3-[3-(1-etoxicarbonil-1-metil-etoxi)-4-metil-fenil]-piperidin-1-carboxílico (156 mg, 0,31 mmol), carbonato potásico (85 mg, 0,62 mmol), metanol (10 ml) y agua (2 ml) se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en agua (50 ml), se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml).

ES 2 321 509 T3

Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida produciendo 139 mg (94%) de 4-trifluorometil-bencil éster del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-4-metil-fenil]-piperidin-1-carboxílico en forma de un sólido blanco.

EM (CL-EM) 478,1 (M - H)⁻.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (d, 2 H), 7,54 (m, 2 H), 7,07 (d, 1 H), 6,77 (d, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 4,14 (m, 2 H), 2,88 (m a, 2 H), 2,58 (t, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 1,96 (d, 1 H), 1,77 (m, 2 H), 1,62 (m, 1 H), 1,57 (s, 6 H).

Los Ejemplos 11-2 y 11-3 se prepararon a partir de materiales de partida análogos usando procedimientos análogos a los descritos en Ejemplos 11 y 11-1.

Ejemplo 11-2

Ácido (R)-2-metil-2-(2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico

Se disolvió la sal del ácido 3-(3-metoxi-4-metilfenil)-1H-piperidin-D-tartárico (Ejemplo 11; 5,36 g, 15,08 mmol) lentamente en ácido bromhídrico (50 ml) y la mezcla resultante se calentó a 140°C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el ácido bromhídrico y el agua se retiraron por destilación y el aceite pardo resultante se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 100 ml) y se secó a alto vacío durante 18 h. El sólido castaño resultante, sal bromhidrato de (3-(3-hidroxi-4-metilfenil)-1H-piperidina (4,11 g, 15,08 mmol)) se disolvió en 25 ml de agua y se añadieron 50 ml de tetrahidrofurano. bicarbonato sódico (2,54 g, 30,16 mmol) seguido de dibencil-dicarbonato (4,32 g, 15,08 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente después se diluyó con 300 ml de éter dietílico y se lavó con 200 ml de HCl 0,5 N. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 33%/hexanos produciendo 3,82 g (78%) del éster bencílico del ácido 3-(3-hidroxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico deseado en forma de un aceite transparente.

EM (CL-EM) 324,2 (M - H)⁻.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (m, 5 H), 7,05 (d, 1 H), 6,70 (dd, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 5,14 (m, 2 H), 4,22 (t, 2 H), 2,79 (t, 2 H), 2,61 (m, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 1,97 (d, 1 H), 1,76 (m, 1 H), 1,57 (m, 2 H). Análisis por HPLC: Chiralcel OJ, 1 ml/min, etanol al 40%/heptano dietilamina al 0,2%, tr = 8,55 min. ee = 85,8%.

A una solución de éster bencílico del ácido 3-(3-hidroxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (2,24 g, 6,88 mmol) en 15 ml dimetilformamida se le añadió carbonato de cesio (4,49 g, 13,77 mmol) y etil-2-bromoisobutirato (4,04 ml, 27,53 mmol). La mezcla se calentó a 60°C en atmósfera de N₂ con agitación durante 18 h y se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión parda resultante se diluyó con 300 ml de agua y se extrajo con éter dietílico (2 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 20%/hexanos produciendo 1,36 g (45%) del éster bencílico del ácido 3-[3-(1-etoxicarbonil-1-metil-etoxi)-4-metil-fenil]-piperidin-1-carboxílico deseado en forma de un aceite transparente.

EM (CL-EM) 462,1 (M + Na)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 (m, 5 H), 7,06 (d, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 5,13 (m, 2 H), 4,22 (m, 4 H), 2,74 (c, 1 H), 2,70 (t, 1 H), 2,57 (m, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 1,96 (d, 1 H), 1,76 (m, 1 H), 1,57 (d, 6 H), 1,53 (s, 2 H), 1,22 (t, 3 H).

Un frasco Parr de 250 ml se cargó con 0,27 g de paladio al 10% sobre carbono (50% agua) y se cubrió con 20 ml de etanol. Se disolvió éster bencílico del ácido 3-[3-(1-etoxicarbonil-1-metil-etoxi)-4-metil-fenil]-piperidin-1-carboxílico (1,36 g, 3,09 mmol) en 50 ml de etanol y se añadió a la suspensión del catalizador. La reacción se hidrogenó a 0,34 MPa (50 psi) durante 2 h. El catalizador se filtró a través de un lecho de celite. La torta de filtrado se lavó con 150 ml de etanol y el filtrado se concentró a presión reducida. El aceite resultante se recogió en 20 ml de etanol caliente al cual se añadió ácido D-tartárico (464 mg, 3,09 mmol) en 10 ml de etanol caliente. La solución se dejó en agitación 24 h a temperatura ambiente. El precipitado cristalino blanco se recogió por filtración produciendo 978 mg (69%) de sal del ácido D-tartárico del éster etílico del ácido 2-metil-2-(2-metil-5-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico en forma de un sólido cristalino blanco.

EM (CL-EM) 306,3 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,11 (d, 1 H), 6,78 (d, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 4,16 (c, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 3,21 (t, 2 H), 2,78 (m, 2 H), 2,10 (s, 3 H), 1,81 (m, 2 H), 1,69 (m, 1 H), 1,56 (m, 1 H), 1,51 (s, 6 H), 1,14 (t, 3 H). Análisis por HPLC: Chiralpak AD, 1 ml/min, isopropanol al 5%/heptano dietilamina al 0,2%, tr = 8,90 min. ee = 98%.

ES 2 321 509 T3

La sal del ácido D-tartárico del éster etílico del ácido 2-metil-2-(2-metil-5-piperidin-3-il-fenoxi)-propiónico se obtuvo usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 11 dando el compuesto del título, ácido (R)-2-metil-2-(2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico

5 EM (CL-EM) 547,0 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (d, 2 H), 7,78 (d, 2 H), 7,08 (d, 1 H), 6,79 (m, 1 H), 6,68 (m, 1 H), 2,74 (m, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 2,03 (d, 1 H), 1,91 (m a, 2 H), 1,79 (m, 2 H), 1,54 (s a, 6 H).

