



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 150**

51 Int. Cl.:

C07D 277/24 (2006.01)	C07D 307/42 (2006.01)
C07C 69/712 (2006.01)	C07C 59/13 (2006.01)
C07D 213/30 (2006.01)	C07D 333/16 (2006.01)
C07D 263/56 (2006.01)	C07D 311/30 (2006.01)
C07D 261/08 (2006.01)	C07D 333/28 (2006.01)
C07D 333/56 (2006.01)	C07D 307/46 (2006.01)
C07D 333/22 (2006.01)	C07C 59/205 (2006.01)
C07C 251/58 (2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05729043 .9**

96 Fecha de presentación : **06.04.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1742927**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.01.2007**

54 Título: **Derivados del ácido butanoico, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los comprenden y sus aplicaciones terapéuticas.**

30 Prioridad: **03.05.2004 FR 04 04711**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.08.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.08.2011

73 Titular/es: **MERCK PATENT GmbH**
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es: **Zeiller, Jean, Jacques;**
Dumas, Hervé;
Guyard-Dangremont, Valérie;
Berard, Isabelle;
Contard, Francis;
Guerrier, Daniel;
Ferrand, Gérard y
Bonhomme, Yves

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados del ácido butanoico, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los comprenden y sus aplicaciones terapéuticas

5 La presente invención hace referencia a los derivados del ácido butanoico 4-sustituido que pueden ser utilizados en el tratamiento de la dislipidemia, la arteriosclerosis y la diabetes, a composiciones farmacéuticas que los comprenden, y a procesos para la preparación de estos compuestos.

La invención también hace referencia a la utilización de estos compuestos para la preparación de medicamentos para el tratamiento de la dislipidemia, la arteriosclerosis y la diabetes.

10 En la mayoría de los países, las enfermedades cardiovasculares continúan siendo una de las enfermedades más importantes y la principal causa de muerte. Aproximadamente un tercio de los hombres desarrollan una enfermedad cardiovascular importante antes de los 60 años, mientras que las mujeres muestran un menor riesgo (proporción de 1 a 10). Con el paso de los años (después de los 65 años, las mujeres se vuelven tan vulnerables a las enfermedades cardiovasculares como los hombres), esta enfermedad aumenta aún más en escala. Las enfermedades vasculares, tales como las enfermedades coronarias, las embolias, la restenosis y las enfermedades vasculares periféricas siguen siendo la principal causa de muerte y discapacidad a nivel mundial.

Si bien la dieta y el estilo de vida pueden acelerar el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, una predisposición genética con tendencia hacia la dislipidemia es un factor significativo en los accidentes cardiovasculares y la muerte.

20 El desarrollo de la arteriosclerosis parece estar asociado principalmente con la dislipidemia, que implica niveles anormales de lipoproteínas en el plasma sanguíneo. Esta disfunción es particularmente evidente en las enfermedades coronarias, la diabetes y la obesidad.

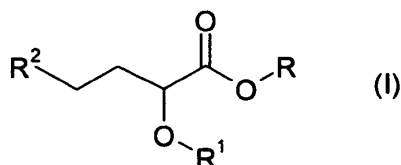
El concepto destinado a explicar el desarrollo de la arteriosclerosis se enfocaba principalmente en el metabolismo del colesterol y en el metabolismo de los triglicéridos.

25 Sin embargo, desde los estudios de Randle et al. (Lancet, 1963, 785-789), se ha propuesto un nuevo concepto: un ciclo de la glucosa-ácido graso o ciclo de Randle, que describe la regulación del equilibrio entre el metabolismo de los lípidos en materia de triglicéridos y colesterol, y la oxigenación de la glucosa. Siguiendo este concepto, los inventores han desarrollado un programa novedoso, cuyo objetivo es encontrar compuestos novedosos que actúen simultáneamente sobre el metabolismo de los lípidos y el metabolismo de la glucosa.

30 Los fibratos son agentes terapéuticos conocidos que tienen un mecanismo de acción a través de los "Receptores Activados por Proliferadores Peroxisomales" (PPAR, por sus siglas en inglés). Estos receptores son los principales reguladores del metabolismo de los lípidos en el hígado (isoforma PPAR α). En los últimos 10 años, las tiazolidinedionas se han descrito como potentes agentes hipoglucemiantes en el ser humano y en los animales. Se ha informado que las tiazolidinedionas son potentes activadores selectivos de otra isoforma de PPARs: PPAR γ (Lehmann et al., J. Biol. Chem., (1995), 270, 12953-12956).

35 Los inventores han descubierto una nueva clase de compuestos que son potentes activadores de las isoformas PPAR α y PPAR γ . Como resultado de esta actividad, estos compuestos tienen un importante efecto hipolipemiente e hipoglucemiante.

Más específicamente, la invención hace referencia a compuestos derivados del ácido butanoico, de la fórmula (I) indicada a continuación:



en la cual:

R se elige de un átomo de hidrógeno y un radical alquilo C₁-C₁₀;

R¹ y R², que pueden ser idénticos o diferentes, se eligen de modo tal que:

A.- o bien:

R^1 se elige de:

- un radical (C_6-C_{18})arilo que presenta entre dos y cinco sustituyentes G idénticos o diferentes; en donde G tiene el significado tal como se define en la reivindicación 1;
- 5 • un radical (C_6-C_{18})arilo presenta un sustituyente G, que comprende un radical (C_6-C_{18})arilo opcionalmente sustituido o un radical heterocíclico monocíclico saturado, insaturado o aromático, con de 5 a 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos elegidos de entre O N y S;
- 10 • un radical (C_6-C_{18})arilo opcionalmente sustituido, fundido a un núcleo policíclico o monocíclico saturado o insaturado con de 5 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos elegidos de oxígeno o azufre, siendo dicho núcleo opcionalmente sustituido;
- 15 • un radical (C_6-C_{18})arilo opcionalmente sustituido, fundido a un núcleo policíclico o monocíclico saturado o insaturado con 6 hasta 8 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno como heteroátomo, siendo el dicho núcleo opcionalmente sustituido; y
- 15 • un radical heterocíclico monocíclico saturado, insaturado o aromático, con 5 hasta 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos elegido de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el radical heterocíclico tiene el significado tal como se define en la reivindicación 1;

y, en este caso,

R^2 se elige de:

- 20 • un radical (C_6-C_{18})arilo, que se sustituye opcionalmente y/o se funde opcionalmente con un núcleo policíclico o monocíclico saturado o insaturado con 5 hasta 8 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos elegidos de O N y S, siendo el dicho núcleo opcionalmente sustituido; y
- 20 • un radical heterocíclico aromático monocíclico opcionalmente sustituido con 5 hasta 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S;

B.- o bien:

25 R^2 se elige de:

- 25 • un radical (C_6-C_{18})arilo sustituido por un radical (C_6-C_{18})arilo, que es sustituido opcionalmente y/o se funde opcionalmente con un núcleo policíclico o monocíclico saturado o insaturado con 5 hasta 8 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, siendo el dicho núcleo opcionalmente sustituido; y
- 30 • un radical heterocíclico aromático monocíclico opcionalmente sustituido con 5 hasta 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S;

y, en este caso,

R^1 se elige de:

- 35 • un radical (C_6-C_{18})arilo opcionalmente sustituido fundido con un núcleo policíclico o monocíclico saturado o insaturado con 5 hasta 8 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos elegidos de oxígeno y azufre, siendo el dicho núcleo opcionalmente sustituido;
- 35 • un radical (C_6-C_{18})arilo opcionalmente sustituido fundido con un núcleo policíclico o monocíclico saturado o insaturado con 6 hasta 8 miembros que presenta al menos un átomo de nitrógeno como heteroátomo, siendo el dicho núcleo opcionalmente sustituido; y
- 40 • un radical heterocíclico monocíclico saturado, insaturado o aromático, con 5 hasta 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos elegidos de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el radical heterocíclico tiene el significado como se define en la reivindicación 1;

sus isómeros ópticos, y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables con ácidos o bases,

con la restricción de que cuando R^2 representa un radical fenilo no sustituido por un radical heteroaromático o aromático, entonces R^1 no puede representar un radical fenilo que es él mismo sustituido por un radical naftilo o fenilo, en donde el término "radical arilo" significa un radical aromático carbocíclico policíclico o monocíclico.

5 Tales compuestos se han revelado en las patentes US 3378582 y FR 1476525, que describen determinados ácidos alcanóicos que presentan un sustituyente arilo, con actividad hipocolesterolémica.

Los ácidos que se pueden utilizar para formar las sales de los compuestos de la fórmula (I) son ácidos minerales u orgánicos. Las sales resultantes son, por ejemplo, los clorhidratos, hidrobromuros, sulfatos, sulfatos de hidrógeno, dihidrógenos fosfatos, citratos, maleatos, fumaratos, 2-naftalenosulfonatos y *para*-toluenosulfonatos.

10 Las bases que pueden utilizarse para formar las sales de los compuestos de la fórmula (I) son bases minerales u orgánicas. Las sales resultantes son, por ejemplo, las sales formadas con metales y especialmente los metales de álcali, los metales alcalinotérreos y los metales de transición (tales como sodio, potasio, calcio, magnesio o aluminio), o con bases, por ejemplo amoníaco o aminos secundarios o terciarios (tales como dietilamina, trietilamina, piperidina, piperazina o morfolina) o con aminoácidos básicos, o con osaminas (tal como meglumina) o con amino alcoholes (tales como 3-aminobutanol y 2-aminoetanol).

15 La invención hace referencia, especialmente, a las sales farmacéuticamente aceptables, pero también a las sales que permiten una separación o cristalización adecuada de los compuestos de la fórmula (I), tales como las sales obtenidas con aminas quirales.

La invención también hace referencia a los esteroisómeros de los compuestos de la fórmula (I), y también a las mezclas de los esteroisómeros en todas las proporciones.

20 Los compuestos de la fórmula (I) mencionados con anterioridad incluyen los profármacos de estos compuestos.

El término "profármaco" hace referencia a compuestos que, una vez administrados al paciente, el organismo vivo los convierte química y/o biológicamente en compuestos de la fórmula (I).

25 De acuerdo con la invención, el término "radical arilo" hace referencia a un radical aromático carbocíclico policíclico o monocíclico preferentemente que contiene de 6 a 18 átomos de carbono. Los radicales arilos que pueden mencionarse incluyen los radicales fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo.

El término "alquilo" hace referencia a una cadena a base de hidrocarburos lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono y más preferentemente de 1 a 6 átomos de carbonos, por ejemplo de 1 a 4 átomos de carbono.

30 Los ejemplos de radicales alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 2-metilbutilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, neohexilo, 1-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 1-metil-1-etilpropilo, heptilo, 1-metilhexilo, 1-propilbutilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 1-metilheptilo, 2-metilhexilo, 5,5-dimetilhexilo, nonilo, decilo, 1-metilnonilo, 3,7-dimetiloctilo y 7,7-dimetiloctilo.

Salvo que se especifique lo contrario, los radicales heterocíclicos son radicales monocíclicos o policíclicos que comprenden heteroátomos generalmente elegidos de O, S y N, opcionalmente en forma oxidada (en el caso de S y N).

35 Preferentemente, al menos uno de los monociclos que constituye el heterociclo comprende de 1 a 4 heteroátomos endocíclicos, y más preferentemente de 1 a 3 heteroátomos.

De acuerdo con la invención, el núcleo heterocíclico policíclico consiste en uno o más monociclos, cada uno de ellos con 5 hasta 8 miembros.

40 Los ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos con 5 hasta 8 miembros son heteroarilos, tales como furano, tiofeno, pirrol, imidazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, furazano, piridazina, pirimidina, pirazina, tiazinas, oxazol, pirazol, oxadiazol, triazol y tiadiazol.

Los radicales heteroarilos preferentes que pueden mencionarse incluyen los radicales pirimidinilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo y tienilo.

45 Entre los grupos heterocíclicos definidos con anterioridad, los ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos con 5 hasta 8 miembros que contienen uno o más heteroátomos elegidos de oxígeno y azufre son heteroarilos, tales como furano y tiofeno.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos con 6 hasta 8 miembros que contienen por lo menos un átomo de nitrógeno como heterociclo son piridina, tiazinas (incluyendo tiadiazinas y ditiazinas), triazinas, piridazina, pirazina y pirimidina.

5 Los radicales heteroarilos preferentes que pueden mencionarse incluyen radicales piridilo, pirimidinilo, tiadiazolilo y tienilo.

Los radicales heterocíclicos saturados o insaturados son los grupos heterocíclicos que no presentan insaturación, o que comprenden una o más insaturaciones derivadas de grupos heterocíclicos aromáticos definidos con anterioridad, respectivamente. Entre aquellos, se encuentran incluidos piranos, tiopiranos, morfina y tiomorfina.

10 El término "radical alqueno C₂-C₁₀" hace referencia a un radical alifático a base de hidrocarburos que contiene una o más insaturaciones del tipo etilénico, preferentemente de 1 a 3 insaturaciones etilénicas. Los ejemplos preferentes de tales grupos alqueno C₂-C₁₀ son especialmente radicales elegidos de grupos vinilo y CH₂=CH-CH₂=CH. El radical alqueno se sustituye opcionalmente, preferentemente con uno o más radicales elegidos de carboxilo, (C₁-C₆)alcocarbonilo y fenilo.

Los radicales arilos y heterocíclicos pueden sustituirse opcionalmente con uno o más de los siguientes radicales G:

15 trifluorometilo; estirilo; un átomo de halógeno; un radical heterocíclico aromático bicíclico o tricíclico que comprende uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S; y sustituido opcionalmente por uno o más radicales T como se define más adelante; un grupo Het-CO-, en el cual Het representa un radical heterocíclico aromático como se ha definido con anterioridad opcionalmente sustituido por uno o más radicales T; una cadena alquilendiilo C₁-C₆; una cadena alquilenodioxo C₁-C₆; nitro; ciano; alquilo (C₁-C₁₀); (C₁-C₁₀)alquilcarbonilo; (C₁-C₁₀)alcocarbonilo-A-, en el cual A representa (C₁-C₆)-alqueno, (C₂-C₆)alqueno o un enlace; (C₃-C₁₀)cicloalquilo; trifluorometoxi; di(C₁-C₁₀)alquilamino; (C₁-C₁₀)alcoc(C₁-C₁₀)alquilo; (C₁-C₁₀)alcoc; (C₆-C₁₈)arilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales T; (C₆-C₁₈)arilo(C₁-C₁₀)alcoc(CO)_n-, en el cual n es 0 ó 1 y el arilo se sustituye opcionalmente por uno o más radicales T; (C₆-C₁₈)ariloxi(CO)_n-, en el cual n es 0 ó 1 y en el cual el arilo se sustituye opcionalmente por uno o más radicales T; (C₆-C₁₈)arilitio, en el cual el arilo se sustituye opcionalmente con uno o más radicales T; (C₆-C₁₈)ariloxi(C₁-C₁₀)alquil(CO)_n, en el cual n es 0 ó 1 y en el cual el arilo se sustituye opcionalmente por uno o más radicales T; un heterociclo saturado o insaturado, monocíclico con 5 hasta 8 miembros que comprende uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente sustituidos por uno o más radicales T; arilcarbonilo (C₆-C₁₈) opcionalmente sustituido por uno o más radicales T; (C₆-C₁₈)arilcarbonil-B(CO)_n-, en el cual n es 0 ó 1; B representa (C₁-C₆)alqueno o (C₂-C₆)alqueno y el arilo es opcionalmente sustituido por uno o más radicales T; (C₆-C₁₈)aril-C(CO)_n-, en el cual n es 0 ó 1, C representa (C₁-C₆)alqueno o (C₂-C₆)alqueno y el arilo es opcionalmente sustituido por uno o más radicales T; (C₆-C₁₈)arilo fundido con un heterociclo saturado o insaturado como se ha definido con anterioridad, opcionalmente sustituido por uno o más radicales T; (C₂-C₁₀)alquilnitrilo; T se elige de un átomo de halógeno; (C₆-C₁₈) arilo; (C₁-C₆)alquilo; (C₁-C₆)alcoc; (C₁-C₆)alcoc(C₆-C₁₈)arilo; nitro; carboxilo; (C₁-C₆)alcoccarboxilo; y T puede representar oxo en el caso donde éste sustituye un heterociclo saturado o insaturado; o T representa (C₁-C₆)alcoccarbonil(C₁-C₆)alquilo; o (C₁-C₆)alquilcarbonil((C₁-C₆)alquil)_n-, en el cual n es 0 ó 1.

El término "átomo de halógeno" hace referencia a un átomo de cloro, bromo, yodo o flúor. Los radicales heterocíclicos aromáticos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos preferentemente comprenden uno o más heteroátomos generalmente elegidos de O, S y N, opcionalmente en forma oxidada (en el caso de S y N). Preferentemente, por lo menos uno de los monociclos que constituyen el heterociclo comprende de 1 a 4 heteroátomos endocíclicos, y más preferentemente de 1 a 3 heteroátomos.

Preferentemente, el heterociclo consiste en uno o más monociclos, cada uno de ellos con 5 hasta 8 miembros.

Los ejemplos de heteroarilos monocíclicos con 5 hasta 8 miembros son especialmente piridina, imidazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, furazano, piridazina, pirimidina, pirazina, tiazinas, oxazol, pirazol, oxadiazol, triazol y tiadiazol.

45 Los ejemplos de heteroarilos bicíclicos en los cuales cada uno de los monociclos tiene 5 hasta 8 miembros se eligen de entre indolizina, isoindol, indazol, benzimidazol, isoindol, indazol, benzimidazol, benzotiazol, benzofurazano, benzotiofurazano, purina, quinoleína, isoquinoleína, cinnolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, naftiridinas, pirazolotriazina (tales como pirazolo-1,3,4-triazina), pirazolopirimidina y pteridina.

