

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 906 379**

51 Int. Cl.:

C07D 233/64 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)
A61K 31/4174 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.10.2016** **PCT/US2016/055521**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.04.2017** **WO17062468**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2016** **E 16785611 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.01.2022** **EP 3359528**

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

30 Prioridad:

07.10.2015 US 201562238629 P
19.10.2015 US 201562243263 P
20.06.2016 US 201662352348 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.04.2022

73 Titular/es:

MITOBRIDGE, INC. (50.0%)
1030 Massachusetts Avenue, Suite 200
Cambridge, MA 02138, US y
THE SALK INSTITUTE FOR BIOLOGICAL
STUDIES (50.0%)

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 906 379 T3

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

DESCRIPCIÓN

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

CAMPO

La presente solicitud se refiere a agonistas de receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR), particularmente PPAR delta (PPAR δ), y métodos para su uso, para el tratamiento o la prevención de una o más enfermedades relacionadas con PPAR δ .

ANTECEDENTES

El receptor delta activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR δ) es un receptor nuclear que puede regular la biosíntesis de las mitocondrias. Como se muestra en el documento WO2014165827, la modulación de la actividad de PPAR δ es útil para el tratamiento de enfermedades, retrasos en el desarrollo y síntomas relacionados con la disfunción mitocondrial, como la enfermedad de Alpers, la epilepsia mioclónica MERRF y la enfermedad de las fibras rojas irregulares, el síndrome de Pearson y similares. La actividad de modulación de PPAR δ es eficaz en el tratamiento de otras afecciones, como enfermedades musculares, enfermedades desmielinizantes, enfermedades vasculares y enfermedades metabólicas. De hecho, PPAR δ es un objetivo biológico importante para los compuestos utilizados para ayudar a tratar y prevenir enfermedades mitocondriales, enfermedades y trastornos relacionados con los músculos y demás afecciones relacionadas.

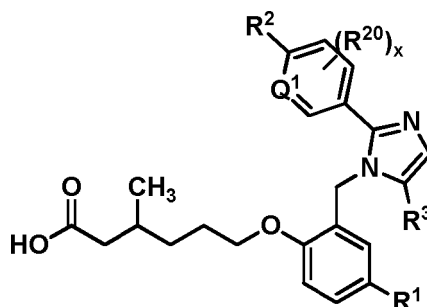
En consecuencia, en la técnica siguen siendo necesarios compuestos novedosos capaces de activar de forma eficaz y fiable PPAR δ *in vitro* e *in vivo*. También siguen siendo necesarios compuestos activadores de PPAR δ con propiedades farmacocinéticas mejoradas y estabilidad metabólica mejorada. La presente invención aborda estas y otras necesidades similares.

SUMARIO

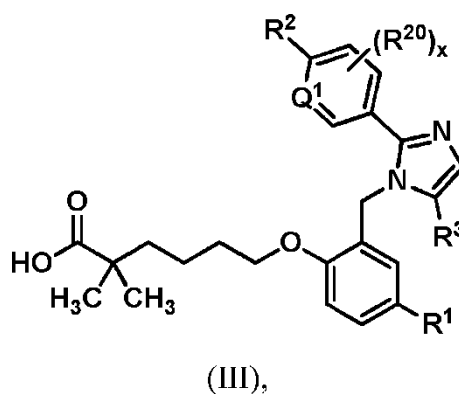
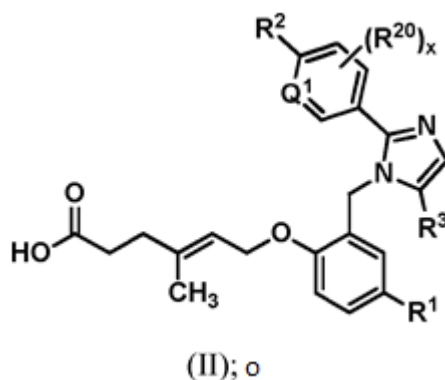
Según la presente invención, se proporciona un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

En la presente se describe un compuesto de la fórmula (I), (II) o (III):



(I);



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde:

R^1 es hidrógeno, halógeno, -alquilo- C_1-C_4 , -haloalquilo- C_1-C_4 , -CN, alcoxi- C_1-C_4 , -haloalcoxi- C_1-C_4 o -cicloalquilo- C_3-C_6 ;

Q^1 es CH o N; R^2 es hidrógeno, halógeno, -CN, -alquilo- C_1-C_4 , -haloalquilo- C_1-C_4 , -cicloalquilo- C_3-C_6 , -alcoxi- C_1-C_4 , haloalcoxi- C_1-C_4 ,

-S(alquilo- C_1-C_4), -SO₂(alquilo- C_1-C_4), heterociclo de 5 o 6 miembros, arilo, heteroarilo de 5 miembros, $\equiv R^{2A}$, -O(CH₂)_mR^{2B}, -NH(alquilo- C_1-C_4), -N(alquilo- C_1-C_4)₂, o -C(O)(alquilo- C_1-C_4), en donde el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, -OH, -CN, -alquilo- C_1-C_4 , formilo, acetilo, acetoxi o carboxi, y en donde m es un número entero que tiene el valor de 1, 2 o 3;

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

R^{2A} y R^{2B} son cada uno independientemente -alquilo- C_1-C_4 , -haloalquilo- C_1-C_4 o -cicloalquilo- C_3-C_6 ;

cada R^{20} es independientemente hidrógeno, halógeno, -alquilo- C_1-C_4 , -CN o -alcoxi- C_1-C_4 ; y R^3 es -CH₃ o -CD₃.

Las composiciones farmacéuticas de compuestos de la fórmula (I), (II) y (III) también se describen en la presente. Las realizaciones particulares comprenden un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable y uno o más de los compuestos según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden usar en el tratamiento, por ejemplo, para tratar una enfermedad o afección relacionada con PPAR δ en un sujeto.

Otra realización comprende el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con PPAR δ en un sujeto mediante la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos divulgados, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto o compuestos.

También se proporciona en la presente el uso de uno o más de los compuestos divulgados, o una de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que comprende uno o más de los

compuestos divulgados, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con PPAR δ .

- 5 En otra realización, los compuestos divulgados proporcionados en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos divulgados son para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con PPAR δ .

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 10 La figura 1 es un gráfico que muestra aumentos en la oxidación de ácidos grasos con la administración del Compuesto 2d en células de pacientes con distrofia muscular de Duchenne (DMD).

La figura 2 es un gráfico que muestra aumentos de la biogénesis mitocondrial con el tratamiento con el Compuesto 2d en células de pacientes con DMD.

- 15 La figura 3 es un gráfico que muestra que la distancia de carrera en la cinta sin fin del ratón modelo de DMD (mdx) aumenta con el Compuesto 2d.

- 20 La figura 4 es un gráfico que muestra que la necrosis puntuada por patología se reduce en el cuádriceps de mdx con el tratamiento con el Compuesto 2d.

La figura 5 es un gráfico que muestra que el tamaño de la región necrótica se reduce con la administración del Compuesto 2d en ratones de mdx.

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

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

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

- 35 La figura 9 es un gráfico que muestra que los músculos del diafragma de mdx son más fibróticos que los diafragmas de ratones de control sanos y no distópicos.

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

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA

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

- 55 En la presente, la frase "agonista de PPAR δ " se refiere a sustancias que aumentan la actividad de PPAR δ . Las sustancias pueden analizarse en cuanto a su actividad agonista de PPAR δ poniendo en contacto la sustancia con células que expresan PPAR δ , detectando su unión con PPAR δ y luego detectando señales que sirven como indicador de la activación de PPAR δ .

- 60 Definiciones

El término "alquilo" usado solo o como parte de un resto mayor, tal como "alcoxi", "haloalquilo", "haloalcoxi", "cicloalquilo" y similares, significa un radical hidrocarburo monovalente alifático saturado de cadena lineal o ramificada. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquilo normalmente tiene de 1 a 4 átomos de carbono, es decir, alquilo-C₁-C₄. Como se usa en la presente, un grupo "alquilo-C₁-C₄" significa un radical que tiene

de 1 a 4 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada, e incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

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

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

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

15 Ejemplos de "arilo" incluyen fenilo, naftilo, antracenilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, fluorenilo, indanilo e indenilo.

20 "Cicloalquilo" significa un radical hidrocarburo cíclico alifático saturado de 3-12 miembros. Puede ser monocíclico, bicíclico (por ejemplo, un anillo bicíclico fusionado o puentado) o tricíclico. Por ejemplo, cicloalquilo-C₃-C₆ monocíclico significa un radical que tiene de 3 a 6 átomos de carbono dispuestos en un anillo monocíclico. Por ejemplo, "cicloalquilo-C₃-C₆" incluye, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

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

30 "Heteroarilo de 5 miembros" significa un sistema de anillo aromático monocíclico que tiene cinco átomos de anillo seleccionados de carbono y al menos uno (normalmente de 1 a 3, más normalmente 1 o 2) heteroátomos (por ejemplo, oxígeno, nitrógeno o azufre). Ejemplos típicos son heteroarilo de 5 miembros que contiene 1 o 2 átomos seleccionados independientemente de átomos de nitrógeno, átomos de azufre y átomos de oxígeno tales como pirrolilo, tienilo, furilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo y similares.

35 Si un grupo se describe como "sustituido", un sustituyente no hidrógeno está en el lugar del hidrógeno en un carbono, azufre o nitrógeno del sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, un alquilo sustituido es un alquilo en donde al menos un sustituyente no hidrógeno está en lugar del hidrógeno en el sustituyente alquilo. A fines ilustrativos, monofluoroalquilo es alquilo sustituido con un sustituyente flúor y difluoroalquilo es alquilo sustituido con dos sustituyentes flúor. Debe reconocerse que si hay más de una sustitución en un sustituyente, cada sustituyente no hidrógeno puede ser idéntico o diferente (a menos que se indique lo contrario). Un experto en la materia reconocerá que los compuestos y las definiciones proporcionadas no incluyen patrones de sustituyentes inadmisibles (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos diferentes, y similares). Esos patrones de sustitución inadmisibles son claramente reconocidos por un experto en la materia.

45 Los compuestos que tienen uno o más centros quirales pueden existir en varias formas estereoisómeras. Los estereoisómeros son compuestos que difieren solo en su disposición espacial. Los estereoisómeros incluyen todas las formas diastereoisómeras, enantiómeras y epímeras, así como los racematos y mezclas de los mismos. El término "isómero geométrico" se refiere a compuestos que tienen al menos un doble enlace, en donde los dobles enlaces pueden existir en formas cis, trans sin, anti, entgegen (E) y zusammen (Z), así como mezclas de los mismos. Cuando un compuesto divulgado se nombra o representa por estructura sin indicar estereoquímica, se entiende que el nombre o la estructura abarca uno o más de los posibles estereoisómeros o isómeros geométricos, o una mezcla de los estereoisómeros o isómeros geométricos abarcados.

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

60 Mezcla racémica significa 50 % de un enantiómero y 50 % del enantiómero correspondiente. Cuando se nombra o representa un compuesto con un centro quiral sin indicar la estereoquímica del centro quiral, se entiende que el nombre o la estructura abarca ambas formas enantioméricas posibles (por ejemplo, tanto enantioméricamente pura, enantioméricamente enriquecida o racémica) del compuesto. Cuando se nombra o representa un compuesto con dos o más centros quirales sin indicar la estereoquímica de los centros quirales, se entiende que el nombre o la estructura abarca todas las formas diastereoisómeras posibles (por ejemplo, diastereoméricamente puras,

diastereoméricamente enriquecidas y mezclas equimolares de uno o más diastereómeros (por ejemplo, mezclas racémicas) del compuesto.

Las mezclas enantioméricas y diastereoisómeras se pueden resolver en sus componentes enantiómeros o estereoisómeros mediante métodos muy conocidos, como la cromatografía de gases en fase quiral, la cromatografía líquida de alta eficacia en fase quiral, la cristalización del compuesto como un complejo de sal quiral o la cristalización del compuesto en un disolvente quiral. Los enantiómeros y diastereómeros también se pueden obtener a partir de intermedios, reactivos y catalizadores de diastereómeros o enantiómeros puros mediante métodos sintéticos asimétricos muy conocidos.

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

Cuando la estereoquímica de un compuesto divulgado se nombra o representa por su estructura, y la estructura nombrada o representada abarca más de un estereoisómero (por ejemplo, como en un par diastereoisómero), debe entenderse que uno de los estereoisómeros abarcados o cualquier mezcla de los estereoisómeros abarcada están incluidos. Debe entenderse además que la pureza estereoisómera de los estereoisómeros mencionados o representados es de al menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 % en peso. La pureza del estereoisómero en este caso se determina dividiendo el peso total en la mezcla de los estereoisómeros abarcados por el nombre o estructura por el peso total de la mezcla de todos los estereoisómeros.

Incluidas en las presentes enseñanzas están las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos divulgados en la presente. Los compuestos divulgados tienen grupos amino básicos y, por lo tanto, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con ácido(s) farmacéuticamente aceptable(s). Las sales adecuadas de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los compuestos descritos en la presente incluyen sales de ácidos inorgánicos (tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, fosfórico, nítrico y sulfúrico) y de ácidos orgánicos (tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido bencenosulfónico, benzoico, metanosulfónico y p-toluenosulfónico). Por ejemplo, en una realización, la sal de adición de ácido es una sal de hemisulfato. Los compuestos de las presentes enseñanzas con grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con base(s) farmacéuticamente aceptable(s). Las sales básicas farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos (tales como sales de sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (tales como sales de magnesio y calcio) y sales de bases orgánicas (tales como sal de meglumina).

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

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

Los términos "administrar", "que administra", "administración" y similares, como se usan en la presente, se refieren a métodos que se pueden usar para permitir la administración de composiciones al sitio deseado de acción biológica. Estos métodos incluyen, entre otros, intraarticular (en las articulaciones), intravenoso, intramuscular, intratumoral, intradérmico, intraperitoneal, subcutáneo, oral, tópico, intratecal, por inhalación, transdérmico, rectal y similares. Las técnicas de administración que se pueden emplear con los agentes y métodos descritos en la presente se encuentran en, por ejemplo, Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, edición actual; Pergamon; y *Remington's, Pharmaceutical Sciences* (edición actual), Mack Publishing Co., Easton, Pa.

Como se usa en la presente, los términos "coadministración", "administrado en combinación con" y sus equivalentes gramaticales pretenden abarcar la administración de dos o más agentes terapéuticos a un solo sujeto, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes se administran por la misma ruta o una ruta diferente de administración o en el mismo momento o en momentos diferentes. En algunas realizaciones, uno o más compuestos descritos en la presente se administrarán conjuntamente con otros agentes. Estos términos abarcan la administración de dos o más agentes al sujeto, de modo que ambos agentes y/o sus metabolitos estén presentes en el sujeto al mismo tiempo. Incluyen la administración simultánea en composiciones separadas, la administración en diferentes momentos en composiciones separadas y/o la administración en una composición en la que estén presentes ambos agentes. Por lo tanto, en algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente y los otros agentes se administran en una única composición. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente y los otros agentes se mezclan en la composición.

Por lo general, una cantidad eficaz de un compuesto enseñado en la presente varía dependiendo de varios factores, tales como el fármaco o compuesto determinado, la formulación farmacéutica, la ruta de administración, el tipo de enfermedad o trastorno, la identidad del sujeto o huésped que está en tratamiento y similares, pero que, sin embargo, puede determinarse de forma rutinaria por un experto en la técnica. Una cantidad eficaz de un compuesto de las presentes enseñanzas puede determinarse fácilmente por un experto mediante métodos de rutina conocidos en la técnica.

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

El modo de administración particular y el régimen de dosis serán seleccionados por el médico tratante, teniendo en cuenta las particularidades del caso (por ejemplo, el sujeto, la enfermedad, el estado de la enfermedad involucrada, el tratamiento particular y si el tratamiento es profiláctico). El tratamiento puede consistir en dosis diarias o multidiarias o menos que diarias (como semanales o mensuales, etc.) durante un período de unos pocos días a meses, o incluso años. Sin embargo, un experto en la técnica reconocería inmediatamente las dosis adecuadas y/o equivalentes observando las dosis de las composiciones aprobadas para el tratamiento de una enfermedad relacionada con PPAR δ usando como guía los agonistas de PPAR divulgados.

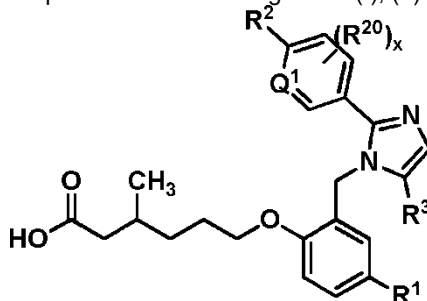
Un "sujeto" es un mamífero, preferiblemente un ser humano, pero también puede ser un animal que necesite tratamiento veterinario, por ejemplo, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos y similares) y animales de laboratorio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

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" y "portador farmacéuticamente aceptable" se refieren a una sustancia que ayuda a la formulación y/o administración de un agente activo y/o absorción por parte de un sujeto y puede incluirse en las composiciones de la presente divulgación sin causar un efecto toxicológico adverso significativo en el sujeto. Los ejemplos no restrictivos de portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen agua, NaCl, soluciones salinas normales, lactato de Ringer, sacarosa normal, glucosa normal, aglutinantes, rellenos, desintegrantes, lubricantes, recubrimientos, edulcorantes, saborizantes, soluciones salinas (como la solución de Ringer), alcoholes, aceites, gelatinas, carbohidratos tales como lactosa, amilosa o almidón, ésteres de ácidos grasos, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidina y colorantes, y similares. Dichas preparaciones pueden esterilizarse y, si se desea, mezclarse con agentes auxiliares como lubricantes, conservantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, tampones, colorantes y/o sustancias aromáticas y similares que no reaccionan de forma nociva ni interfieren con la actividad de los compuestos proporcionados en la presente. Un experto en la técnica reconocerá que otros portadores y excipientes farmacéuticos son adecuados para su uso con los compuestos divulgados.

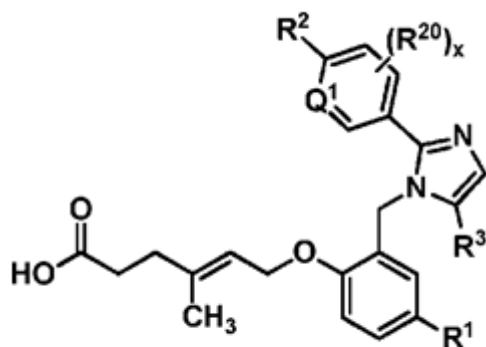
Compuestos de la invención y como se describen en la presente

Los compuestos de la invención son como se definen en las reivindicaciones.

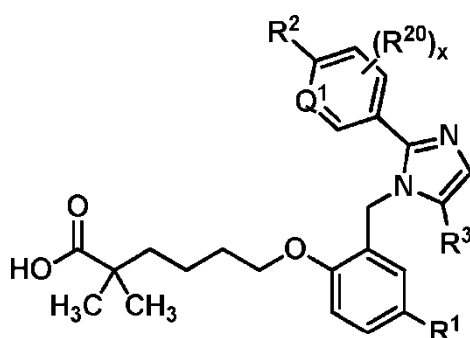
En la presente se describen compuestos que tienen la fórmula general (I), (II) o (III):



(I);



(II); o



(III),

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo-C₁-C₄, haloalquilo-C₁-C₄, -CN, alcoxi-C₁-C₄, haloalcoxi-C₁-C₄ o cicloalquilo-C₃-C₆; Q¹ es CH o N;

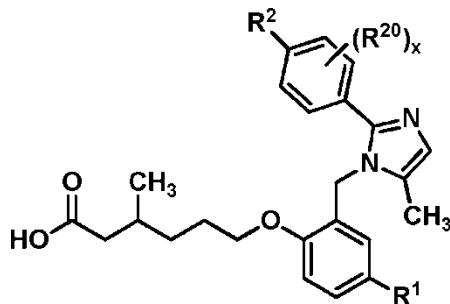
10 R² es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo-C₁-C₄, haloalquilo-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆, alcoxi-C₁-C₄, haloalcoxi-C₁-C₄, -S(alquilo-C₁-C₄), -SO₂(alquilo-C₁-C₄), heterociclo de 5 o 6 miembros, arilo, heteroarilo de 5 miembros, -Ξ-R^{2A}, -O(CH₂)_mR^{2B}, -NH(alquilo-C₁-C₄), -N(alquilo-C₁-C₄)₂, o -C(O)(alquilo-C₁-C₄), en donde el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, -OH, -CN, -alquilo-C₁-C₄, formilo, acetilo, acetoxi o carboxi, y en donde m es un número entero que tiene el valor de 1, 2 o 3;

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

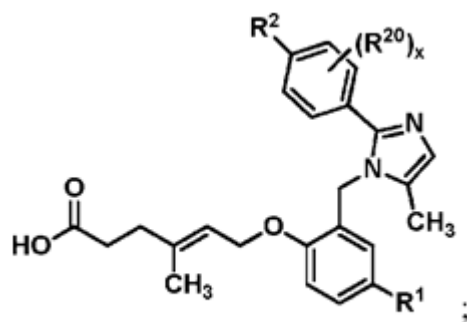
R^{2A} y R^{2B} son cada uno independientemente alquilo-C₁-C₄, -haloalquilo-C₁-C₄ o -cicloalquilo-C₃-C₆; cada R²⁰ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo-C₁-C₄, -CN o alcoxi-C₁-C₄; y R³ es CH₃ o CD₃.

20 En la presente se describe el compuesto que tiene la estructura de la fórmula (I), (II) o (III), en donde R³ es CH₃, y las variables restantes son las mismas definidas anteriormente.

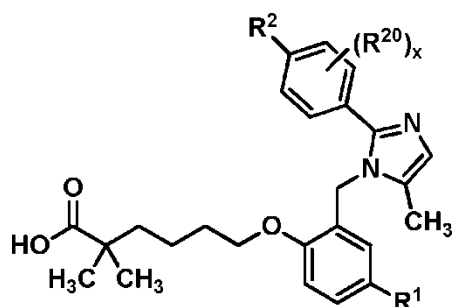
También se describe en la presente el compuesto que tiene la estructura de la fórmula (Ia), (IIa) o (IIIa):



(Ia);



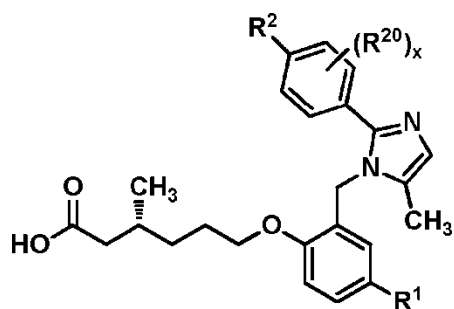
(IIa); o



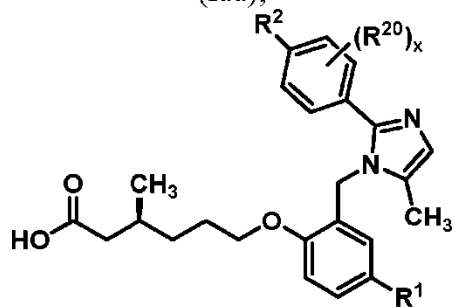
(IIIa);

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son como se definen para las fórmulas (I), (II) y (III).

En la presente se describe el compuesto que tiene la estructura de la fórmula (Iaa):



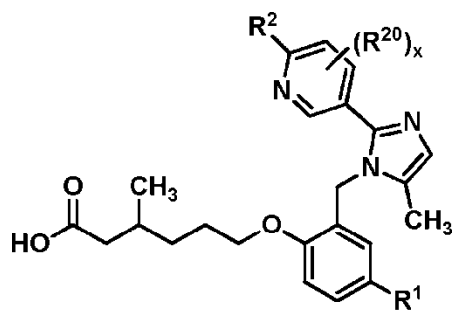
(Iaa);



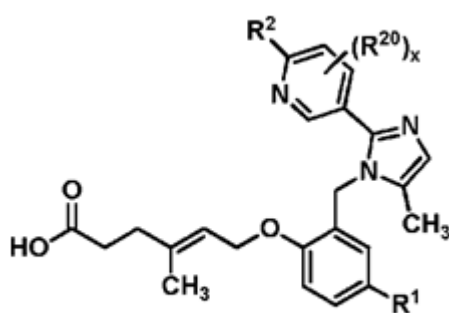
(Iaa');

o, alternatively, la estructura de la fórmula (Iaa'); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son como se definen en la primera realización.

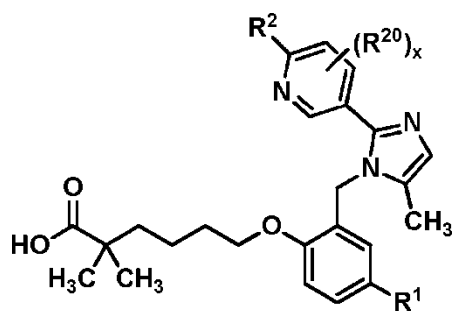
En la presente también se describe un compuesto de la fórmula (Ib), (IIb) o (IIIb):



(Ib);



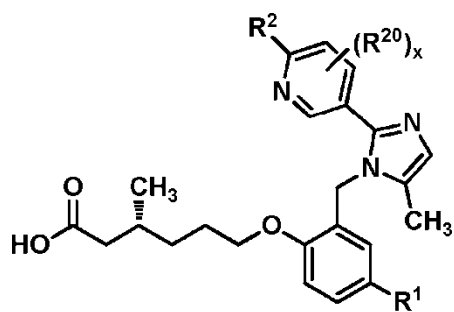
(IIb); o



(IIIb);

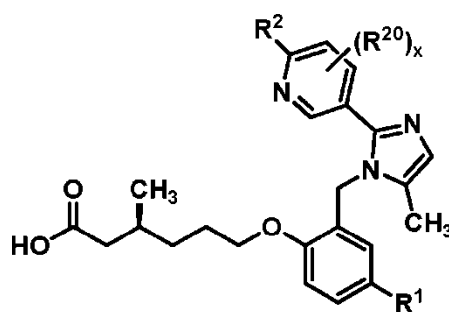
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son como se definen en la primera realización.

En la presente también se describe un compuesto de la fórmula (Ibb):



(Ibb);

o, alternativamente, la estructura de la fórmula (Ibb'):



(Ibb');

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son como se definen en la primera realización.

En la presente también se describe el compuesto que tiene la estructura de cualquiera de las fórmulas (I)-(III), (Ia)-(IIIa), (Iaa), (Ib)-(IIIb) o (Ibb), en donde R^2 es halógeno, alquilo- C_1-C_4 , haloalquilo- C_1-C_4 , haloalcoxi- C_1-C_4 , -S(alquilo- C_1-C_4) o furanilo, en donde el furanilo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo- C_1-C_4 ; y el resto de las variables son como se definen en la primera realización.

En la presente también se describe el compuesto que tiene la estructura de cualquiera de las fórmulas (I)-(III), (Ia)-(IIIa), (Iaa), (Ib)-(IIIb) o (Ibb), en donde R^2 es halógeno, - CH_3 , haloalquilo- C_1 , haloalcoxi- C_1 , - SCH_3 o furanilo, en donde el furanilo puede estar opcionalmente sustituido con - CH_3 ; y el resto de las variables son como se definen en la primera realización.