10

Ejemplo 11-3

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido (R)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-4-metil-fenil]-piperidin-1-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó usando el material de partida preparado en el Ejemplo 11-2 y usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 11-1.

EM (CL-EM) 478,1 (M - H)⁻.

20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (d, 2 H), 7,54 (m, 2 H), 7,07 (d, 1 H), 6,77 (d, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 4,14 (m, 2H), 2,88 (m a, 2 H), 2,58 (t, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 1,96 (d, 1 H), 1,77 (m, 2 H), 1,62 (m, 1 H), 1,57 (s, 6 H).

Los Ejemplos 11-4, 11-5 y 11-6 se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 11 y 11-1.

25

Ejemplo 11-4

30 *Ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico*

EM (CL-EM) 547,0 (M - H)⁻.

35 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,17 (d, 2 H), 7,78 (d, 2 H), 7,06 (m, 2 H), 6,96 (a, 1 H), 6,73 (m a, 1 H), 2,71 (t, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,18 (s a, 3 H), 2,02 (d, 1 H), 1,84 (m, 2 H), 1,67 (m, 1 H), 1,54 (s, 6 H).

Ejemplo 11-5

40 *4-Trifluorometil-bencil éster del ácido 3-[4-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-3-metil-fenil]-piperidin-1-carboxílico*

EM (CL-EM) 478,0 (M - H)⁻.

45 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,66 (d, 2 H), 7,54 (m, 2 H), 7,03 (s, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 6,72 (d, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 4,14 (m, 2 H), 2,89 (m a, 2 H), 2,57 (t, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 1,93 (d, 1 H), 1,79 (d, 1 H), 1,70 (c, 1 H), 1,58 (m, 1 H), 1,55 (s, 6 H).

Ejemplo 11-6

50

2-(4-Trifluorometil-fenil)-etil éster del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-4-metil-fenil]-piperidin-1-carboxílico y 2-(4-Trifluorometil-fenil)-etil éster del ácido (R)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-4-metil-fenil]-piperidin-1-carboxílico

55 EM (CL-EM) 494,3 (M - H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,57 (s a, 2 H), 7,43 (s a, 2 H), 7,07 (d, 1 H), 6,75 (s a, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 4,34 (s a, 2 H), 4,05 (m a, 2 H), 3,06 (t, 2 H), 2,72 (m a, 1 H), 2,43 (m a, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 1,92 (d, 1 H), 1,70 (m, 1 H), 1,61 (t, 1 H), 1,56 (m, 1 H), 1,43 (a, 1 H).

60

Ejemplo 12

65 *Ácido (S)-2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-acético*

A una solución de éster bencílico del ácido 3-(3-hidroxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 11; 2,08 g, 6,39 mmol) en 15 ml dimetilformamida se le añadió carbonato de cesio (4,17 g, 12,78 mmol) y bromoacetato

ES 2 321 509 T3

de etilo (1,42 ml, 12,78 mmol). La mezcla se calentó a 60°C en atmósfera de N₂ con agitación durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión parda resultante se diluyó con 300 ml de agua y se extrajo con éter dietílico (2 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 15%/hexanos produciendo 1,42 g (54%) del éster bencílico del ácido 3-(3-etoxicarbonilmetoxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico deseado en forma de un aceite transparente.

EM (CL-EM) 462,1 (M + Na)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (m, 5 H), 7,09 (d, 1 H), 6,76 (d, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 5,14 (m, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 4,23 (m, 2 H), 2,78 (c, 2 H), 2,62 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 1,98 (m, 1 H), 1,76 (m, 1 H), 1,56 (m, 3 H), 1,29 (t, 3 H).

Un frasco Parr de 250 ml se cargó con 0,14 g de paladio al 10% sobre carbono (50% agua) y se cubrió con 20 ml de etanol. Se disolvió éster bencílico del ácido 3-(3-etoxicarbonilmetoxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (1,42 g, 3,45 mmol) en 50 ml de etanol y se añadió a la suspensión del catalizador. La reacción se hidrogenó a 0,34 MPa (50 psi) durante 2 h. El catalizador se filtró a través de un lecho de celite. La torta de filtrado se lavó con 150 ml de etanol y el filtrado se concentró a presión reducida. El aceite resultante se recogió en 20 ml de etanol caliente a lo cual se añadió ácido L-tartárico (518 mg, 3,45 mmol) en 10 ml de etanol caliente. La solución se dejó en agitación 24 h a temperatura ambiente. El precipitado cristalino blanco se recogió por filtración produciendo 730 mg (50%) de sal del ácido L-tartárico del éster etílico del ácido (2-metil-5-piperidin-3-il-fenoxi)-acético en forma de un sólido cristalino blanco.

EM (CL-EM) 278,3 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,11 (d, 1 H), 6,78 (d, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 4,16 (c, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 3,21 (t, 2 H), 2,78 (m, 2 H), 2,10 (s, 3 H), 1,81 (m, 2 H), 1,69 (m, 1 H), 1,56 (m, 1 H), 1,51 (s, 6 H), 1,14 (t, 3 H). Análisis por HPLC: Chiralpak AD, 1 ml/min, isopropanol al 5%/heptano dietilamina al 0,2%, tr = 4,01 min. ee = 99,3%.

Se disolvió sal de ácido L-tartárico del éster etílico del ácido (2-metil-5-piperidin-3-il-fenoxi)-acético (147 mg, 0,34 mmol) en 50 ml de acetato de etilo y se lavó con 50 ml de NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se recogió en 2 ml de CH₂Cl₂ y se añadieron 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etil carbodiimida (132 mg, 0,69 mmol) y ácido 4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico (99 mg, 0,34 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 24 h. La reacción se diluyó con 100 ml de éter dietílico y se lavó con agua (100 ml), HCl 0,5 N (2 x 100 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida produciendo éster etílico del ácido (2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-acético (146 mg, 76%) en forma de un aceite transparente.