50 Los radicales heteroarilos preferentes que se pueden mencionar incluyen los radicales quinolilo, piridilo, benzotiazolilo y triazolilo.

Los heteroarilos tricíclicos en los cuales cada monociclo tiene 5 hasta 8 miembros se eligen, por ejemplo, de acridina, fenazina y carbazol.

El término "cadena de alquilendiilo" hace referencia a un radical divalente del tipo alifático lineal o ramificado a base de hidrocarburos derivado de los grupos alquilo que definidos con anterioridad mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno. Los ejemplos preferentes de las cadenas de alquilendiilo son cadenas $-(CH_2)_k$, en las cuales k representa un número entero elegido de 2, 3, 4, 5 y 6 y las cadenas $>C(CH_3)_2$ y $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$. Las cadenas alquilenodioxo denotan cadenas $-O-Alk-O-$, en las cuales Alk representa un alquileo lineal o ramificado, entendiéndose que el alquileo es como se define con anterioridad para el alquilendiilo. Los significados preferentes de $-O-Alk-O-$ son, por ejemplo, $-O-C(CH_3)_2-O$ o $-O-CH_2-CH_2-O-$.

El término "alquilenileno" define una cadena alquileo insaturada que contiene una o más insaturaciones etilénicas, preferentemente una a tres insaturaciones etilénicas. Los ejemplos de cadenas de alquileo son $-CH=CH-$ o $-CH=CH-CH=CH-$. Los ejemplos de los radicales cicloalquilo C_3-C_{10} son especialmente radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo o ciclodecilo.

Los heterociclos monocíclicos saturados o insaturados, con 5 hasta 8 miembros son derivados saturados o insaturados de heterociclos aromáticos.

Se puede citar más particularmente a la morfolina, piperidina, tiazolidina, oxazolidina, tetrahidrotienilo, tetrahydrofurilo, pirrolidina, isoxazolidina, imidazolidina o pirazolidina.

El término "alquinilo" hace referencia a un grupo alifático a base de hidrocarburos que contiene una o más insaturaciones de tipo acetilénico. Un ejemplo preferente es $-C\equiv C-$.

Los compuestos de la fórmula (I) preferentes son aquellos en los cuales R representa un átomo de hidrógeno, siendo R^1 y R^2 tal como se ha definido con anterioridad,

sus isómeros ópticos, y también sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, con la restricción de que cuando R^2 representa un radical fenilo no sustituido por un radical aromático o heteroaromático, entonces R^1 no puede representar un radical fenilo sustituido por un radical fenilo o naftilo.

Otro grupo preferente consiste en los compuestos de la fórmula general (I) para el cual:

R^2 representa un radical bifenilo opcionalmente sustituido; y

R^1 se elige de:

- un radical (C_6-C_{18}) arilo opcionalmente sustituido fundido con un núcleo policíclico o monocíclico saturado o insaturado con 5 hasta 8 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos elegidos de oxígeno y azufre, siendo el dicho núcleo opcionalmente sustituido;

- un radical (C_6-C_{18}) arilo opcionalmente sustituido fundido con un núcleo policíclico o monocíclico saturado o insaturado con 6 hasta 8 miembros que comprende por lo menos un átomo de nitrógeno como heteroátomo, siendo el dicho núcleo opcionalmente sustituido; y

- un radical heterocíclico monocíclico saturado, insaturado o aromático, con 5 hasta 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos elegidos de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el radical heterocíclico tiene el significado de acuerdo con lo que define la reivindicación 3;

Siendo R como se define con anterioridad,

sus isómeros ópticos, y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables con ácidos o bases.

Otro grupo preferente consiste en los compuestos de la fórmula general (I) para el cual:

R^2 representa un radical bifenilo halogenado opcionalmente sustituido, preferentemente un radical bifenil 4'-halogenado opcionalmente sustituido; y

R^1 se elige de:

- un radical (C_6-C_{18}) arilo opcionalmente sustituido fundido con un núcleo policíclico o monocíclico saturado o insaturado con 5 hasta 8 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos elegidos de oxígeno y azufre, siendo el dicho núcleo opcionalmente sustituido;

• un radical (C₆-C₁₈)arilo opcionalmente sustituido fundido con un núcleo policíclico o monocíclico saturado o insaturado con 6 hasta 8 miembros que comprende por lo menos un átomo de nitrógeno como heteroátomo, siendo el dicho núcleo opcionalmente sustituido; y

5 • un radical heterocíclico monocíclico saturado, insaturado o aromático, con 5 hasta 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos elegidos de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el radical heterocíclico tiene el significado de acuerdo con lo que define la reivindicación 4;

Siendo R como se define con anterioridad,

sus isómeros ópticos, y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables con ácidos o bases.

10 Los compuestos que también son preferentes son aquellos de la fórmula general (I) para los cuales, cuando R¹ representa un radical (C₆-C₁₀)arilo sustituido, el núcleo arilo se sustituye por uno o más radicales G elegidos de:

15 trifluorometilo; un átomo de halógeno; estirilo; un radical heterocíclico aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico que comprende uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S en donde el radical heterocíclico tiene el significado de acuerdo con la definición de la reivindicación 5; y opcionalmente sustituido por uno o más radicales T como se define más adelante; un grupo Het-CO-, en el cual Het representa un grupo heterocíclico aromático como se ha definido con anterioridad, opcionalmente sustituido por uno o más radicales T; una cadena alquilendiilo C₁-C₆; una cadena alquilenodioxi C₁-C₆; amino; nitro; ciano; radical (C₁-C₁₀)-alquilo; radical (C₂-C₆)alquinilo; radical (C₁-C₁₀)alquilcarbonilo; radical (C₁-C₁₀)alcoxicarbonil-A-, en el cual A representa (C₁-C₆)alquilenilo, radical (C₂-C₆)alquenilo o un enlace; radical (C₃-C₁₀)cicloalquilo; radical trifluorometoxi; radical di(C₁-C₁₀)-alquilamino; radical (C₁-C₁₀)alcoxi(C₁-C₁₀)alquilo; radical (C₁-C₁₀)alcoxi; radical (C₆-C₁₈)arilo opcionalmente sustituido por uno o más radicales T; radical (C₆-C₁₈)aril(C₁-C₁₀)alcoxi-(CO)_n-, en el cual n es 0 ó 1 y en el cual el arilo se sustituye opcionalmente por uno o más radicales T; radical (C₆-C₁₈)ariloxi(CO)_n-, en el cual n es 0 ó 1 y en el cual el arilo se sustituye opcionalmente por uno o más radicales T; radical (C₆-C₁₈)ariloxi(CO)_n-(C₂-C₆)alquenilo, en el cual n es 0 ó 1; radical (C₆-C₁₈)ariltio, en el cual el arilo se sustituye opcionalmente por uno o más radicales T; (C₆-C₁₈)ariloxi(C₁-C₁₀)alquil(CO)_n-, en el cual n es 0 ó 1 y en el cual el arilo se sustituye opcionalmente por uno o más radicales T; un heterociclo monocíclico saturado o insaturado con 5 hasta 8 miembros que comprende uno o más heteroátomos elegidos de O N y S, opcionalmente sustituidos por uno o más radicales T; radical (C₆-C₁₈)arilcarbonilo opcionalmente sustituido por uno o más radicales T; radical (C₆-C₁₈)arilcarbonil-B-(CO)_n-, en el cual n es 0 ó 1; B representa (C₁-C₆)alquilenilo o (C₂-C₆)alquenileno y el arilo se sustituye opcionalmente por uno o más radicales T; radical (C₆-C₁₈)aril-C-(CO)_n-, en el cual n es 0 ó 1, C representa (C₁-C₆)alquilenilo o (C₂-C₆)alquenileno y el arilo se sustituye opcionalmente por uno o más radicales T; radical (C₆-C₁₈)arilo fundido con un heterociclo saturado o insaturado como se ha definido con anterioridad, opcionalmente sustituido por uno o más radicales T; radical (C₂-C₁₀)alquinilo; T se elige de un átomo de halógeno; (C₆-C₁₈)arilo; (C₁-C₆)alquilo; (C₁-C₆)alcoxi; nitro, carboxilo; (C₁-C₆)alcoxi-carboxilo; y T puede representar oxo en el caso donde sustituye un heterociclo saturado o insaturado; o alternativamente T representa (C₁-C₆)alcoxicarbonil(C₁-C₆)alquilo; o (C₁-C₆)alquilcarbonil((C₁-C₆)alquil)_n-, en el cual n es 0 ó 1.

Más particularmente, los compuestos preferentes son aquellos de la fórmula (I) elegidos de:

- ácido(2S)-2-[4-(5-clorotien-2-il)fenoxi]-4-fenilbutanoico;
- ácido 2-{2-[3-(4-clorofenil)acrilolil]-4-metilfenoxi}-4-fenilbutanoico;
- 40 • ácido (2S)-2-[4-(benzo[b]tiofen-2-il)fenoxi]-4-fenilbutanoico;
- ácido (2S)-2-[4-(benzo[b]tiofen-3-il)fenoxi]-4-fenilbutanoico;
- ácido 4-(2-fluorofenil)-2-[4-(2-metiltiazol-4-il)fenoxi]butanoico;
- ácido 4-(4-fluorofenil)-2-[4-(2-metiltiazol-4-il)fenoxi]butanoico; y
- ácido (2S)-2-(4-furan-2-ilfenoxi)-4-fenilbutanoico.

45 La presente invención también hace referencia a las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad farmacéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la fórmula (I) como se define con anterioridad en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Estas composiciones pueden administrarse oralmente en forma de comprimidos, cápsulas de gel o gránulos de liberación inmediata o liberación controlada, por vía intravenosa en forma de solución inyectable, por vía transdérmica en forma de un dispositivo transdérmico adhesivo, o localmente en la forma de solución, crema o gel.

- 5 Una composición sólida para la administración oral se prepara mediante la adición al principio activo de un relleno y, si corresponde, un aglutinante, un agente desintegrador, lubricante, colorante o potenciador del sabor, y la conformación de la mezcla en forma de un comprimido, comprimido recubierto, gránulo, polvo o cápsula.

- 10 Los ejemplos de rellenos incluyen lactosa, almidón de maíz, sacarosa, glucosa, sorbitol, celulosa cristalina y dióxido de silicio, y los ejemplos de aglutinante incluyen poli(vinil alcohol), poli(vinil éter), etilcelulosa, metilcelulosa, acacia, goma tragacanto, gelatina, goma laca, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, citrato de calcio, dextrina y pectina. Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice y los aceites vegetales endurecidos. El colorante puede ser cualquiera de aquellos permitidos para su utilización en medicamentos. Los ejemplos de potenciadores de sabor incluyen polvo de cacao, menta en forma de hierbas, polvo aromático, menta en forma de aceite, polvo de borneol y canela. Obviamente, el comprimido o el gránulo se puede recubrir adecuadamente con azúcar, gelatina o similares.

- 15 Una forma inyectable que comprende el compuesto de la presente invención como principio activo se prepara, si corresponde, mediante la mezcla del dicho compuesto con un regulador de pH, un agente amortiguador, un agente de suspensión, un solubilizador, un estabilizador, un agente isotónico y/o un agente conservante, y la conversión de la mezcla en una forma para una inyección intravenosa, subcutánea o intramuscular, de acuerdo con un proceso estándar. Si corresponde, la forma inyectable obtenida puede liofilizarse mediante un proceso estándar.

- 20 Los ejemplos de agentes de suspensión incluyen metilcelulosa, polisorbato 80, hidroxietilcelulosa, acacia, goma tragacanto en polvo, carboximetilcelulosa de sodio y monolaurato de sorbitan polietoxilado.

Los ejemplos de solubilizadores incluyen aceite de ricino solidificado con polioxietileno, polisorbato 80, nicotinamida, monolaurato de sorbitan polietoxilado y éster de etilo de ácido graso de aceite de ricino.

- 25 Además, los estabilizadores abarcan sulfito de sodio, metasulfito y éter de sodio, mientras que el agente conservante abarca p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de etilo, ácido sórbico, fenol, cresol y clorocresol.

La presente invención también hace referencia a la utilización de un compuesto de la fórmula (I) de la invención para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de la dislipidemia, arteriosclerosis y diabetes.

- 30 Las dosis y posología de administración efectivas de los compuestos de la invención, destinados para la prevención o el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección causados o asociados con la modulación de la actividad PPAR, depende de un gran número de factores, por ejemplo la naturaleza del inhibidor, el tamaño del paciente, el objetivo del tratamiento deseado, la naturaleza de la patología a ser tratada, la composición farmacéutica específica utilizada y las observaciones y conclusiones del médico que la trata.

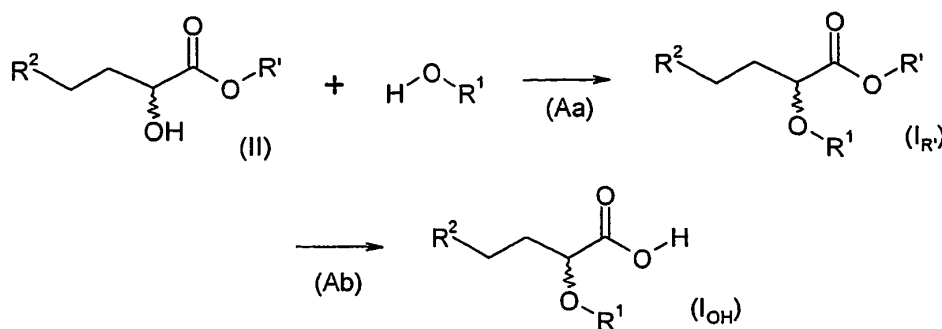
- 35 Por ejemplo, en el caso de una administración oral, por ejemplo un comprimido o una cápsula de gel, una dosis adecuada posible de los compuestos de la fórmula (I) se encuentra entre aproximadamente 0,1mg/kg y aproximadamente 100mg/kg de peso corporal por día, preferentemente entre aproximadamente 0,5mg/kg y aproximadamente 50mg/kg de peso corporal por día, más preferentemente entre aproximadamente 1mg/kg y aproximadamente 10mg/kg de peso corporal por día y más preferentemente entre aproximadamente 2mg/kg y aproximadamente 5mg/kg de peso corporal por día de material activo.

- 40 Si se considera los pesos corporales de 10kg y 100kg como representativos con el fin de ilustrar el rango de dosis oral diaria que puede utilizarse y como se ha descrito con anterioridad, las dosis adecuadas de los compuestos de la fórmula (I) serán entre aproximadamente 1-10mg y 1000-10000mg por día, preferentemente entre aproximadamente 5-50mg y 500-5000mg por día, más preferentemente entre aproximadamente 10,0-100,0mg y 100,0-1000,0mg por día y aún más preferentemente entre aproximadamente 20,0-200,0mg y aproximadamente 50,0-500,0mg por día de material activo que comprende un compuesto preferente.

- 45 Estos rangos de dosis representan cantidades totales de material activo por día para un paciente dado. El número de administraciones por día en las cuales se administra una dosis puede variar dentro de amplias proporciones dependiendo de factores farmacocinéticos y farmacológicos, tales como la vida media del material activo, que refleja su tasa de catabolismo y eliminación, y también los niveles mínimos y óptimos del dicho material activo, en plasma sanguíneo o en otros fluidos corporales, que se alcanzan en el paciente y que se requieren para la eficacia terapéutica.
- 50

También se deberían tomar en cuenta muchos otros factores para determinar el número de administraciones diarias y la cantidad de material activo que se debería administrar en una toma de dosis única. Entre estos otros factores, y en grado no menor, se encuentra la respuesta individual del paciente que va a ser tratado.

- 5 La presente invención también hace referencia a un proceso general para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (II) con un alcohol de la fórmula R^1-OH , de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



(Aa) : THF / PPh_3 / DIAD / temp. ambiente

- 10 (Ab) : EtOH / KOH / H_2O reflujo

en cuyo esquema de reacción R^1 y R^2 son tal como se define con anterioridad para la fórmula (I), R' representa R como se define con anterioridad, con la excepción de hidrógeno, siendo el compuesto (I_R) el compuesto de la fórmula (I) en el cual R representa un radical alquilo C_1-C_{10} , como se ha definido con anterioridad, y siendo el compuesto (I_{OH}) el compuesto de la fórmula (I) en el cual R representa $-H$. THF significa tetrahidrofurano. PPh_3 significa trifenilfosfina, DIAD significa azodicarboxilato de diisopropilo, "temp. ambiente" significa temperatura ambiente, EtOH es etanol y KOH es hidróxido de potasio.

El paso de reacción (Aa) se realiza preferentemente en un disolvente aprótico polar, tal como un éter lineal o cíclico del tipo, tal como éter dietílico, di-terc-butil éter, diisopropil éter o dimetoxietano, o alternativamente del tipo, tal como dioxano o tetrahidrofurano, siendo los preferentes tetrahidrofurano y dimetoxietano.

- 20 De acuerdo con una realización preferente de la invención, la relación molar entre el compuesto de la fórmula (II) y el alcohol R^1-OH oscila entre 1 y 1,5, una relación estequiométrica aproximada de entre 1 y 1,3 y siendo deseable preferentemente entre 1 y 1,1.

Con el fin de facilitar la reacción, es deseable añadir al medio un agente de acoplamiento, tal como un alquilo inferior (es decir, un azodicarboxilato de alquilo C_1-C_6), por ejemplo azodicarboxilato de dietilo (DEAD) o azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD).

Cuando se encuentra presente en el medio de reacción, el agente de acoplamiento se incorpora al medio en una proporción entre 0,9 y 5 equivalentes molares y más preferentemente en una proporción entre 0,9 y 3 equivalentes molares, por ejemplo en una proporción entre 0,9 y 2 equivalentes molares, en relación con la cantidad inicial del compuesto de la fórmula (II).