En la presente también se describe el compuesto que tiene la estructura de cualquiera de las fórmulas (I)-(III), (Ia)-(IIIa), (Iaa), (Ib)-(IIIb) o (Ibb), en donde R^2 es halógeno, - CH_3 , haloalquilo- C_1 , haloalcoxi- C_1 o - SCH_3 , y el resto de las variables son como se definen en la primera realización.

En la presente también se describe el compuesto que tiene la estructura de cualquiera de las fórmulas (I)-(III), (Ia)-(IIIa), (Iaa), (Ib)-(IIIb) o (Ibb), en donde R^2 es cloro, furanilo no sustituido, - CH_3 , - CF_3 , - OCF_3 , - $OCHF_2$ o - SCH_3 , y el resto de las variables son como se definen en la primera realización.

En la presente también se describe el compuesto que tiene la estructura de cualquiera de las fórmulas (I)-(III), (Ia)-(IIIa), (Iaa), (Ib)-(IIIb) o (Ibb), en donde R^2 es - CF_3 o - OCF_3 , y el resto de las variables son como se definen en la primera realización.

En la presente también se describe el compuesto que tiene la estructura de cualquiera de las fórmulas (I)-(III), (Ia)-(IIIa), (Iaa), (Ib)-(IIIb) o (Ibb), en donde R^2 es - CF_3 , y el resto de las variables son como se definen en la primera realización.

En la presente también se describe el compuesto que tiene la estructura de cualquiera de las fórmulas (I)-(III), (Ia)-(IIIa), (Iaa), (Ib)-(IIIb) o (Ibb), en donde R^1 es hidrógeno o halógeno; y el resto de las variables son como se definen en la 1ª, 6ª, 7ª, 8ª, 9ª, 10ª u 11ª realización.

En la presente también se describe el compuesto que tiene la estructura de cualquiera de las fórmulas (I)-(III), (Ia)-(IIIa), (Iaa), (Ib)-(IIIb) o (Ibb), en donde R^1 es hidrógeno o flúor; y el resto de las variables son como se definen en la 1ª, 6ª, 7ª, 8ª, 9ª, 10ª u 11ª realización.

En la presente también se describe el compuesto que tiene la estructura de cualquiera de las fórmulas (I)-(III), (Ia)-(IIIa), (Iaa), (Ib)-(IIIb) o (Ibb), en donde cada R^{20} es independientemente hidrógeno o halógeno; y el resto de las variables son como se definen en la 1ª, 6ª, 7ª, 8ª, 9ª, 10ª, 11ª, 12ª o 13ª realización.

En la presente también se describe el compuesto que tiene la estructura de cualquiera de las fórmulas (I)-(III), (Ia)-(IIIa), (Iaa), (Ib)-(IIIb) o (Ibb), en donde R^{20} es hidrógeno o flúor; y el resto de las variables son como se definen en la 1ª, 6ª, 7ª, 8ª, 9ª, 10ª, 11ª, 12ª o 13ª realización.

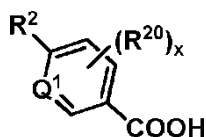
En la presente también se describe el compuesto que tiene la estructura de cualquiera de las fórmulas (Iaa) o (Ibb), en donde R^1 es hidrógeno o flúor, R^2 es haloalquilo- C_1-C_4 o haloalcoxi- C_1-C_4 , R^{20} es hidrógeno y x es un número entero que tiene un valor de 1.

En la presente también se describe el compuesto que tiene la estructura de cualquiera de las fórmulas (Iaa) o (Ibb), en donde R^1 es hidrógeno, R^2 es trifluorometilo o trifluorometoxi, R^{20} es hidrógeno y x es un número entero que tiene un valor de 1.

En ciertas realizaciones, la invención es cualquiera de los compuestos representados en la sección de ejemplos de la presente solicitud; las sales farmacéuticamente aceptables así como las formas neutras de estos compuestos también se incluyen en la invención. Específicamente, las realizaciones descritas se refieren a cualquiera de los compuestos representados en los Ejemplos 2a a 2d, 2f, 2g, 2j a 2m, 2o, 2p, 2r y 2s; las sales farmacéuticamente aceptables así como las formas neutras de estos compuestos también se incluyen en las realizaciones divulgadas. En realizaciones preferidas, las realizaciones divulgadas se refieren a cualquiera de los Compuestos 2a a 2d, 2f, 2g, 2j a 2m, 2o, 2p, 2r y 2s; las sales farmacéuticamente aceptables así como las formas neutras de estos compuestos también se incluyen en las realizaciones divulgadas.

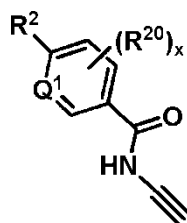
Otra realización de la invención son los hidratos u otros solvatos de los compuestos divulgados en la presente, tales como etanolatos y sustancias polimorfas cristalinas de cualquiera de los compuestos definidos en las reivindicaciones o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Métodos para la preparación de compuestos de la invención

Se divulgan métodos para la preparación de compuestos de la fórmula (I), (II) y (III). En general, un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 es $-CF_3$, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (IV)



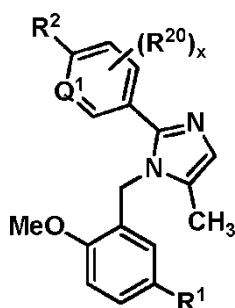
(IV)

con prop-2-in-1amina para producir un compuesto de la fórmula (V):



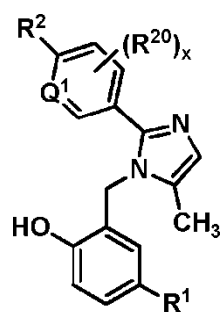
(V).

El compuesto de la fórmula (V) se puede hacer reaccionar posteriormente con 2-metoxibencilamina para producir un compuesto de la fórmula (VI):



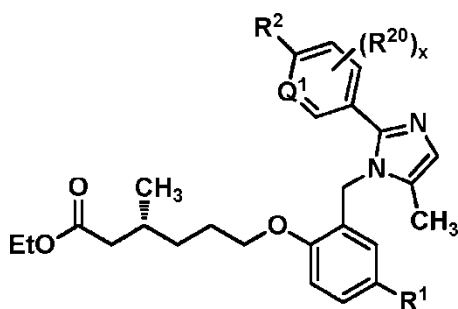
(VI).

El compuesto de la fórmula (IV) luego se puede someter a condiciones de desmetilación para producir un compuesto de la fórmula (VII):



(VII).

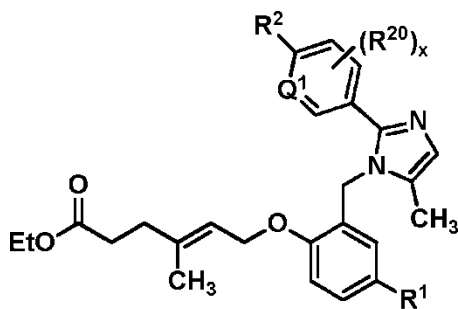
El compuesto de la fórmula (VII) se puede hacer reaccionar con 6-bromo-3-metilhexanoato de (R)-etilo para producir un compuesto de la fórmula (VIII):



(VIII).

Posteriormente, el compuesto de la fórmula (VII) puede someterse a condiciones de hidrólisis para producir el compuesto de la fórmula (I).

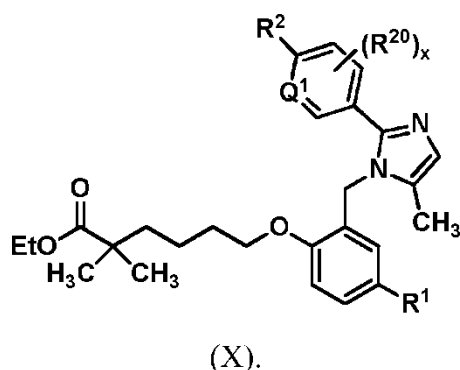
De manera similar, se puede preparar un compuesto de la fórmula (II) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (VII) con 6-bromo-4-metilhex-4-enoato de (E)-etilo para producir un compuesto de la fórmula (IX):



(IX).

La hidrólisis posterior del compuesto de la fórmula (IX) produce el compuesto de la fórmula (II).

Asimismo, se puede preparar un compuesto de la fórmula (III) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (VII) con 6-bromo-2,2-dimetilhex-4-enoato de (E)-etilo para producir un compuesto de la fórmula (X):



La hidrólisis posterior del compuesto de la fórmula (X) produce el compuesto de la fórmula (III).

- 5 Los protocolos sintéticos detallados para preparar compuestos ejemplares de la fórmula (I), (II) y (III) se presentan en los Ejemplos 2a-2u.

Métodos de tratamiento

- 10 Se divulgan métodos para tratar una enfermedad o afección relacionada con PPAR δ en un sujeto. Los métodos pueden incluir la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos o composiciones proporcionados en la presente.

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

- 20 En otras realizaciones, la enfermedad relacionada con PPAR δ es una enfermedad vascular (tal como una enfermedad cardiovascular o cualquier enfermedad que se beneficiaría del aumento de la vascularización en tejidos que muestran un flujo sanguíneo deteriorado o inadecuado). En otras realizaciones, la enfermedad relacionada con PPAR δ es una enfermedad muscular, como una distrofia muscular. Ejemplos de distrofia muscular incluyen, entre
25 otros, distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, distrofia muscular de cinturas, distrofia muscular congénita, distrofia muscular facioescapulohumeral, distrofia muscular miotónica, distrofia muscular oculofaríngea, distrofia muscular distal y distrofia muscular de Emery-Dreifuss.

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

- 35 En otras realizaciones, la enfermedad relacionada con PPAR δ es una enfermedad metabólica. Ejemplos de enfermedades metabólicas incluyen, entre otros, obesidad, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, síndrome X y diabetes mellitus tipo II.

- Incluso en otras realizaciones, la enfermedad relacionada con PPAR δ es un trastorno de la estructura muscular. Ejemplos de trastornos de la estructura muscular incluyen, entre otros, miopatía de Bethlehem, enfermedad del núcleo central, desproporción congénita del tipo de fibra, distrofia muscular (DM) distal, distrofia muscular de Duchenne & Becker, distrofia muscular de Emery-Dreifuss, distrofia muscular facioescapulohumeral, miopatía del cuerpo hialino,
40 distrofia muscular de cinturas, trastornos del canal de sodio muscular, condrodistrofia miotónica, distrofia miotónica, miopatía miotubular, enfermedad del cuerpo nemalino, distrofia muscular oculofaríngea e incontinencia urinaria de esfuerzo.

- 45 Incluso en otras realizaciones, la enfermedad relacionada con PPAR δ es un trastorno de activación neuronal. Los ejemplos de trastornos de activación neuronal incluyen, entre otros, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, síndrome de Guillain-Barre, síndrome de Lambert-Eaton, esclerosis múltiple, miastenia gravis, lesión nerviosa, neuropatía periférica, atrofia muscular espinal, parálisis tardía del nervio cubital y trastorno mioneuronal tóxico.

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

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

En otras realizaciones, la enfermedad relacionada con PPAR δ es una enfermedad de beta-oxidación. Ejemplos de enfermedades de beta-oxidación incluyen, entre otros, transportador sistémico de carnitina, deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa (CPT) II, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (LCHAD o VLCAD), deficiencia de enzima trifuncional, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD), deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD) y trastornos sensibles a la riboflavina de la β -oxidación (RR-MADD).

En algunas realizaciones, la enfermedad relacionada con PPAR δ es una enfermedad vascular. Ejemplos de enfermedades vasculares incluyen, entre otros, insuficiencia vascular periférica, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, enfermedad vascular periférica (PVD), enfermedad arterial periférica (PAD), enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD) y arteriopatía ocluyente periférica.

En otras realizaciones, la enfermedad relacionada con PPAR δ es una enfermedad vascular ocular. Ejemplos de enfermedades vasculares oculares incluyen, entre otras, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), enfermedad de stargardt, retinopatía hipertensiva, retinopatía diabética, retinopatía, degeneración macular, hemorragia retiniana y glaucoma.

Incluso en otras realizaciones, la enfermedad relacionada con PPAR δ es una enfermedad ocular muscular. Ejemplos de enfermedades oculares musculares incluyen, entre otras, estrabismo (ojo cruzado/ojo errante/oftalmoparesia de leucomas), oftalmoplejía externa progresiva, esotropía, exotropía, un trastorno de refracción y acomodación, hipermetropía, miopía, astigmatismo, anisometropía, presbicia, trastornos de la acomodación u oftalmoplejía interna.

Incluso en otras realizaciones, la enfermedad relacionada con PPAR δ es una enfermedad metabólica. Ejemplos de trastornos metabólicos incluyen, entre otros, hiperlipidemia, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipocolesterolemia HDL, hipercolesterolemia LDL y/o no colesterol HDL, hiperproteinemia VLDL, dislipoproteinemia, hipoproteinemia de apolipoproteína A-I, aterosclerosis, enfermedad de esclerosis arterial, enfermedad de sistema cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, enfermedad circulatoria periférica, síndrome metabólico, síndrome X, obesidad, diabetes (tipo I o II), hiperglucemia, resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa alterada, hiperinsulinemia, complicación diabética, insuficiencia cardíaca, infarto cardíaco, miocardiopatía, hipertensión, enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), trombo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad desmielinizante, esclerosis múltiple, leucodistrofia adrenal, dermatitis, psoriasis, acné, envejecimiento de la piel, tricosis, inflamación, artritis, asma, síndrome del intestino hipersensible, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y pancreatitis.

Incluso en otras realizaciones, la enfermedad relacionada con PPAR δ es cáncer. Ejemplos de cáncer incluyen, entre otros, cánceres de colon, intestino grueso, piel, mama, próstata, ovario y/o pulmón.

En otras realizaciones, la enfermedad relacionada con PPAR δ es una lesión isquémica. Ejemplos de lesiones isquémicas incluyen, entre otros, isquemia cardíaca, tal como infarto de miocardio; isquemia cerebral (por ejemplo, accidente cerebrovascular isquémico agudo; isquemia crónica del cerebro, como demencia vascular y ataque isquémico transitorio (TIA); isquemia intestinal, como colitis isquémica; isquemia de extremidades, como isquemia aguda de brazos o piernas; isquemia subcutánea, como cianosis o gangrena y lesión orgánica isquémica, como lesión renal isquémica (IRI).

Incluso en otras realizaciones, la enfermedad relacionada con PPAR δ es una enfermedad renal. Ejemplos de enfermedades renales incluyen, entre otros, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva, nefritis aguda, hematuria recurrente, hematuria persistente, nefritis crónica, nefritis rápidamente progresiva, lesión renal aguda (también conocida como insuficiencia renal aguda), insuficiencia renal crónica, nefropatía diabética o síndrome de Bartter. El documento PCT/US2014/033088 demuestra que la activación genética y farmacológica de PPAR δ promueve la regeneración muscular en un modelo de ratón con lesión térmica aguda. En consecuencia, también se proporciona el uso de PPAR δ como objetivo terapéutico para mejorar la eficiencia regenerativa del músculo esquelético.

Composiciones farmacéuticas y administración de las mismas

Agentes terapéuticos adicionales

Se divulgan composiciones farmacéuticas que incluyen uno o más compuestos proporcionados en la presente (como 1, 2, 3, 4 o 5 de dichos compuestos), y normalmente al menos una sustancia adicional, como un excipiente, un agente terapéutico conocido distinto de los de la presente divulgación, y combinaciones de los mismos. En

algunas realizaciones, los agonistas de PPAR divulgados pueden usarse en combinación con otros agentes conocidos por su actividad favorable con los agonistas de PPAR divulgados. Por ejemplo, los compuestos divulgados se pueden administrar solos o en combinación con uno o más agonistas de PPAR, como una tiazolidindiona, que incluye rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona y combinaciones de los mismos, o un agente de sulfonilurea o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, glisoxepida, glisentida, glibornurida, glibenclamida, gliquidona glimepirida, gliclazida y las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, o muraglitazar, farglitazar, naveglitazar, netoglitazona, rivoglitazona, K-111, GW-677954, (-)-Halofenato, ácido, ácido araquidónico, clofbrato, gemfibrozilo, fenofibrato, ciprofibrato, bezafibrato, lovastatina, pravastatina, simvastatina, mevastatina, fluvastatina, indometacina, fenoprofeno, ibuprofeno y las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

En una realización, los compuestos divulgados pueden administrarse en combinación con dextroamfetamina, amfetamina, mazindol o fentermina; y administrarse en combinación con medicamentos que tienen un efecto antiinflamatorio.

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

Métodos de administración

La cantidad precisa de compuesto administrado al sujeto para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz dependerá del modo de administración, el tipo y la gravedad de la enfermedad y/o afección y de las características del sujeto, como la salud general, la edad, el género, el peso corporal y la tolerancia a los fármacos. Un experto en la materia podrá determinar las dosis adecuadas dependiendo de esos y otros factores. Cuando se administra en combinación con otros agentes terapéuticos, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de cualquier agente terapéutico adicional dependerá del tipo de fármaco utilizado. Las dosis adecuadas se conocen para los agentes terapéuticos aprobados y pueden ser ajustadas por un experto en la técnica según la afección del sujeto, el tipo de afección o afecciones que se está(n) tratando y la cantidad de un compuesto de la invención que se emplea siguiendo, por ejemplo, las dosis informadas en la bibliografía y recomendadas en *Physician's Desk Reference* (57ª ed., 2003). Por ejemplo, se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz en forma de dosis unitaria (por ejemplo, de 0,1 mg a aproximadamente 50 g por día).

Los agonistas de PPAR δ divulgados pueden administrarse a un sujeto por rutas conocidas por los expertos en la técnica. Los ejemplos de rutas de administración incluyen, entre otros, administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral, intranasal (por ejemplo, inhalación), transdérmica, tópica, transmucosa y rectal. En la presente se muestra un método ejemplar para la administración oral de los compuestos para el Compuesto 2a, el Compuesto 2d (compuestos de la invención) y el Compuesto 2n (ejemplo de referencia) (véase el Ejemplo 6). Los métodos ejemplares para la administración intravenosa de los compuestos de la invención se describen en la solicitud provisional de los Estados Unidos n.º 62/404.390.

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

Una formulación oral por lo general se prepara como una preparación comprimida, por ejemplo, en forma de comprimido o píldora. Un comprimido puede contener, por ejemplo, alrededor del 5-10 % del principio activo (por ejemplo, una sal de la fórmula (I), (II) o (III)); alrededor del 80 % de rellenos, desintegrantes, lubricantes, deslizantes y aglutinantes; y 10 % de compuestos que aseguren una fácil disgregación, desagregación y disolución del comprimido en el estómago o intestino. Las pastillas se pueden recubrir con azúcar, barniz o cera para disimular el sabor.

EJEMPLIFICACIÓN

Ejemplo 1a

Detección de la actividad de PPAR δ

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

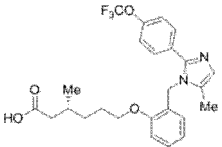
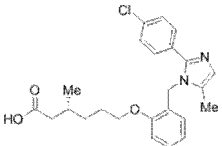
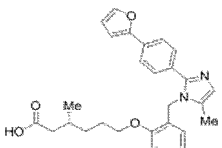
Plásmidos: Se usó PPAR δ humano para amplificar por PCR el LBD de PPAR δ . El dominio de unión al ligando (LBD) del ADNc amplificado de la isoforma de PPAR δ fue (PPAR δ aminoácido 128 a C-terminal) y se fusionó con el dominio de unión al ADN (DBD) del factor de transcripción de levadura GAL4 mediante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

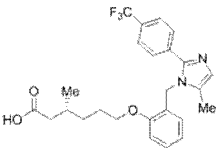
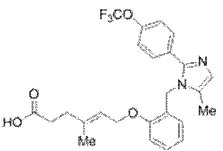
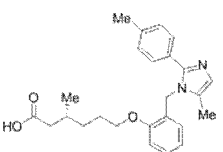
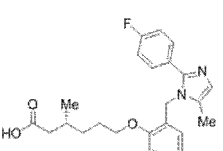
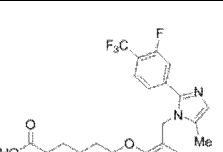
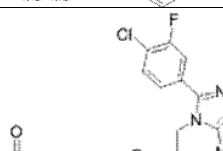
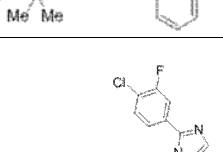
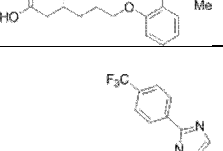
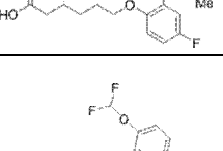
Compuestos: Todos los compuestos se disolvieron en DMSO y se diluyeron 1:1000 tras la adición a las células. Los compuestos se analizaron por cuádruple en concentraciones que variaban entre 0,001 y 100 mM. Las células se trataron con el compuesto durante 24 horas seguido de un ensayo de luciferasa. Cada compuesto se analizó en al menos dos experimentos separados.

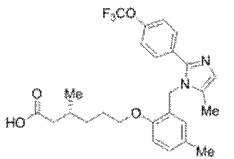
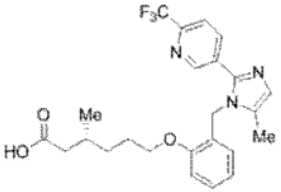
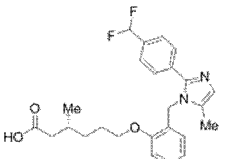
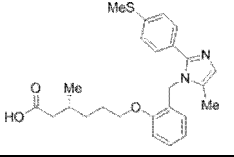
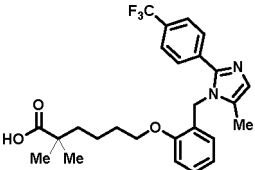
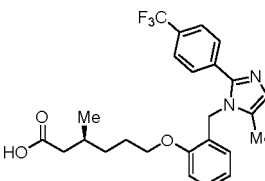
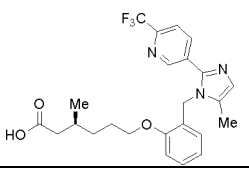
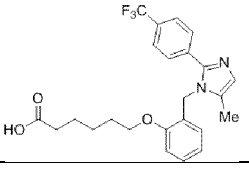
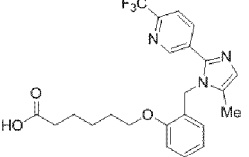
Ensayo de luciferasa: El medio que incluía el compuesto de prueba se aspiró y se lavó con PBS. Luego, se añadieron a cada pocillo 50 ml de PBS que incluían Mg^{++} y Ca^{++} 1 mM. El ensayo de luciferasa se realizó con el kit LucLite según las instrucciones del fabricante (Packard Instruments). La emisión de luz se cuantificó contando con un lector Perkin Elmer Envision. Para medir la actividad de 3-galactosidasa, se transfirieron 25 ml de sobrenadante de cada lisado de transfección a una nueva microplaca 384. Los ensayos de beta-galactosidasa se realizaron en las placas de micropocillos utilizando un kit de Promega y se leyeron en un lector Perkin Elmer Envision. Los datos de beta-galactosidasa se usaron para normalizar (eficiencia de transfección, crecimiento celular, etc.) los datos de luciferasa.

Métodos estadísticos: La actividad de un compuesto se calcula como la inducción de pliegues en comparación con una muestra no tratada. Para cada compuesto, la eficacia (actividad máxima) se proporciona como una actividad relativa en comparación con GW501516, un agonista de PPAR δ . La EC₅₀ es la concentración que proporciona el 50 % de la actividad máxima observada. Los valores de EC₅₀ se calcularon mediante regresión no lineal utilizando GraphPad PRISM (GraphPad Software, San Diego, Calif.).

Tabla 1. Detección de la actividad de PPARdelta

Compuesto	Estructura	Peso molecular	Transactivación de PPAR delta EC50 (nM)
Compuesto 2a		476,50	1,00
Compuesto 2b		426,93	7,80
Compuesto 2c		458,54	3,70

Compuesto 2d		460,41	0,10
Compuesto 2e**		474,47	0,20
Compuesto 2f		406,52	24,30
Compuesto 2g		410,48	39,00
Compuesto 2h**		492,50	3,50
Compuesto 2i**		458,95	18,80
Compuesto 2j		444,93	0,80
Compuesto 2k		478,47	6,60
Compuesto 2l		458,50	13,50

Compuesto 2m		490,51	0,50
Compuesto 2n**		461,49	4,40
Compuesto 2o		442,50	9,90
Compuesto 2p		438,58	13,10
Compuesto 2q**		473,51	14,30
Compuesto 2s		460,41	18
Compuesto 2t**		461,49	227
Compuesto de comparación 1		446,18	0,10
Compuesto de comparación 2		447,18	3,80
**ejemplos de referencia			

Ciertos compuestos de esta invención muestran actividad agonista de PPAR δ y selectividad por PPAR δ . Además, ciertos compuestos de esta invención muestran una depuración mejorada en comparación con los compuestos que se comparan. Además, ciertos compuestos de esta invención muestran una inhibición baja de hERG en comparación con los compuestos que se comparan.

5

Ejemplo 1b

Detección farmacocinética (PK) (I.V.)

10

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

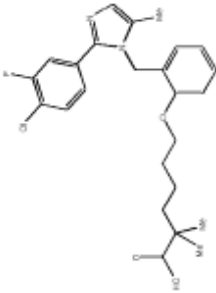
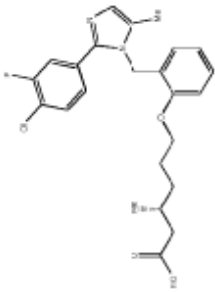
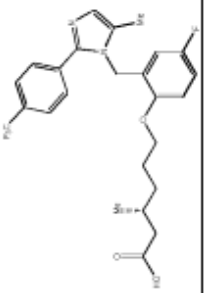
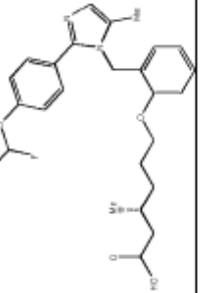
15

Ej. n.º	Estructura	I.V. (dosis de 1 mg/kg)		Estructura de comparación	I.V. (dosis de 1 mg/kg)	
		CL alta o baja	CL (ml/min/kg)		CL alta o baja	CL (ml/min/kg)
2a		Baja	33		Alta	185
2b		Baja	22	-	-	-
2c		Baja	73		Alta	270*
2d		Baja	25		Debido a la baja exposición, no se pudieron medir los datos.	