EM (CL-EM) 547,1 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, 2 H), 7,69 (d, 2 H), 7,10 (d, 1 H), 6,76 (s a, 1 H), 6,57 (s a, 1 H), 4,62 (s a, 2 H), 4,25 (c, 2 H), 2,97 (m a, 1 H), 2,72 (m, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,09 (m, 1 H), 1,91 (m, 1 H), 1,70 (m, 4 H), 1,28 (t, 3 H).

Una mezcla de éster etílico del ácido (2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-acético (146 mg, 0,26 mmol), carbonato potásico (71 mg, 0,52 mmol), metanol (10 ml) y agua (2 ml) se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en agua (50 ml), se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida produciendo 130 mg (94%) de ácido (S)-(2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-acético en forma de un sólido blanco.

EM (CL-EM) 450,1 (M - H)⁻.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (d, 2 H), 7,78 (d, 2 H), 7,06 (m, 1 H), 6,75 (m a, 2 H), 4,66 (s a, 2 H), 2,76 (t, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 2,04 (d, 1 H), 1,83 (m, 2 H), 1,67 (m, 1 H).

Ejemplo 12-1

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido (S)-3-(3-carboximetoxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico

Se disolvió sal del ácido L-tartárico del éster etílico del ácido (2-metil-5-piperidin-3-il-fenoxi)-acético (Ejemplo 12; 147 mg, 0,34 mmol) en 50 ml de acetato de etilo y se lavó con 50 ml de NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se recogió en 3 ml de tolueno y se añadió 4-trifluorometil-bencil éster del ácido imidazol-1-carboxílico (93 mg, 0,34 mmol). La reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La reacción se sometió a cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 15%/hexanos produciendo 118 mg (74%) del 4-trifluorometil-bencil éster del ácido 3-(3-etoxicarbonilmetoxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico deseado en forma de un aceite transparente.

ES 2 321 509 T3

EM (CL-EM) 502,1 (M + Na)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (d, 2 H), 7,46 (d, 2 H), 7,10 (d, 1 H), 6,76 (d, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 5,19 (m, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 4,25 (m, 2 H), 2,79 (m a, 2 H), 2,63 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,02 (m, 1 H), 1,80 (m, 2 H), 1,56 (m, 4 H), 1,28 (t, 3 H).

Una mezcla de 4-trifluorometil-bencil éster del ácido 3-(3-etoxicarbonilmetoxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (118 mg, 0,25 mmol), carbonato potásico (68 mg, 0,49 mmol), metanol (10 ml) y agua (2 ml) se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en agua (50 ml), se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida produciendo 110 mg (97%) de 4-trifluorometil-bencil éster del ácido (S)-3-(3-carboximetoxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico en forma de un sólido blanco.

EM (CL-EM) 450,1 (M - H)⁻.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,66 (d, 2 H), 7,54 (m, 2 H), 7,06 (d, 1 H), 6,76 (d, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 4,66 (s, 2 H), 4,15 (m, 2 H), 2,88 (m a, 2 H), 2,62 (t, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 1,96 (d, 1 H), 1,79 (m, 1 H), 1,69 (t, 1 H), 1,58 (m, 1 H).

Ejemplo 12-2

Ácido (R)-(2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-acético

A una solución de éster bencílico del ácido 3-(3-hidroxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 11-2; 2,34 g, 7,19 mmol) en 15 ml de dimetilformamida se le añadió carbonato de cesio (4,69 g, 14,38 mmol) y bromoacetato de etilo (1,60 ml, 14,38 mmol). La mezcla se calentó a 60°C en una atmósfera de N₂ con agitación durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión parda resultante se diluyó con 300 ml de agua y se extrajo con éter dietílico (2 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 15%/hexanos produciendo 1,78 g (60%) del éster bencílico del ácido 3-(3-etoxicarbonilmetoxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico deseado en forma de un aceite transparente.

EM (CL-EM) 462,1 (M + Na)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (m, 5 H), 7,09 (d, 1 H), 6,76 (d, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 5,14 (m, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 4,23 (m, 2 H), 2,78 (c, 2 H), 2,62 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 1,98 (m, 1 H), 1,76 (m, 1 H), 1,56 (m, 3 H), 1,29 (t, 3 H).

Un frasco Parr de 250 ml se cargó con 0,18 g de paladio al 10% sobre carbono (50% agua) y se cubrió con 20 ml de etanol. Se disolvió éster bencílico del ácido 3-(3-etoxicarbonilmetoxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (1,78 g, 4,33 mmol) en 50 ml de etanol y se añadió a la suspensión del catalizador. La reacción se hidrogenó a 0,34 MPa (50 psi) durante 2 h. El catalizador se filtró a través de un lecho de celite. La torta de filtrado se lavó con 150 ml de etanol y el filtrado se concentró a presión reducida. El aceite resultante se recogió en 20 ml de etanol caliente a lo cual se añadió ácido D-tartárico (650 mg, 4,33 mmol) en 10 ml de etanol caliente. La solución se dejó en agitación 24 h a temperatura ambiente. El precipitado cristalino blanco se recogió por filtración produciendo 1,014 g (55%) de sal del ácido D-tartárico del éster etílico del ácido (2-metil-5-piperidin-3-il-fenoxi)-acético en forma de un sólido cristalino blanco.

EM (CL-EM) 278,3 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,11 (d, 1 H), 6,78 (d, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 4,16 (c, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 3,21 (t, 2 H), 2,78 (m, 2 H), 2,10 (s, 3 H), 1,81 (m, 2 H), 1,69 (m, 1 H), 1,56 (m, 1 H), 1,51 (s, 6 H), 1,14 (t, 3 H). Análisis por HPLC: Chiralpak AD, 1 ml/min, isopropanol al 5%/heptano dietilamina al 0,2%, tr = 3,18, ee = 98,9.