- 30 Preferentemente, también se recomienda introducir una fosfina en el medio de reacción, tal como trifenilfosfina. En este caso, la relación molar de trifenilfosfina al compuesto de la fórmula (II) se mantiene preferentemente entre 0,9 y 5, por ejemplo entre 0,9 y 3 y especialmente entre 0,9 y 2.

La temperatura de reacción generalmente oscila entre $-15^\circ C$ y $60^\circ C$.

- 35 En el esquema de reacción anterior, el paso de reacción de saponificación (Ab) es opcional, es decir, se realiza sólo en el caso donde el compuesto deseado de la fórmula (I) es un ácido carboxílico ($R=H$).

En este caso, los compuestos de la fórmula (I) en los cuales R representa H pueden obtenerse de manera ventajosa mediante saponificación de los compuestos de la fórmula (I_R) correspondientes. La saponificación puede realizarse

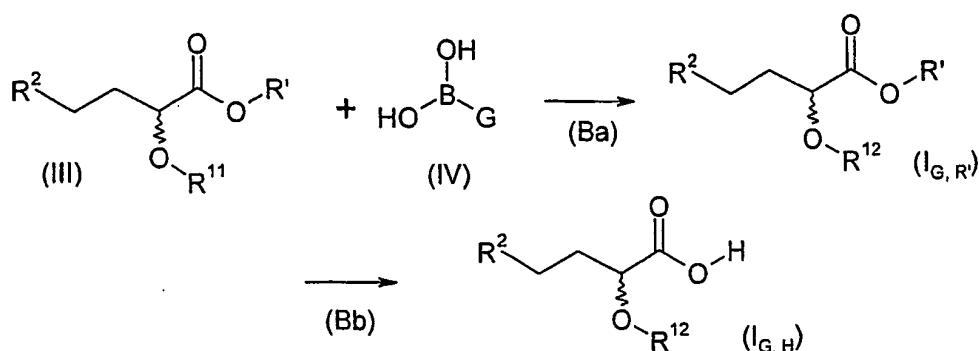
mediante la acción de una base, tal como una base mineral elegida de hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio y carbonato de potasio. La cantidad molar de la base que se utilizará oscila entre 1 y 20 equivalentes y preferentemente entre 1 y 12 equivalentes, dependiendo de la fuerza de la base elegida.

- 5 Más particularmente, en el caso del hidróxido de litio (LiOH), se prefiere incorporar entre 8 y 12 equivalentes de base en relación con la cantidad de éster de la fórmula (I) presente en el medio de reacción.

La reacción se realiza preferentemente en un disolvente de tipo polar prótico y preferentemente en una mezcla de alcohol inferior (C₁-C₄) y agua, tal como una mezcla de etanol y agua o de metanol y agua.

La temperatura de reacción oscila, de manera ventajosa, entre 20°C y 120°C.

- 10 De acuerdo con otra realización del proceso de acuerdo con la invención, los compuestos de la fórmula (I_G), que es un caso especial de los compuestos de la fórmula (I) en el cual R¹ representa un radical arilo sustituido por un radical G tal como se ha definido con anterioridad, puede prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



(Ba) : CH₃OCH₂CH₂OCH₃ / Pd(PPh₃)₄ / Na₂CO₃ / H₂O

- 15 (Bb) : EtOH / KOH / H₂O reflujo

en cuyo esquema de reacción:

-R² es tal como se ha definido con anterioridad para la fórmula (I);

- 20 - R' representa R, como se ha definido con anterioridad, con la excepción del hidrógeno; R¹¹ representa R¹, tal como se ha definido con anterioridad, presentando un grupo que es reactivo con el derivado de la fórmula (IV) y elegido especialmente de un átomo de bromo o yodo y un radical CF₃SO₃⁻, siendo bromo y yodo los grupos reactivos preferentes; y

- R¹² representa R¹¹, en el cual el grupo que es reactivo con el derivado de la fórmula (IV) se ha sustituido por el radical G.

- 25 Como se ha indicado en los esquemas de reacción con anterioridad, el paso de saponificación (Bb) es opcional. Los compuestos de las fórmulas (I_{G, R'}) y (I_{G, H}) forman el conjunto de compuestos de la fórmula (I_G), que es un caso especial de los compuestos de la fórmula (I) en la cual R¹ representa un radical arilo sustituido por un radical G.

- 30 Por lo tanto, los compuestos de la fórmula (I) en la cual R¹ representa un arilo sustituido por un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático que comprende uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, y opcionalmente sustituido por uno o más radicales T, tal como se ha definido con anterioridad, o alternatively en el cual R¹ representa un grupo arilo opcionalmente sustituido por uno o más radicales T, pueden prepararse mediante la reacción del compuesto de la fórmula (III) correspondiente que se ha definido con anterioridad con un compuesto de la fórmula (IV) que se ha definido en el esquema de reacción con anterioridad, en el cual G representa un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático que comprende uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, y opcionalmente sustituidos por uno o más radicales T, tal como se ha definido anteriormente cuando R¹, en el compuesto final, representa arilo sustituido por tal grupo heterocíclico, o alternatively G representa arilo
- 35

opcionalmente sustituido por uno o más radicales T cuando, en el compuesto final, R^1 representa arilo sustituido por un grupo arilo, que es opcionalmente sustituido por uno o más radicales T.

De manera ventajosa, se incorpora entre 1,5 y 5 equivalentes y preferentemente entre 1,5 y 3 equivalentes del compuesto de la fórmula (IV) en relación con la cantidad del compuesto de la fórmula (III) presente en el medio de reacción.

Esta reacción se realiza, preferentemente, en un disolvente polar aprótico en presencia de un complejo de paladio 0 y una base.

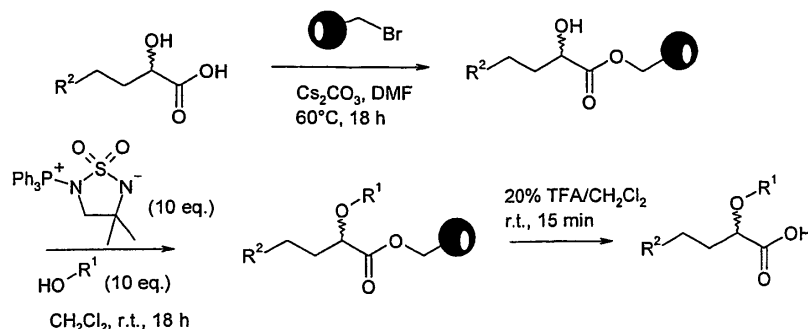
Un éter lineal o cíclico, tales como aquellos que se han definido con anterioridad, es más particularmente adecuado como disolvente. Se prefiere dimetoxietano.

La base que se utilizará es cualquiera de las bases minerales que se han mencionado con anterioridad y, de manera ventajosa, el carbonato de sodio. Por ejemplo, se puede introducir entre 1,5 y 5 equivalentes y preferentemente entre 1,5 y 3 equivalentes de base, en relación con la cantidad de compuesto de la fórmula (III) en el medio de reacción.

La cantidad del complejo de paladio 0 utilizado es catalítico. Habitualmente, se utiliza entre 0,001 y 1 equivalente y preferentemente entre 0,01 y 0,1 equivalente del dicho complejo. Un ejemplo de un complejo de paladio 0 que puede utilizarse es tetrakis (trifenilfosfina)paladio 0.

La temperatura de reacción oscila, de manera ventajosa, entre 50°C y 120°C y preferentemente entre 70° C y 90°C.

Los compuestos de la fórmula (I) también pueden prepararse de acuerdo con una ruta sintética utilizando compuestos injertados en resina, por ejemplo del tipo Wang de bromo, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



en cuyo esquema R^1 y R^2 son como se define para la fórmula general (I).

En el esquema de reacción anterior, se añade carbonato de cesio a una solución de ácido α -hidroxi, en un disolvente, por ejemplo un disolvente prótico, tal como el dimetilformamida, al cual se le añade después una suspensión de resina, a fin de obtener el derivado del ácido α -hidroxi injertado en resina.

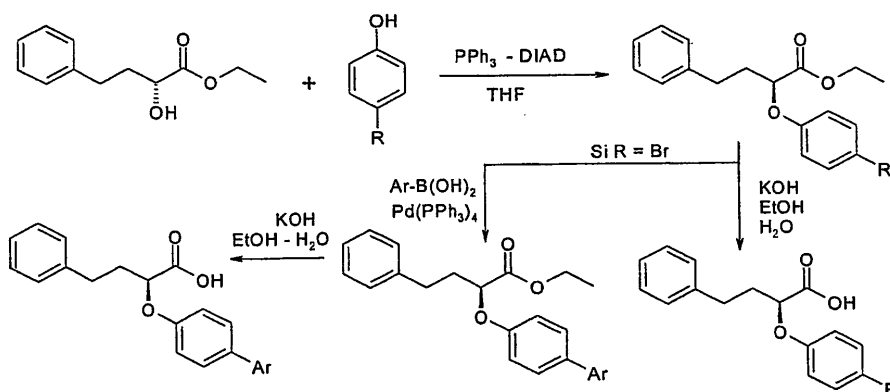
Se añade después a este derivado el alcohol R^1 -OH en la presencia de una fosfina, tal como 4,4-dimetil-2-(trifenilfosfanil)-1,2,5-tiadiazolidina. La reacción se realiza, generalmente a temperatura ambiente, por un tiempo que puede oscilar entre una y varias horas, por ejemplo aproximadamente 18 horas.

Después el compuesto se desprende de la resina, de acuerdo con las técnicas estándares, por ejemplo utilizando ácido trifluoroacético, para dar el ácido carboxílico obtenido en el paso final del esquema de reacción anterior. Este ácido carboxílico es un caso especial del compuesto de la fórmula (I) en el cual R representa hidrógeno, y opcionalmente se puede convertir fácilmente en un compuesto de la fórmula (I) en el cual R tiene la definición que se indicó con anterioridad para todos los compuestos de acuerdo con la invención, con la excepción del hidrógeno, mediante cualquier método conocido per se.

En los procesos descritos con anterioridad, se debería entender que las condiciones operativas pueden variar sustancialmente según los diversos sustituyentes presentes en los compuestos de la fórmula (I) que se desee preparar. Tales variaciones y adaptaciones están fácilmente disponibles para una persona con conocimientos en el arte, por ejemplo en las revistas científicas, la literatura de patentes, Chemical Abstracts, y las bases de datos informáticas, incluyendo Internet. Asimismo, los materiales de partida están disponibles comercialmente o bien están

disponibles a través de síntesis que una persona con conocimientos en el arte puede encontrar fácilmente, por ejemplo en las diversas publicaciones y bases de datos descritas con anterioridad.

- 5 Los isómeros ópticos de los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse, por un lado, a través de técnicas estándares para la separación y/o purificación de isómeros, conocidas para aquellos con conocimientos en el arte, a partir de la mezcla racémica del compuesto de la fórmula (I). Los isómeros ópticos también pueden obtenerse directamente a través de síntesis estereoselectiva de un compuesto de partida ópticamente activo. El siguiente esquema de reacción proporciona una ilustración de un ejemplo de una síntesis estereoselectiva utilizando un compuesto de partida ópticamente activo:



10 Ejemplos

Los ejemplos a continuación ilustran la presente invención sin limitarla en forma alguna. En estos ejemplos y en los datos de la resonancia magnética nuclear de protones (300 MHz NMR), se utilizan las siguientes abreviaturas: s para singlete, d para doblete, t para triplete, q para cuarteto, o para octeto y m para multiplete complejo. Los desplazamientos químicos δ se expresan en ppm. "PM" significa peso molecular y "p.f." significa "punto de fusión".

15 Ejemplo 1: Proceso para la preparación de butanoato de metil 2-[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]-4-(4-fluorofenil)

Se añade por goteo 6,7mmol de azodicarboxilato de diisopropilo disuelto en 5ml de tolueno durante más de 45 minutos a una suspensión, bajo una atmósfera de nitrógeno, de 7mmol de hidroxibutanoato de metilo 4-(4-fluorofenil)-2-, 6,3mmol de 4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenol y 6,9mmol de trifenilfosfina en 50ml de tolueno, calentada a $54^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$.

- 20 La solución obtenida se mantiene a esta temperatura por 1 hora, se enfría a temperatura ambiente y se agita durante toda la noche.

El material insoluble formado se filtra por succión, se lava con 5ml de tolueno helado y después se descarta. El filtrado se evapora al vacío y el residuo viscoso se somete a cromatografía en una columna de sílice, eluyéndose con 90/10 heptano/acetato de etilo.

- 25 Se recupera una pequeña cantidad de trifenilfosfina en la primera fracción.

El producto esperado constituye la segunda fracción, en la forma de un aceite de color amarillo pálido que se cristaliza.

Rendimiento: 52%.

Ejemplo 2: Proceso para la preparación de ácido 2-[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxil-4-(4-fluorofenil)]butanoico

30 (Ejemplo 145 de la tabla)

Se añade por goteo 36ml (36mmol) de solución de monohidrato de hidróxido de litio 1 M acuosa durante 30 minutos a una solución de 3,6mmol del compuesto obtenido en el Ejemplo 1, en 100ml de metanol. La reacción es ligeramente exotérmica. Después se agita la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente, después de lo cual los disolventes se evaporan hasta la sequedad al vacío.

El residuo sólido de color blanco obtenido se recoge en 200ml de agua. La suspensión resultante se agita durante 30 minutos y después se acidifica con ácido clorhídrico ½ (HC1). Se continúa agitando durante 30 minutos y después se extrae el medio con acetato de etilo, y se continúa agitando hasta que se completa la disolución.

- 5 Después de la separación de las fases mediante sedimentación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y después se evapora hasta la sequedad al vacío, para dar el producto esperado en la forma de un sólido de color blanco que se fusiona por encima de 260°C.

Rendimiento: 95%.

P.f.: > 260°C

- 10 ¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆): 1,90-2,23 (2H, m); 2,59-2,89 (2H, m); 2,68 (3H, s); 4,21-4,39 (1H, m); 6,72-7,30 (6H, m); 7,62-7,84 (3H, m).

Ejemplo 3: Proceso para la preparación de etilo (2S)-2-[4-(furan-2-il)fenoxi]-4-fenilbutanoato

- 15 Se añade 0,024mmol de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, 12,3mmol de ácido 2-furanbórico y 7,5ml de solución de carbonato de sodio 2 M a una solución de 6,15mmol de etil (2S)-2-(4-bromofenoxi)-4-fenilbutanoato en 25ml de dimetoxietano. La mezcla se somete a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se recoge en agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio (Na₂SO₄) y después se evapora hasta la sequedad al vacío. Se obtienen 2,6g de un aceite de color marrón. Este aceite se somete a cromatografía con una mezcla 9/1 heptano/acetato de etilo como eluyente. Se obtiene 1,5g de un aceite que se cristaliza.

Rendimiento: 68%.

- 20 **Ejemplo 4:** Proceso para la preparación de ácido (2S)-2-[4-(furan-2-il)fenoxi]-4-fenilbutanoico.

(Ejemplo 22 de la tabla)

- 25 Se añade 21,5mmol de hidróxido de potasio a una solución de 4,3mmol de etil (2S)-2-(4-furan-2-ilfenoxi)-4-fenilbutanoato, obtenido en el ejemplo anterior, en 30ml de etanol. La mezcla se somete a reflujo durante 30 minutos, se añaden 15ml de agua y el reflujo se continúa durante 3 horas y 30 minutos. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se evapora el etanol al vacío. El producto se recoge en agua y se lava con éter. La fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico al 10%. Se forma un precipitado de color blanco, que se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora al vacío. Se obtiene 1,2g de un sólido de color beige, que se cristaliza a partir de una mezcla hexano/acetato de etilo para dar 1g de un sólido que se fusiona a 140-142°C.

- 30 Rendimiento: 72.5%.

¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): 2,15-2,50 (2H, m); 2,73-3,05 (2H, m); 4,55-4,75 (1H, m); 6,32-6,63 (2H, m); 6,79-7,04 (2H, m); 7,07-7,76 (8H, m).

Ejemplo 5: Proceso para la preparación de ácido (E)-2-[4-(2-etoxicarbonil-vinil)-2-metoxifenoxi]-4-fenilbutanoico

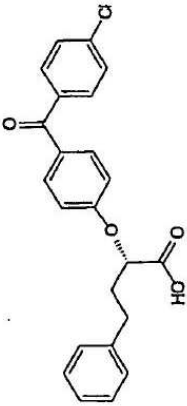
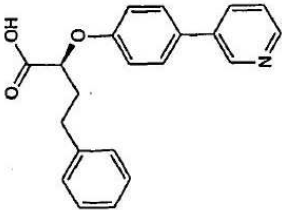
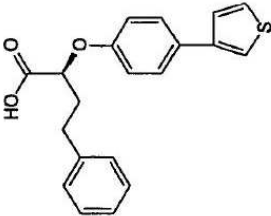
(Ejemplo 66 de la tabla)

- 35 Se añade una solución al 20% de carbonato de cesio en agua (23ml, 14,4mmol) a una solución de ácido 2-hidroxi-4-fenilbutanoico (7g, 3,8mmol) en metanol (200ml). Después de agitar durante 10 minutos, se evaporan los disolventes y se recoge el residuo en tolueno, que después se evapora. Se recoge el residuo en dimetilformamida (DMF) (125ml), y después se añade a una suspensión de resina (23,7g, 18mmol) en DMF (125ml). La reacción se agita durante 18 horas a 60°C. La resina después se lava varias veces con tetrahidrofurano (THF) (3 x 150ml, 2 minutos),
40 1/1 THF/H₂O (3 x 150ml, 2 minutos), metanol (3 x 150ml, 2 minutos), diclorometano (3 x 150ml, 2 minutos) y metanol (3 x 150ml, 2 minutos). La resina se seca al vacío a 50°C.