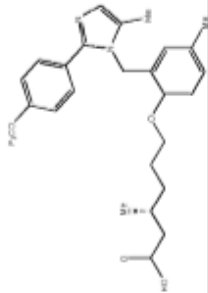
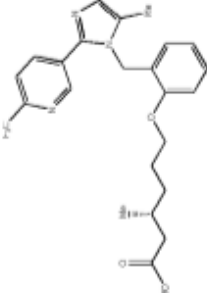
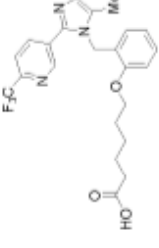
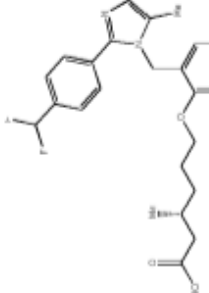
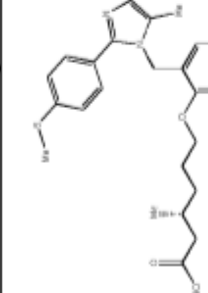
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	I.V. (dosis de 1 mg/kg)		Estructura de comparación	I.V. (dosis de 1 mg/kg)	
		CL alta o baja	CL (ml/mi n/kg)		CL alta o baja	CL (ml/min/kg)
2e**		Baja	70		Alta	185
2f		--	--	--	--	--
2g		--	--	--	--	--
2h**		Baja	25	-	--	--

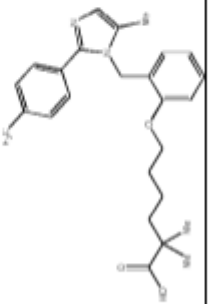
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	I.V. (dosis de 1 mg/kg)		Estructura de comparación	I.V. (dosis de 1 mg/kg)	
		CL alta o baja	CL (ml/min/kg)		CL alta o baja	CL (ml/min/kg)
2i**		--	--	--	--	--
2j		Baja	38	--	--	--
2k		Baja	17	--	--	--
2l		--	--	--	--	--

(continuación)

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

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	I.V. (dosis de 1 mg/kg)		Estructura de comparación	I.V. (dosis de 1 mg/kg)	
		CL alta o baja	CL(ml/min/kg)		CL alta o baja	CL(ml/min/kg)
2q**		Baja	11	-	--	--
*Dosis i.v. de 3 mg/kg **ejemplos de referencia						

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

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

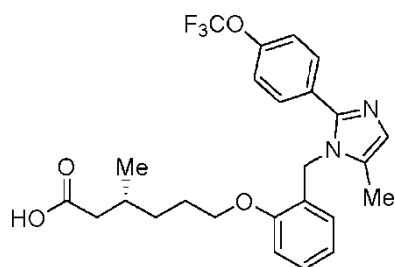
Ejemplo 2

Preparación sintética de realizaciones de compuestos

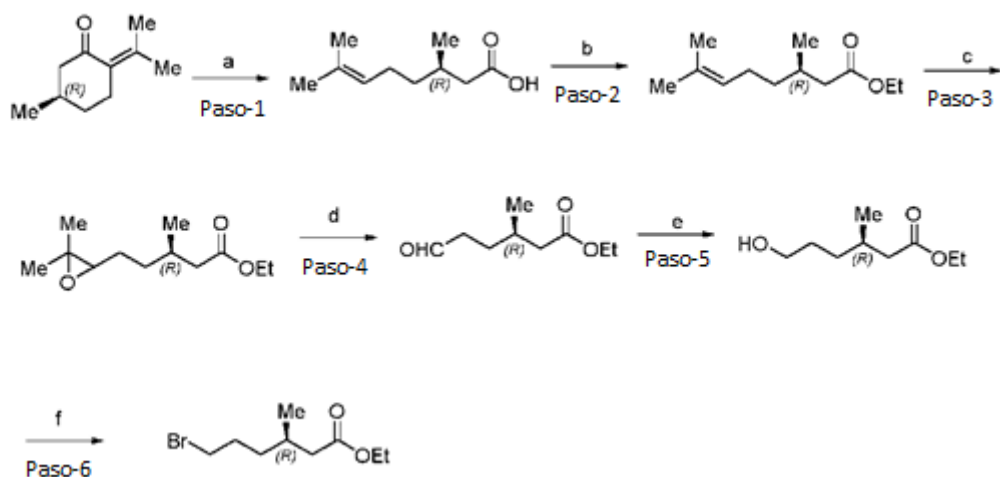
Abreviaturas

Me metilo
Et etilo
nPr n-propilo
iPr isopropilo
cPr ciclopropilo
nBu n-butilo
iBu isobutilo
tBu terc-butilo
Boc terc-butiloxycarbonilo
Ac acetilo
Ph fenilo
Tf trifluorometanosulfonilo
Ts 4-metilfenilsulfonilo
DIAD azodicarboxilato de diisopropilo
EDCI 3-(3-dimetilaminopropil)-1-etilcarbodiimida
HOBt 1-hidroxibenzotriazol
HATU hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
HBTU Hexafluorofosfato de N,N,N,N',N'-Tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)uronio
NBS N-bromosuccinimida
DIPEA diisopropiletilamina
mCPBA ácido m-cloroperoxibenzoico
Reactivo de Togni 3,3-dimetil-1-(trifluorometil)-1,2-benciodoxol
DCM diclorometano
DME dimetoxietano
DMF N,N-dimetilformamida
DMF.DMA N,N-dimetilformamida dimetil acetal
DMSO dimetilsulfóxido
TFA ácido trifluoroacético
THF tetrahidrofurano
MW Irradiación de microondas
ac. acuoso
M Concentración expresada en mol/l
TA temperatura ambiente
TLC cromatografía de capa fina
HPLC cromatografía líquida de alta eficacia
MPLC Cromatografía líquida de presión media
LCMS espectrometría de masas por cromatografía líquida
ESI+ Modo positivo de ionización por electropulverización
ESI- Modo negativo de ionización por electropulverización
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm) del pico en RMN de ^1H en DMSO- d_6 s singlete (espectro)
d doblete (espectro)
t triplete (espectro)
q cuarteto (espectro)
dd doblete (espectro)
br línea ancha (espectro)
m multiplete (espectro)

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

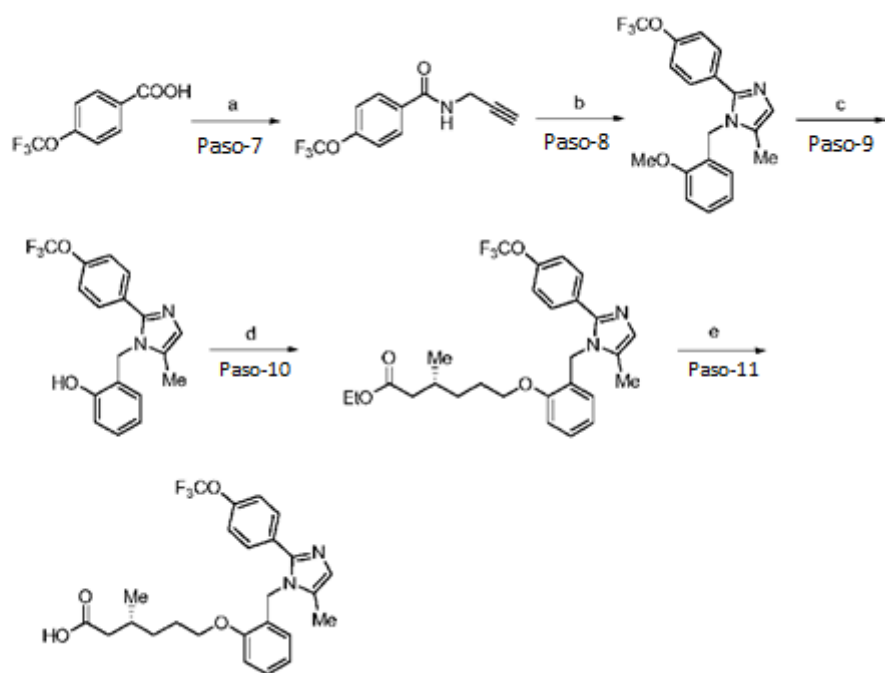


Esquema-1:

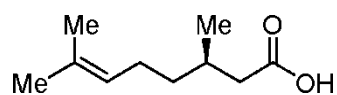


5

Esquema-2:



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



10

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

10 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,01 (s, 1H), 5,07 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 2,22 (dd, J = 15,0, 6,0 Hz, 1H), 2,03-1,78 (m, 4H), 1,64 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,36-1,17 (m, 2H), 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

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



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

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

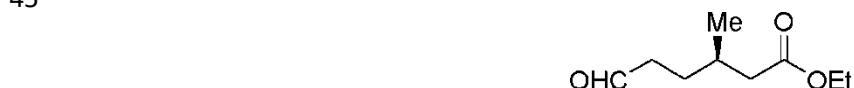
Paso 3: Síntesis de (3R)-5-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-3-metilpentanoato de etilo:



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

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

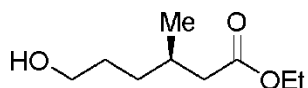
Paso 4: Síntesis de (R)-3-metil-6-oxohexanoato de etilo:



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

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

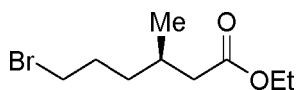
60 Paso 5: Síntesis de (R)-6-hidroxi-3-metilhexanoato de etilo:



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

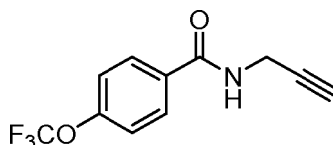
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,30 (dd, J = 14,7, 6,6 Hz, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,67-1,56 (m, 5H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

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



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

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

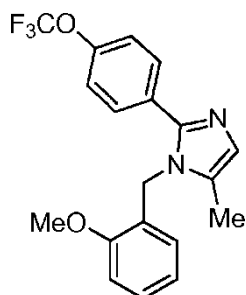


En un matraz de fondo redondo de 500 ml, una solución agitada de ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico (20,0 g, 97,08 mmol) y prop-2-in-1-amina (6,44 g, 116,49 mmol) en DMF (200 ml) se trató secuencialmente con EDCI.HCl (22,24 g, 116,49 mmol), HOBT (16,01 g, 116,49 mmol) y Et₃N (20,4 ml, 145,62 mmol) a temperatura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

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

LCMS (ESI+, m/z): 244,2 (M+H)+.

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



En un tubo con cierre hermético de 500 ml, una solución de N-(prop-2-in-1-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (15,0 g, 61,73 mmol) y 2-metoxibencilamina (21,10 g, 154,32 mmol) en tolueno (150 ml) se trató con Zn(OTf)₂ (2,30 g, 6,17 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 12 horas. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). El extracto orgánico se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄.

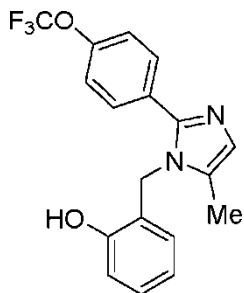
anhidro. La solución se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución, EtOAc al 25 % en hexanos) para producir el compuesto del título (15,2 g, 67,8 %).

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

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

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

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



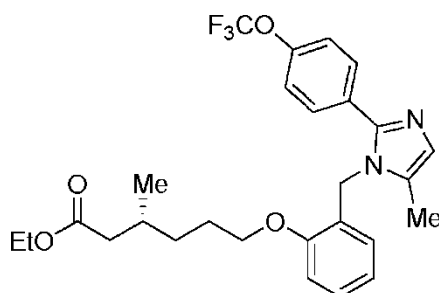
En un matraz de fondo redondo de 500 ml, una solución de 1-(2-metoxibencil)-5-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol (30,0 g, 82,64 mmol) en diclorometano (300 ml) se trató con BBr_3 (30,0 ml, 82,64 mmol) por goteo a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.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

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

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

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

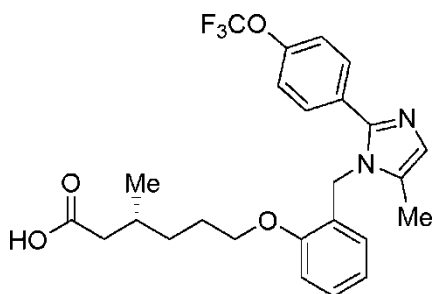
Paso 10: Síntesis de (R)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoato de etilo:



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

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

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



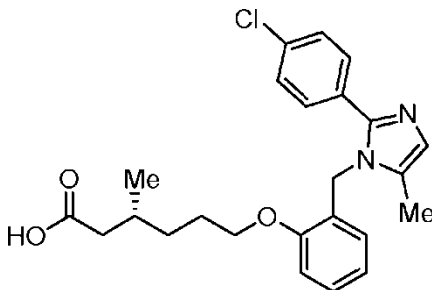
En un matraz de fondo redondo de 250 ml, una solución agitada de (R)-3-metil-6-((5-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoato de etilo (7,5 g, 14,86 mmol) en THF (75 ml), etanol (32 ml) y agua (32 ml) se trató con monohidrato de hidróxido de litio (3,12 g, 74,33 mmol)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

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C): δ 11,70 (brs, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,85 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,02 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,20 (dd, J = 14,8, 6,0 Hz, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,90-1,88 (m, 1H), 1,75-1,71 (m, 2H), 1,48-1,45 (m, 1H), 1,33-1,29 (m, 1H), 0,91(d, J = 6,8 Hz, 3H).

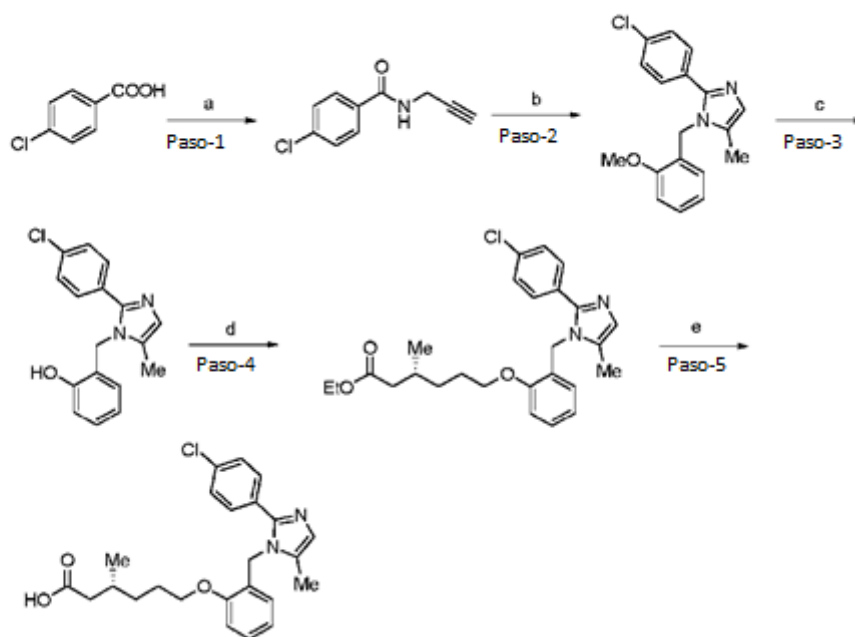
RMN de ^{19}F (400 MHz, DMSO- d_6): δ -56,80
LCMS (ESI+, m/z): 477,8 (M+H)+.

HPLC: 98,19 % (210 nm).

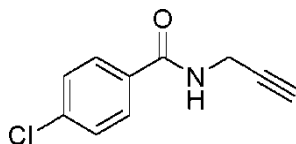
Ejemplo 2b: Síntesis de ácido (R)-6-((2-((4-clorofenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-3-metilhexanoico (Compuesto 2b)



Esquema:



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



5

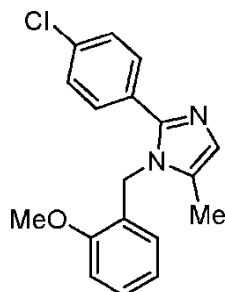
El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 4-clorobenzoico (5,0 g, 31,94 mmol) y prop-2-in-1-amina (1,75 g, 31,94 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en el paso 7 del Ejemplo 2a.

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

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

15 LCMS (ESI+, m/z): 194,0, 196,0 ($M+H$) $^+$.

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



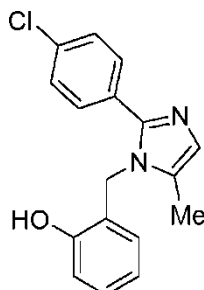
20

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

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

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,30-7,25 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 6,93-6,88 (m, 2H), 6,58 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,11 (s, 3H),
LCMS (ESI+, m/z): 313,1, 315,1 ($M+H$) $^+$.

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

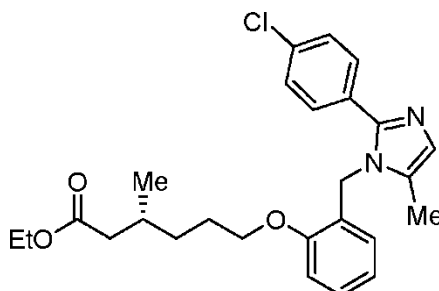


10 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(4-clorofenil)-1-(2-metoxibencil)-5-metil-1H-imidazol (0,8 g, 2,56 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en el paso 9 del Ejemplo 2a.

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

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

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

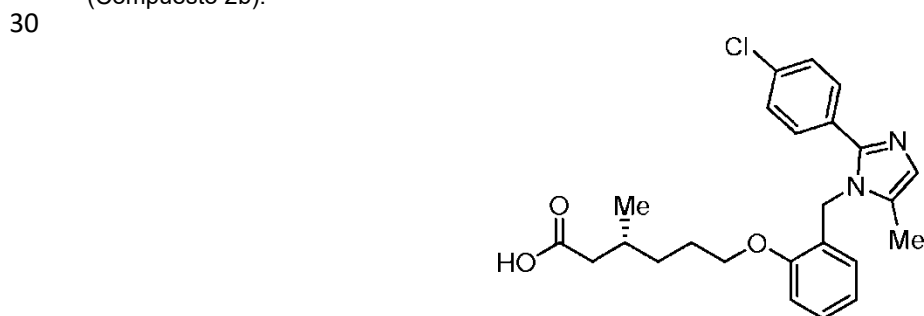


20 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-((2-(4-clorofenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenol (0,6 g, 2,01 mmol) y (R)-6-bromo-3-metilhexanoato de etilo (0,186 g, 1,48 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en el paso 10 del Ejemplo 2a.

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

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

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



35 El compuesto del título se sintetizó a partir de (R)-6-(2-((2-(4-clorofenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-3-metilhexanoato de etilo (0,3 g, 0,66 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en el paso 11 del Ejemplo 2a y se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina de gel de sílice (elución, $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ al 4 %).

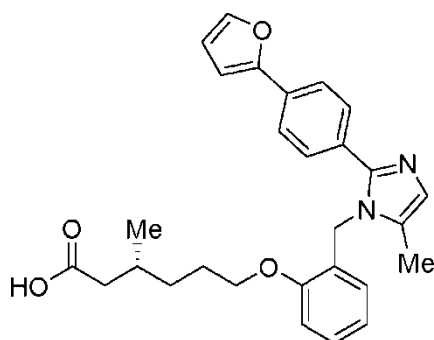
Rendimiento: 0,05 g (18%).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 80°C): δ 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,84 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,99 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,19-2,16 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,72-1,67 (m, 2H), 1,45-1,42 (m, 1H), 1,32-1,26 (m, 1H), 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

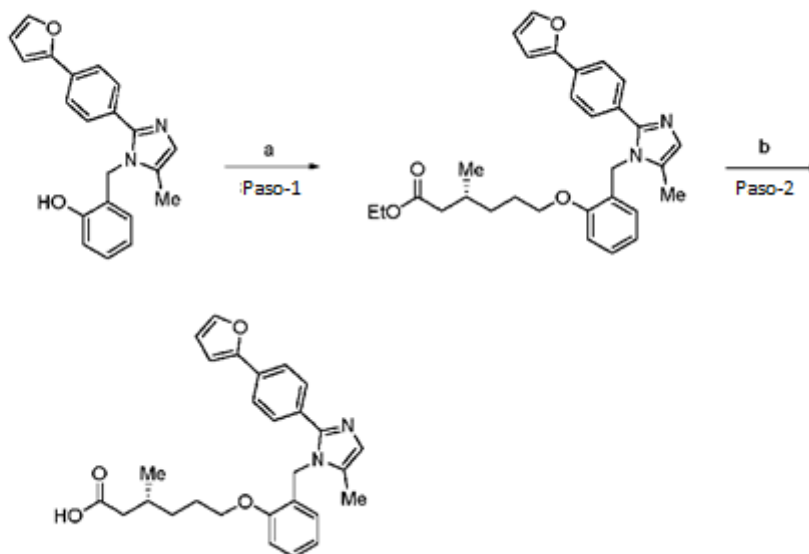
LCMS (ESI+, m/z): 427,2, 429,2 (M+H)+.

HPLC: 95,84% (210 nm).

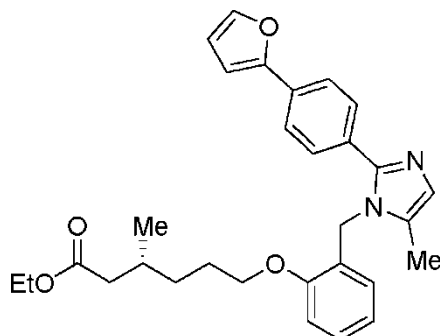
Ejemplo 2c: Síntesis de ácido (R)-6-(2-((2-(4-(furan-2-il)fenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-3-metilhexanoico (Compuesto 2c):



Esquema:



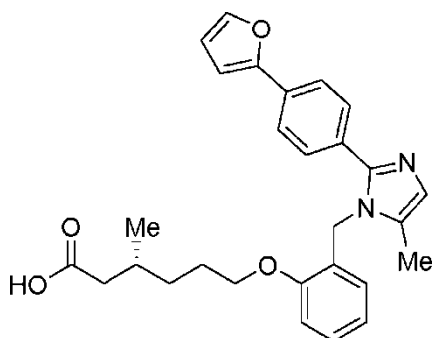
Paso 1: Síntesis de (R)-6-(2-((2-(4-(furan-2-il)fenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-3-metilhexanoato de etilo:



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

LCMS (ESI+, m/z): 487,3 (M+H)+.

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



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

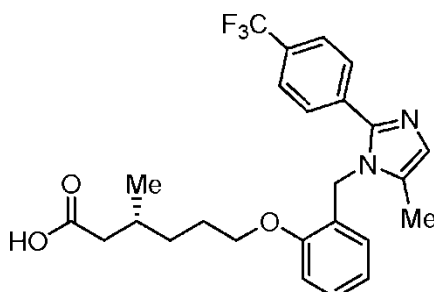
Rendimiento: 0,04g (23,6%).

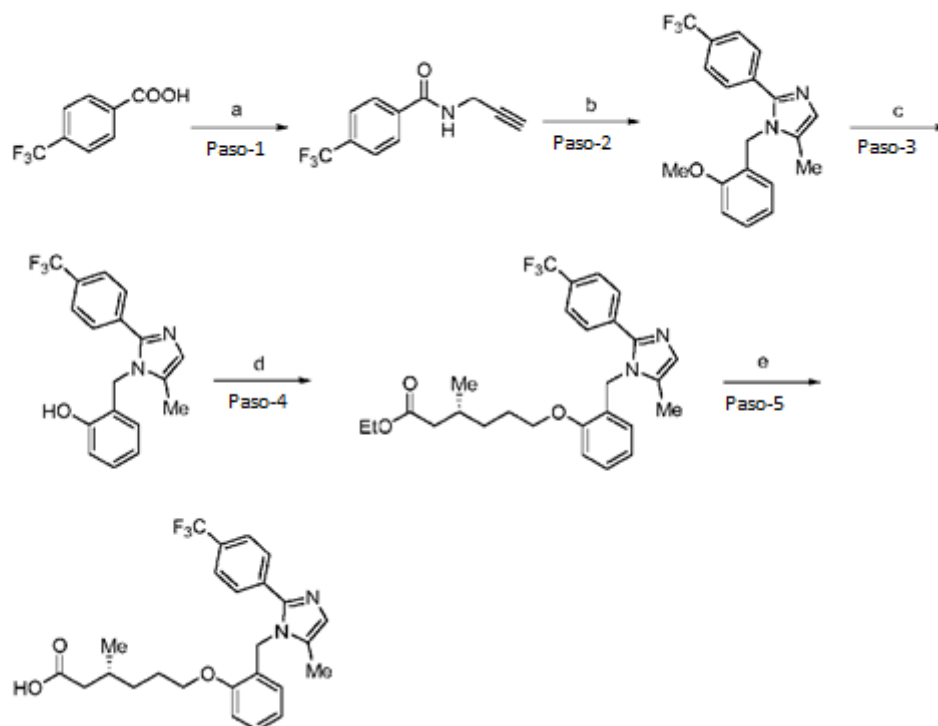
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C): δ 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90-6,84 (m, 3H), 6,57-6,56 (m, 1H), 6,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,02 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,19-2,15 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,04-1,98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

LCMS (ESI+, m/z): 459,2 (M+H)+.

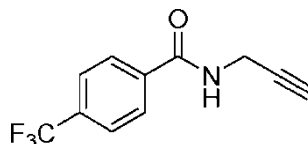
HPLC: 97,50 % (210 nm).

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



Esquema:

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

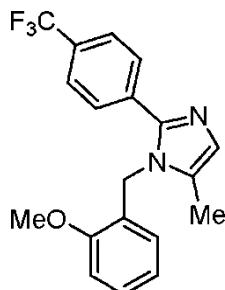


En un matraz de fondo redondo de 500 ml, una solución agitada de ácido 4-(trifluorometil)benzoico (10 g, 52,63 mmol) y prop-2-in-1-amina (3,47 g, 63,15 mmol) en DMF (200 ml) se trató secuencialmente con EDCI.HCl (20,09 g, 105,2 mmol), HOBt (14,2 g, 105,2 mmol) y Et₃N (14,6 ml, 105,2 mmol) a temperatura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

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

LCMS (ESI+, m/z): 228,2 (M+H)+.

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



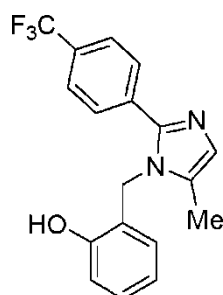
En un tubo de reacción con cierre hermético de 500 ml, una solución de N-(prop-2-in-1-il)-4-(trifluorometil)benzamida (13,3 g, 58,59 mmol) y 2-metoxibencilamina (12,0 g, 87,84 mmol) en tolueno (150 ml) se trató con Zn(OTf)₂ (6,67 g, 17,5 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante

12 horas. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución, EtOAc al 25 % en hexanos) para producir el compuesto del título (17,3 g, 85,3 %).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,59-7,54 (m, 4H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,91-6,86 (m, 2H), 6,57 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

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

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

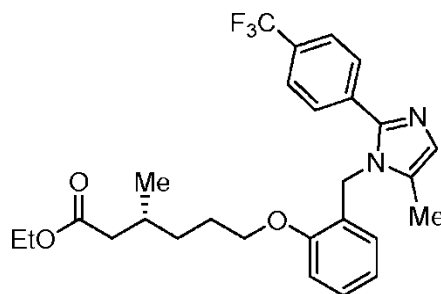


En un matraz de fondo redondo de 500 ml, una solución de 1-(2-metoxibencil)-5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol (17,3 g, 49,94 mmol) en DCM (150 ml) se trató con BBr₃ (1,0 M, 90,0 ml) por goteo a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se basificó (pH ~ 9) con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (19,2 g, bruto).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,99 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,74-6,70 (m, 1H), 6,55 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,16 (s, 3H).