La sal del ácido D-tartárico del éster etílico del ácido (2-metil-5-piperidin-3-il-fenoxi)-acético se obtuvo usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 12 dando el compuesto del título, ácido (R)-(2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-acético.

EM (CL-EM) 450,1 (M - H)⁻.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (d, 2 H), 7,78 (d, 2 H), 7,06 (m, 1 H), 6,75 (m a, 2 H), 4,66 (s a, 2 H), 2,76 (t, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 2,04 (d, 1 H), 1,83 (m, 2 H), 1,67 (m, 1 H).

ES 2 321 509 T3

Ejemplo 12-3

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido (R)-3-(3-carboximetoxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico

5 El compuesto del título se preparó usando el material de partida preparado en el Ejemplo 12-2 y usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 12-1.

EM (CL-EM) 450,1 (M - H)⁻.

10 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,66 (d, 2 H), 7,54 (m, 2 H), 7,06 (d, 1 H), 6,76 (d, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 4,66 (s, 2 H), 4,15 (m, 2 H), 2,88 (m a, 2 H), 2,62 (t, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 1,96 (d, 1 H), 1,79 (m, 1 H), 1,69 (t, 1 H), 1,58 (m, 1 H).

15 Los Ejemplos 12-4 y 12-5 se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 12 y 12-1.

Ejemplo 12-4

Ácido (2-metil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-acético

20 EM (CL-EM) 519,0 (M-H)⁻.

25 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (d, 2 H), 7,78 (d, 2 H), 7,03 (s a, 2 H), 6,74 (m a, 1 H), 4,64 (s a, 2 H), 2,74 (t, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,22 (s a, 3 H), 2,02 (d, 1 H), 1,84 (m, 2 H), 1,67 (m, 1 H).

Ejemplo 12-5

4-Trifluorometilbencil éster del ácido 3-(4-carboximetoxi-3-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico

30 EM (CL-EM) 450,0 (M - H)⁻.

35 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,66 (d, 2 H), 7,54 (m, 2 H), 7,03 (s, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 4,64 (s, 2 H), 4,15 (m, 2 H), 2,89 (m a, 2 H), 2,58 (t, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 1,94 (d, 1 H), 1,79 (d, 1 H), 1,69 (c, 1 H), 1,58 (m, 1 H).

Ejemplo 13

C,C,C-Trifluoro-N-(2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenil)-metano-sulfonamida

45 Se disolvió 2-nitro-4-bromotolueno (8,74 g, 40,46 mmol) en 75 ml de dioxano y 25 ml de agua a lo cual se añadió dietil-(3-piridil)borano (5,95 g, 40,46 mmol), carbonato sódico (8,58 g, 80,91 mmol) y tetraquis(trifenil-fosfina paladio (0) (0,94 g, 0,81 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 600 ml de agua y se extrajo con éter dietílico (2 x 300 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se extrajeron con HCl 0,3 N (3 x 200 ml). Las extracciones ácidas se combinaron y se hicieron básicas con hidróxido sódico acuoso 5 N. Esta fase básica se extrajo con éter dietílico (2 x 300 ml) y los extractos se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida produciendo 6,39 g (74%) de 2-nitro-4-(3-piridil)tolueno en forma de un aceite pardo.

50 EM (CL-EM) 215,1 (M+H)⁺.

55 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,87 (d, 1 H), 8,66 (d, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,73 (dd, 1 H), 7,44 (m, 2 H), 2,66 (s, 3 H).

60 Un recipiente de hidrogenación de 500 ml se cargó con 0,64 g de óxido de platino (II) y se purgó con nitrógeno. Se añadió 2-nitro-4-(3-piridil)tolueno (19,57 g, 81,10 mmol) en forma de solución en 150 ml de ácido acético. La suspensión se hidrogenó a 0,31 MPa (45 psi) durante 18 h. El catalizador se filtró a través de celite y la torta de filtrado se lavó con 300 ml de acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida. El aceite resultante se recogió en 300 ml de agua y se hizo básico con hidróxido sódico acuoso 5 N. Esta fase básica se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml) y los extractos se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida produciendo 5,38 g (95%) de 2-amino-4-(3-piperidinil)tolueno en forma de un aceite pardo.

65 EM (CL-EM) 191,2 (M + H)⁺.

ES 2 321 509 T3

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,97 (d, 1 H), 6,56 (dd, 1 H), 6,54 (d, 1 H), 3,57 (s a, 1 H), 3,12 (dd, 2 H), 2,61 (m, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,95 (s a, 2 H), 1,75 (m, 1 H), 1,57 (m, 2 H).

5 Se disolvió 2-amino-4-(3-piperidinil)tolueno (1,25 g, 6,57 mmol) en 25 ml de tetrahidrofurano. Se añadió hidróxido sódico 1 N (13,14 ml, 13,14 mmol) seguido de dibencil-dicarbonato (1,88 g, 6,57 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente después se diluyó con 200 ml de éter dietílico y se lavó con 200 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 20%/hexanos produciendo 1,414 g (66%) del éster bencílico
10 del ácido 3-(3-amino-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico deseado en forma de un aceite transparente.

EM (CL-EM) 325,2 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,34 (m, 5 H), 6,81 (d, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 6,32 (d, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 4,02 (m,
15 2 H), 2,76 (m a, 1 H), 2,41 (t, 1 H), 1,97 (s, 3 H), 1,82 (d, 2 H), 1,69 (d, 1 H), 1,54 (c, 1 H), 1,44 (t, 1 H).

Se disolvió éster bencílico del ácido 3-(3-amino-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (470 mg, 1,45 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ y se enfrió a 0°C. Se añadió trietilamina (0,4 ml, 2,90 mmol) seguido de adición gota a gota de anhídrido trifluorometano sulfónico (0,24 ml, 1,45 mmol) y la reacción se agitó durante 0,5 h a 0°C. La mezcla se concentró a presión reducida y se recogió en 50 ml de agua. La suspensión acuosa se hizo ácida con HCl 1 N y se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida con metanol al 15%/cloroformo (1% de modificador de hidróxido de amonio). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron a presión reducida. El aceite
25 resultante se recogió en 50 ml de agua, se hizo ácido con HCl 1 N y se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida produciendo 403 mg (61%) del éster bencílico del ácido 3-[4-metil-3-(trifluoro-metanosulfonilamino)-fenil]-piperidin-1-carboxílico deseado en forma de un aceite transparente.