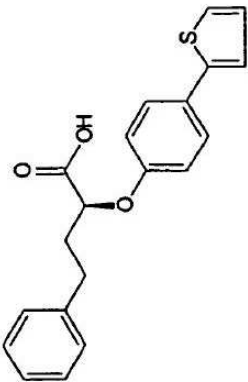
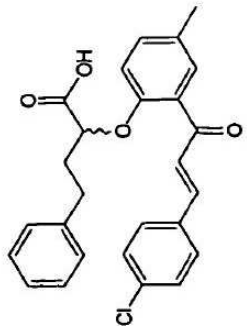
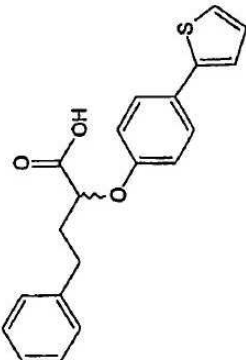
- 45 Se añade una solución de etil (E)-3-(4-hidroxi-2-metoxi)fenilpent-2-enoato (1mmol) en diclorometano (2ml) a resina injertada (150mg, 0,1mmol). Después se añade una solución de 4,4-dimetil-2-(trifenilfosfani)-1,2,5-tiadiazol-4-ilidina (1mmol) en diclorometano (8ml) y la suspensión se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La resina se filtra y se lava con DMF (5ml), 50/50 DMF/H₂O (5ml), metanol (2 x 5ml) y 80/20 diclorometano/dicloroetano (DCM/DCE) (3 x 5ml). Después la resina se trata con una solución de 20/80 ácido trifluoroacético/diclorometano (TFA/DCM) durante 15 minutos. La resina se filtra y se lava con diclorometano (2 x 5ml). El filtrado se evapora para

dar 1,9mg de un aceite, que se purifica mediante LCMS preparativa (cromatografía líquida/espectrometría de masas). Espectrometría de masas: ES-: 383.3.

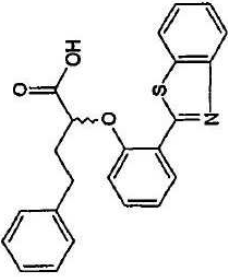
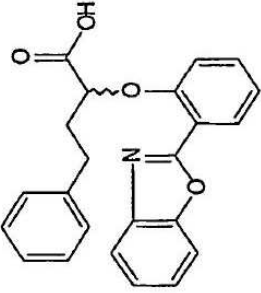
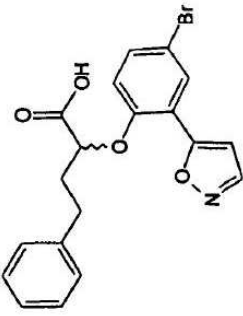
Los ejemplos a continuación se obtienen de acuerdo con procedimientos similares a aquellos que se acaban de presentar en los ejemplos precedentes.

Ej.	Estructura	PM	P.f.	Datos RMN	Datos MS
6		394.85	148 °C	^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.19-2.51 (2H, m) ; 2.71-3.05 (2H, m) ; 4.58-4.81 (1H, m) ; 6.81-7.01 (2H, m) ; 7.07-7.34 (5H, m) ; 7.34-7.55 (2H, m) ; 7.60-7.90 (4H, m).	
7		333.39	140 °C	^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.42-2.78 (2H, m) ; 2.96-3.34 (2H, m) ; 4.77-5.00 (1H, m) ; 7.11-7.81 (10H, m) ; 8.05-8.28 (1H, m) ; 8.61-8.84 (1H, m) ; 8.87-9.09 (1H, m) ; 11.27 (1H, s ancho).	
8		338.43	176-177 °C	^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.98-2.42 (2H, m) ; 2.60-2.99 (2H, m) ; 4.40-4.70 (1H, m) ; 6.69-6.92 (2H, m) ; 6.96-7.58 (10H, m) ; 8.70 (1H, s ancho).	

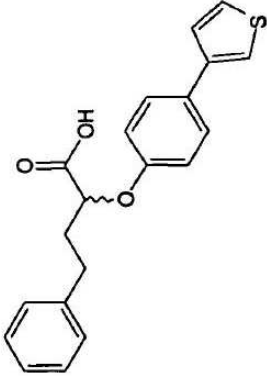
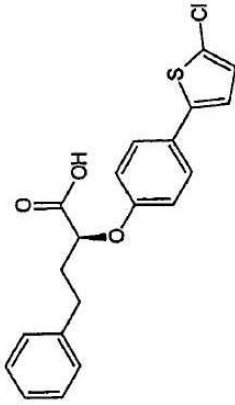
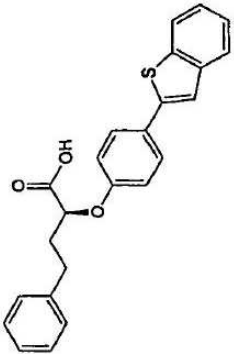
(continuación)

Ej.	Estructura	PM	P.f.	Datos RMN	Datos MS
9		338.43	151-153 °C	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm : 2.14-2.48 (2H, m) ; 2.71-3.04 (2H, m) ; 4.52-4.73 (1H, m) ; 6.79-6.96 (2H, m) ; 6.97-7.10 (1H, m) ; 7.11-7.37 (7H, m) ; 7.44-7.61 (2H, m).	
10		434.92		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 1.92-2.31 (5H, m) ; 2.53-2.78 (2H, m) ; 4.73-5.10 (1H, m) ; 6.78-8.17 (14H, m) ; 13.34 (1H, s ancho).	
12		338.43		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm : 2.12-2.49 (2H, m) ; 2.68-3.08 (2H, m) ; 4.52-4.80 (1H, m) ; 6.75-7.62 (12H, m).	

(continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
13		389.47			ES+ 390.2 ES- 388.2
14		373.41			ES+ 374.2 ES- 372.2
16		402.24			ES+ M+H = 402.3 ES- M-H = 400.3 con 1 bromo

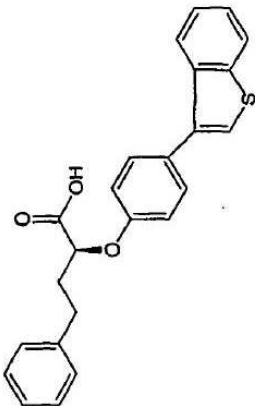
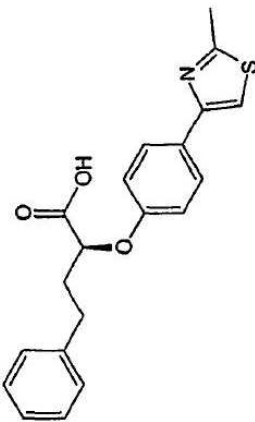
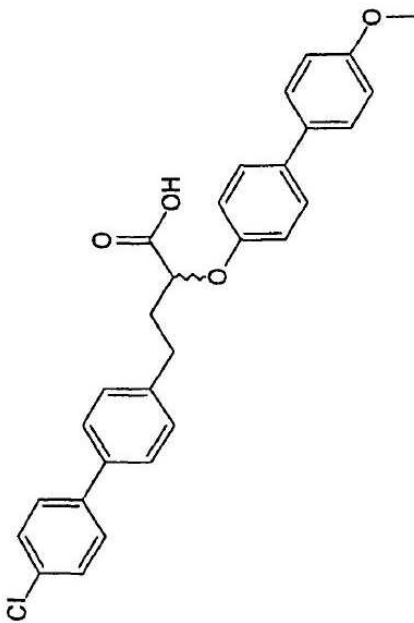
(continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
17		338.43	148-145°C	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm : 2.08-2.52 (2H, m) ; 2.71-3.09 (2H, m) ; 4.54-4.75 (1H, m) ; 6.76-7.66 (12H, m) ;	
18		372.87		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm : 2.37-2.73 (2H, m) ; 2.93-3.32 (2H, m) ; 4.67-5.00 (1H, m) ; 5.65 (1H, s ancho) ; 6.88-7.85 (11H, m).	
19		388.49		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 2.03-2.31 (2H, m) ; 2.69-2.89 (2H, m) ; 4.58-4.82 (1H, m) ; 6.85-8.09 (14H, m) ; 13.20 (1H, s ancho).	

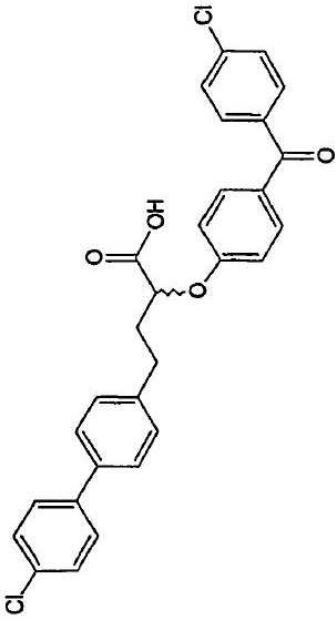
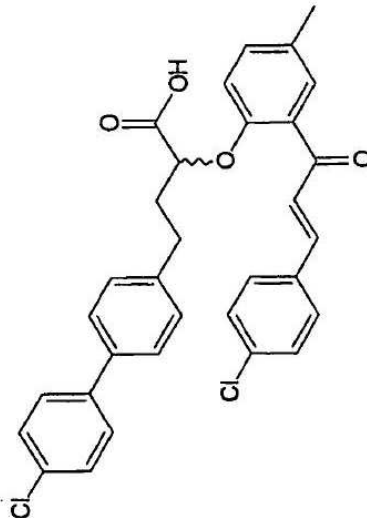
(continuación)

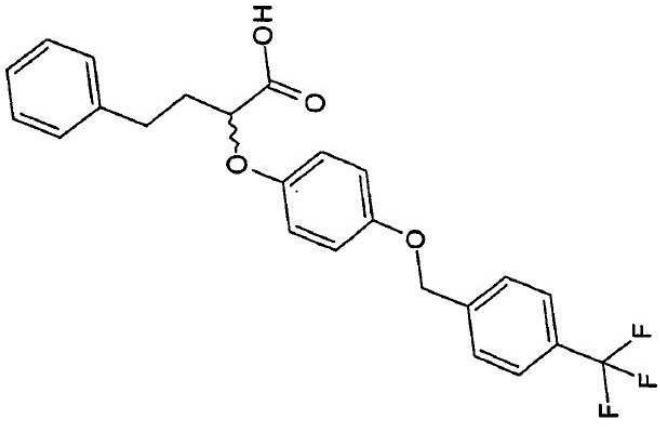
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
20		420.89			AP+ M+H = 387.3
21		386.44			AP+ M+H = 421.3 con 1 átomo de cloro
22		322.36	140-142 °C	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm : 2.15-2.50 (2H, m) ; 2.73-3.05 (2H, m) ; 4.55-4.75 (1H, m) ; 6.32-6.63 (2H, m) ; 6.79-7.04 (2H, m) ; 7.07-7.76 (8H, m).	

(continuación)

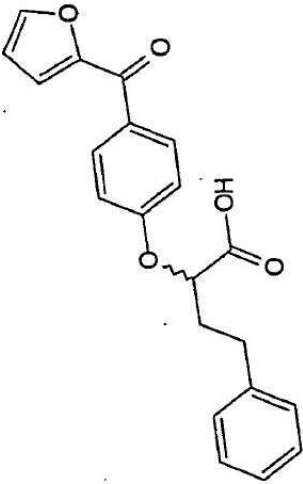
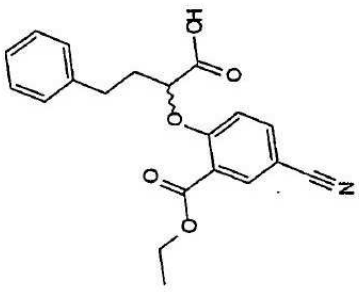
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
25		388.49		^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.13-2.46 (2H, m) ; 2.67-3.04 (2H, m) ; 4.46-4.80 (1H, m) ; 6.72-7.58 (12H, m) ; 7.67-7.97 (2H, m); 8.72 (1H, s ancho).	
26		353.44	150-152 °C	^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.2-2.49 (2H, m) ; 2.76 (3H, s) ; 2.80-3.08 (2H, m) ; 4.54-4.70 (1H, m) ; 6.83-6.99 (2H, m) ; 7.107.35 (6H, m) ; 7.64-7.81 (2H, m).	
27		472.97		^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 2.04-2.32 (2H, m) ; 2.76-2.95 (2H, m) ; 3.77 (3H, s) ; 4.57-4.75 (1H, m) ; 6.86-7.10 (4H, m) ; 7.22-7.91 (12H, m); 13.15 (1H, s ancho).	

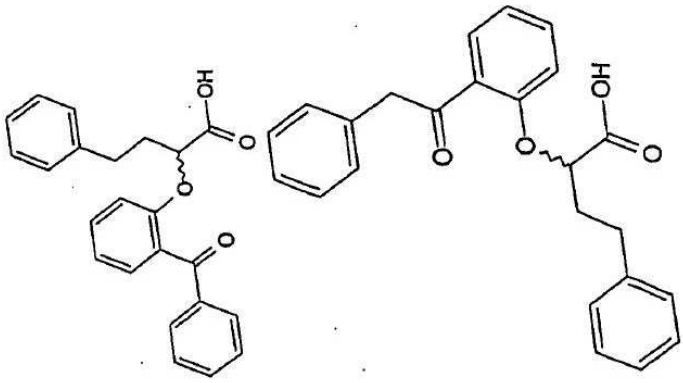
(continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
28		505.39		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 2.13-2.33 (2H, m) ; 2.76-2.92 (2H, m) ; 4.77-4.91 (1H, m) ; 6.95-7.12 (2H, m) ; 7.24-7.36 (2H, m) ; 7.42-7.82 (12h,) ; 13.27 (1H, s ancho).	
29		545.46		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 1.97-2.23 (2H, m) ; 2.27 (3H, s) ; 2.57-2.80 (2H, m) ; 4.86-5.06 (1H, m) ; 6.79-7.09 (2H, m) ; 7.20-8.15 (15H, m).	

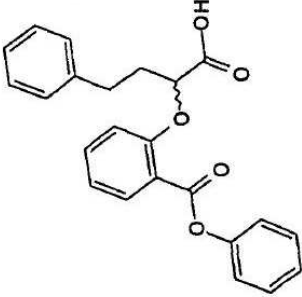
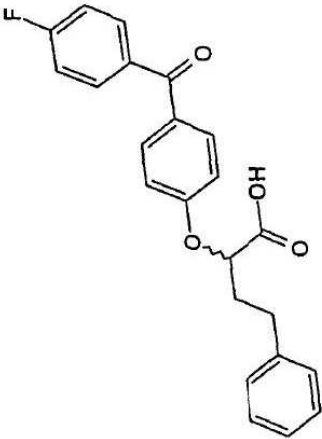
(continuación)				
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN
30		430.42		ES- 341.2

(continuación)

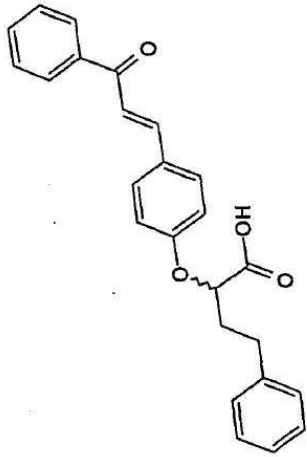
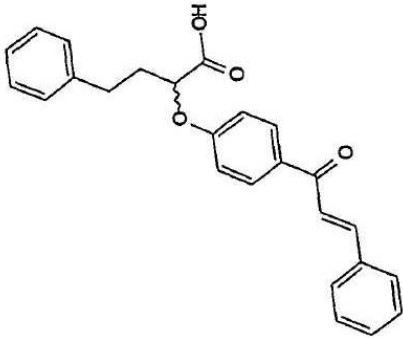
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
31		350.37			ES- 349.1
32		353.37			ES+ 354.2 ES- 352.1
33		360.41			ES- 359.2

(continuación)				
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN
34		374,43		ES- 373,2

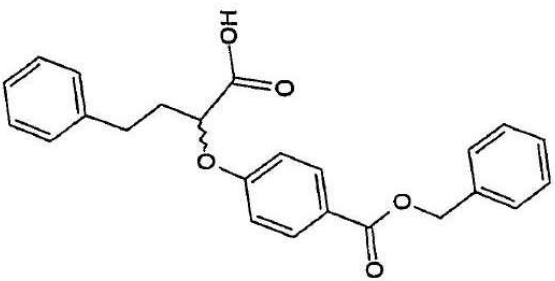
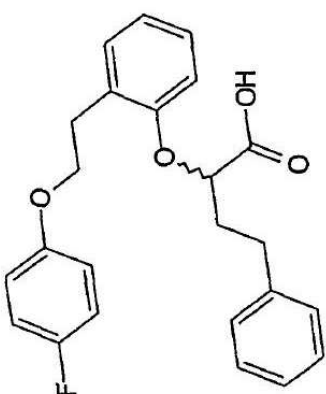
(continuación)

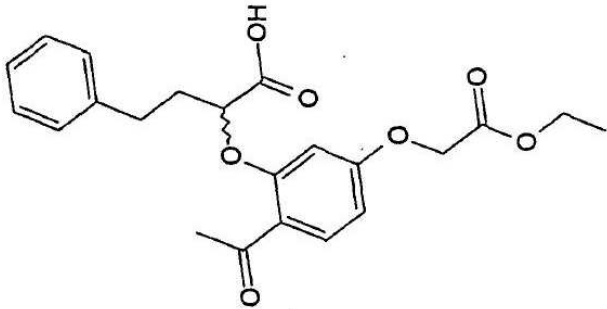
Ej.		PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
35		376.41			ES- 375.2
36		378.40			ES- 377.1

(continuación)