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

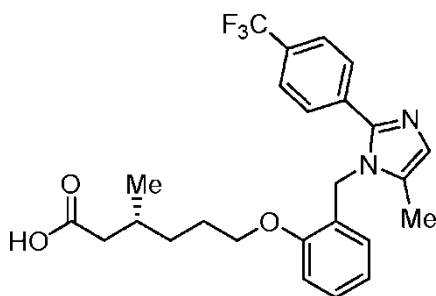
Paso 4: Síntesis de (R)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoato de etilo:



En un matraz de fondo redondo de 250 ml, una solución agitada de 2-((5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenol (4,0 g, 12,0 mmol) en DMF (100 ml) se trató con KO^tBu (4,03 g, 36,1 mmol) y (R)-6-bromo-3-metilhexanoato de etilo (8,52 g, 36,10 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución, EtOAc al 15-30 % en hexanos) para producir el compuesto del título (3,31 g, 56,3%).

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

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



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

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,00 (brs, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,86-6,83 (m, 1H), 6,38 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,98 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,19-2,14 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,67-1,65 (m, 2H), 1,45-1,42 (m, 1H), 1,28-1,18 (m, 1H), 0,83 (d, J = 6,4 Hz, 3H) RMN de ^{19}F (400 MHz, DMSO- d_6): δ -56,4 LCMS (ESI+, m/z): 460,8 (M+H)+.

HPLC: 98,89 % (210 nm).

Preparación de polimorfos y sales del Compuesto 2d

Pueden formarse diversas formas del compuesto 2d a partir de diferentes experimentos de cristalización, como se detalla a continuación.

Compuesto 2d Forma B

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

Compuesto 2d Forma C

Se obtuvo la nueva Forma C del Compuesto 2d suspendiendo el Compuesto 2d en acetonitrilo a 50 °C, agua/acetonitrilo a 4 °C y 2-metiltetrahidrofurano a 4 °C.

Compuesto 2d Forma D

Se obtuvo la nueva Forma D del Compuesto 2d suspendiendo el Compuesto 2d en ciclopentil metil éter a 50 °C, tolueno a 25 °C y a partir de cristalización por evaporación en diclorometano.

Compuesto 2d Forma E

Se obtuvo la nueva Forma E del Compuesto 2d suspendiendo el Compuesto 2d en metanol a 25 °C.

Preparación de sal hemisulfato Forma 1 del Compuesto 2d

En un vial de 50 ml se disolvieron 883,2 mg del Compuesto 2d en 35 ml de metanol. Luego, se pipeteó H_2SO_4 (1920 ml, 1 M en H_2O , 1 equivalente). Se permitió que el solvente se evaporara bajo N_2 . Una vez evaporado, se pipeteó 2-propanol (18 ml) seguido de una barra de agitación. Se tapó el vial y se colocó en una placa de agitación a 50 °C durante 1 hora, luego se bajó la temperatura hasta 25 °C, donde se agitó durante 1 día. Después de 1 día, los sólidos se filtraron al vacío y se dejaron secar al aire.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,27 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,96 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,21-2,16 (m, 4H), 1,96 (dd, J = 8,0, 15,2 Hz, 1H), 1,83-1,80 (m, 1H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,35-1,31 (m, 1H), 1,28-1,18 (m, 1H), 0,85 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

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

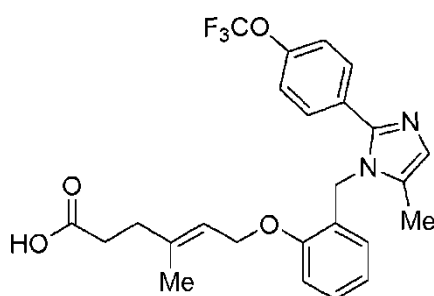
Análisis elemental: Calculado: C 58,93 %; H 5,54 %; N 5,50 %; S 3,15. Observado: C 58,30%; H 5,36%; N 5,42%; S 3,47.

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

Preparación de sal hemisulfato Forma 2 del Compuesto 2d

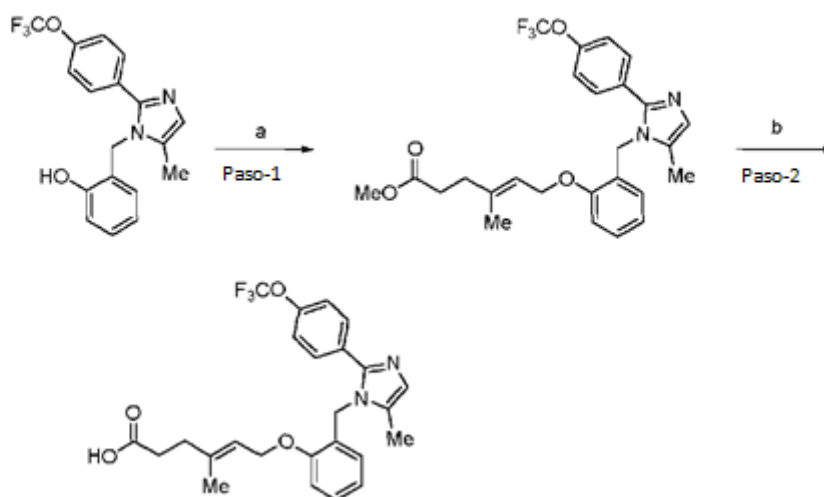
- 10 Se pesaron aproximadamente de 90 a 110 mg de hemisulfato forma 1 del Compuesto 2d y se transfirieron a un vial de vidrio ámbar de 4 ml seguido de 0,8 ml de metanol y una barra de agitación magnética. El vial se selló y se colocó en una placa de agitación con temperatura controlada ajustada a 25°C y se agitó durante 15 días a 500 rpm. El aislado sólido de este experimento, identificado como hemisulfato forma 2 del Compuesto 2d, se obtuvo y caracterizó, en particular, mediante XRPD.

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



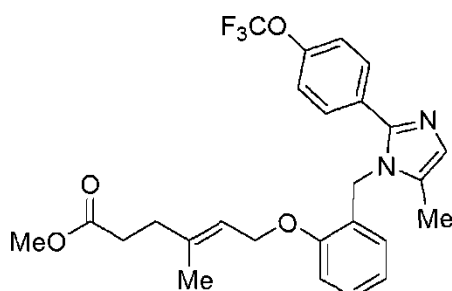
20

Esquema:



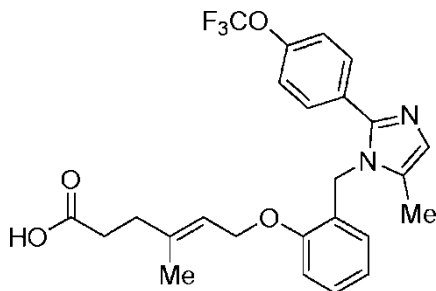
Paso 1: Síntesis de (E)-4-metil-6-(2-((5-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hex-4-enoato de metilo:

25



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

- 5 Rendimiento: 0,180 g.
- LCMS (ESI+, m/z): 489,4 (M+H)+.
- 10 Paso 2: Síntesis de ácido (E)-4-metil-6-(2-((5-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hex4-enoico (Compuesto 2e):



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

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,26 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,33-5,28 (m, 3H), 4,52 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,34-2,27 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,66 (s, 3H).

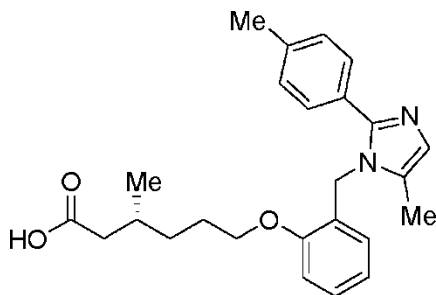
RMN de ^{19}F (400 MHz, DMSO- d_6): δ -56,77

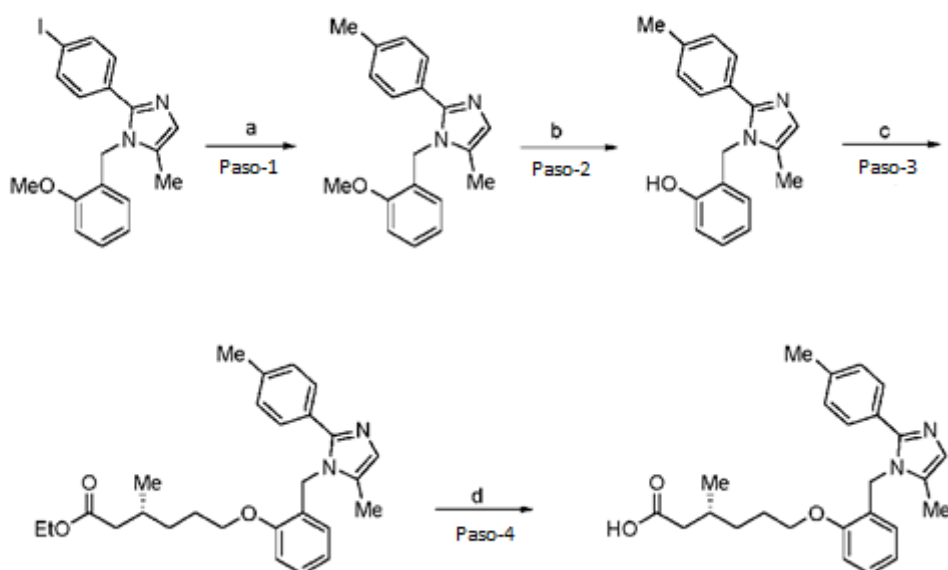
LCMS (ESI+, m/z): 475,3 (M+H)+.

- 25 HPLC: 95,75 % (210 nm).

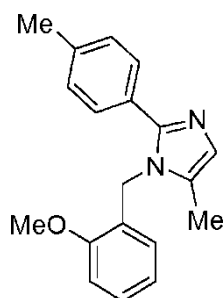
Ejemplo 2f: Síntesis de ácido (R)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(p-tolil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoico (Compuesto 2f):

30



Esquema:

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



5

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

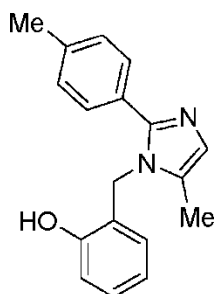
10

15

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

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

20

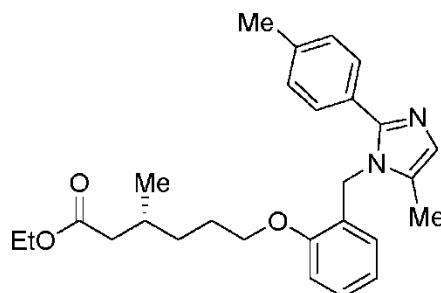


El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(2-metoxibencil)-5-metil-2-(p-tolil)-1H-imidazol (0,25 g, 0,85 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en el paso 9 del Ejemplo 2a.

Rendimiento: 0,23 g.

LCMS (ESI+, m/z): 279,3 (M+H)+.

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

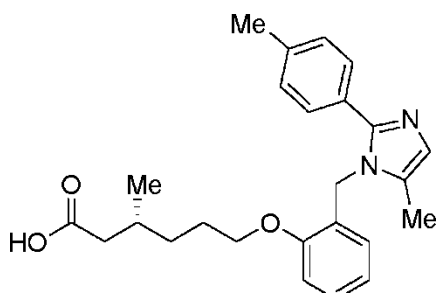


El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-((5-metil-2-(p-tolil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenol (0,23 g, 0,83 mmol) y (R)-6-bromo-3-metilhexanoato de etilo (0,392 g, 1,65 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en el paso 1 del Ejemplo 2c.

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

LCMS (ESI+, m/z): 436,5 (M+H)+.

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



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

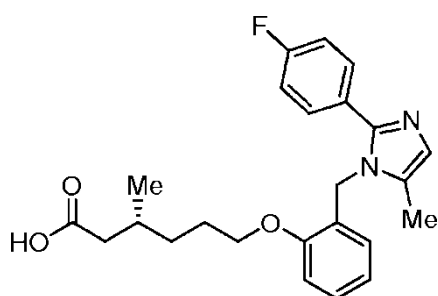
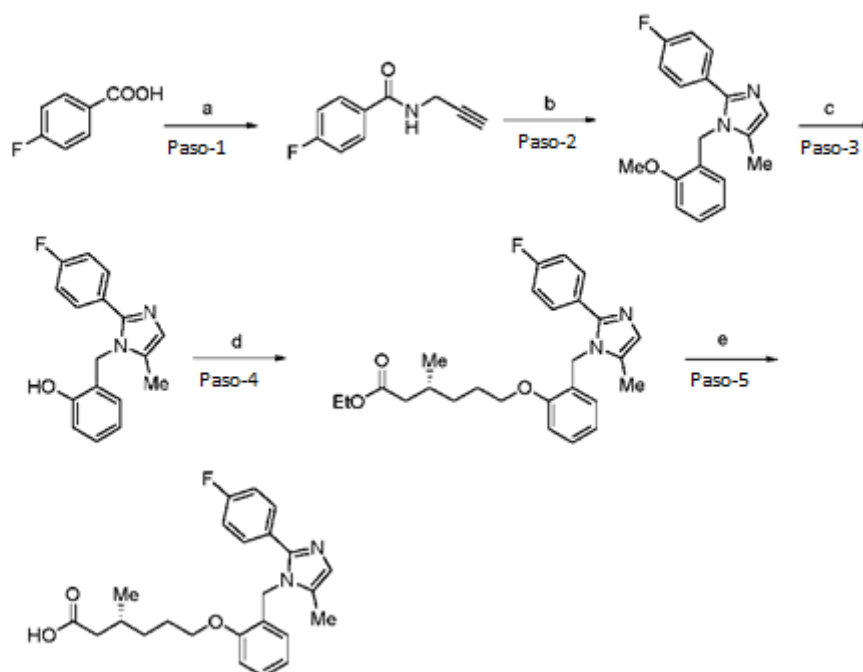
Rendimiento: 0,029 g (15,5 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 80°C): δ 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,87-6,84 (m, 2H), 6,48 (brs, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,04 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,14-2,13 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,91-1,86 (m, 1H), 1,71-1,69 (m, 2H), 1,48-1,40 (m, 1H), 1,35-1,23 (m, 1H), 0,91 (d, J = 8,0 Hz, 3H).

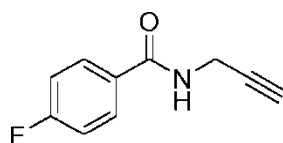
LCMS (ESI+, m/z): 407,1 (M+H)+.

HPLC: 99,28 % (210 nm).

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

**Esquema:**

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

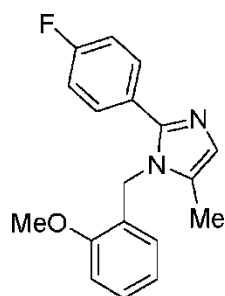


10 El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 4-fluorobenzoico (5,0 g, 35,68 mmol) y prop-2-in-1-amina (2,35 g, 42,81 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en el paso 7 del Ejemplo 2a.

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

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

Paso 2: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxibencil)-5-metil-1H-imidazol:



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

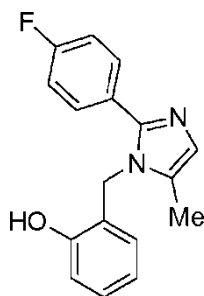
Rendimiento: 3,51 g (69,9 %).

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

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

LCMS (ESI+, m/z): 297,3 (M+H)+.

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

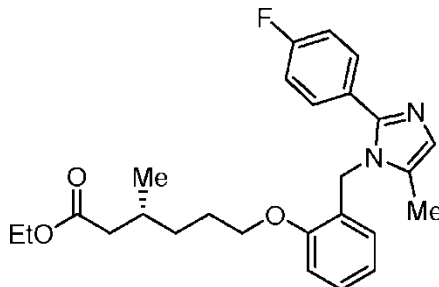


El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxibencil)-5-metil-1H-imidazol (3,5 g, 11,81 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en el paso 9 del Ejemplo 2a.

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

LCMS (ESI+, m/z): 283,3 (M+H)+.

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

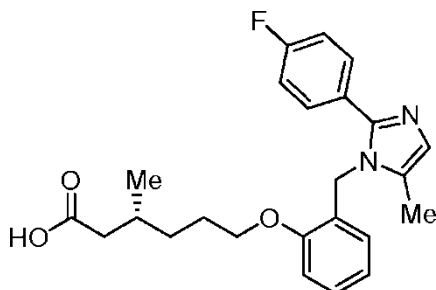


El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-((2-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenol (0,6 g, 2,12 mmol) y (R)-6-bromo-3-metilhexanoato de etilo (1,51 g, 6,38 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en el paso 10 del Ejemplo 2a.

Rendimiento: 0,62 g.

LCMS (ESI+, m/z): 439,4 (M+H)+.

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



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

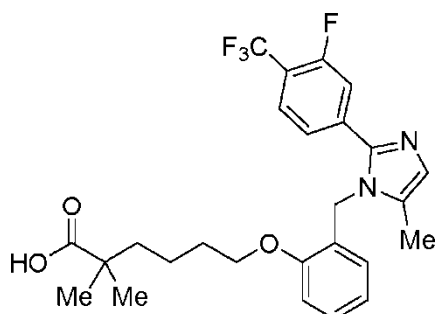
10 Rendimiento: 0,111 g (18,9 %).

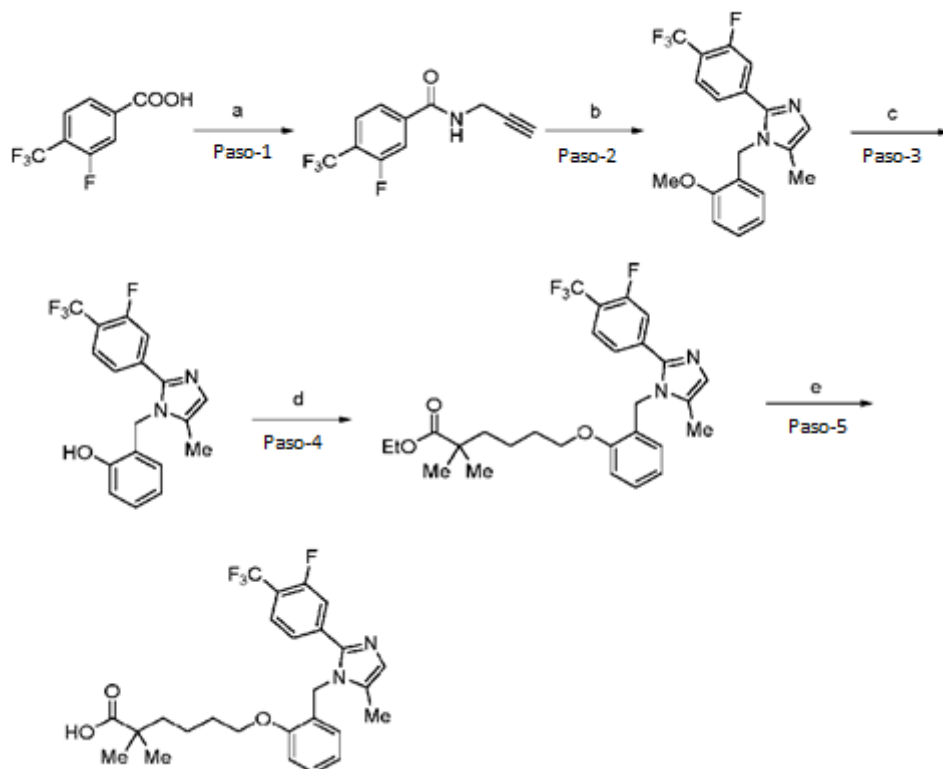
15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C): δ 7,50-7,47 (m, 2H), 7,28-7,16 (m, 3H), 7,03 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,89-6,85 (m, 2H), 6,46 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,03 (t, J= 5,6 Hz, 2H), 2,24-2,20 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,95-1,90 (m, 1H), 1,80-1,67 (m, 2H), 1,50-1,42 (m, 1H), 1,38-1,28 (m, 1H), 0,93 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

RMN de ^{19}F (400 MHz, DMSO- d_6): δ -113,00
LCMS (ESI+, m/z): 411,4 (M+H)+.

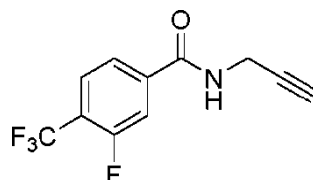
20 HPLC: 99,3 % (210 nm).

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



Esquema:

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



5

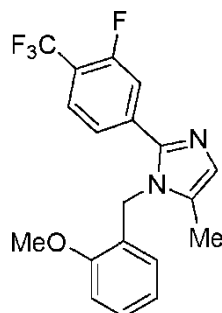
El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 3-fluoro-4-(trifluorometil)benzoico (5,0 g, 24,03 mmol) y prop-2-in-1-amina (1,59 g, 28,84 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en el paso 7 del Ejemplo 2a.

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

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

15 RMN de ^{19}F (400 MHz, DMSO- d_6): δ : -115,11, -60,32
LCMS (ESI+, m/z): 246,1 ($M+H$) $^+$.

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



20

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

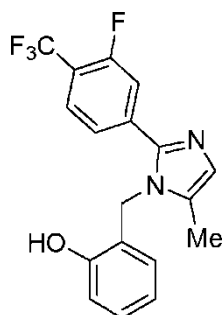
5 Rendimiento: 2,3 g (61,8 %).

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

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

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

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

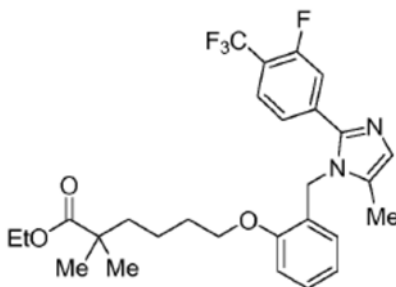


20 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-metoxibencil)-5-metil-1H-imidazol (1,0 g, 2,74 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en el paso 9 del Ejemplo 2a.

Rendimiento: 1,1 g, (bruto)

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

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

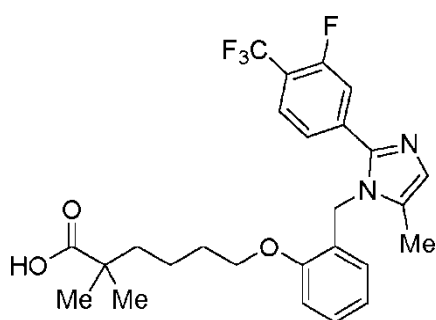


30 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-((2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenol (0,5 g, 1,42 mmol) y 6-bromo-2,2-dimetilhexanoato de etilo (1,07 g, 4,28 mmol) (los procedimientos para su preparación se divulgan en la solicitud de EE. UU. n. ° 62/061.483)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

35 Rendimiento: 0,31 g (41,81 %).

LCMS (ESI+, m/z): 520,7 (M+H)+.

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



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

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

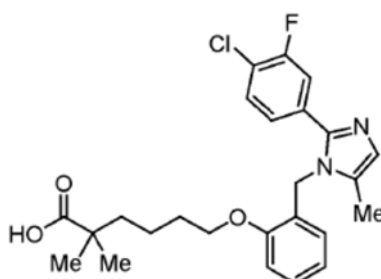
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 80°C): δ 7,73 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,26 (m, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,86 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,03 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,71-1,67 (m, 2H), 1,53-1,49 (m, 2H), 1,41-1,36 (m, 2H), 1,06 (s, 6H).

RMN de ^{19}F (400 MHz, DMSO- d_6): δ -115,25, -59,87

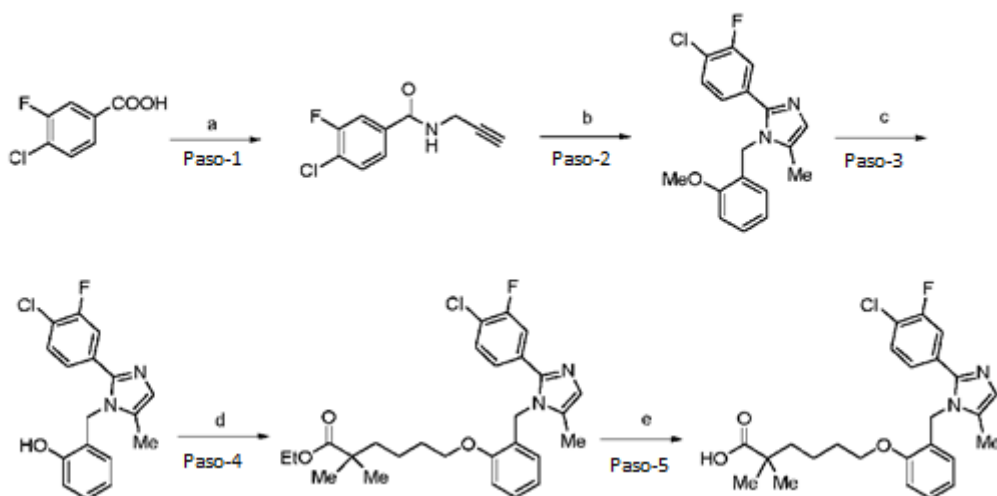
LCMS (ESI+, m/z): 493,3 (M+H)+.

HPLC: 97,62 % (210 nm):

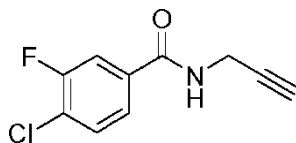
Ejemplo 2i**: Síntesis de ácido 6-(2-((2-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-2,2-dimetilhexanoico (Compuesto 2i)



Esquema:



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



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

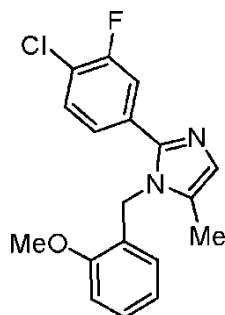
Rendimiento: 5,2 g, (85,5%).

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

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

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

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



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

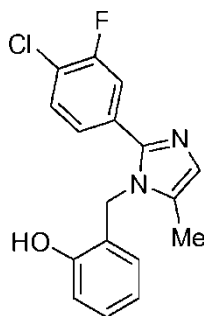
Rendimiento: 1,3 g, (23,7%).

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

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

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

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

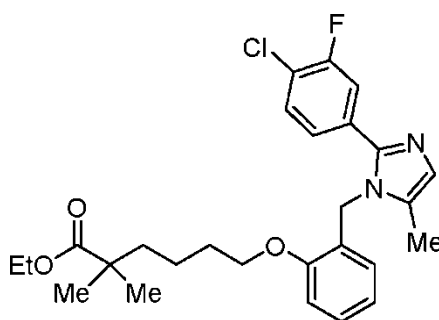


El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(2-metoxibencil)-5-metil-1H-imidazol (1,3 g, 3,93 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en el paso 9 de Ejemplo 2a.