30 EM (CL-EM) 455,1 (M - H).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,35 (m, 5 H), 7,22 (d, 1 H), 7,18 (s a, 2 H), 5,13 (s, 2 H), 4,15 (d, 2 H), 2,89 (m a, 2 H), 2,65 (m, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 2,00 (d, 1 H), 1,76 (d, 1 H), 1,69 (c, 1 H), 1,58 (t, 1 H).

35 Un frasco Parr de 250 ml se cargó con 80 mg de paladio al 10% sobre carbono (50% agua) y se cubrió con 10 ml de etanol. Se disolvió éster bencílico del ácido 3-[4-metil-3-(trifluorometanosulfonilamino)-fenil]-piperidin-1-carboxílico (403 mg, 0,88 mmol) en 20 ml de etanol y se añadió a la suspensión del catalizador. La reacción se hidrogenó a 0,31 MPa (45 psi) durante 2 h. Se añadió agua (50 ml) para disolver el precipitado blanco y el catalizador
40 se filtró a través de un lecho corto de celite. La torta de filtrado se lavó con 200 ml de agua al 25%/etanol y el filtrado se concentró a presión reducida produciendo 275 mg (97%) de c,c,c-trifluoro-N-(2-metil-5-piperidin-3-il-fenil)-metanosulfonamida en forma de un sólido cristalino blanco.

EM (CL-EM) 323,2 (M + H)⁺.

45 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (s a, 1 H), 8,29 (s a, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 6,92 (d, 1 H), 6,56 (d, 1 H), 3,24 (m, 2 H), 2,87 (m a, 2 H), 2,70 (t, 1 H), 2,06 (s, 3 H), 1,83 (t, 2 H), 1,66 (m, 2 H).

50 A un matraz de fondo redondo de 10 ml se le añadió c,c,c-trifluoro-N-(2-metil-5-piperidin-3-il-fenil)-metanosulfonamida (64 mg, 0,20 mmol), 3 ml de CH₂Cl₂, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida (76 mg, 0,40 mmol), y ácido 4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico (57 mg, 0,20 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La reacción se filtró y el filtrado se sometió a cromatografía ultrarrápida con metanol al 10%/cloroformo (1% de modificador de hidróxido de amonio). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se recogió en 50 ml de agua, se hizo ácido con HCl 1 N y se extrajo
55 con 50 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida produciendo 28 mg (24%) de c,c,c-trifluoro-N-(2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenil)-metanosulfonamida en forma de un sólido blanco.

60 EM (CL-EM) 592,0 (M-H)-.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (d, 2 H), 7,79 (d, 1 H), 7,22 (m a, 3 H), 2,81 (t, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 2,07 (d, 1 H), 1,85 (m, 2 H), 1,69 (m, 2 H).

65

Ejemplo 13-1

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido 3-[3-(carboximetil-amino)-4-metil-fenil]-piperidin-1-carboxílico

Se disolvió éster bencílico del ácido 3-(3-amino-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 13; 230 mg, 0,71 mmol) en 5 ml de dimetilformamida. Se añadieron carbonato de cesio (462 mg, 1,42 mmol) y bromoacetato de etilo (86 ml, 0,78 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 72 h. Se añadieron 86 μ l más de bromoacetato de etilo y la reacción se agitó 24 h más. La mezcla se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 20%/hexanos produciendo 152 mg (52%) de éster bencílico del ácido 3-[3-(etoxicarbonilmetil-amino)-4-metil-fenil]-piperidin-1-carboxílico en forma de un aceite transparente.

EM (CL-EM) 411,2 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37 (m, 5 H), 7,03 (d, 1 H), 6,84 (m a, 1 H), 6,78 (m a, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,22 (c, 2 H), 3,98 (s, 2 H), 2,79 (m, 2 H), 2,63 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 1,99 (d, 1 H), 1,83 (d, 1 H), 1,58 (m, 2 H), 1,28 (t, 3 H).

Un frasco Parr de 100 ml se cargó con 30 mg de paladio al 10% sobre carbono (50% agua) y se cubrió con 10 ml de etanol. Se disolvió éster bencílico del ácido 3-[3-(etoxicarbonilmetil-amino)-4-metil-fenil]-piperidin-1-carboxílico (152 mg, 0,37 mmol) en 10 ml de etanol y se añadió a la suspensión del catalizador. La reacción se hidrogenó a 0,31 MPa (45 psi) durante 2 h. El catalizador se filtró a través de un lecho de celite. La torta de filtrado se lavó con 30 ml de etanol y el filtrado se concentró a presión reducida produciendo 126 mg (100%) de éster etílico del ácido (2-metil-5-piperidin-3-il-fenilamino)-acético en forma de un aceite transparente.

EM (CL-EM) 277,2 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,80 (s a, 1 H), 9,56 (s a, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 6,55 (m a, 1 H), 6,36 (m a, 1 H), 4,22 (c, 2 H), 3,93 (s, 2 H), 3,52 (t, 2 H), 3,13 (m, 1 H), 2,87 (m, 2 H), 2,02 (d, 1 H), 1,98 (d, 1 h), 1,59 (m, 2 H), 1,23 (t, 3 H).

Se disolvió éster etílico del ácido (2-metil-5-piperidin-3-il-fenilamino)-acético (63 mg, 0,23 mmol) en 3 ml tolueno y se añadió 4-trifluorometil-bencil éster del ácido imidazol-1-carboxílico (93 mg, 0,34 mmol). La reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La reacción se sometió a cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 15%/hexanos produciendo 40 mg (37%) del 4-trifluorometil-bencil éster del ácido 3-[3-(etoxicarbonilmetil-amino)-4-metil-fenil]-piperidin-1-carboxílico deseado en forma de un aceite transparente.