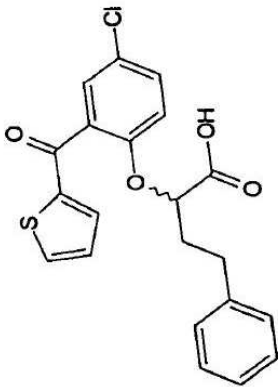
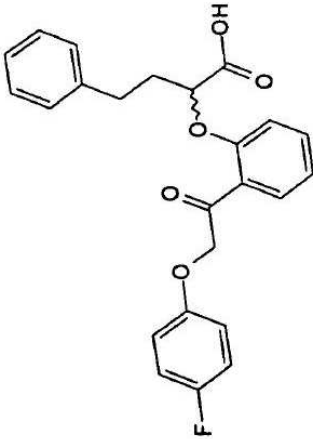
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
37		386.44			ES- 385.2
38		386.44			ES- 385.2

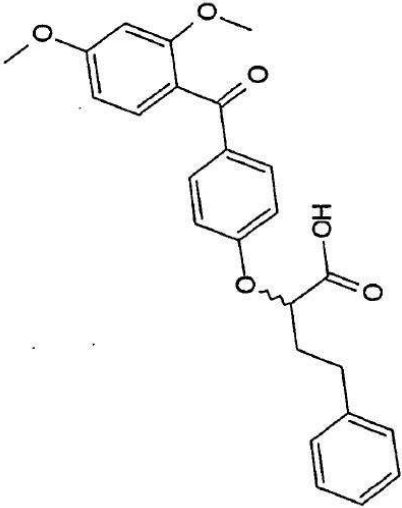
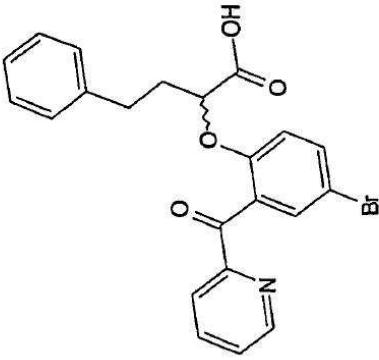
(continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
39	 <chem>O=C(O)C(OCC1=CC=C(C=C1)COC(=O)C2=CC=CC=C2)CC3=CC=CC=C3</chem>	390.43			ES- 389.2
40	 <chem>O=C(O)C(OCC1=CC=C(C=C1)COC2=CC=C(C=C2)F)CC3=CC=CC=C3</chem>	394.44			IES-393.2

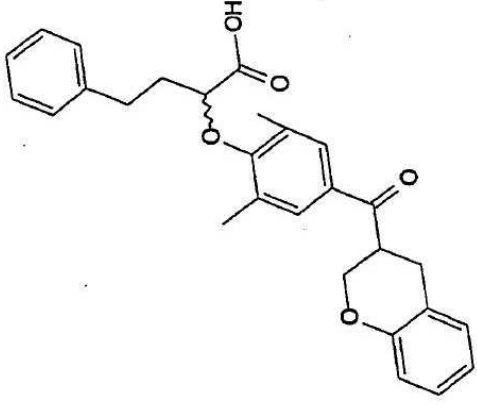
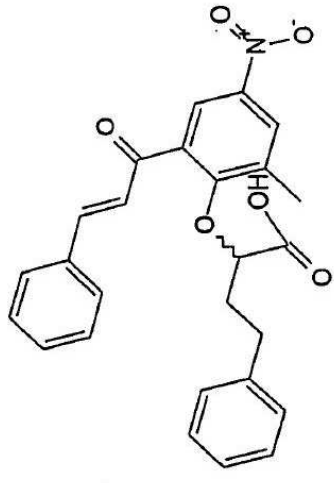
(continuación)				
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN
41		400.42		IES-399.2

(continuación)

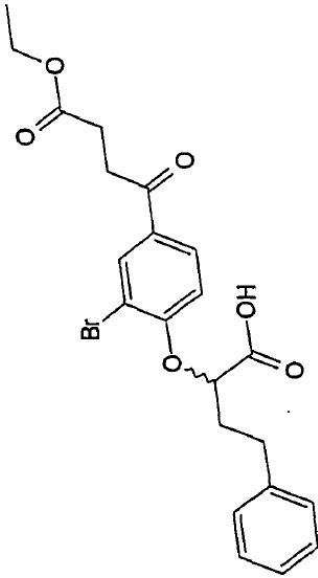
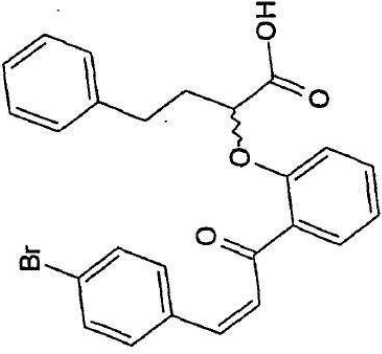
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
42		400.88			ES- 399.1 / 401.1 1 átomo de cloro
44		408.42			ES- 407.2

(continuación)				
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN
45		420.46		ES- 419.2
46		440.29		ES- 438.1 / 440.1 1 átomo de bromo

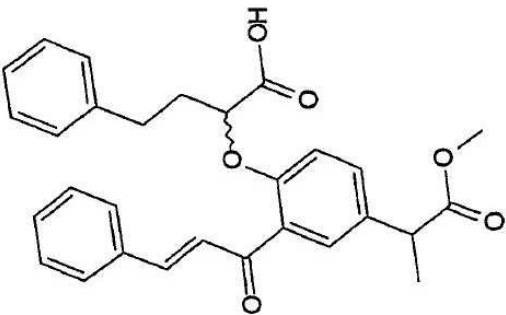
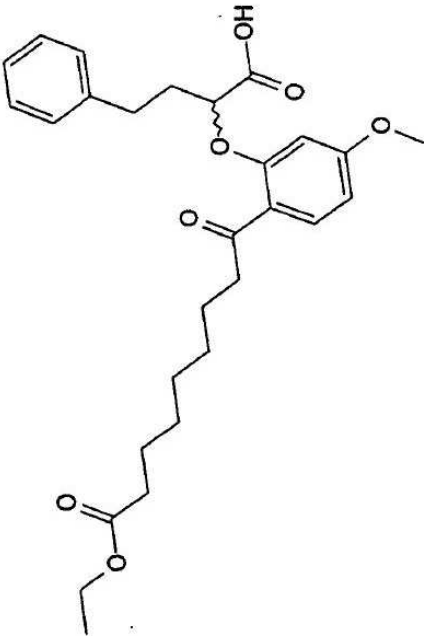
(continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
47		444.52			ES- 443.3
48		445.47			ES- 444.3

(continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
49		463.32			ES- 461.1 / 463.1 1 átomo de bromo
50		465.34			ES- 463.1 465.1 1 átomo de bromo

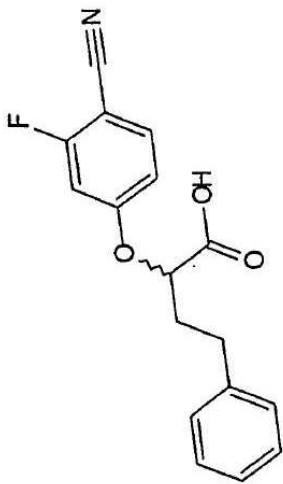
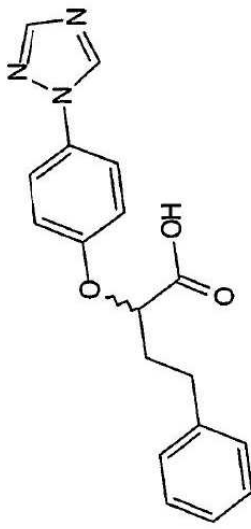
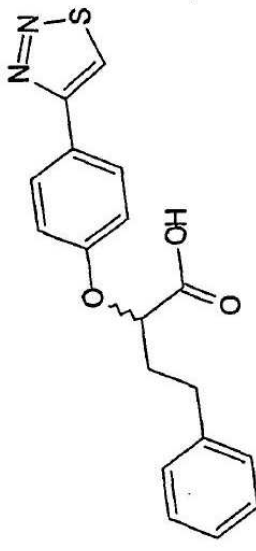
(continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
51		472.53			ES- 471.3
52		484.59			ES- 483.3

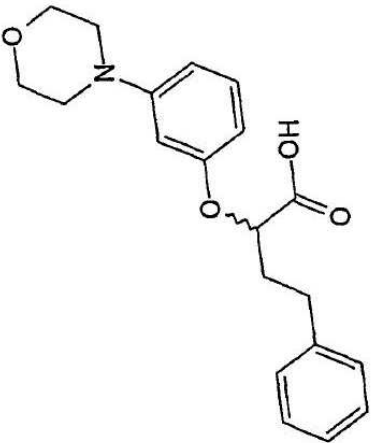
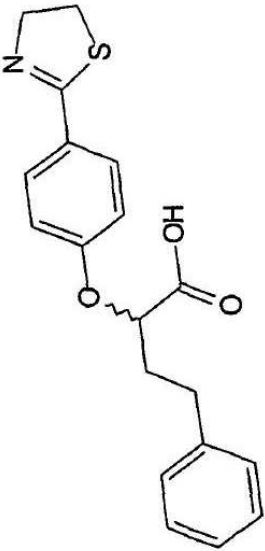
(continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
54		490.57			ES+ 491.4
57		541.44			ES+ 541.3 / 543.3 1 átomo de bromo

(continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
58		299.30			ES- 298.2
59		323.35			ES+ 324.2
60		340.40			ES- 339.1

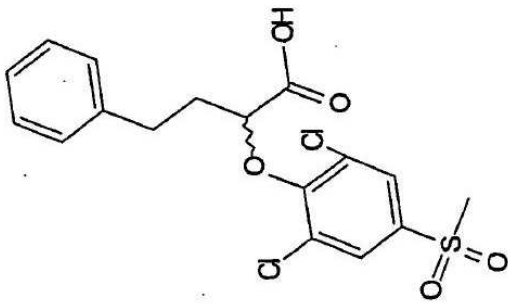
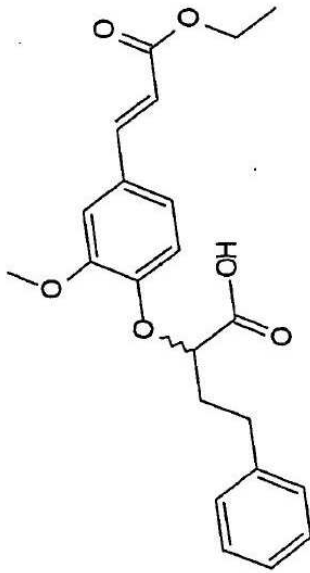
(continuación)

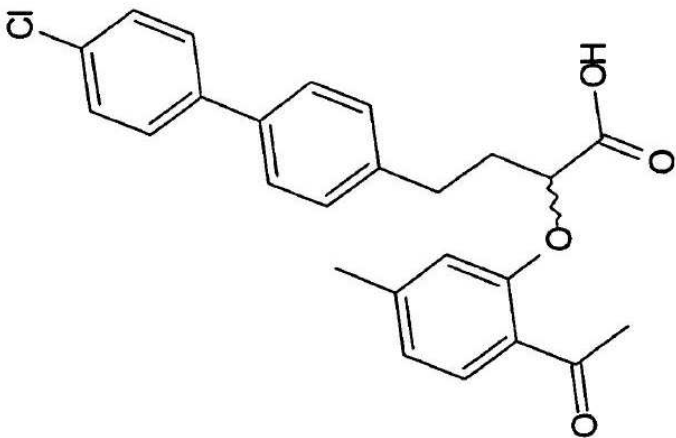
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
61		341.40			ES- 340.2
62		341.43			ES- 340.2

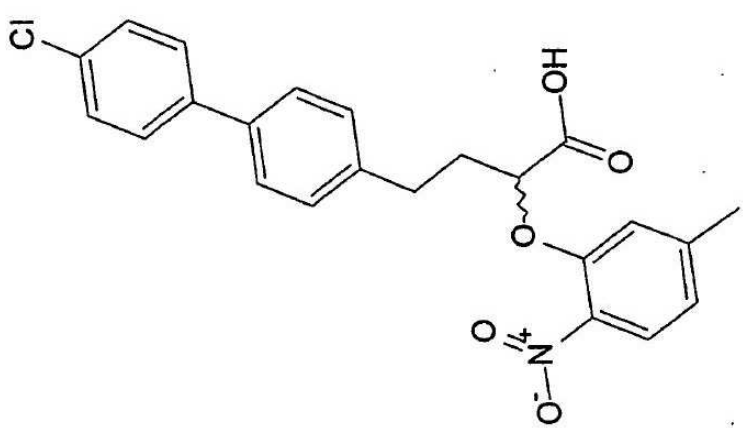
(continuación)

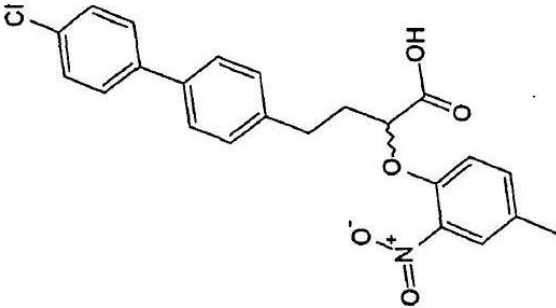
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
63		378.40			ES- 377.2
64		392.24			ES- 390.2 / 392.2 2 átomos de cloro

(continuación)

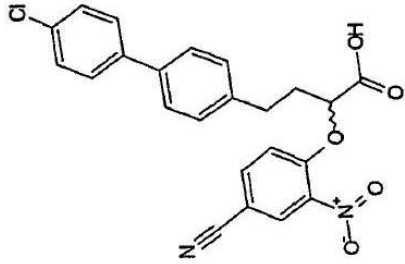
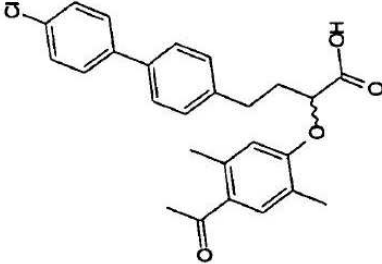
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
65		403.28			ES- 401.1 / 403.1 2 átomos de cloro
66		384.43			ES- 383.3

(continuación)				
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN
70		422.91		
				DATOS MS
				ES- 421.2 / 423.2 1 átomo de cloro

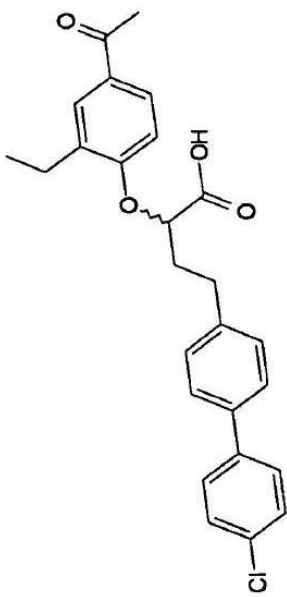
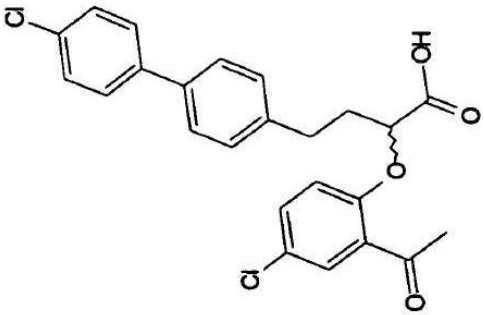
(continuación)				
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN
71		425.87		ES- 424.2 / 426.2 1 átomo de cloro

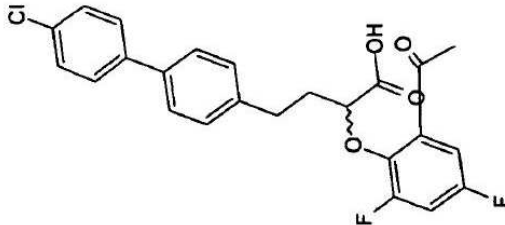
(continuación)				
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN
72		425,87		ES- 424,2 / 426,2 1 átomo de cloro

(continuación)

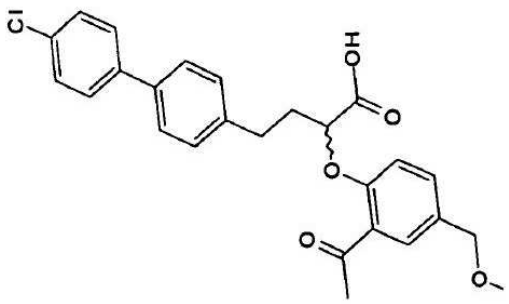
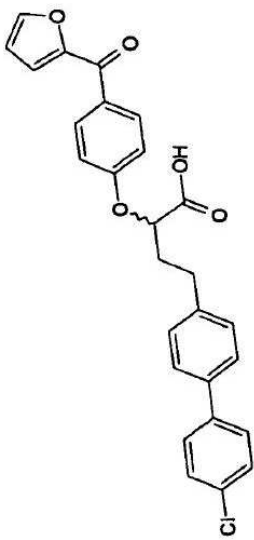
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
73		436.85			ES- 435.2 / 437.2 1 átomo de cloro
74		436.93			ES- 435.2 / 437.2 1 átomo de cloro

(continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
75		436.93			ES- 435.2 / 437.2 1 átomo de cloro
78		443.32			ES- 441.2 / 443.2 / 445.2 2 átomos de cloro