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

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

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

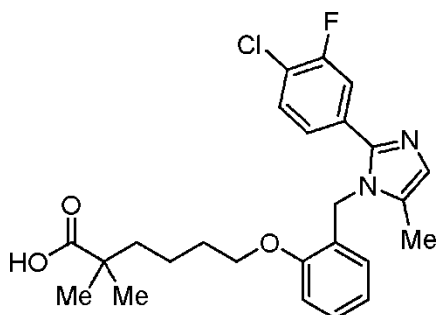


El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-((2-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenol (0,35 g, 1,11 mmol) y 6-bromo-2,2-dimetilhexanoato de etilo (0,831 g, 3,32 mmol) (los procedimientos para su preparación se divulgan en la solicitud de EE.UU. n. ° 62/061.483) siguiendo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

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

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

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



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

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

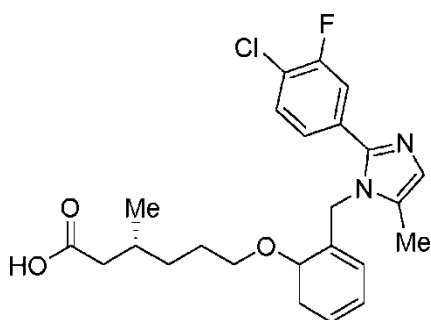
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 80°C): δ 12,02 (brs, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,28-7,24 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,87 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,02 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,69-1,65 (m, 2H), 1,50-1,46 (m, 2H), 1,41-1,33 (m, 2H), 1,08 (s, 6H).

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

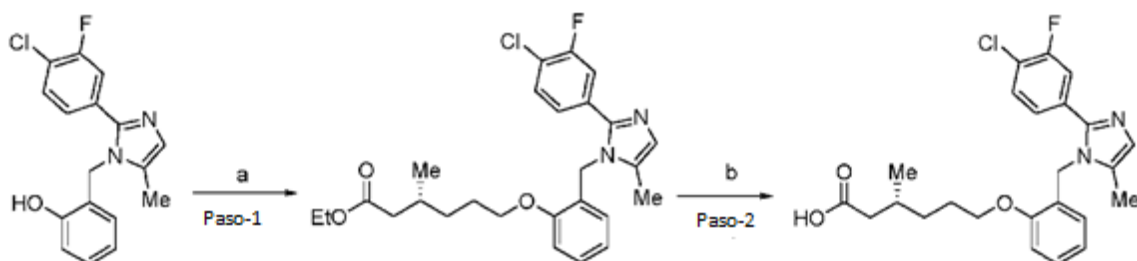
LCMS (ESI+, m/z): 459,2, 461,2 (M+H)+.

HPLC: 98,95 % (210 nm).

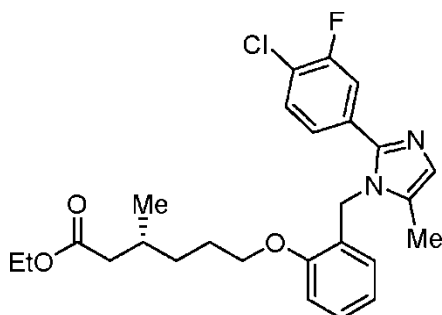
Ejemplo 2j: Síntesis de ácido (R)-6-(2-((2-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-3-metilhexanoico (Compuesto 2j):



Esquema:



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



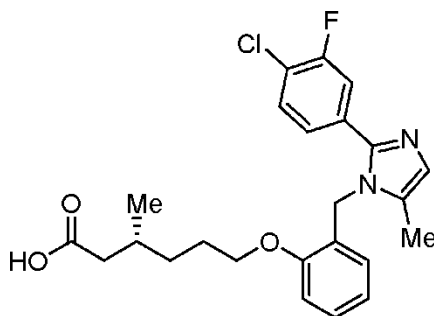
- 10 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-((2-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenol (0,350 g, 1,11 mmol) y (R)-6-bromo-3-metilhexanoato de etilo (0,784 g, 3,32 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en el paso 10 del Ejemplo 2a.

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

- 15 LCMS (ESI+, m/z): 472,9, 474,9 (M+H)+.

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

20



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

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

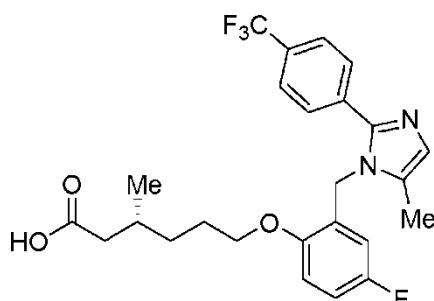
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 80°C): δ 12,02 (brs, 1H), 7,61 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,86 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,00 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,23-2,18 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,02-1,99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

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

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

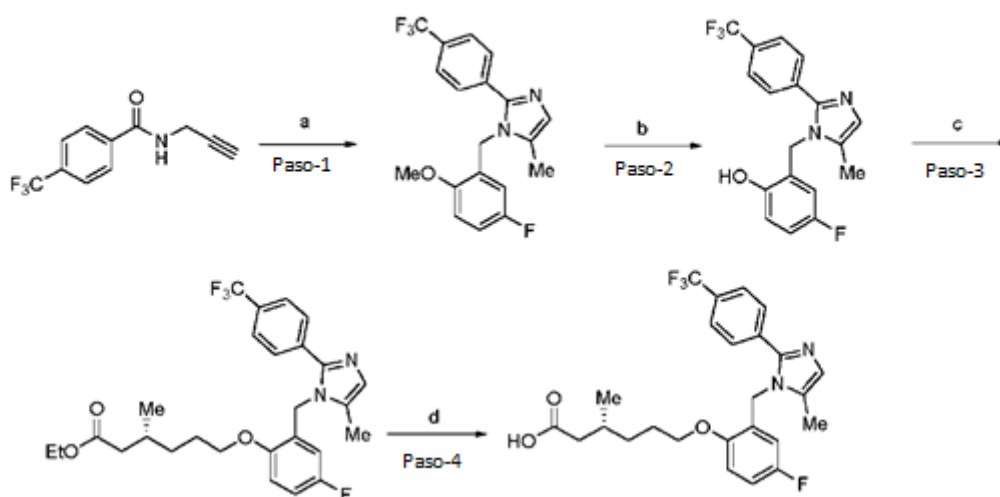
15 HPLC: 97,30 % (210 nm).

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

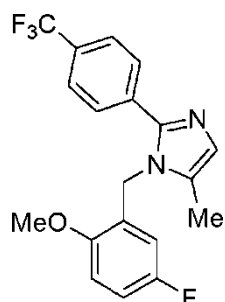


20

Esquema:



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



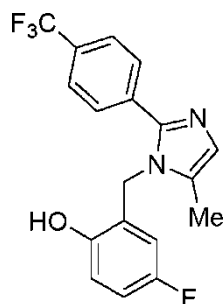
25

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

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

LCMS (ESI+, m/z): 365,6 (M+H)+.

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

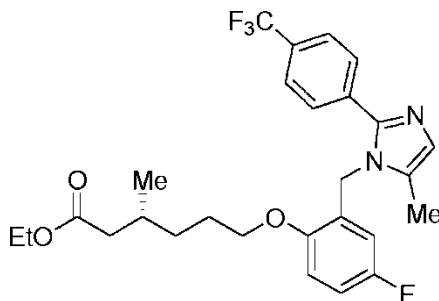


El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(5-fluoro-2-metoxibencil)-5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol (0,45 g, 1,24 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en el paso 9 del Ejemplo 2a.

15 Rendimiento: 0,3 g (bruto).

LCMS (ESI+, m/z): 350,9 (M+H)+.

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



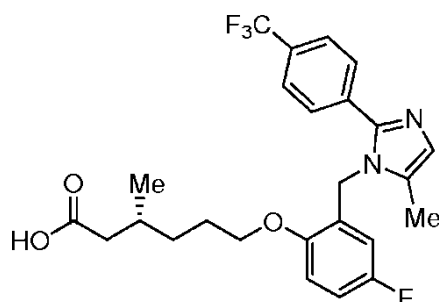
25 El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-fluoro-2-((5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenol (0,3 g, 0,86 mmol) y (R)-6-bromo-3-metilhexanoato de etilo (0,61 g, 2,57 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en el paso 10 del Ejemplo 2a.

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

LCMS (ESI+, m/z): 507,5 (M+H)+.

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

35



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

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

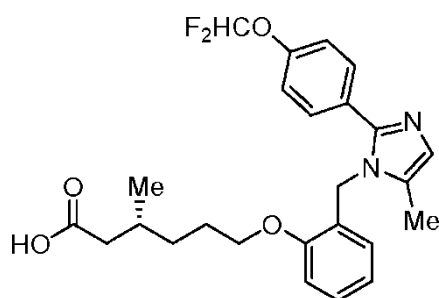
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,08 (brs, 1H), 7,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,14 (brs, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,97 (brs, 2H), 2,25-2,13 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,86-1,82 (m, 1H), 1,75-1,62 (m, 2H), 1,45-1,35 (m, 1H),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

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

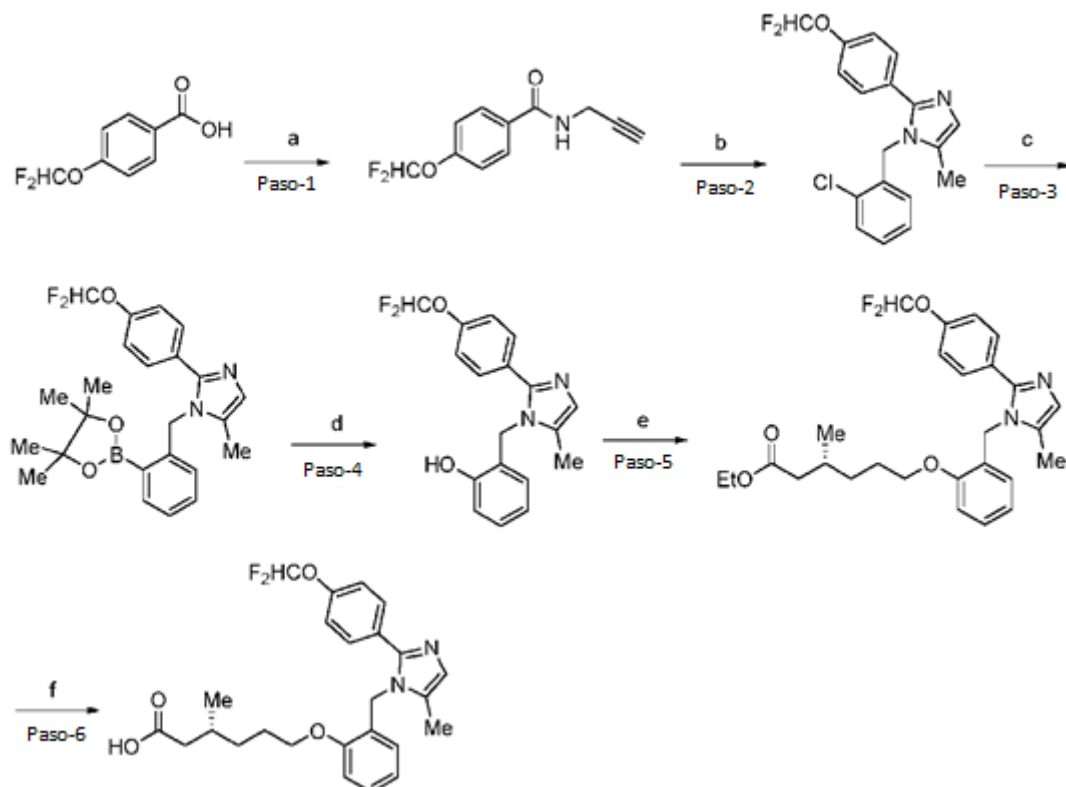
LCMS (ESI+, m/z): 478,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15 HPLC: 94,6 % (210 nm).

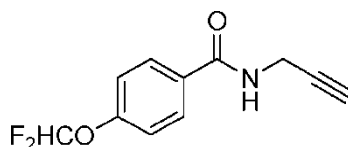
Ejemplo 21: (Ejemplo de referencia) Síntesis de ácido (R)-6-(2-((2-(4-(difluorometoxi)fenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-3-metilhexanoico (Compuesto 2I)



Esquema:



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



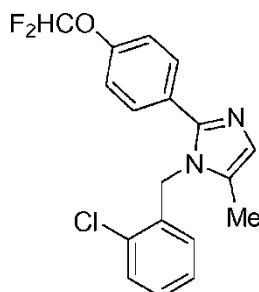
El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 4-(difluorometoxi)benzoico (2,0 g, 10,63 mmol) y prop-2-in-1-amina (0,70 g, 12,76 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en el paso 7 del Ejemplo 2a.

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

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

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

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

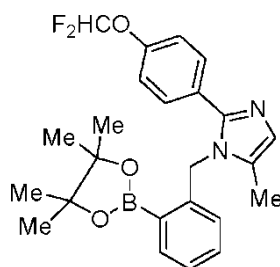


El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(difluorometoxi)-N-(prop-2-in-1-il)benzamida (1,6 g, 7,10 mmol) y 2-clorobencilamina (2,0 g, 14,21 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en el paso 8 del Ejemplo 2a.

Rendimiento: 2,5 g (bruto).

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

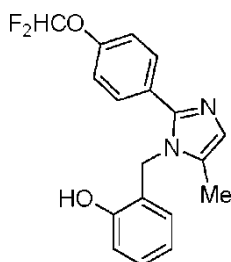
Paso 3: Síntesis de 2-(4-(difluorometoxi)fenil)-5-metil-1-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-1H-imidazol:



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

LCMS (ESI+, m/z): 441,2 (M+H)+

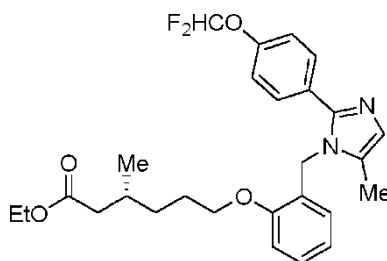
Paso 4: Síntesis de 2-((2-(4-(difluorometoxi)fenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenol:



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

LCMS (ESI+, m/z): 331,4 (M+H)+.

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

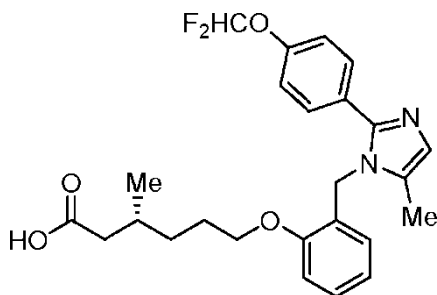


El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-((2-(4-(difluorometoxi)fenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenol (0,33 g, 0,99 mmol) y (R)-6-bromo-3-metilhexanoato de etilo (0,71 g, 2,99 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en el paso 10 del Ejemplo 2a.

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

LCMS (ESI+, m/z): 487,6 (M+H)+.

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



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

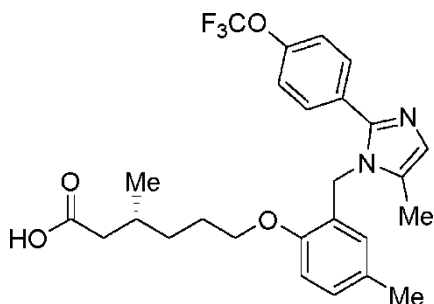
Rendimiento: 0,05 g (53,2 %).

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

RMN de ^{19}F (400 MHz, DMSO-d_6): δ -82,36
 LCMS (ESI+, m/z): 458,9 (M+H)+.

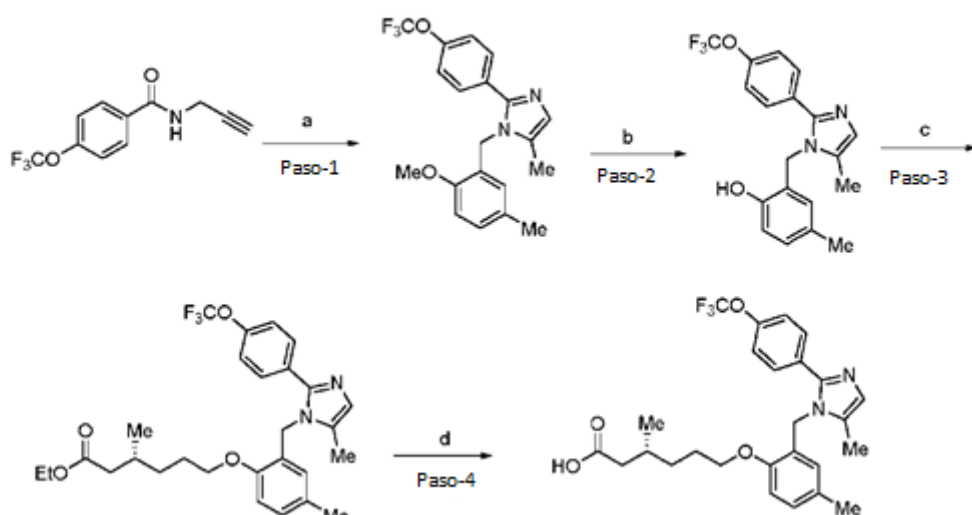
5 HPLC: 95,49 % (210 nm).

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



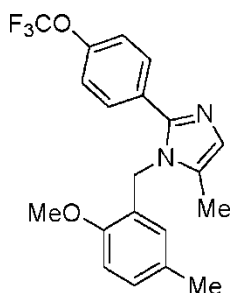
10

Esquema:



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

15



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

20

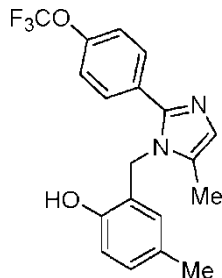
Rendimiento: 0,35 g (32,3 %).

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

25

LCMS (ESI+, m/z): 377,3 (M+H)+.

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

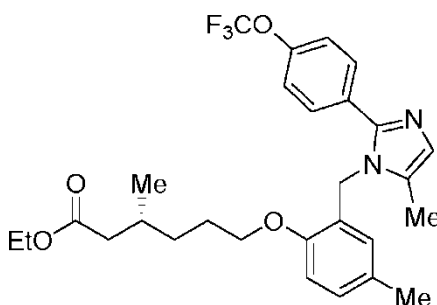


El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(2-metoxi-5-metilbencil)-5-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol (0,35 g, 0,93 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en el paso 9 del Ejemplo 2a.

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

LCMS (ESI+, m/z): 363,3 (M+H)+.

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

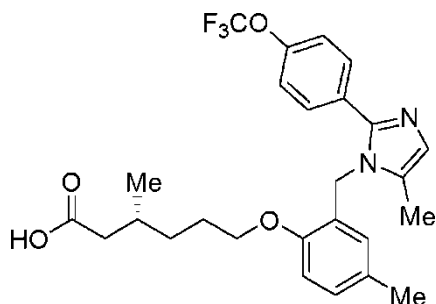


El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-metil-2-((5-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenol (0,1 g, 0,27 mmol) y (R)-6-bromo-3-metilhexanoato de etilo (0,196 g, 0,83 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en el paso 10 del Ejemplo 2a.

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

LCMS (ESI+, m/z): 519,0 (M+H)+.

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



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

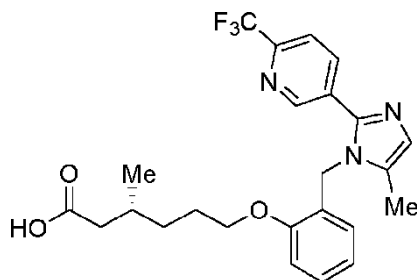
Rendimiento: 0,01 g (10,6 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , 90°C): δ 7,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,85-6,82 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,89 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,09 (s, 6H), 2,08-2,03 (m, 2H), 1,86-1,82 (m, 1H), 1,60-1,59 (m, 2H), 1,38-1,18 (m, 2H), 0,87 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

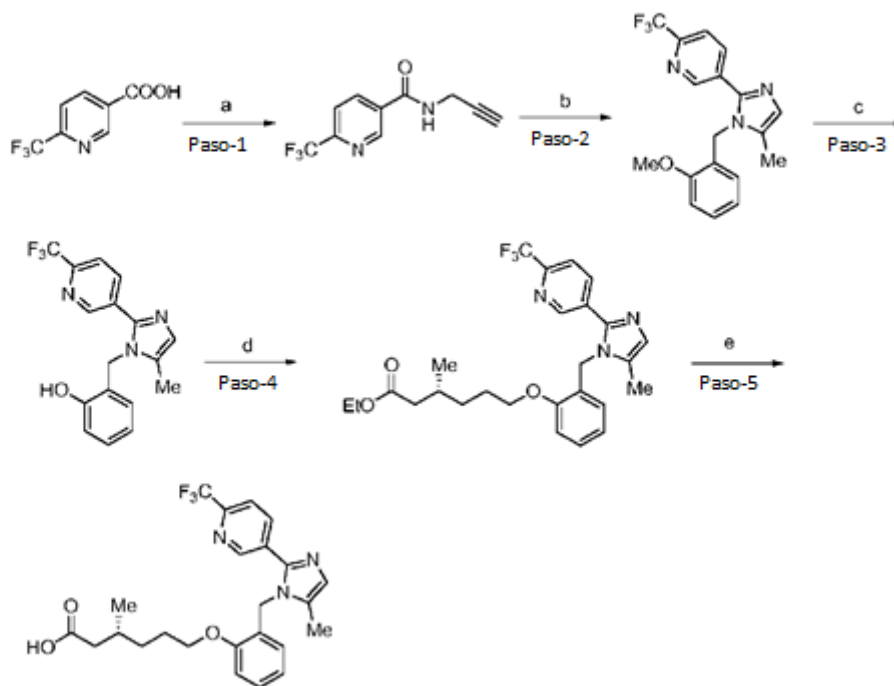
5 LCMS (ESI+, m/z): 490,8 (M+H)+.

HPLC: 95,7 % (210 nm).

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

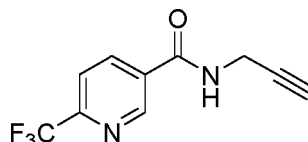


Esquema:



15

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



20

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, una solución agitada de ácido 6-(trifluorometil)nicotínico (3 g, 15,70 mmol) y prop-2-in-1-amina (1,05 g, 18,84 mmol) en DMF (50 ml) se trató con HATU (7,2 g, 18,84 mmol) y Et_3N (3,1 ml, 23,55 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua fría y el precipitado sólido se filtró, se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,6 g, 72,6 %).

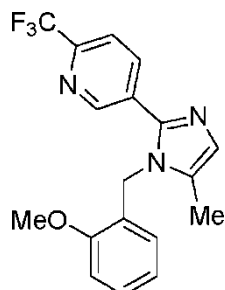
25

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 9,08 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,62 (brs, 1H), 4,30-4,28 (m, 2H), 2,33 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H).

LCMS (ESI+, m/z): 229,2 (M+H)+.

5

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



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

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

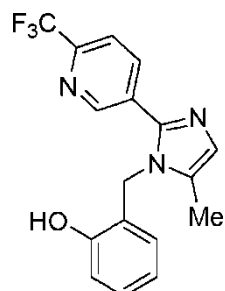
15

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,79 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,94-6,87 (m, 2H), 6,56 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

LCMS (ESI+, m/z): 348,3 (M+H)+.

20

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



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

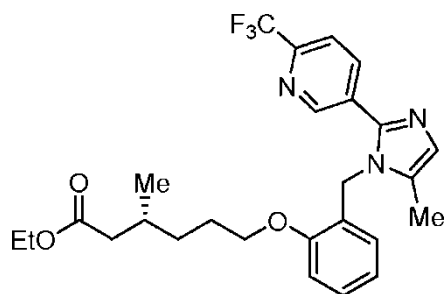
Rendimiento: 0,5 g (65,1 %).

30 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,92 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,87 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,73 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,15 (s, 3H).

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

35

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

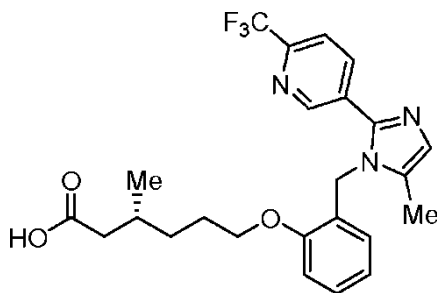


El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-((5-metil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)metil)fenol (0,5 g, 1,50 mmol) y (R)-6-bromo-3-metilhexanoato de etilo (0,710 g, 3,00 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en el paso 1 del Ejemplo 2c.

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

LCMS (ESI+, m/z): 491,0 (M+H)+.

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



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

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

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,96 (brs, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,84 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,98 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,19-2,14 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,85-1,80 (m, 1H), 1,68-1,66 (m, 2H), 1,38-1,36 (m, 1H), 1,28-1,18 (m, 1H), 0,85 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

RMN de ^{19}F (400 MHz, DMSO- d_6): δ -66,46

LCMS (ESI+, m/z): 462,3 (M+H)+.

HPLC: 95,11 % (210 nm).

Preparación de sal de meglumina del Compuesto 2n

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

Método 1

El compuesto 2n (102,7 mg) se combinó con meglumina (43,7 mg) y 2 ml de 2-propanol en un vial de vidrio de 4 ml. El vial se selló con una tapa y el contenido se sometió a sonicación a 25 °C durante 20 minutos seguido de agitación a 50 °C durante 60 minutos. Luego, el vial se movió a una nueva placa de agitación y la suspensión del vial se agitó a 25 °C.

Método 2

El compuesto 2n (102,2 mg) se combinó con meglumina (43,2 mg) y 2 ml de acetonitrilo en un vial de vidrio de 4 ml. El vial se selló con una tapa y el contenido se sometió a sonicación a 25 °C durante 20 minutos seguido de agitación

a 50 °C durante 60 minutos. Luego, el vial se movió a una nueva placa de agitación y la suspensión del vial se agitó a 25 °C.