EM (CL-EM) 479,1 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,66 (d, 2 H), 7,54 (m, 2 H), 6,94 (d, 1 H), 6,51 (d, 1 H), 6,32 (m, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 4,21 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 2,91 (m, 2 H), 2,58 (t, 1 H), 2,13 (s, 3 H), 1,97 (d, 1 H), 1,80 (d, 1 H), 1,72 (m, 1 H), 1,58 (m, 1 H), 1,23 (m, 3 H).

Una mezcla de 4-trifluorometil-bencil éster del ácido 3-[3-(etoxicarbonilmetil-amino)-4-metil-fenil]-piperidin-1-carboxílico (40 mg, 0,084 mmol), carbonato potásico (23 mg, 0,167 mmol), metanol (5 ml) y agua (1 ml) se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en agua (50 ml), se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida produciendo 40 mg (99%) de 4-trifluorometil-bencil éster del ácido 3-[3-(carboximetil-amino)-4-metil-fenil]-piperidin-1-carboxílico en forma de un sólido blanco.

EM (CL-EM) 451,0 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,67 (d, 2 H), 7,54 (s a, 2 H), 6,94 (d, 1 H), 6,50 (d, 1 H), 6,35 (s a, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 4,15 (m a, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 3,81 (m, 1 H), 2,57 (t, 1 H), 2,13 (s, 3 H), 1,95 (d, 1 H), 1,78 (d, 1H), 1,72 (c, 1 H), 1,58 (t, 1 H).

Ejemplo 13-2

Ácido (2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenilamino)-acético

Se disolvió éster etílico del ácido (2-metil-5-piperidin-3-il-fenilamino)-acético (Ejemplo 13-1; 63 mg, 0,23 mmol) en 2 ml de CH₂Cl₂ y se añadieron 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida (87 mg, 0,46 mmol) y ácido 4-metil-2-[4-(tri-fluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico (65 mg, 0,23 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 24 h. La reacción se sometió a cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 30%/hexanos produciendo 19 mg (15%) del éster etílico del ácido (2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenilamino)-acético deseado en forma de un aceite transparente.

EM (CL-EM) 546,0 (M + H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,14 (d, 2 H), 7,79 (d, 2 H), 6,91 (m, 1 H), 6,51 (m, 1 H), 6,34 (m, 1 H), 4,19 (m a, 2 H), 3,97 (s a, 2 H), 2,69 (m, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 2,02 (d, 1 H), 1,85 (m, 2 H), 1,64 (m 1H), 1,24 (m a, 3 H).

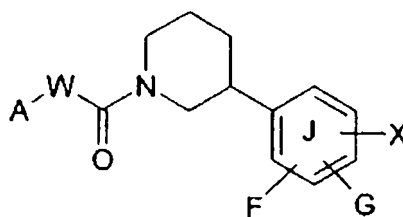
Una mezcla de éster etílico del ácido (2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenilamino)-acético (19 mg, 0,035 mmol), carbonato potásico (10 mg, 0,07 mmol), metanol (5 ml) y agua (1 ml) se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en agua (50 ml), se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida produciendo 20 mg (99%) de ácido (2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenilamino)-acético en forma de un sólido blanco.

EM (CL-EM) 518,0 (M - H)⁻.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (d, 2 H), 7,79 (d, 2 H), 6,97 (m, 1 H), 6,54 (m, 1 H), 6,37 (m, 1 H), 3,91 (s a, 2 H), 2,71 (t, 1 H), 2,69 (m, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 2,03 (d, 1 H), 1,87 (m, 2 H), 1,65 (m 1 H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, en la que:

cada uno de F y G es independientemente a) hidrógeno, a) halo, c) alquilo (C₁-C₄) o d) alcoxi (C₁-C₄);

X es a) -Z o b) -O-C(R¹)(R²)-Z;

Z es a) -C(O)OH, a) -C(O)O-alquilo (C₁-C₄), c) -C(O)NH₂ o d) tetrazolilo;

R¹ es a) hidrógeno o b) metilo;

R² es a) hidrógeno, b) metilo o c) -O-CH₂-fenilo;

W es a) un enlace, b) oxi, c) -N(H)-, d) -N(H)-alquilo (C₁-C₄), e) -alquilo (C₁-C₄)-, f) -alquilo (C₁-C₄)-O- o g) -CR⁷R⁸- en la que R⁷ y R⁸ se unen juntos para formar un anillo carbocíclico de tres miembros totalmente saturado; y

A es

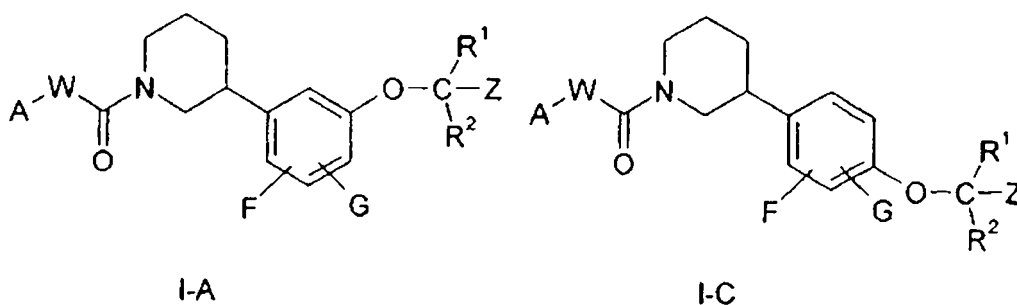
a) fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos 1) -alquilo (C₁-C₆), 2) -CF₃, 3) -OCF₃, 4) -alcoxi (C₁-C₆), 5) cicloalquilo (C₃-C₇), 6) halo o 7) hidroxilo; o

b) tiazolilo opcional e independientemente sustituido con 1) uno o dos metilos o 2) fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos a) -alquilo (C₁-C₆), b) -CF₃, c) -OCF₃, d) -alcoxi (C₁-C₆), e) cicloalquilo (C₃-C₇), f) halo, g) -alquilo (C₁-C₄)tio o h) hidroxilo;

con la condición de que cuando W es un enlace, X es -O-C(R¹)(R²)-Z, cada uno de R¹ y R² es hidrógeno, y Z es -C(O)OH o -C(O)O-alquilo (C₁-C₄), entonces uno de F o G debe ser a) alquilo (C₁-C₄) o b) alcoxi (C₁-C₄).

2. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que X es -O-C(R¹)(R²)-Z.

3. Un compuesto de la reivindicación 2 de fórmula I-A o fórmula I-C



I-A

I-C

en las que cada uno de R¹ y R² es independientemente a) hidrógeno o b) metilo;

cada uno de F y G es independientemente a) hidrógeno o b) metilo; y

Z es -C(O)OH.

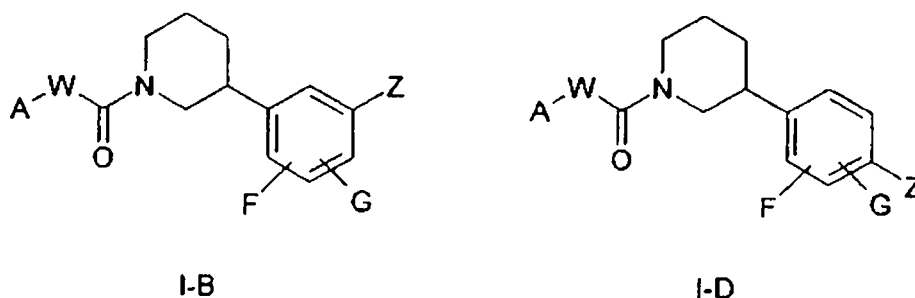
ES 2 321 509 T3

4. Un compuesto de la reivindicación 3 en el que:

W es a) oxi, b) -N(H)-, c) -N(H)-alquilo (C₁-C₄), d) -alquilo (C₁-C₄)- o e) -alquilo (C₁-C₄)-O-; y A es fenilo opcionalmente sustituido con a) -alquilo (C₁-C₄), b) -CF₃, c) -OCF₃, d) -alcoxi (C₁-C₆), e) ciclopropilo, f) halo o g) hidroxilo; o W es un enlace; y A es tiazolilo opcional e independientemente sustituido con a) uno o dos metilos o b) fenilo opcionalmente sustituido con 1) -alquilo (C₁-C₄), 2) -CF₃, 3) -OCF₃, 4) -alcoxi (C₁-C₄), 5) ciclopropilo, 6) halo o 7) -alquil (C₁-C₄)tio.

5. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que X es -Z.

6. Un compuesto de la reivindicación 5 de fórmula I-B o fórmula I-D



en las que cada uno de F y G es a) hidrógeno, b) metilo, c) fluoro o d) metoxi; y Z es -C(O)OH, -C(O)O-alquilo (C₁-C₄) o -C(O)NH₂.

7. Un compuesto de la reivindicación 6 en el que:

W es a) -alquilo (C₁-C₄)- o b) -alquilo (C₁-C₄)-O-; y A es fenilo opcionalmente sustituido con a) -alquilo (C₁-C₄), b) -CF₃, c) -OCF₃, d) -alcoxi (C₁-C₆), e) ciclopropilo, f) halo o g) hidroxilo; o

W es un enlace; y A es a) tiazolilo opcional e independientemente sustituido con 1) uno o dos metilos o 2) fenilo opcionalmente sustituido con i) -alquilo (C₁-C₄), ii) -CF₃, iii) -OCF₃, iv) -alcoxi (C₁-C₄), v) ciclopropilo, o vi) halo; o b) fenilo opcionalmente sustituido con 1) -alquilo (C₁-C₄), 2) -CF₃, 3) -OCF₃, 4) -alcoxi (C₁-C₆), 5) ciclopropilo, 6) halo o 7) alquilo (C₁-C₄)tio.

8. Un compuesto de la reivindicación 4 seleccionado entre:

Ácido 2-{3-[1-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-2-metil-propiónico;

Ácido (S)-2-{3-[1-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-2-metil-propiónico;

Ácido (R)-2-{3-[1-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-2-metil-propiónico;

Ácido 2-metil-2-(3-{1[(4-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}fenoxi)-propiónico;

Ácido (S)-2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico;

Ácido (R)-2-metil-2-(3-{1[(4-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}fenoxi)-propiónico;

Ácido 2-(3-{1-[(4-isopropil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico;

Ácido (S)-2-(3-{1(4-isopropil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}fenoxi)-2-metil-propiónico;

Ácido (R)-2-(3-{1-[(4-isopropil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico;

Ácido 2-(3-{1-[(4-isopropil-fenil)-propionil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico;

Ácido (S)-2-(3-{1-[3-(4-isopropil-fenil)-propionil]-piperidin-3-il}fenoxi)-2-metil-propiónico;

ES 2 321 509 T3

Ácido (R)-2-(3-{1-[3-(4-isopropil-fenil)-propionil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico;

Ácido 2-(3-{1-[4-isopropil-fenoxi)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico;

5 Ácido (S)-2-(3-{1-[4-isopropil-fenoxi)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico; y

Ácido (R)-2-(3-{1-[4-isopropil-fenoxi)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico;

10 Ácido 2-(3-{1-[2-(4-isopropil-fenoxi)-2-metil-propionil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico;

Ácido (S)-2-(3-{1-[2-(4-isopropil-fenoxi)-2-metil-propionil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico;

15 Ácido (R)-2-(3-{1-[2-(4-isopropil-fenoxi)-2-metil-propionil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico;

Ácido 2-metil-2-(3-{1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico;

20 Ácido (S)-2-metil-2-(3-{1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico;

Ácido (R)-2-metil-2-(3-{1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico;

25 Ácido 2-metil-2-(3-{1-[4-trifluorometoxi-fenoxi)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico;

Ácido (S)-2-metil-2-(3-{1-[4-trifluorometoxi-fenoxi)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico;