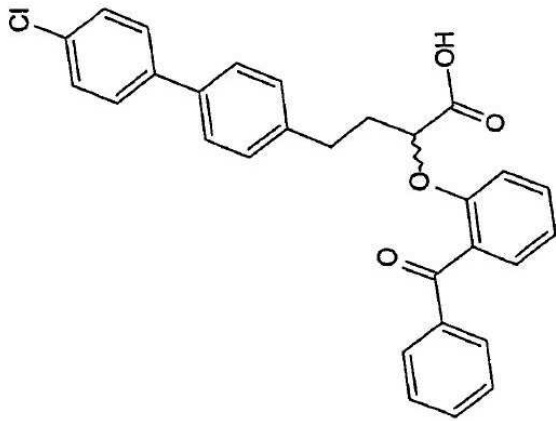
(continuación)				
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN
79		444,86		ES- 443.2 / 445.2 1 átomo de cloro

(continuación)

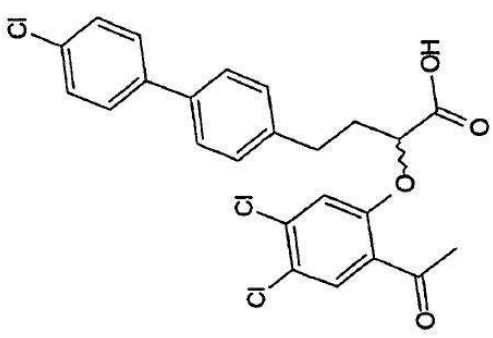
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
83		452.93			ES- 451.3 / 453.3 1 átomo de cloro
84		460.91			ES- 459.2 / 461.2 1 átomo de cloro

(continuación)

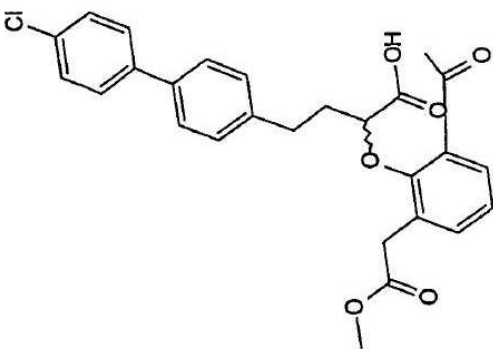
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
85		463.91			ES- 462.2 / 464.2 1 átomo de cloro
87		469.88			ES- 468.2 / 470.2 2 átomos de cloro

(continuación)				
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN
88	 <chem>O=C(O)[C@H](OCC1=CC=CC=C1C(=O)C2=CC=CC=C2)CCC3=CC=CC=C3C4=CC=C(C=C3)C(Cl)=C4</chem>	470.95		ES- 469.2 / 471.2 1 átomo de cloro

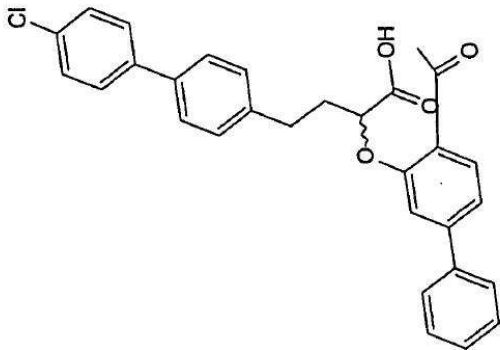
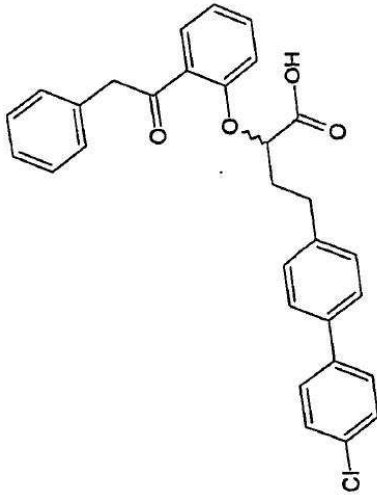
(continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
89	 <chem>CC(=O)c1cc(Cl)c(Cl)cc1OCCc2ccc(cc2)-c3ccc(Cl)cc3</chem>	477.77			ES- 475.2 / 477.2 / 479.2 3 átomos de cloro

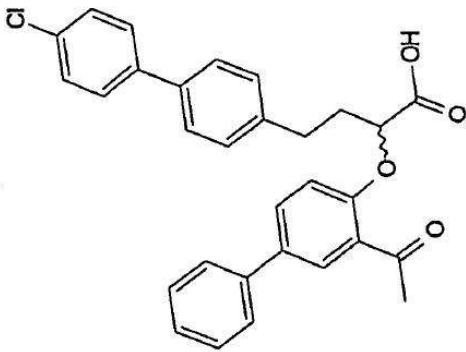
(continuación)

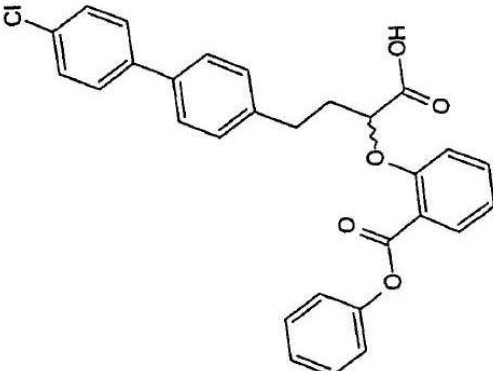
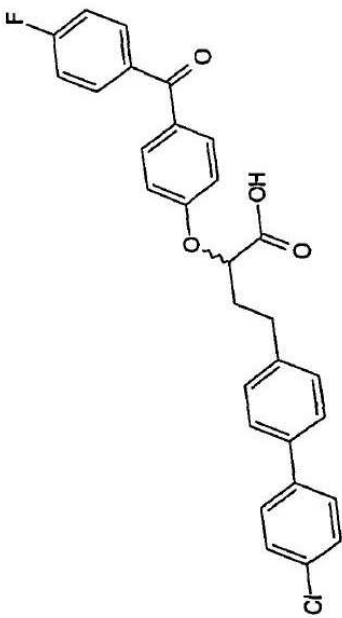
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
90		480.94			ES- 479.2 / 481.2 1 átomo de cloro

(continuación)

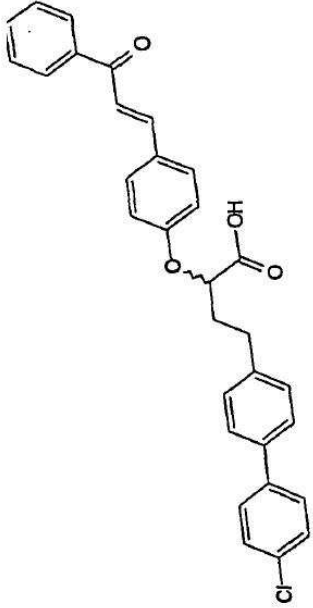
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
91		484.98			ES- 483.2 / 485.2 1 átomo de cloro
92		484.98			ES- 483.2 / 485.2 1 átomo de cloro

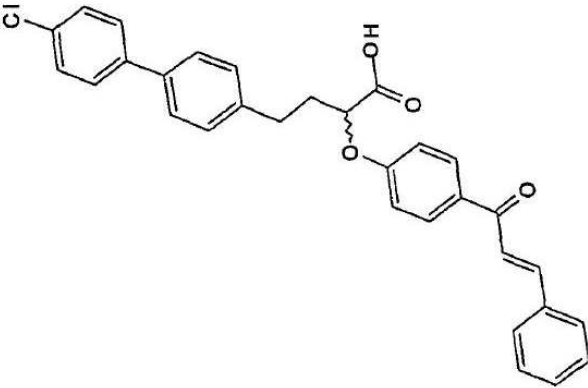
(continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
93		484.98			ES- 483.2 / 485.2 1 átomo de cloro

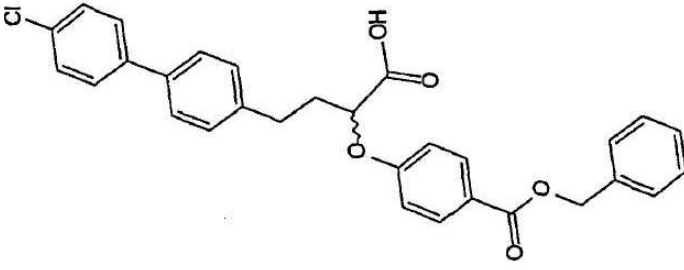
(continuación)				
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN
94		486.95		ES- 485.2 / 487.2 1 átomo de cloro
95		488.94		ES- 487.3 / 489.3 2 átomos de cloro

(continuación)

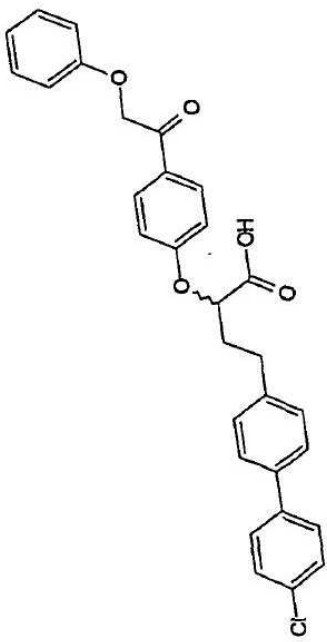
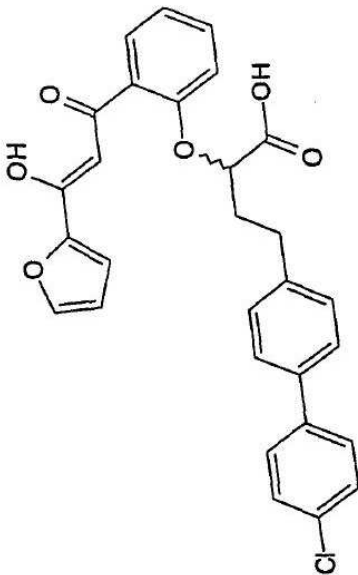
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
96	 <chem>Clc1ccc(cc1)CC[C@H](O)(OC(=O)c2ccccc2)c3ccc(cc3)C/C=C/C(=O)c4ccccc4</chem>	496,99			ES- 495.2 / 497.2 1 átomo de cloro

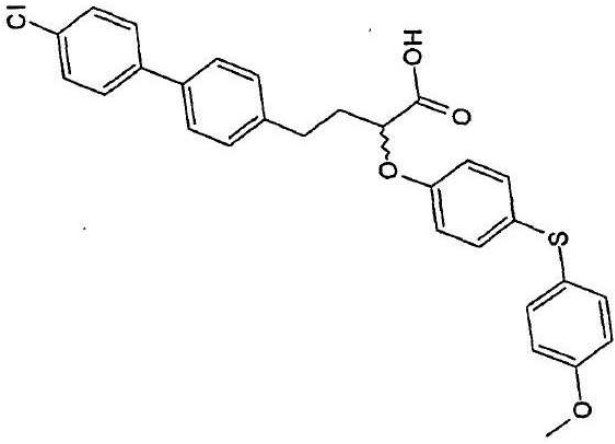
(continuación)				
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN
97		496.99		DATOS MS ES- 495.2 / 497.2 1 átomo de cloro

(continuación)

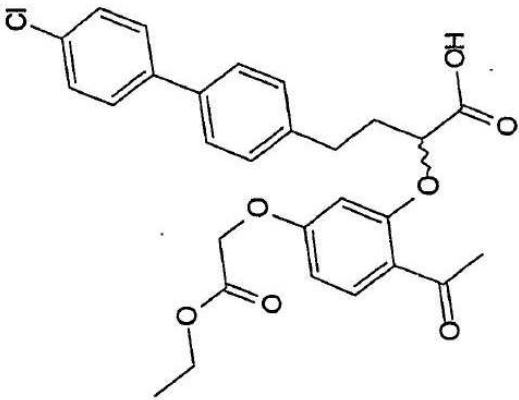
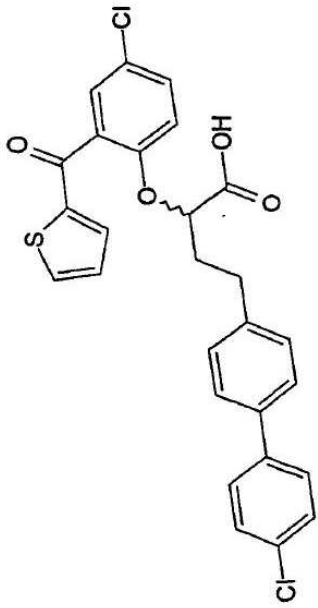
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
98	 <chem>Clc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)CCOC(=O)c3ccc(cc3)C(=O)OCCc4ccccc4</chem>	500.98			ES- 499.3 / 501.3 1 átomo de cloro

(continuación)

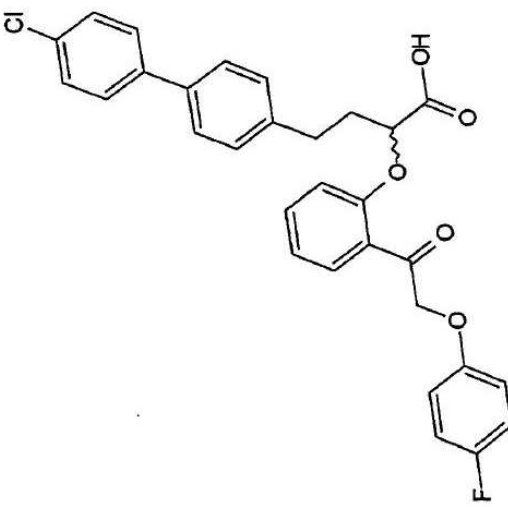
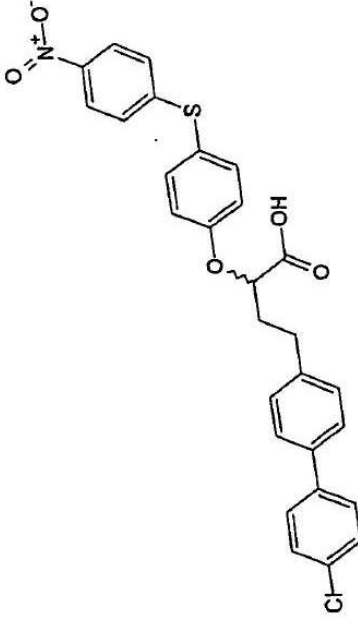
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
99		500.98			ES- 499.3
100		502.95			ES+ 503.3 / 505.3 1 átomo de cloro

(continuación)				
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN
101		505.03		ES- 503.3 / 505.3 1 átomo de cloro

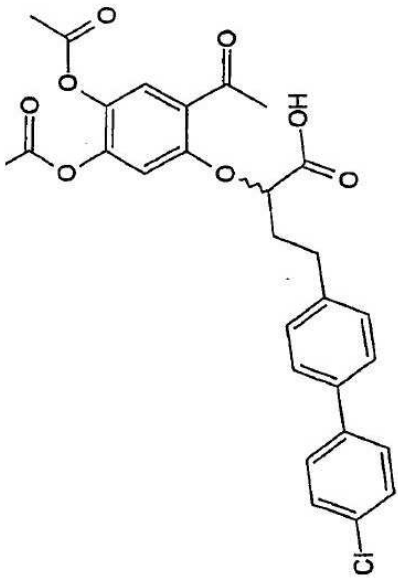
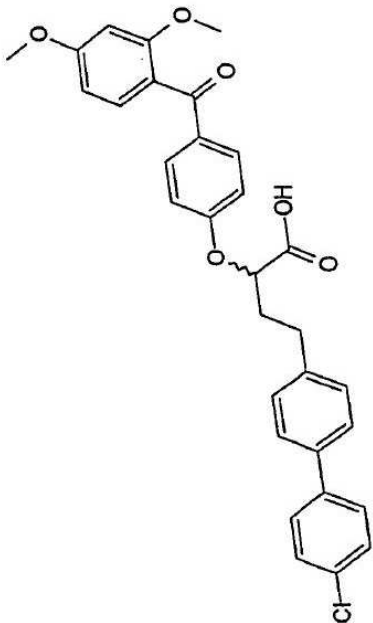
(continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
102		510.97			ES- 509.3 / 511.3 1 átomo de cloro
103		511.42			ES- 509.2 / 511.2 / 513.2 2 átomos de cloro

(continuación)

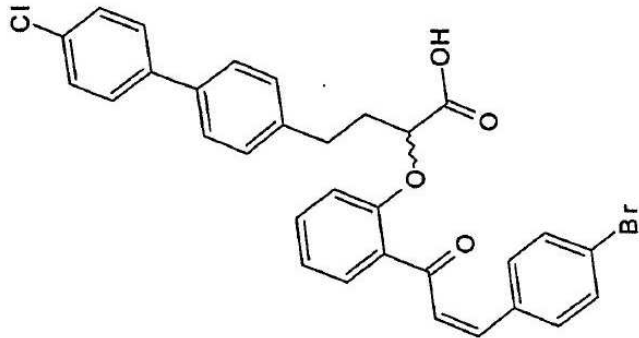
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
104		518.97			ES- 517.3 / 519.3 1 átomo de cloro
105		520.00			ES- 518.2 / 520.2 1 átomo de cloro

(continuación)

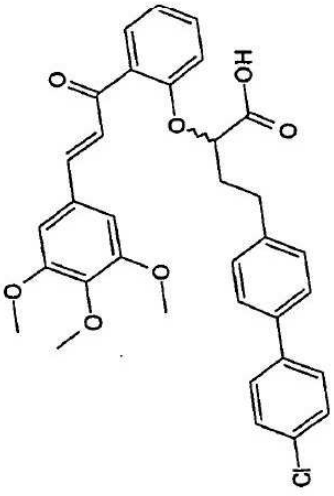
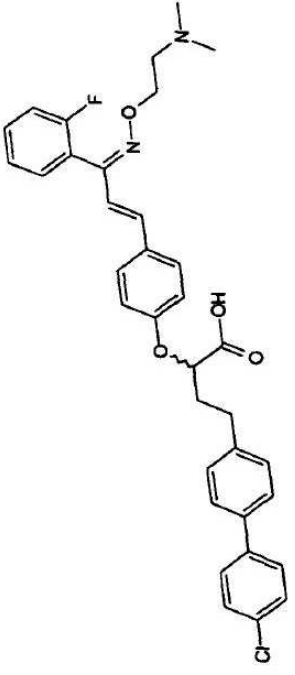
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
106		524.95			ES- 523.3 / 525.3 1 átomo de cloro
107		531.00			ES- 529.1 / 531.1 1 átomo de cloro