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

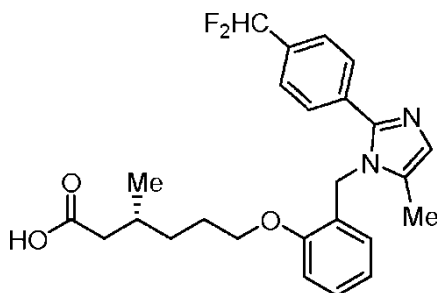
Preparación de hidrato de sal de meglumina del Compuesto 2n

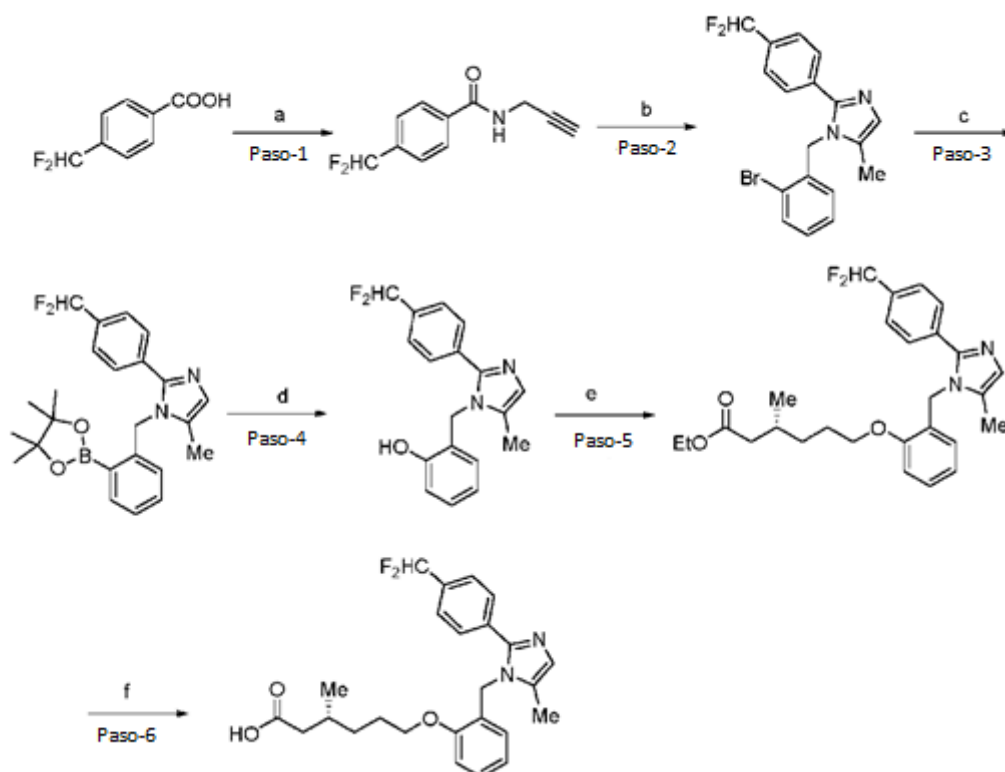
- 10 En un matraz de fondo redondo de 500 ml, una solución agitada de ácido ((R)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoico (20 g, 43,33 mmol) en THF (100 ml) y agua (100 ml) se trató con meglumina (8,45 g, 43,33 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción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

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

- 20 RMN de ¹⁹F (400 MHz, CD₃OD): δ -69,39
Análisis elemental: Calculado para C₃₁H₄₃F₃N₄O₈ · H₂O: C, 55,18; H, 6,72; N, 8,30. Hallado: c, 54,95; H, 6,89; N, 8,07
Contenido de humedad (Karl Fischer): 2,33%

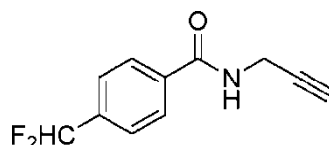
- 25 Ejemplo 2o: Síntesis de ácido (R)-6-(2-((2-(4-(difluorometil)fenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)-3-metilhexanoico (Compuesto 2o)



Esquema:

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

5



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

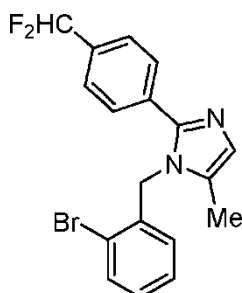
10

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

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

15

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



20

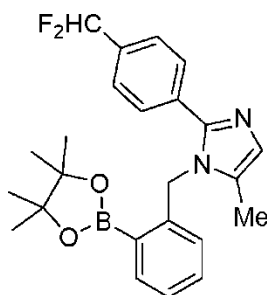
El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(difluorometil)-N-(prop-2-in-1-il)benzamida (3,0 g, 14,44 mmol) y 2-bromobencilamina (5,4 g, 28,88 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en el paso 8 del Ejemplo 2a.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,65 (dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,55-7,48 (m, 4H), 7,32-7,19 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,64 (t, $J = 56,0$ Hz, 1H), 6,63-6,62 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 2,13 (s, 3H).

LCMS (ESI+, m/z): 376,8, 378,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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



El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(2-bromobencil)-2-(4-(difluorometil)fenil)-5-metil-1H-imidazol (0,5 g, 1,32 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en el paso 3 del Ejemplo 21.

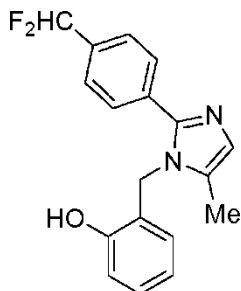
Rendimiento: 0,18 g (32,2 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,92 (dd, $J = 7,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,02 (bs, 1H), 6,75 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,62 (t, $J = 56,1$ Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,31-1,23 (s, 12).

RMN de ^{19}F (300 MHz, CDCl_3): δ -111,02

LCMS (ESI+, m/z): 424,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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

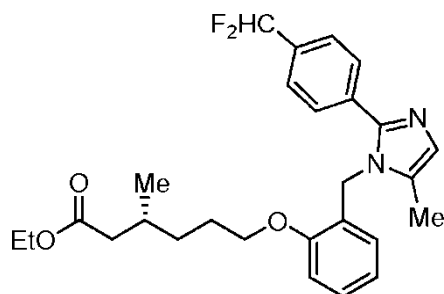


El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(4-(difluorometil)fenil)-5-metil-1-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-1H-imidazol (0,18 g, 0,424 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en el paso 4 del Ejemplo 21.

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

LCMS (ESI+, m/z): 314,7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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

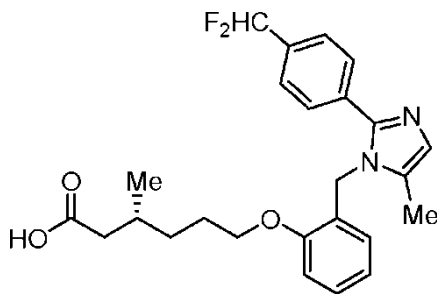


El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-((2-(4-(difluorometil)fenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenol (0,11 g, 1,5 mmol) y (R)-6-bromo-3-metilhexanoato de etilo (0,25 g, 1,05 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en el paso 1 del Ejemplo 2c.

Rendimiento: 0,13 g (bruto).

LCMS (ESI+, m/z): 471,1 (M+H)+.

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



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

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

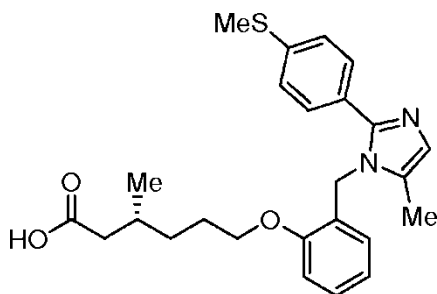
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,03 (s, 1H), 7,57 (bs, 4H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 7,02 (t, J= 56,0 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,90-6,84 (m, 1H), 6,39-6,37 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,99 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 2,19-2,17 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,86-1,84 (m, 1H), 1,70-1,62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

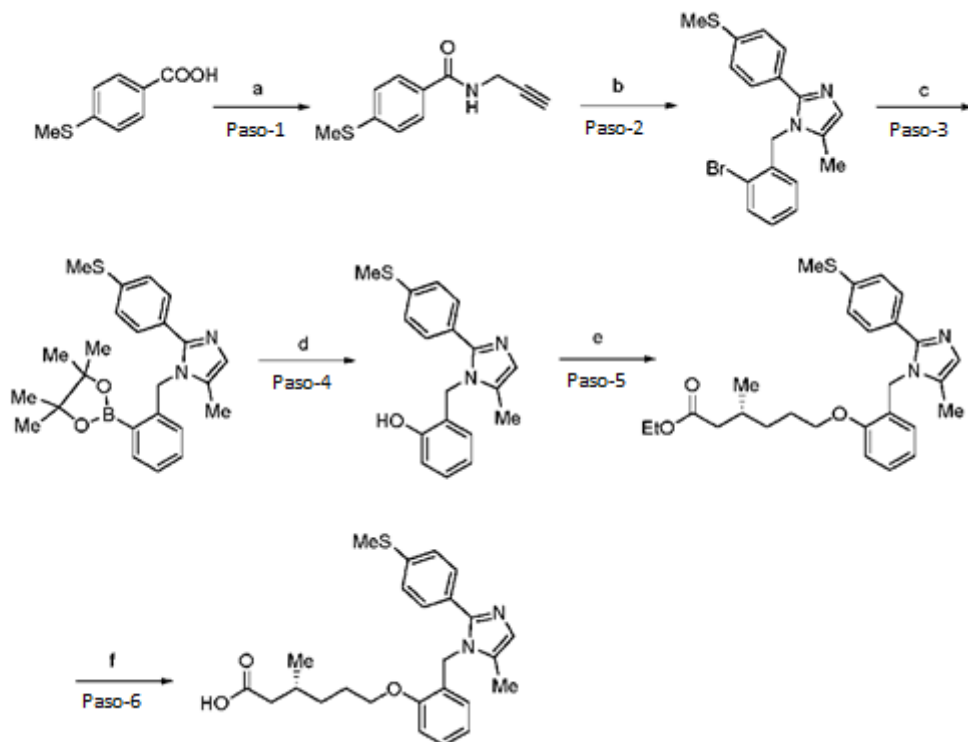
RMN de ^{19}F (400 MHz, DMSO- d_6): δ -110,00

LCMS (ESI+, m/z): 443,0 (M+H)+.

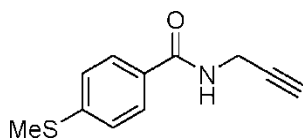
HPLC: 95,65 % (210 nm).

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



Esquema:

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



5

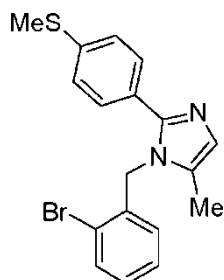
El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 4-(metiltio)benzoico (12,0 g, 58,53 mmol) y prop-2-in-1-amina (5,89 g, 107,14 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en el paso 7 del Ejemplo 2a.

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

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

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

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



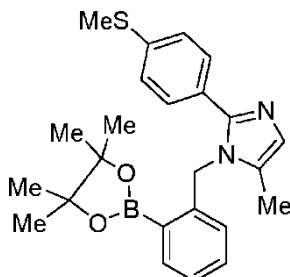
20

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

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

LCMS (ESI+, m/z): 372,9, 374,9 (M+H)+.

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

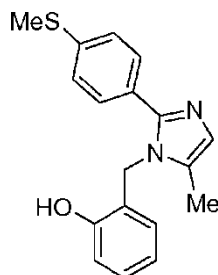


El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(2-bromobencil)-5-metil-2-(4-(metiltio)fenil)-1H-imidazol (1,5 g, 4,02 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-(1,3,2-dioxaborolano) (1,22 g, 4,82 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en el paso 3 del Ejemplo 21.

Rendimiento: 2,1g

LCMS (ESI+, m/z): 421,2 (M+H)+

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

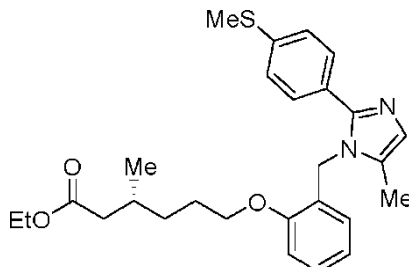


El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-2-(4-(metiltio)fenil)-1-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-1H-imidazol (1,0 g, 2,38 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en el paso 4 del Ejemplo 21.

Rendimiento: 0,530 g.

LCMS (ESI+, m/z): 311,4 (M+H)+.

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

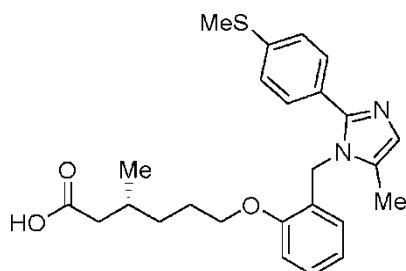


El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-((5-metil-2-(4-(metiltio)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenol (0,3 g, 0,96 mmol) y (R)-6 bromo-3-metilhexanoato de etilo (0,685 g, 2,90 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en el paso 1 del Ejemplo 2c.

Rendimiento: 0,43 g

LCMS (ESI+, m/z): 467,3 (M+H)+.

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



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

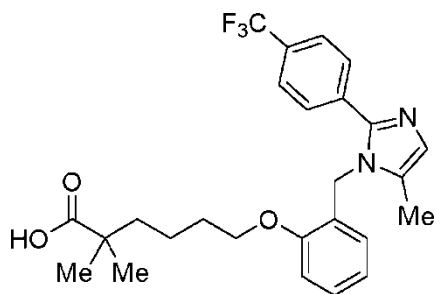
Rendimiento: 0,075 g (25,7%).

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

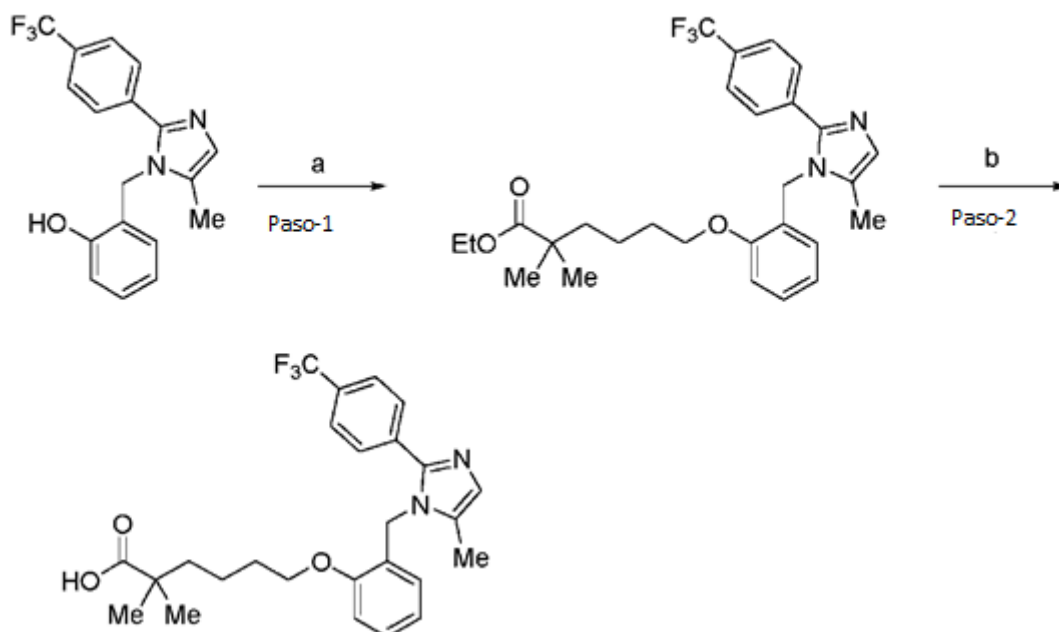
LCMS (ESI+, m/z): 439,0 (M+H)+.

HPLC: 98,5% (210 nm).

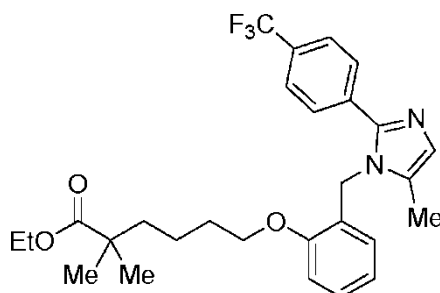
Ejemplo 2q**: Síntesis de ácido 2,2-dimetil-6-(2-((5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoico (Compuesto 2q)



Esquema:



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

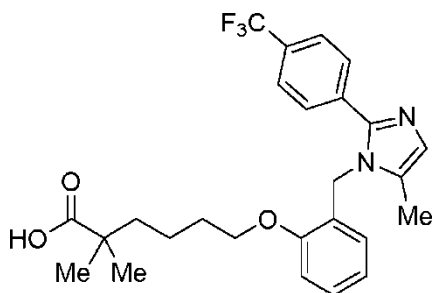


El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-((5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenol (0,25 g, 0,75 mmol) y 6-bromo-2,2-dimetilhexanoato de etilo (0,6 g, 2,25 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en el paso 1 del ejemplo 2c.

Rendimiento: 0,121 g.

LCMS (ESI+, m/z): 502,7 (M+H)+.

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



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

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

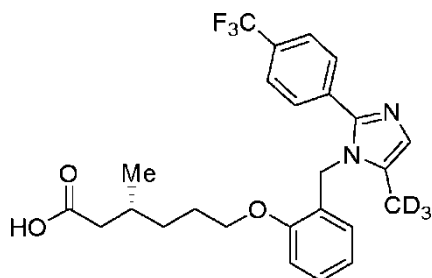
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,71-7,66 (m, 4H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,86 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,03 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,71-1,54 (m, 2H), 1,52-1,49 (m, 2H), 1,41-1,34 (m, 2H), 1,07 (s, 6H).

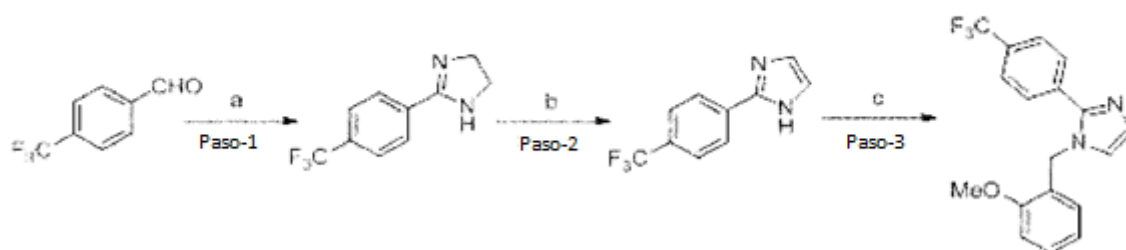
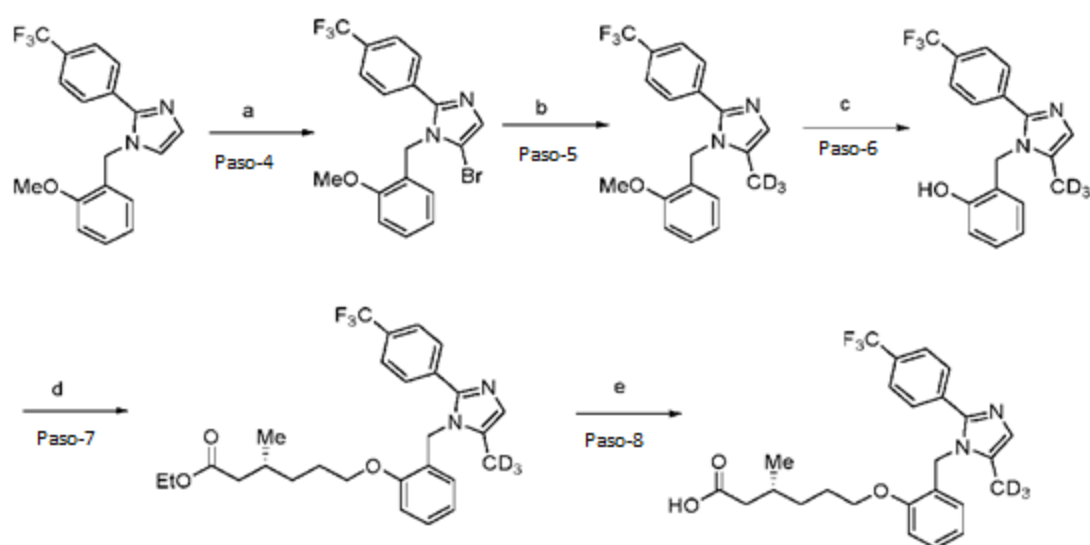
RMN de ^{19}F (400 MHz, DMSO- d_6): δ -61,16

LCMS (ESI+, m/z): 474,8 (M+H)+.

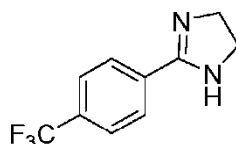
HPLC: 98,49 % (210 nm).

Ejemplo 2r: Síntesis de ácido (R)-3-metil-6-(2-((5-(metil- d_3)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoico (Compuesto 2r)



Esquema 1:**Esquema 2:**

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



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

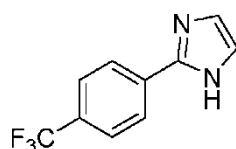
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,02 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,81 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 4H).

RMN de ¹⁹F (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ -66,22

LCMS (ESI+, *m/z*): 215,2 (M+H)+.

HPLC (210 nm): 90,59 %

Paso 2: Síntesis de 2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol:



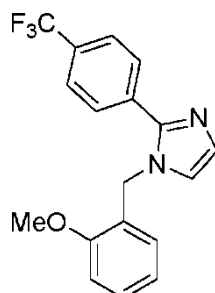
En un matraz de fondo redondo de 250 ml, una solución agitada de 2-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol (5,0 g, 23,36 mmol) en DMSO (80 ml) se trató con K_2CO_3 (3,55 g, 25,7 mmol) y (diacetoxiyodo)benceno (8,30 g, 25,7 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción (TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución, EtOAc al 40 % en hexanos) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (2,70 g, 54,7 %).

RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 12,81 (brs, 1H), 8,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,81 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,23 (s, 2H).

RMN de ^{19}F (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ -60,98

LCMS (ESI+, m/z): 213,0 (M+H)+.

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



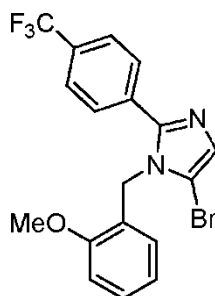
En un matraz de fondo redondo de 250 ml, una solución agitada de 2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol (6,5 g, 30,66 mmol) en DMF (70 ml) se trató con NaH (dispersión al 60 %, 1,41 g, 36,79 mmol) a 0°C y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura en atmósfera de nitrógeno. Después de 30 minutos, la mezcla se trató con bromuro de 2-metoxibencilo (7,40 g, 36,79 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción (TLC), la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución, EtOAc al 20 % en hexanos) para producir el compuesto del título como un sólido incoloro (8 g, 82,5 %).

RMN de 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7,80 (brs, 4H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,89 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,75 (dd, $J = 7,5, 1,8$ Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,68 (s, 3H).

RMN de ^{19}F (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ -61,10

LCMS (ESI+, m/z): 333,2 (M+H)+.

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

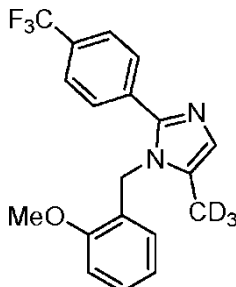


En un matraz de fondo redondo de 50 ml, una solución agitada de 1-(2-metoxibencil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol (1 g, 3,01 mmol) en DMF (10 ml) se trató con NBS (0,643 g, 3,61 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 45°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución, EtOAc al 5 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,4 g, 33,4 %).

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,59 (s, 4H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,93 - 6,90 (m, 2H), 6,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

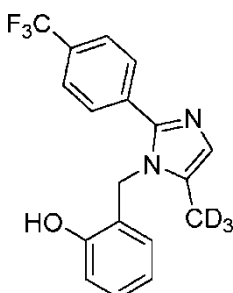
LCMS (ESI+, m/z): 410,5 (M+H)+.

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



En un tubo de reacción con cierre hermético de 20 ml, una solución de ZnCl₂ (0,5 M en THF, 820 mg, 12,0 ml, 6,0 mmol) en THF (5 ml) se trató con CD₃MgI (1 M en éter dietílico, 890 mg, 5,3 ml, 5,0 mmol) por goteo a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se trató con 5-bromo-1-(2-metoxibencil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol (100 mg, 0,2 mmol) y Ni(PPh₃)₂Cl₂ (8 mg, 0,01 mmol) a la misma temperatura en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución, EtOAc al 50 % en hexanos) para producir el compuesto del título (20 mg) contaminado con material de partida desbromado. LCMS (ESI+, m/z): 350,1 (M+H)+.

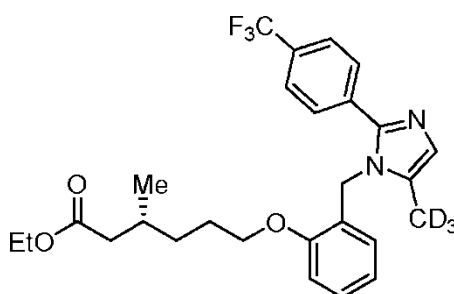
Paso 6: Síntesis de 2-((5-(metil-d₃)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenol:



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

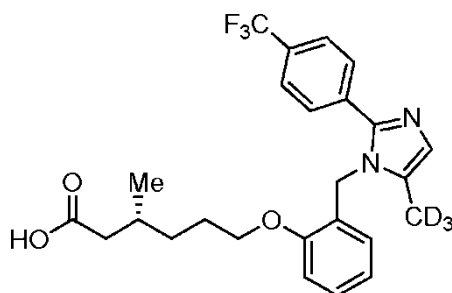
LCMS (ESI+, m/z): 336,3 (M+H)+.

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



En un matraz de fondo redondo de 25 ml, una solución agitada de 2-((5-(metil-d₃)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenol (150 mg, 0,44 mmol) en tolueno (3 ml) se trató secuencialmente con DIAD (135 mg, 0,67 mmol) y PPh₃ (175 mg, 0,67 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se trató con (R)-6-bromo-3-metilhexanoato de etilo (93 mg, 0,53 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta 65°C y se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con agua helada antes de la extracción con n-hexano (50 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se filtró a través de una columna de gel de sílice (gradiente de elución, EtOAc al 5-10 % en hexanos) para producir el compuesto del título (200 mg). El material se usó en el siguiente paso sin purificación adicional LCMS (ESI+, m/z): 492,4 (M+H)+.