30 Ácido (R)-2-metil-2-(3-{1-[4-trifluorometoxi-fenoxi)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico;

Ácido (3-{1-[4-isopropil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-acético;

Ácido (S)-(3-{1-[4-isopropil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-acético;

35 Ácido (R)-(3-{1-[4-isopropil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-acético;

4-Isopropil-fenil éster del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

40 4-Isopropil-fenil éster del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

4-Isopropil-fenil éster del ácido (R)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

45 Ácido (S)-2-(3-{1-[4-*tert*-butil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico;

Ácido (R)-2-(3-{1-[4-*tert*-butil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico;

Ácido 2-(3-{1-[4-*tert*-butil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico;

50 Ácido (S)-2-metil-2-(3-{1-[4-trifluorometoxi-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico;

Ácido (R)-2-metil-2-(3-{1-[4-trifluorometoxi-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico;

55 Ácido 2-metil-2-(3-{1-[4-trifluorometoxi-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico;

4-Isopropil-bencil éster del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

60 4-Isopropil-bencil éster del ácido (R)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

4-Isopropil-bencil éster del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

4-Isopropil-fenil éster del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

65 4-Isopropil-fenil éster del ácido (R)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

4-Isopropil-fenil éster del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

ES 2 321 509 T3

Ácido 2-{3-[1-(4-isopropil-bencilcarbamoil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-2-metil-propiónico;

Ácido (S)-2-{3-[1-(Isopropil-bencilcarbamoil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-2-metil-propiónico;

Ácido (R)-2-{3-[1-(4-isopropil-bencilcarbamoil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-2-metil-propiónico;

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido (R)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

Ácido (S)-2-metil-2-{3-[1-(4-trifluorometoxi-bencilcarbamoil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-propiónico;

Ácido (R)-2-metil-2-{3-[1-(4-trifluorometoxi-bencilcarbamoil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-propiónico;

Ácido 2-metil-2-{3-[1-(4-trifluorometoxi-bencilcarbamoil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-propiónico;

4-Ciclopropil-bencil éster del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

4-Ciclopropil-bencil éster del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

4-Ciclopropil-bencil éster del ácido (R)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido (S)-3-(3-carboximetoxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico;

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido (R)-3-(3-carboximetoxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico;

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido 3-(3-carboximetoxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico;

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-4-metil-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido (R)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-4-metil-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-4-metil-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

Ácido (S)-2-metil-2-(3-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico;

Ácido (R)-2-metil-2-(3-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico;

Ácido 2-metil-2-(3-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico;

Ácido (S)-2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-acético;

Ácido (R)-2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-acético;

Ácido 2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-acético;

Ácido (S)-2-metil-2-(2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico;

Ácido (R)-2-metil-2-(2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico;

Ácido 2-metil-2-(2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico;

3-Trifluorometil-bencil éster del ácido (R)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

3-Trifluorometil-bencil éster del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

3-Trifluorometil-bencil éster del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

ES 2 321 509 T3

2-(4-Trifluorometil-fenil)-etil éster del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-4-metil-fenil]-piperidin-1-carboxílico;

2-(4-Trifluorometil-fenil)-etil éster del ácido (R)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-4-metil-fenil]-piperidin-1-carboxílico; y

2-(4-Trifluorometil-fenil)-etil éster del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-4-metil-fenil]-piperidin-1-carboxílico.

9. Un compuesto de la reivindicación 7 seleccionado entre:

Ácido 2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico;

Ácido (S)-2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico;

Ácido (R)-2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico;

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido 3-(3-carboxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico;

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido (S)-3-(3-carboxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico;

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido (R)-3-(3-carboxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico;

Ácido (R)-2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico;

Ácido (S)-2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico;

Ácido 2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico;

Ácido (S)-2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico;

Ácido (R)-2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico;

Ácido 2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico;

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido (R)-3-(3-carboxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico;

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido (S)-3-(3-carboxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico;

4-Trifluorometil-bencil éster del ácido 3-(3-carboxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico;

Ácido 2-metoxi-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico;

Ácido (S)-2-metoxi-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico;

Ácido (R)-2-metoxi-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico;

Ácido 2-fluoro-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico;

Ácido (S)-2-fluoro-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico;

Ácido (R)-2-fluoro-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico;

2-Metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzamida;

(S)-2-Metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzamida;

(R)-2-Metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzamida;

2-(4-Trifluorometil-fenil)-etil éster del ácido (R)-3-(3-carboxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico;

2-(4-Trifluorometil-fenil)-etil éster del ácido (S)-3-(3-carboxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico; y

2-(4-Trifluorometil-fenil)-etil éster del ácido 3-(3-carboxi-4-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico.

10. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, para la fabricación de un medicamento para tratar la obesidad, afección por sobrepeso, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, hipoalfalipoproteinemia, síndrome metabólico, diabetes mellitus (Tipo I y/o Tipo II), hiperinsulinemia, tolerancia alterada a la glucosa, resistencia a la insulina, complicaciones diabéticas, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad

11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

12. Un kit que comprende:

a. un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria;

b. un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un inhibidor de lipasa, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de HMG-CoA sintasa, un inhibidor de la expresión génica de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la expresión génica de HMG-CoA sintasa, un inhibidor de la secreción de MTP/ApoB, un inhibidor de CETP, un inhibidor de la absorción de ácido biliar, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un inhibidor de escualeno sintetasa, un inhibidor de escualeno epoxidasa, un inhibidor de escualeno ciclasa, un inhibidor combinado de escualeno epoxidasa/escualeno ciclasa, un fibrato, niacina, una combinación de niacina y lovastatina, una resina de intercambio de iones, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o un secuestrante de ácido biliar y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una segunda forma de dosificación unitaria;

c. medios para contener dicha primera y segunda formas de dosificación en el que las cantidades del primer y segundo compuestos dan como resultado un efecto terapéutico.