(continuación)

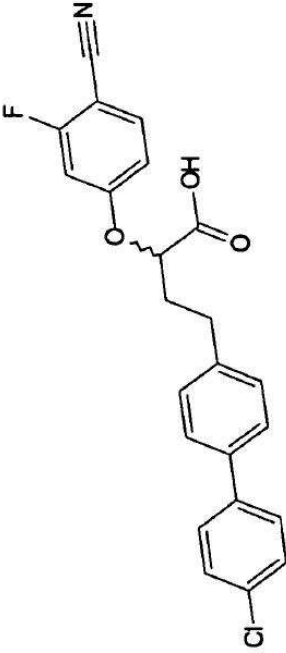
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
108		550.83			ES- 550.2 / 552.2 / 554.2 1 átomo de cloro y 1 átomo de bromo
109		573.86			ES- 571.2 / 573.2 / 575.2 1 átomo de cloro + 1 átomo de bromo

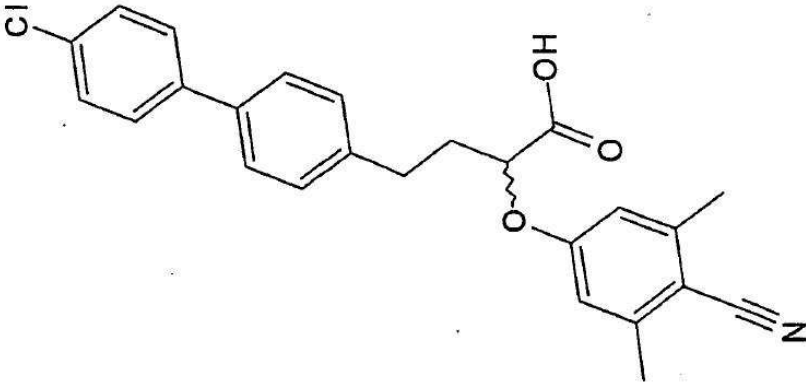
(continuación)				
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN
110		575.88		ES- 573.2 / 575.2 / 577.2 1 átomo de cloro y un átomo de bromo

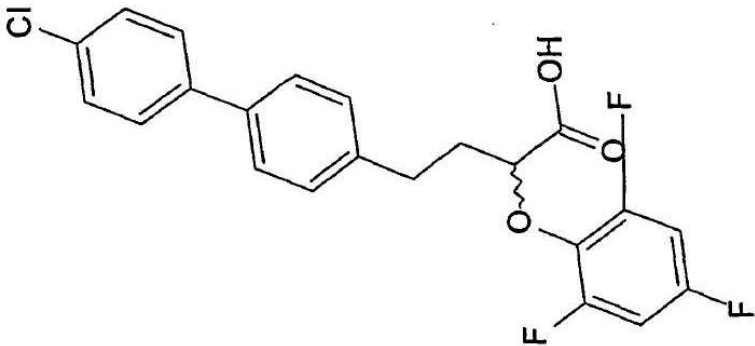
(continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
111		587.06			ES- 585.3 / 587.3 1 átomo de cloro
113		601.11			ES- 599.4 / 601.4 1 átomo de cloro

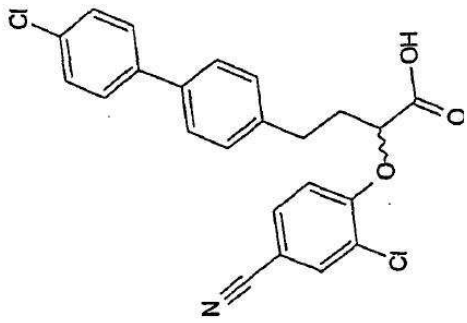
(continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
117	 <chem>Clc1ccc(cc1)CCC(OCCOc2ccc(C#N)c(F)c2)C(=O)O</chem>	409.84			ES- 408.2 / 410.2 1 átomo de cloro

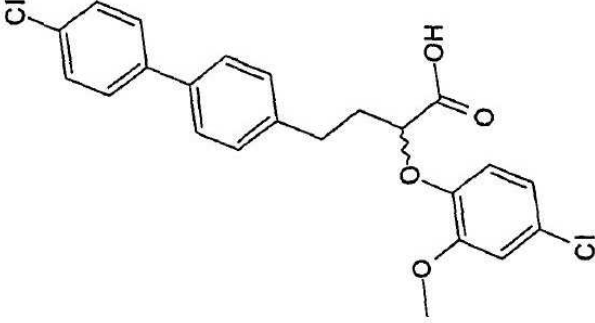
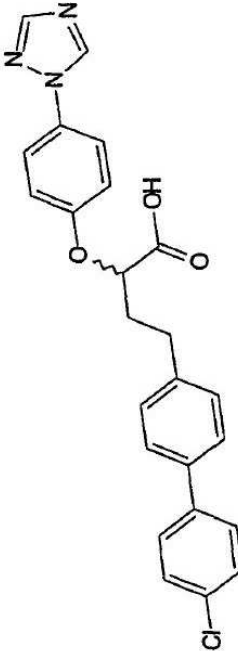
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
118		419.91			ES- 418.2 / 420.2 1 átomo de cloro

(continuación)				
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN
119		420.81		DATOS MS ES- 419.2 / 421.2 1 átomo de cloro

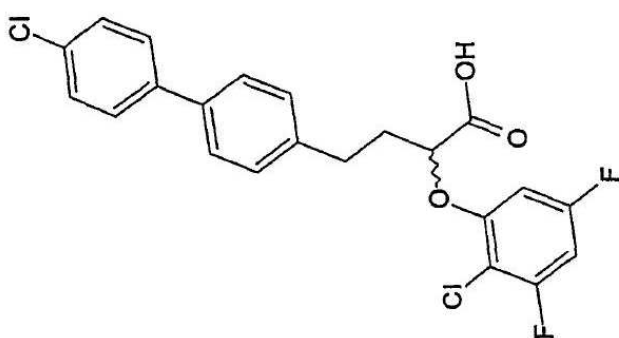
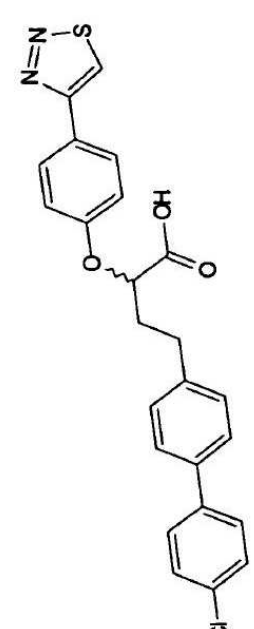
(Continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
120		426.30			ES- 424.2 / 426, 2 / 426.2 2 átomos de cloro

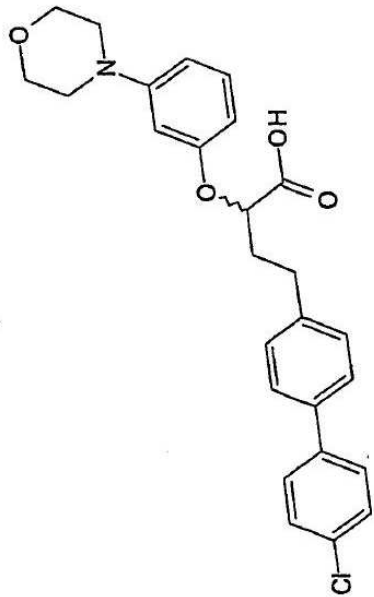
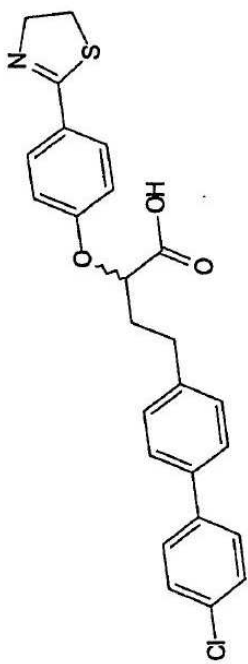
(continuación)

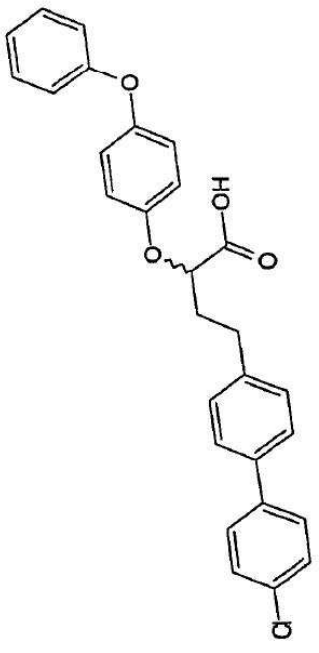
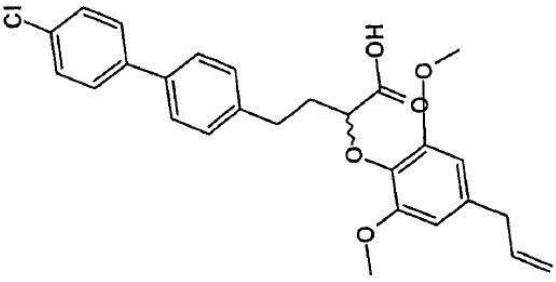
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
121		431.31			ES- 429.2 / 431.2 2 átomos de cloro
122		433.89			ES- 432.2 / 434.2 1 átomo de cloro

(continuación)

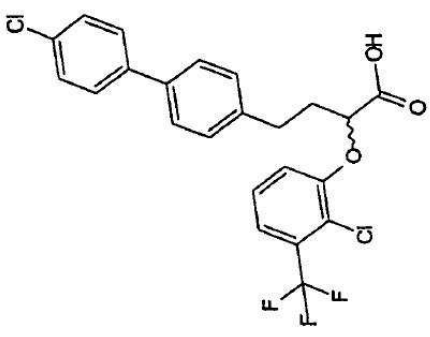
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
123		437.27			ES- 435.1 / 437.1 / 439.1 2 átomos de cloro
125		450.94			ES- 449.2 / 451.2 1 átomo de cloro

(Continuación)

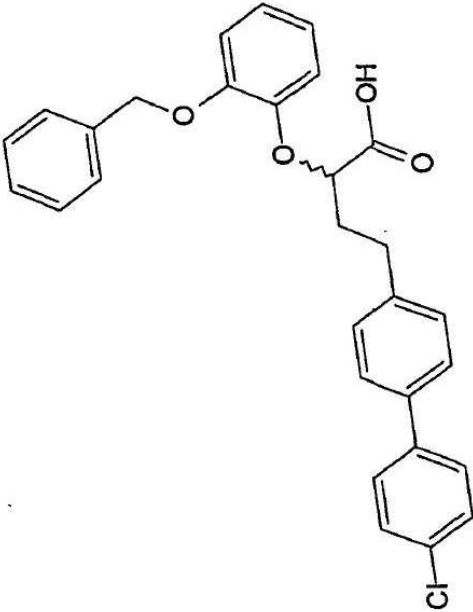
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
126		451.95			ES- 450.3 / 452.3 1 átomo de cloro
127		451.97			ES- 450.3 / 452.3 1 átomo de cloro

(Continuación)					
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
128		458.94			ES- 457.2 / 459.2 1 átomo de cloro
129		465.95			ES- 465.3 / 467.3 1 átomo de cloro

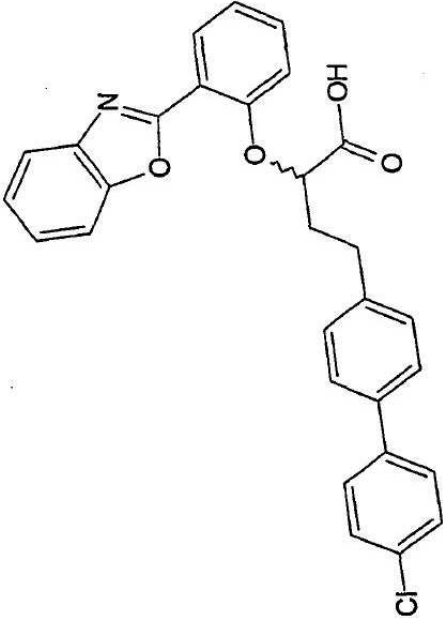
(continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
130		469.28			ES- 467.2 / 469.2 / 471.2 2 átomos de cloro

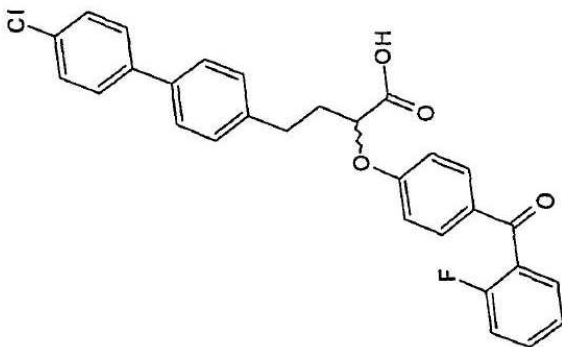
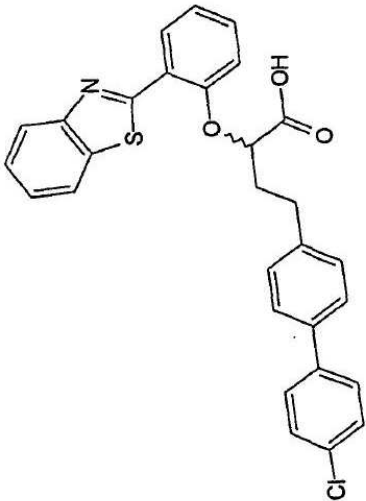
(Continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
131		472.97			ES- 471.3 / 473.3 1 átomo de cloro

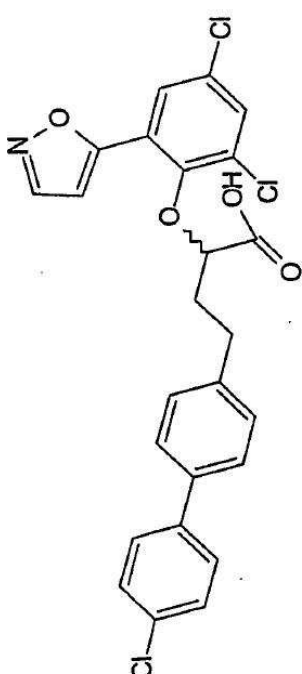
(Continuación)

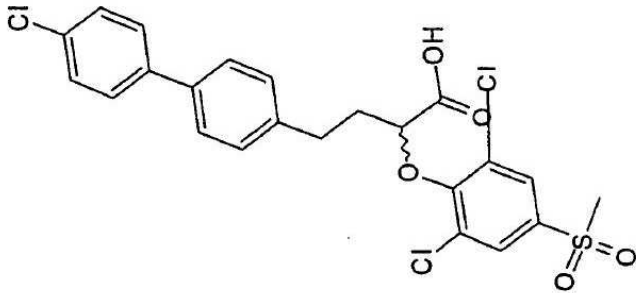
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
132		483.95			ES- 482.2 / 484.2 1 átomo de cloro

(Continuación)

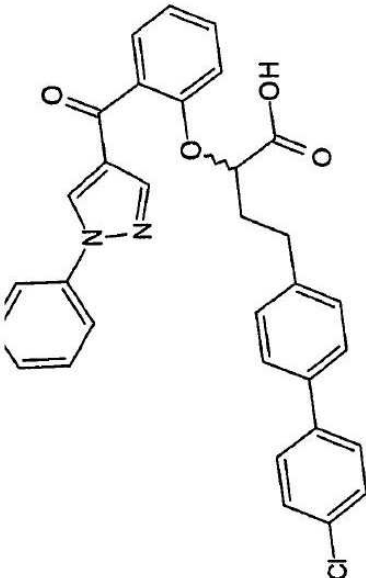
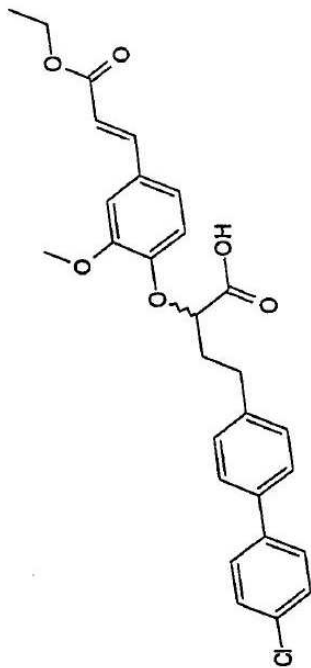
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
133		488.94			ES- 487.2 / 489.2
134		500.02			ES- 498.2 / 500.2

(Continuación)

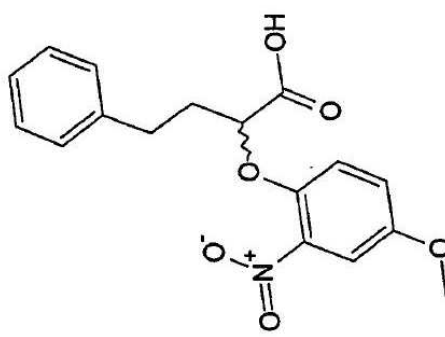
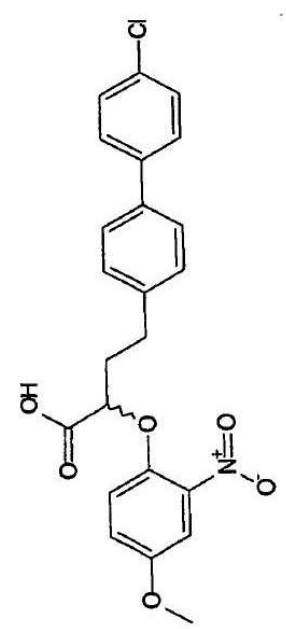
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
135		502.78			ES- 500.1 / 502.1 / 504.2 3 átomos de cloro