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



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

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

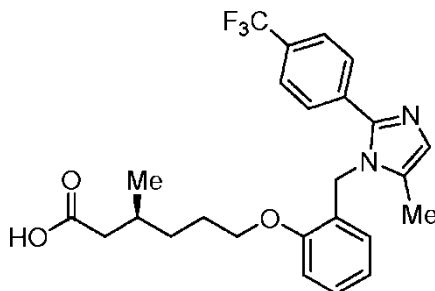
RMN de ¹⁹F (300 MHz, DMSO-d₆): δ -61,11

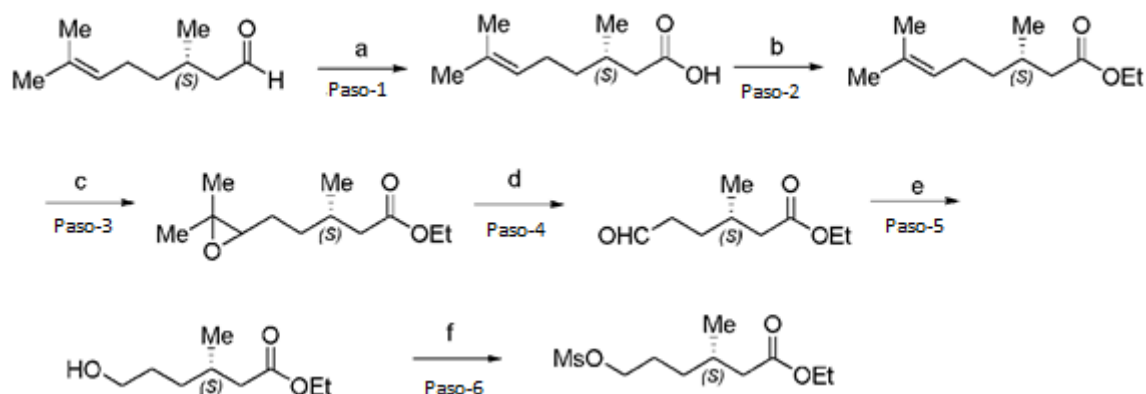
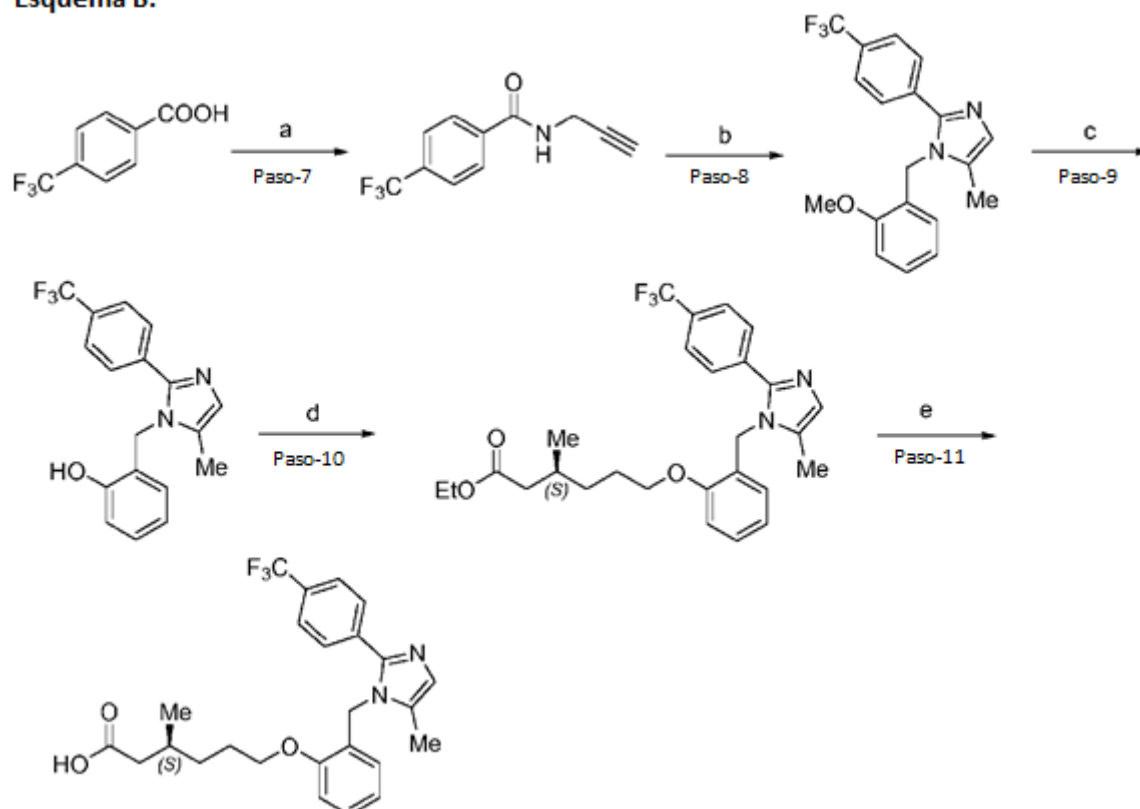
RMN de ²D (600 MHz, CD₃OD): δ 2,04

LCMS (ESI+, m/z): 464,4 (M+H)+.

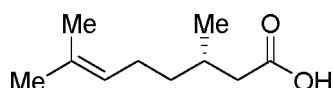
HPLC: 98,21 % (210 nm).

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



Esquema A:**Esquema B:**

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

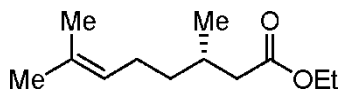


En un matraz de fondo redondo de 500 ml, una solución de NaOH (12,92 g, 325,0 mmol) en agua (100 ml) se trató con AgNO₃ (25,2 g, 149,0 mmol) en agua (100 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó en la oscuridad durante 30 minutos y se trató con (3S)-3,7-dimetiloct-6-enal (10,0 g, 65,0 mmol) a 0°C. La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

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

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

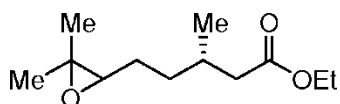
Paso 2: Síntesis de (S)-3,7-dimetiloct-6-enoato de etilo:



En un matraz de fondo redondo de 500 l, una suspensión de ácido (S)-3,7-dimetiloct-6-enoico (10,0 g, 58,0 mmol) y K_2CO_3 (20,29 g, 140,0 mmol) en DMF (100 ml) se trató con bromuro de etilo (8,25 g, 76,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (1000 ml) y se extrajo con éter dietílico (100 ml x 2). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (11,3 g, 96,5 %).

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5,08 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,29 (dd, J = 14,7, 6,0 Hz, 1H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,99-1,94 (m, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,39-1,16 (m, 2H), 1,24 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

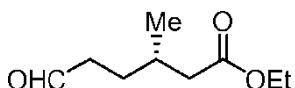
Paso 3: Síntesis de (S)-5-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-3-metilpentanoato de etilo:



En un matraz de fondo redondo de 5 L, una solución de (S)-3,7-dimetiloct-6-enoato de etilo (25,0 g, 126,0 mmol) en éter dietílico (200 ml) se trató con una solución de mCPBA (65 %, 32,5 g, 189,0 mmol) en éter dietílico (300 ml) por goteo a $-30^\circ C$. La mezcla resultante se calentó hasta $0^\circ C$ y se agitó a la misma temperatura durante 6 horas, antes de dejarla reposar durante la noche (~ 14 horas) a $0-3^\circ C$. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (500 l) y se lavó con NaOH IN (2 x 1 l), seguido de agua (1 l). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (24,0 g, 88,8 %).

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,11 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 2,30 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 2,04 - 1,98 (m, 1H), 1,55-1,42 (m, 4H), 1,30 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

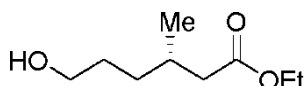
Paso 4: Síntesis de (S)-3-metil-6-oxohexanoato de etilo:



En un matraz de fondo redondo de 500 l, una solución de (S)-5-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-3-metilpentanoato de etilo (24,0 g, 11,00 mmol) en 1,4-dioxano (240 l) se trató con una solución de $NaIO_4$ (71,6 g, 33,0 mol) en agua (240 l) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), las sales inorgánicas se filtraron a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La solución se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (20 g).

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9,79 (s, 1H), 4,16-4,07 (m, 2H), 2,48-2,43 (m, 2H), 2,27 (dd, J = 15, 6,6 Hz, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,72-1,66 (m, 1H), 1,54-1,50 (m, 1H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

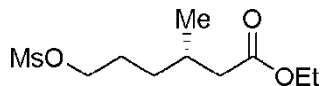
Paso 5: Síntesis de (S)-6-hidroxi-3-metilhexanoato de etilo:



En un matraz de fondo redondo de 1 l, una solución de (S)-3-metil-6-oxohexanoato de etilo (20,0 g, 116,0 mmol) en metanol (100 ml) se trató con $NaBH_4$ (7,0 g, 186,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico combinado se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (20,0 g, 99,0 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 4,15-4,07 (m, 2H), 3,65 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,30 (dd, J = 14,7, 6,6 Hz, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,67-1,56 (m, 5H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

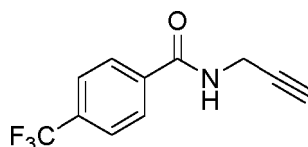
Paso 6: Síntesis de (S)-3-metil-6-((metilsulfonil)oxi)hexanoato de etilo:



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, una solución de (S)-6-hidroxi-3-metilhexanoato de etilo (2,5 g, 14,3 mmol) en DCM (25 ml) se trató con Et_3N (4,35 g, 43,0 mmol) y MsCl (2,45 g, 21,5 mmol) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 3). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado (2,5 g, 69,5 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 4,23-4,09 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,32-2,11 (m, 2H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,46-1,41 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

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

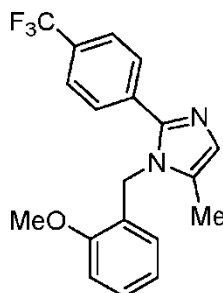


En un matraz de fondo redondo de 2 l, una solución agitada de ácido 4-(trifluorometil)benzoico (100 g, 5,26 mol) y prop-2-in-1-amina (34,73 g, 6,31 mol) en DMF (1000 ml) se trató secuencialmente con $\text{EDCl}\cdot\text{HCl}$ (200,8 g, 1,05 mol), HOBt (142 g, 1,052 mol) y Et_3N (53,12 g, 1,578 mol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua helada y el sólido se precipitó. El sólido se filtró y se secó a presión reducida para producir el compuesto del título (111 g, 93,2 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,47 (brs, 1H), 4,28-4,62 (m, 2H), 3,12 (t, J = 2,4 Hz, 1H).

LCMS (ESI+, m/z): 228,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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

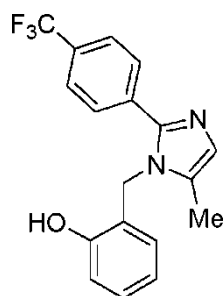


En un tubo de reacción con cierre hermético de 500 ml, una solución de N-(prop-2-in-1-il)-4-(trifluorometil)benzamida (30 g, 132,15 mmol) y 2-metoxibencilamina (27,31 g, 198,23 mmol) en tolueno (300 ml) se trató con $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (15,06 g, 39,6 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 16 horas. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (30 ml). El extracto orgánico se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La solución se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución, EtOAc al 25 % en hexanos) para producir el compuesto del título (30,4 g, 66,6 %).

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

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

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

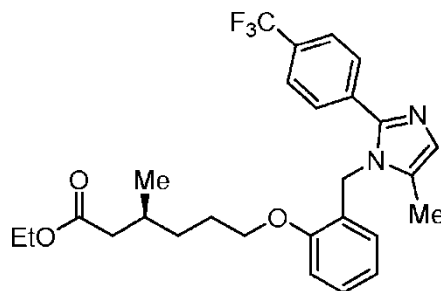


En un matraz de fondo redondo de 1000 ml, una solución de 1-(2-metoxibencil)-5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol (60 g, 173,4 mmol) en diclorometano (600 ml) se trató con BBr_3 (60 ml) por goteo a -78°C . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completada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

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

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

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

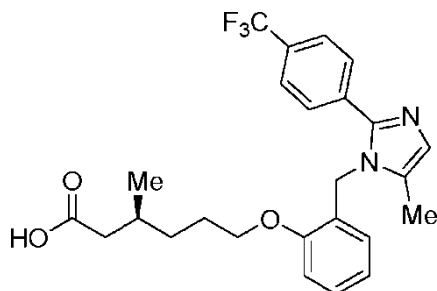


En un matraz de fondo redondo de 100 ml, una solución agitada de 2-((5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenol (1,0 g, 3,0 mmol) en DMF (15 ml) se trató con K_2CO_3 (1,24 g, 9,0 mmol) y (S)-3-metil-6-((metilsulfonil)oxi)hexanoato de etilo (1,13 g, 4,5 mmol) a temperatura ambiente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

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

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

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



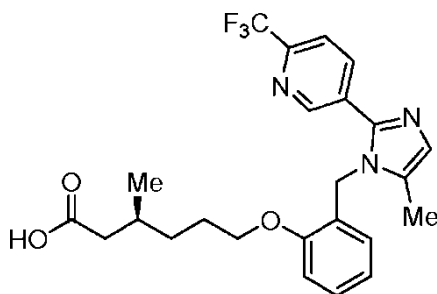
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, una solución agitada de (S)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoato de etilo (0,4 g, 0,81 mmol) en THF (40 ml) y agua (10 ml) se trató con monohidrato de hidróxido de litio (60 mg, 2,4 mmol) a temperatura ambiente.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

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

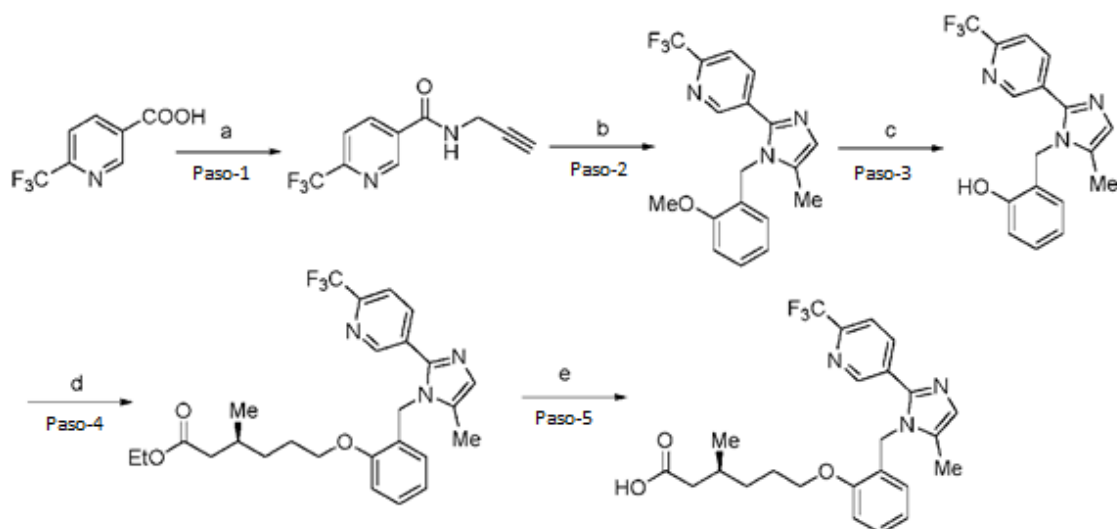
RMN de ^{19}F (400 MHz, DMSO- d_6): δ -61,61
LCMS (ESI+, m/z): 460,7 ($M+H$) $^+$.

HPLC: 98,65 % (210 nm).

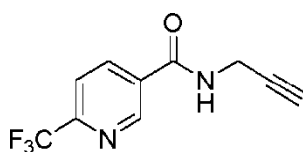
Ejemplo 2t** Síntesis de ácido (S)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoico (Compuesto 2t)



Esquema:



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



En un matraz de fondo redondo de 3 l, una solución agitada de ácido 6-(trifluorometil)nicotínico (150 g, 785,34 mmol) y prop-2-in-1-amina (51,83 g, 942,40 mmol) en DMF (1,5 l) se trató con HATU (447 g, 1177,50 mmol) y Et_3N (120 g,

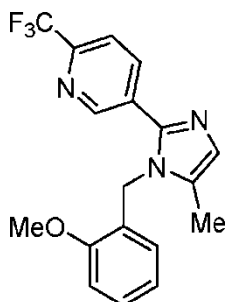
1177,5 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua helada y el precipitado obtenido se filtró, se lavó con agua y acetato de etilo al 50 % en hexano. El compuesto sólido se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (137 g, 76,5 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,39 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,12-4,10 (m, 2H), 3,20 (t, $J = 0,4$ Hz, 1H).

RMN de ^{19}F (400 MHz, DMSO-d_6): δ -66,70.

LCMS (ESI+, m/z): 229,2 (M+H)+.

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

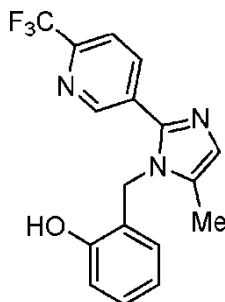


En un tubo de reacción con cierre hermético de 500 ml, una solución de N-(prop-2-in-1-il)-6-(trifluorometil)nicotinamida (50 g, 219,29 mmol) y 2-metoxibencilamina (39,0 g, 285,08 mmol) en tolueno (300 ml) se trató con $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (23,8 g, 65,78 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 16 horas. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (30 ml). El extracto orgánico se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La solución se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante lavado con éter dietílico para producir el compuesto del título (46 g, 60,65 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,83 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,88 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

RMN de ^{19}F (400 MHz, DMSO-d_6): δ -66,43.

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



En un matraz de fondo redondo de 1000 ml, una solución de 5-(1-(2-metoxibencil)-5-metil-1H-imidazol-2-il)-2-(trifluorometil)piridina (80 g, 230,54 mmol) en diclorometano (800 ml) se trató con BBr_3 (80 ml) por goteo a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se basificó con NaHCO_3 acuoso. El sólido obtenido se filtró, se lavó con n-hexano (500 ml x 3) y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (65,0 g, 84,66 %).

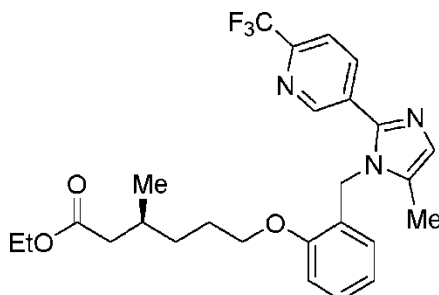
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,94 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,11 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,36 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,14 (s, 3H).

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

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

HPLC: 99,23 % (210 nm).

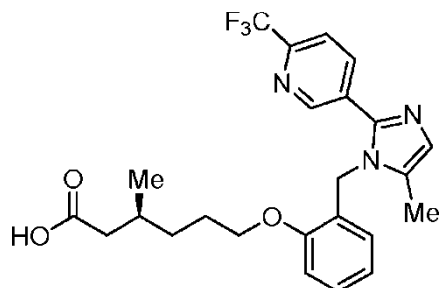
- 5 Paso 4: Síntesis de (S)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoato de etilo:



- 10 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, una solución agitada de 2-((5-metil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)metil)fenol (1,0 g, 3,0 mmol) en DMF (15 ml) se trató con K₂CO₃ (1,13 g, 4,5 mmol) y (S)-3-metil-6-((metilsulfonil)oxi)hexanoato de etilo (1,24 g, 9,0 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a 80°C durante 16 horas. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente; el sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado combinado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se diluyó con agua fría (50 ml), antes de la extracción con acetato de etilo (50 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución, EtOAc al 15-30 % en hexanos) para producir el compuesto del título (0,7 g, bruto).

- 20 LCMS (ESI+, m/z): 490,2 (M+H)+.

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



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

- 35 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,01 (brs, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 - 7,02 (m, 2H), 6,86 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,99 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,01-1,86 (m, 1H), 1,86-1,81 (m, 1H), 1,72-1,66 (m, 2H), 1,43-1,37 (m, 1H), 1,28-1,22 (m, 1H), 0,86 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

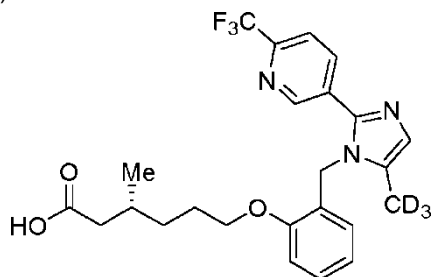
- 40 RMN de ¹⁹F (400 MHz, DMSO-d₆): δ -66,77.

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

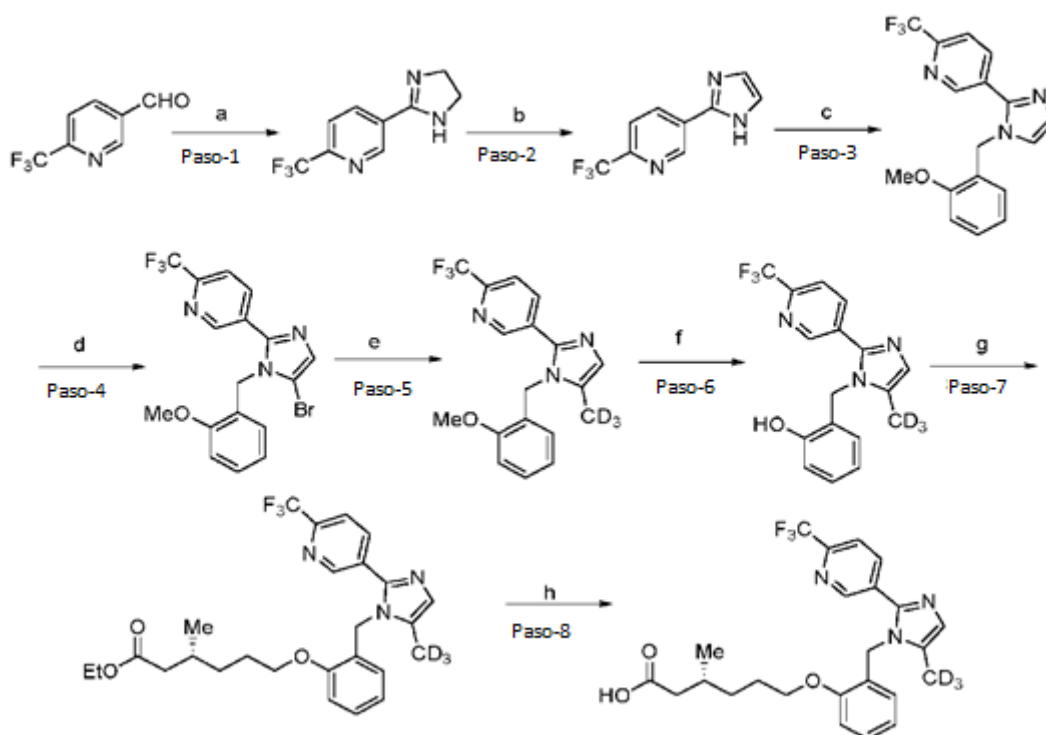
HPLC: 97,23 % (210 nm).

45

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

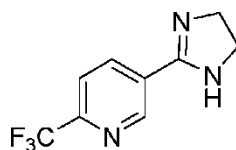


Esquema:



5

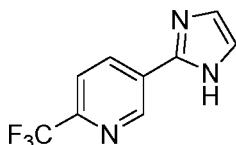
Paso 1: Síntesis de 5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-(trifluorometil)piridina:



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

- 20 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 9,05 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,10 - 3,50 (bs, 4H).
(nota: protón NH no observado en RMN)
RMN de ¹⁹F (300 MHz, CDCl₃): δ - 68,07
LCMS (ESI+, m/z): 216,2 (M+H)+.

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

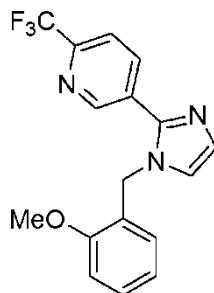


En un matraz de fondo redondo de 250 ml, una solución agitada de 5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-(trifluorometil)piridina (6,0 g, 27,9 mmol) en DMSO (50 ml) se trató con K₂CO₃ (4,62 g, 33,4 mmol) y (diacetoxiyodo)benceno (10,78 g, 33,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua helada y el sólido obtenido se filtró. El sólido se lavó con agua y n-hexano y se secó a presión reducida para obtener el producto deseado como un sólido amarillo (4,0 g, 67,7 %).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 13,0 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,16 (s, 1H).

LCMS (ESI+, m/z): 214,2 (M+H)+.

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



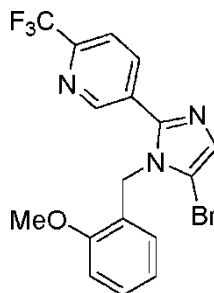
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, una solución agitada de 5-(1H-imidazol-2-il)-2-(trifluorometil)piridina (3 g, 14,0 mmol) en DMF (30 ml) se trató con NaH (dispersión al 60 % en aceite, 1,12 g, 28,1 mmol) a 0°C y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura en atmósfera de nitrógeno. Se añadió bromuro de 2-metoxibencilo (3,68 g, 18,3 mmol) a la mezcla anterior en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con n-hexano para producir el compuesto del título como un sólido blanco (3,5 g, 76,1 %).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,96 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,28 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,67 (s, 3H).

RMN de ¹⁹F (300 MHz, CDCl₃): δ -66,43

LCMS (ESI+, m/z): 334,2 (M+H)+.

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



En un matraz de fondo redondo de 50 ml, una solución agitada de 5-(1-(2-metoxibencil)-1H-imidazol-2-il)-2-(trifluorometil)piridina (3 g, 9,00 mmol) en DMF (30 ml) se trató con NBS (1,6 g, 9,00 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

(elución con 5 % de EtOAc en hexanos) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0,9 g, 24,3 %) y una mezcla (2 g) de 5-(4-bromo-1-(2-metoxibencil)-1H-imidazol-2-il)-2-(trifluorometil)piridina y 5-(4,5-dibromo-1-(2-metoxibencil)-1H-imidazol-2-il)-2-(trifluorometil)piridina.

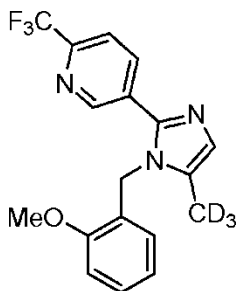
- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,87 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,28 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,74 (s, 3H).

RMN de ^{19}F (300 MHz, CDCl_3): δ -66,55

LCMS (ESI+, m/z): 412,2, 414,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

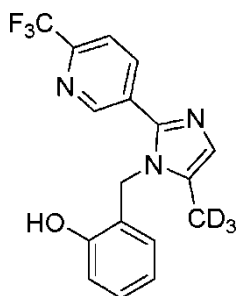
10

Paso 5: Síntesis de 5-(1-(2-metoxibencil)-5-(metil- d_3)-1H-imidazol-2-il)-2-(trifluorometil)piridina:



- 15 En un tubo de reacción con cierre hermético de 100 ml, una solución de ZnCl_2 (0,5 M en THF, 20,0 ml, 40,0 mmol) se trató con CD_3MgI (1 M en éter dietílico, 12 ml, 12,0 mmol) por goteo a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se trató con 5-(5-bromo-1-(2-metoxibencil)-1H-imidazol-2-il)-2-(trifluorometil)piridina (200 mg, 0,486 mmol) y $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (26 mg, 0,0486 mmol) a la misma temperatura en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante
- 20 48 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con EtOAc al 50 % en hexanos) para producir el compuesto del título (50 mg) contaminado con el producto secundario desbromado, 5-(1-(2-metoxibencil)-1H-imidazol-2-il)-2-(trifluorometil)piridina (como se indica por RMN (~ 1:1))
- 25 LCMS (ESI+, m/z): 351,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Paso 6: Síntesis de 2-((5-(metil- d_3)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)metil)fenol:

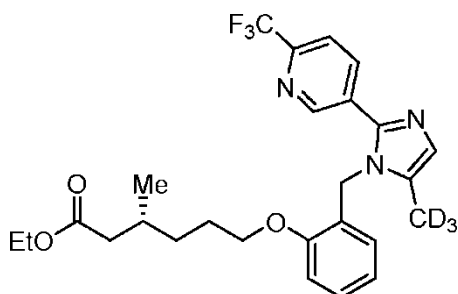


30

- En un matraz de fondo redondo de 100 ml, una solución de 5-(1-(2-metoxibencil)-5-(metil- d_3)-1H-imidazol-2-il)-2-(trifluorometil)piridina (200 mg, 0,571 mmol) en DCM (5 ml) se trató con BBr_3 puro (0,2 ml) por goteo a -78°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se basificó (pH ~ 9) con NaHCO_3 acuoso y el sólido obtenido se filtró y se lavó con n-hexano (3 x 5 ml). El producto sólido se secó a presión reducida para producir el compuesto del título (180 mg), que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

- 40 LCMS (ESI+, m/z): 337,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

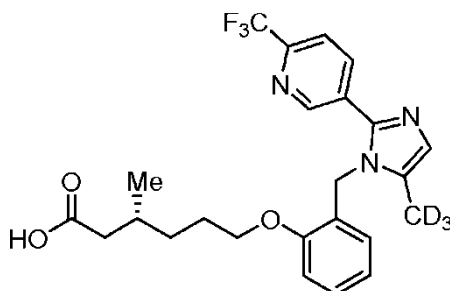
Paso 7: Síntesis de (R)-3-metil-6-(2-((5-(metil-d₃)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoato de etilo:



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

LCMS (ESI+, m/z): 493,6 (M+H)+.

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



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

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

RMN de ¹⁹F (400 MHz, DMSO-d₆): δ -66,45

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

LCMS (ESI+, m/z): 465,2 (M+H)+.

HPLC: 95,27 % (210 nm).

Ejemplo 3 Mejora de la biogénesis mitocondrial y función en células musculares con distrofia muscular de Duchenne (DMD)

Fundamento: Los defectos mitocondriales se observan en sistemas modelo de distrofia muscular de Duchenne que incluyen, entre otros, el metabolismo y la biogénesis de ácidos grasos. Véase Rybalka, E., et al., *Defects in*

mitochondrial ATP synthesis in dystrophin-deficient mdx skeletal muscles may be caused by complex I insufficiency. PLoS One, 2014. 9(12): p. e115763. En ese ejemplo, las células de mioblastos de un paciente con distrofia muscular de Duchenne comercialmente disponible se trataron con el Compuesto 2d y se analizaron para mejorar la oxidación de ácidos grasos y la biogénesis mitocondrial.

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

Ensayo de oxidación de ácidos grasos: Los componentes de la prueba de estrés mitocondrial se cargaron en tampón de Krebs-Henseleit a concentraciones finales de oligomicina A 2,5 μ M (Sigma 75351); FCCP 7 μ M (Sigma C2920); 1 mM tanto de rotenona (Sigma R8875) como de antimicina A (Sigma A8674). Después de la calibración, 200 μ l de KHB mezclado con BSA de control (0,037 mM final; de) o palmitato de BSA (BSA 0,037 mM final 500 μ M palmitato) se añadió a los pocillos adecuados. Luego, la placa de cultivo celular se colocó en el analizador Seahorse XFe96 (Agilent Technologies) y se inició el ensayo.

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

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

Análisis estadístico: Los datos se analizaron en Graph Pad Prism. La normalidad de la distribución se determinó mediante la prueba de normalidad omnibus de D'Agostino-Pearson. Si las muestras se distribuyeron normalmente, se analizaron mediante ANOVA unidireccional seguido de una prueba post hoc de Dunnett frente a células de control DMSO o una prueba T de dos colas no emparejadas. Si las muestras no se distribuyeron normalmente, se usó una prueba de Kruskal-Wallis para determinar la significación. Los resultados de las pruebas estadísticas se demuestran de la siguiente manera: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, **** p<0,0001

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

La biogénesis mitocondrial aumentó de manera dependiente de la dosis con el tratamiento con el Compuesto 2d (Figura 2). La sobreexpresión del factor de transcripción PGC1 α sirvió como control positivo para el ensayo.

Ejemplo 4 Aumento de la capacidad para el ejercicio de resistencia en un modelo de ratón con distrofia muscular de Duchenne

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

Animales y dosis: Se recibieron ratones C57BL/10ScSn-Dmdmdx/J y C57BL/10ScSnJ de ~5-7 semanas de edad y se alojaron individualmente en jaulas de policarbonato. Los animales fueron alimentados con comida estándar y tuvieron acceso a alimento y agua en todo momento *ad libitum*. El compuesto 2d se formuló nuevamente cada día para este protocolo en el vehículo, 5 % de etanol + 5 % de solutol en agua purificada y se analizó en 10 o 30 mg por kg (mpk). El vehículo se administró en dosis para los grupos de control. Todos los animales recibieron la dosis por sonda oral (PO) durante 34-35 días. Se administró la dosis a los ratones a las 8 a. m. del último día de estudio en vida y la necropsia comenzó 2 horas después de la dosis final.

Ensayo de carrera de resistencia: Los ratones se aclimataron a una cinta sin fin móvil en una serie de carreras de aclimatación antes de la evaluación de la resistencia general a una velocidad máxima establecida. Cada ratón corrió

en un carril separado que contenía una rejilla de estimulación eléctrica. El instrumento registró el número de visitas a la rejilla de estimulación eléctrica y el número de descargas que recibió cada animal y un técnico evaluó al animal durante la carrera para determinar el tiempo y la distancia hasta el agotamiento. La velocidad máxima para las tres carreras de resistencia se limitó a 20 m/min. Se consideró que los ratones estaban agotados si permanecían en la rejilla de estimulación sin las extremidades en la cinta sin fin durante más de 10 segundos consecutivos.

Análisis estadístico: Se analizó la normalidad de los valores en todos los grupos a través de una prueba de normalidad ómnibus de D'Agostino-Pearson y una prueba de normalidad de Shapiro-Wilk y se analizó mediante ANOVA unidireccional de Kruskal-Wallis 1 (no paramétrico) seguido de la prueba de comparación múltiple post hoc de Dunn frente al grupo de vehículo de mdx. Los resultados de las pruebas estadísticas se demuestran de la siguiente manera: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$.

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

Ejemplo 5 Reducción del fenotipo de músculo distrófico en un modelo de ratón de distrofia muscular de Duchenne

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

Animales y dosis: Los animales y las dosis fueron según se describió con anterioridad. Véase el Ejemplo 4.

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

Tabla 1: Criterios de puntaje para necrosis de miofibras/regeneración activa

Puntaje	Descripción
0	Ninguna
0,5	Escaso: individuos dispersos o grupos muy pequeños de necrosis/regeneración de miofibras, que involucran <3 % de la sección
1	Mínimo: individuos dispersos o pequeños grupos de necrosis/regeneración de miofibras, que involucran 3-10 % de la sección
2	Leve: grupos multifocales más notorios de necrosis/regeneración de miofibras, que involucran 11-30 % de la sección
3	Moderado: focos más grandes, coalescentes de necrosis/regeneración de miofibras, que involucran 31-50 % de la sección
4	Marcado: focos extensos de necrosis/regeneración de miofibras, que involucran 51-70 % de la sección
5	Grave: necrosis/regeneración difusa de miofibras, que afecta >70 % de la sección

Tabla 2: Criterios de puntajes para la inflamación

Puntaje	Descripción
0	Ninguna
0,5	Escasos: infiltrados inflamatorios dispersos, que involucran <3 % de la sección
1	Mínimo: infiltrados inflamatorios dispersos, que involucran 3-10 % de la sección

(continuación)

2	Leve: grupos multifocales más notorios de infiltrados inflamatorios, que involucran 11-30 % de la sección
3	Moderado: focos coalescentes más grandes de infiltrados inflamatorios, que involucran el 31-50 % de la sección
4	Marcado: extensa infiltración de células inflamatorias, que involucra el 51-70 % de la sección
5	Grave: infiltración difusa de células inflamatorias, que involucra >70 % de la sección

Tabla 3: Criterios de puntajes para la fibrosis intersticial

Puntaje	Descripción
0	Ninguna
0,5	Escasa: fibrosis intersticial dispersa, que involucra <3 % de la sección
1	Mínima: fibrosis intersticial dispersa, que involucra 3-10 % de la sección
2	Leve: áreas multifocales más notorias de fibrosis intersticial, que involucran 11-30 % de la sección
3	Moderado: focos coalescentes más grandes de fibrosis intersticial, que involucran 31-50 % de la sección
4	Marcado: fibrosis intersticial extensa, que involucra 51-70 % de la sección
5	Grave: fibrosis intersticial difusa, que involucra >70 % de la sección

- 5 Evaluación inmunofluorescente de la necrosis muscular: Los portaobjetos de sección de parafina precortados se desparafinizaron y se incubaron con aglutinina de germen de trigo conjugada con AlexaFluor 488, seguida de una incubación con IgM anti-ratón conjugada con Alexa 568 (abcam, producto #ab175702). Los portaobjetos se lavaron y montaron con cubreobjetos utilizando medio de montaje antidecoloración ProLong® Diamond con DAPI. La obtención de imágenes se realizó en un microscopio fluorescente Nikon usando un objetivo de 40X y las imágenes compuestas se unieron usando el software NIS Elements, V4.4 (Nikon, Tokio, Japón). El análisis se completó utilizando Image J 1.50b, Java 1.8.0_60 (64 bits).

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

$$= \frac{\frac{\text{ug hidroxiprolina}}{\text{mg musculo húmedo peso}} \times \frac{\text{ul acido muscular disuelto en}}{\text{ul sobrenadante ensayado}}}{\text{mg del musculo diseccionado}}$$

- 20 Análisis estadístico: Los pesos de los diafragmas, los puntajes histológicos y los datos de inmunofluorescencia se analizaron mediante el uso de una prueba paramétrica si la normalidad se confirmaba mediante la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk (prueba t no emparejada para 2 grupos o ANOVA unidireccional seguido de la prueba de comparación múltiple post hoc de Dunn frente al grupo de vehículo de mdx para 3 grupos) y una prueba de Mann-Whitney (2 grupos) o ANOVA unidireccional de Kruskal-Wallis (no paramétrico) seguido de una prueba de comparación múltiple post hoc de Dunn frente al grupo de vehículo de mdx (3 grupos) si los datos no se distribuyeron normalmente. Los resultados de las pruebas estadísticas se demuestran de la siguiente manera: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, **** p<0,0001.

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

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

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

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

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

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

Se evaluó la fibrosis de los diafragmas midiendo la hidroxiprolina, un aminoácido exclusivo del colágeno, en el músculo digerido. Se confirmó que los ratones de mdx tuvieron un aumento de la fibrosis frente a los ratones de control no distróficos (Figura 9).

La administración del compuesto 2d redujo la fibrosis en diafragmas de mdx (Figura 10).

Ejemplo 6 La modulación de PPAR δ después de la reperusión de isquemia reduce la lesión renal

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

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

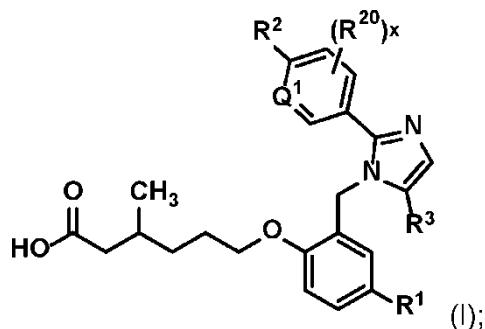
Análisis de datos y análisis estadístico:

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

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo-C₁-C₄, haloalquilo-C₁-C₄, -CN, alcoxi-C₁-C₄, haloalcoxi-C₁-C₄ o cicloalquilo-C₃-C₆; Q^1 es CH;

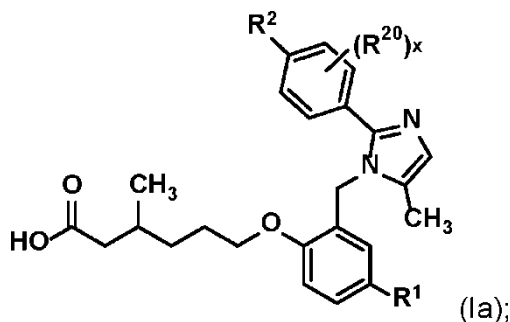
R^2 es halógeno, alquilo-C₁-C₄, haloalquilo-C₁-C₄, -S(alquilo-C₁-C₄) o furanilo, en donde el furanilo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo-C₁-C₄;

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

cada R^{20} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo-C₁-C₄, -CN o alcoxi-C₁-C₄; y

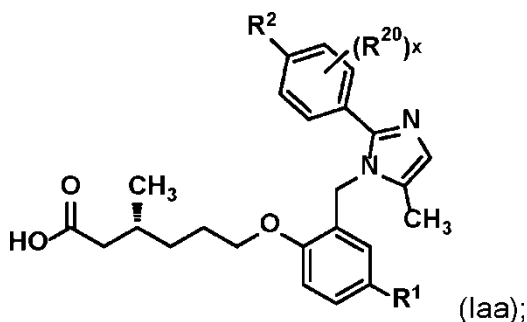
R^3 es -CH₃ o -CD₃.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura de la fórmula (Ia):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 2, que tiene la estructura de la fórmula (Iaa):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es halógeno, -CH₃, haloalquilo-C₁, -SCH₃ o furanilo, en donde el furanilo puede estar opcionalmente sustituido con -CH₃.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es hidrógeno o halógeno.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^{20} es independientemente hidrógeno o halógeno.
- 5 7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 4-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es cloro, furanilo no sustituido, $-CH_3$, $-CF_3$, o $-SCH_3$.
8. El compuesto de la reivindicación 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es $-CF_3$.
- 10 9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 5-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es hidrógeno o flúor.
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 6-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{20} es hidrógeno o flúor.
- 15 11. El compuesto de la reivindicación 1 que es ácido (R)-6-(2-((2-(4-(furan-2-il)fenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il)metil)-fenoxi)-3-metilhexanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. El compuesto de la reivindicación 1 que es ácido (R)-3-metil-6-(2-((5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenoxi)hexanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 13. Una composición farmacéutica que comprende un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable y el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
14. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 13, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con PPAR δ , en donde la enfermedad o afección relacionada con PPAR δ es un trastorno de la estructura muscular, un trastorno de activación neuronal, un trastorno de fatiga muscular, un trastorno de la masa muscular, una enfermedad mitocondrial, una enfermedad de beta oxidación, una enfermedad metabólica, un cáncer, una enfermedad vascular, una enfermedad vascular ocular, una enfermedad ocular muscular o una enfermedad renal.
- 25 15. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 13, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con PPAR δ , en donde la enfermedad o afección relacionada con PPAR δ es distrofia muscular de Duchenne.
- 30 16. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 13, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con PPAR δ , en donde la enfermedad o afección relacionada con PPAR δ es el síndrome de fatiga crónica.
- 35 17. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 13, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con PPAR δ , en donde la enfermedad o afección relacionada con PPAR δ es la enfermedad de Alpers, oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO), síndrome de Kearns-Sayre (KSS), neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON), miopatía mitocondrial, encefalomiopatía, acidosis láctica y episodios similares a accidentes cerebrovasculares (MELAS), epilepsia mioclónica con enfermedad de las fibras rojas rasgadas (MERRF), debilidad muscular neurogénica, ataxia y retinitis pigmentosa (NARP) o síndrome de Pearson.
- 40 45

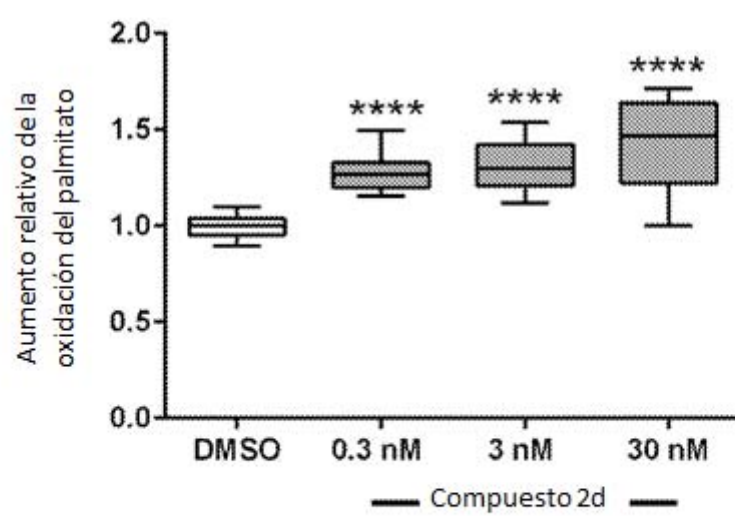
FIG. 1

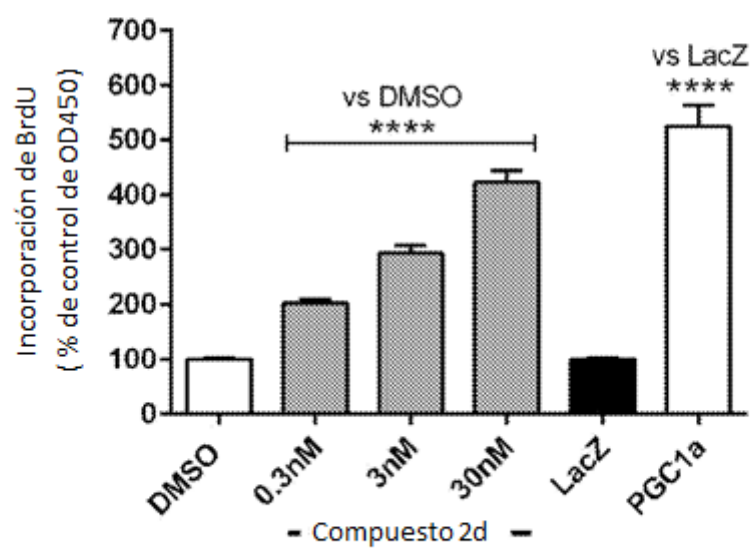
FIG. 2

FIG. 3

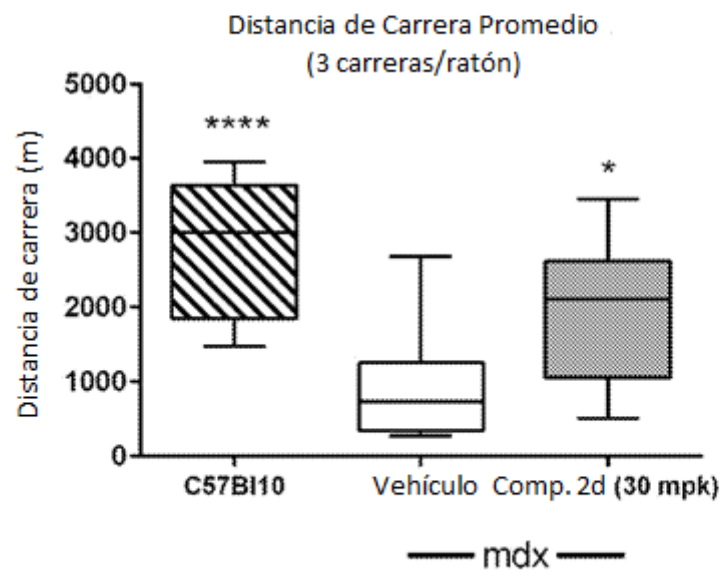


FIG. 4

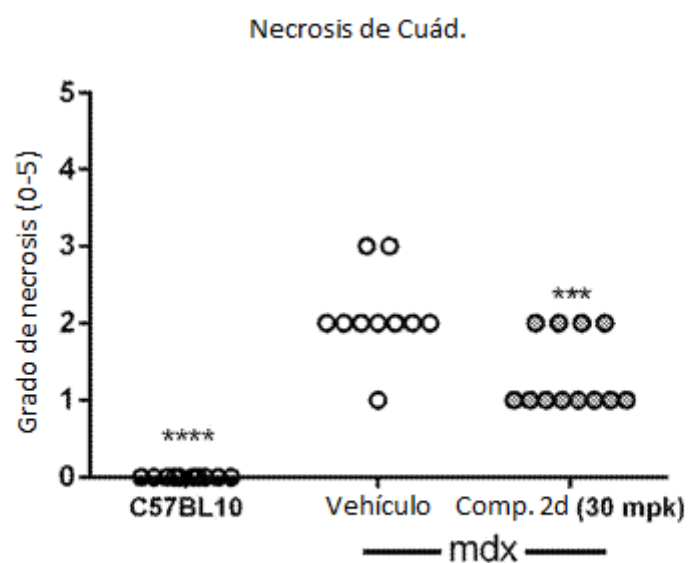


FIG. 5

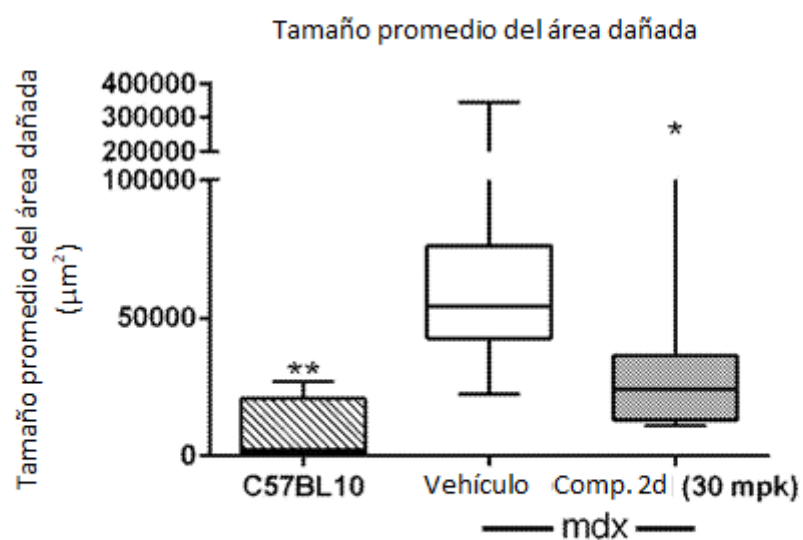


FIG. 6

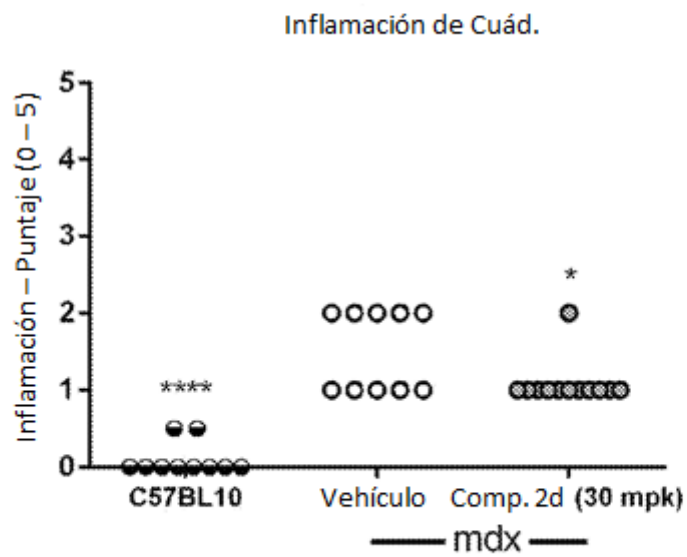


FIG. 7

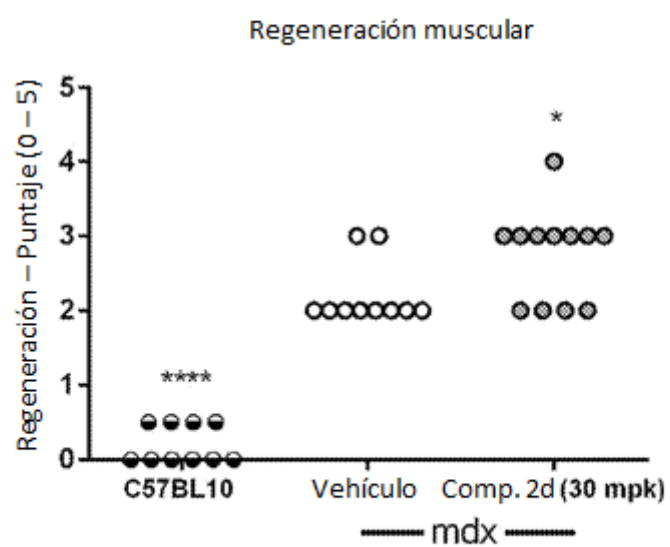


FIG. 8

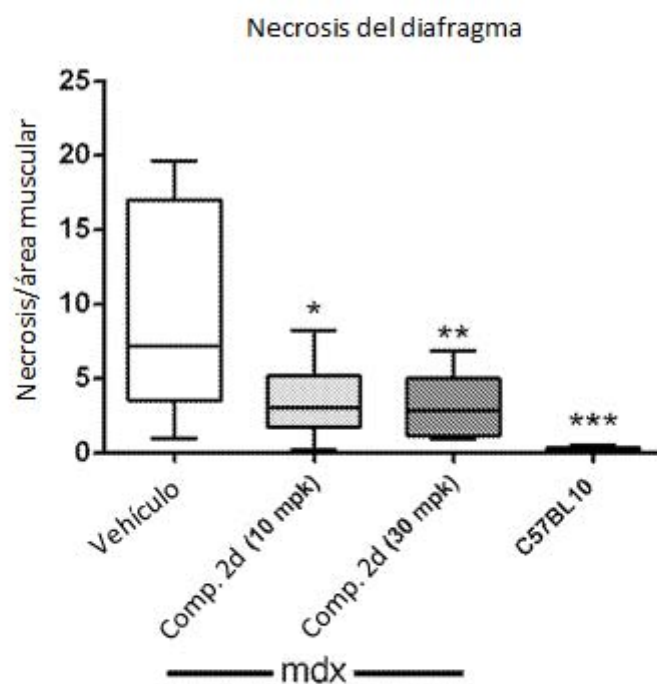


FIG. 9

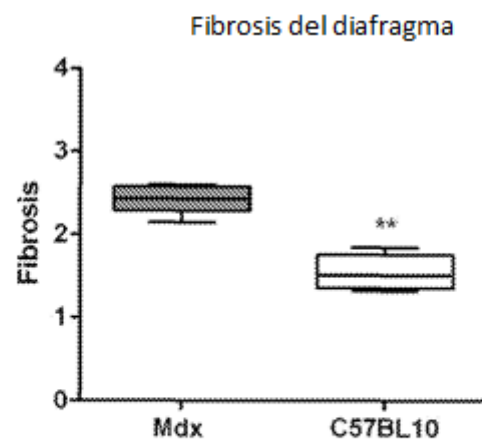


FIG. 10

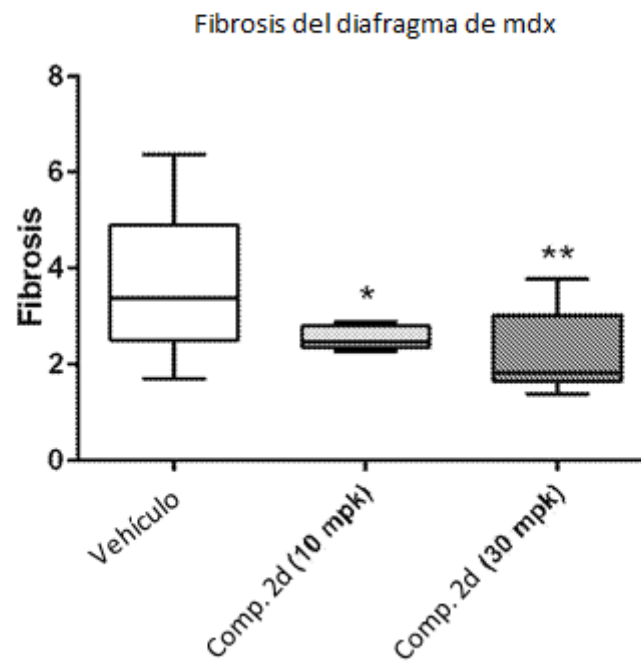


FIG. 11