(Continuación)				
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN
136		513.82		DATOS MS ES- 511.1 / 513.1 / 515.1 3 átomos de cloro

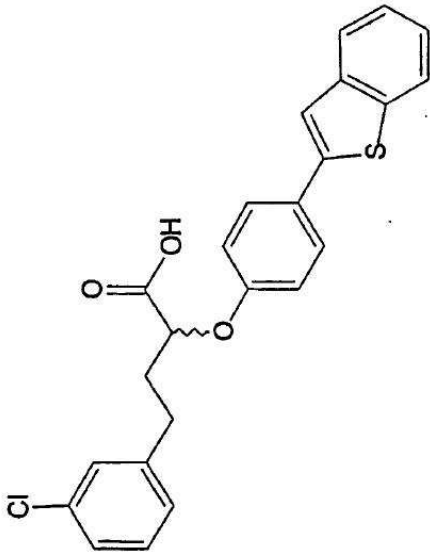
(Continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
137		537.01			ES- 535.3 / 537.3 1 átomo de cloro
138		494.97			ES- 493.3 / 495.3 1 átomo de cloro

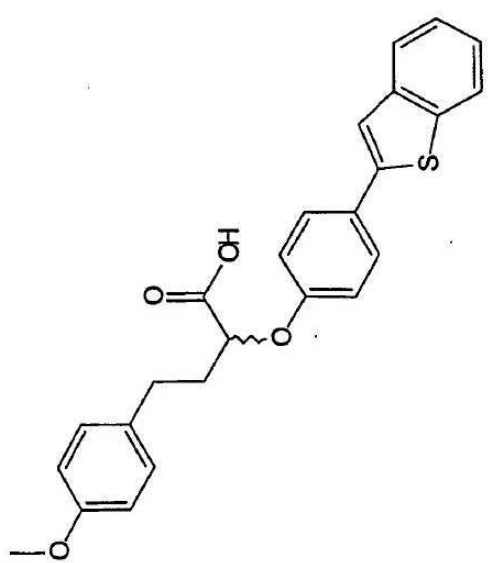
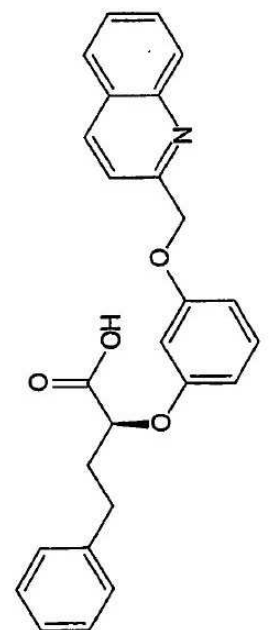
(Continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
139		331.32			ES- 330.1
140		441.87			ES- 440.2 / 442.2 1 átomo de cloro

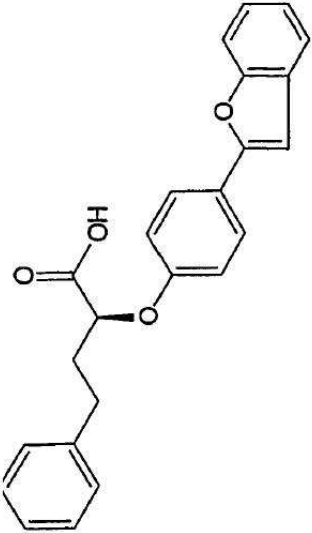
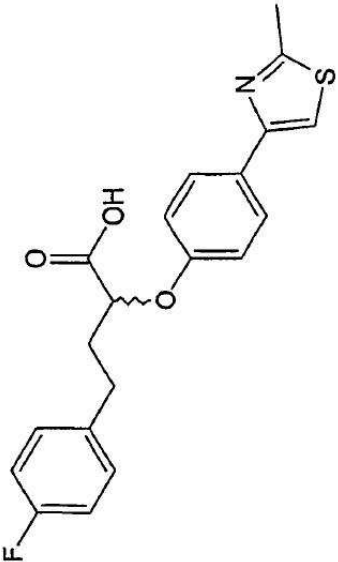
(Continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
141		422.93	109-110 °C	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm.: 2.12-2.48 (2H, m) ; 2.66-3.04 (2H, m) ; 4.40-4.69 (1H, m) ; 5.53 (1H, s ancho) ; 6.62-6.84 (4H, m) ; 6.93-7.48 (9H, m).	

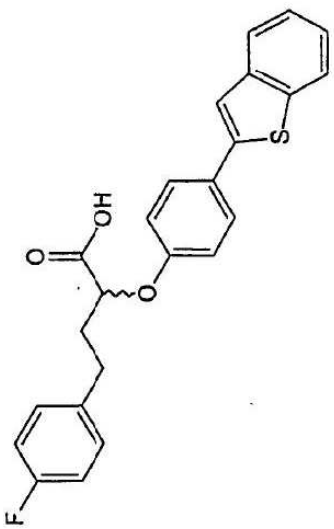
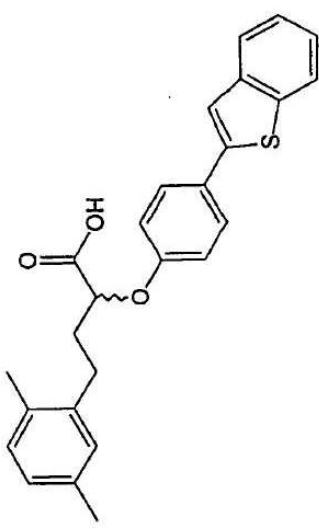
(Continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
142		418.51	198-199°C	¹ H RMN(300 MHz, DMSO- d ₆) δ ppm : 1.99-2.18 (2H, m) ; 2.59-2.84 (2H, m) ; 3.70 (3H, s) ; 4.44-4.65 (1H, m) ; 6.74-7.47 (8H, m) ; 7.55-8.06 (5H, m).	
143		413.47	124°C	¹ H RMN(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm : 2.16-2.47 (2H, m) ; 2.64-3.07 (2H, m) ; 4.56-4.76 (1H, m) ; 5.21 (2H, s) ; 6.27-6.73 (3H, m) ; 6.92-7.34 (6H, m) ; 7.44-7.91 (4H, m) ; 7.99-8.28 (2H, m) ; 9.01 (1H, s ancho).	

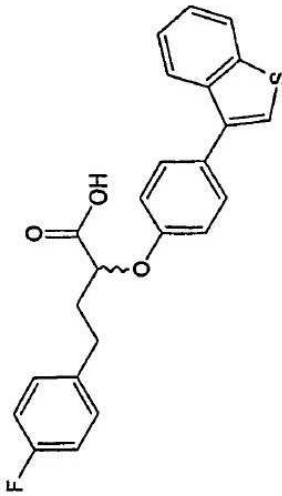
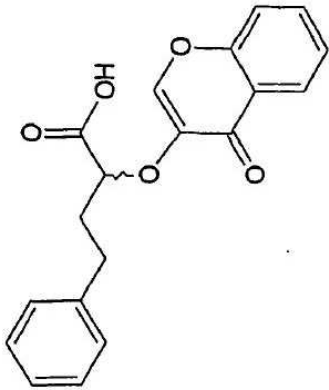
(Continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
144		372.42	198 °C	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm : 2.27-2.56 (2H, m) ; 2.79-3.14 (2H, m) ; 4.63-4.88 (1H, m) ; 6.87-7.12 (3H, m) ; 7.16-7.45 (7H, m) ; 7.47-7.97 (4H, m).	
145		371.43	>260 °C	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 1.90-2.23 (2H, m) ; 2.59-2.89 (2H, m) ; 2.68 (3H, s) ; 4.21-4.39 (1H, m) ; 6.72-7.30 (6H, m) ; 7.62-7.84 (3H, m).	

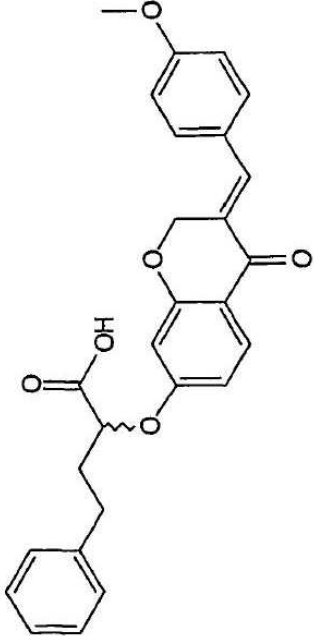
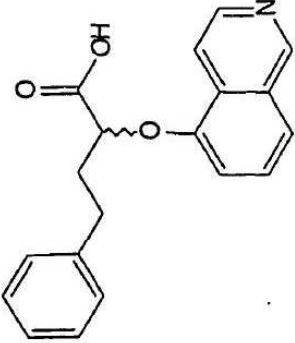
(Continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
146		406.48	188-190 °C	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm : 2.03-2.38 (2H, m) ; 2.61-2.93 (2H, m) ; 4.46-4.68 (1H, m) ; 6.66-7.44 (9H, m) ; 7.44-7.87 (4H, m).	
147		416.54		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm : 1.71-2.10 (2H, m) ; 2.17 (3H, s) ; 2.19 (3H, s) ; 2.50-2.71 (2H, m) ; 4.09-4.32 (1H, m) ; 6.53-7.10 (6H, m) ; 7.10-7.70 (6H, m).	

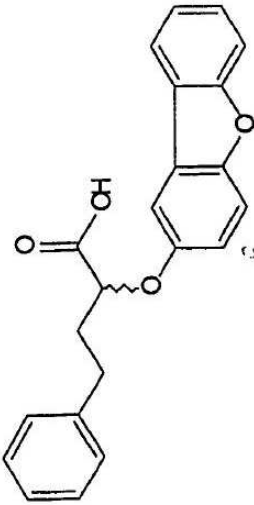
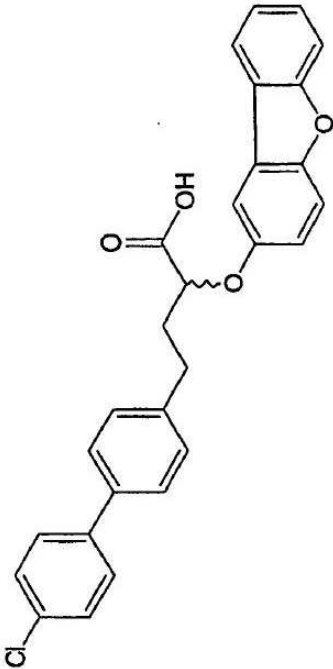
(Continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
148		406.48		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm : 2.16-2.51 (2H, m) ; 2.70-3.07 (2H, m) ; 4.54-4.80 (1H, m) ; 6.82-7.58 (11H, m) ; 7.76-8.03 (2H, m).	
149		324.33		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm : 2.15-2.53 (2H, m) ; 2.75-3.04 (2H, m) ; 4.3-4.57 (1H, m) ; 7.07-7.60 (7H, m) ; 7.66-7.84 (1H, m) ; 8.00 (1H, s) ; 8.17-8.37 (1H, m).	

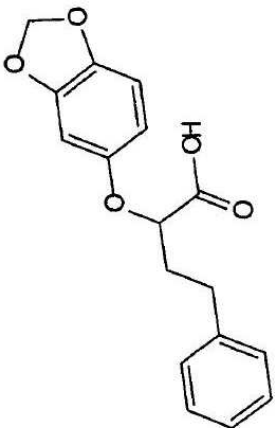
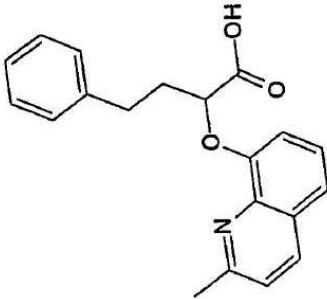
(Continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
150		444.48		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 2.03-2.23 (2H, m) ; 2.66-2.84 (2H, m) ; 3.82 (3H, s) ; 4.67-4.84 (1H, m) ; 5.40 (2H, s) ; 6.32-6.76 (2H, m) ; 6.83-7.51 (9H, m) ; 7.58-7.99 (2H, m).	
151		307.35			ES+ M+H= 308.4

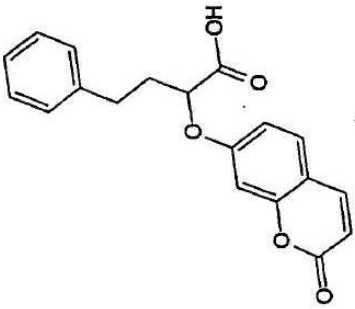
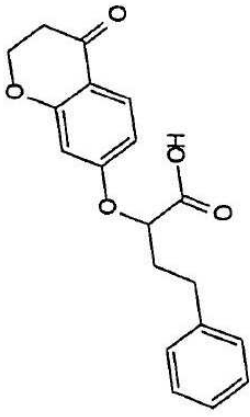
(Continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
152		346.38	136°C		ES- 345.2
153		456.92		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 2.10-2.37 (2H, m) ; 2.79-2.99 (2H, m) ; 4.67-4.88 (1H, m) ; 6.98-7.16 (1H, m) ; 7.24-7.74 (13H, m) ; 8.00-8.18 (1H, m) ; 12.99 (1H, s ancho).	ES- 455.2 / 457.2 1 átomo de cloro

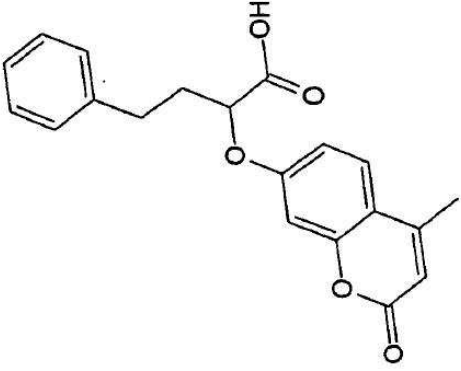
(Continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
154		300.31			ES+ 299.2
155		321.37			ES+ 322.3

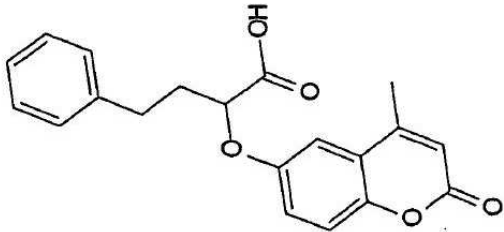
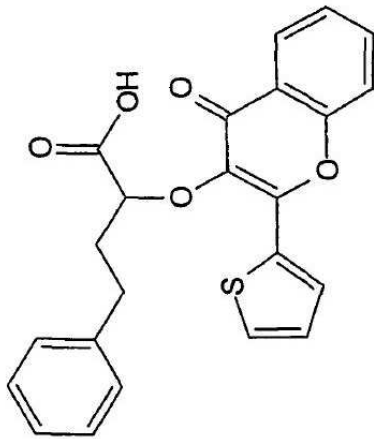
(Continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
156	 <chem>O=C(O)C(Oc1ccc2c(c1)oc(=O)ccc2=O)CCc3ccccc3</chem>	324.33			ES- 322.1
157	 <chem>O=C(O)C(Oc1ccc2c(c1)OC(=O)CC2)CCc3ccccc3</chem>	326.35			ES- 325.1

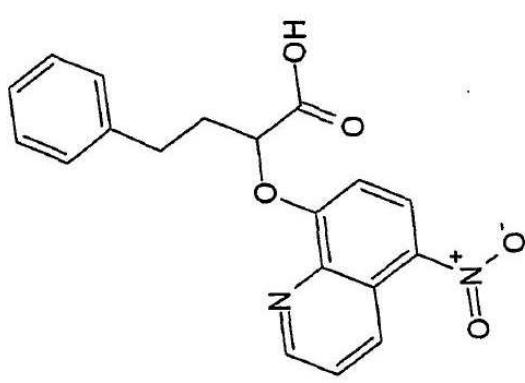
(Continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
158	 <chem>CC1=C(C(=O)O1)C=C(C=C1)OC(C1=CC=CC=C1)CC1</chem>	338.36			ES- 327.1

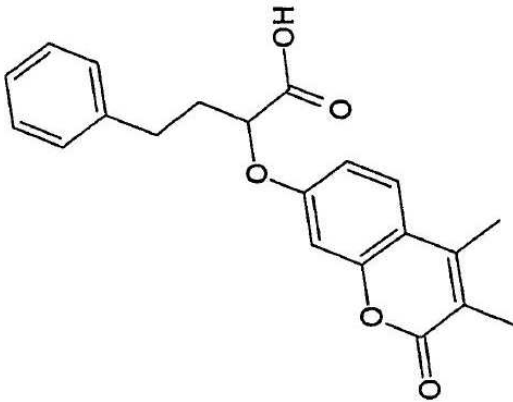
(Continuación)

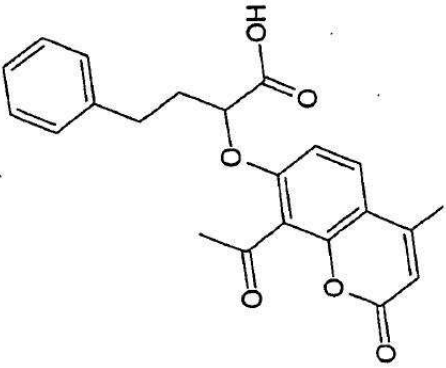
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
159		338,36			ES- 337.2
160		406,46			ES- 405.1

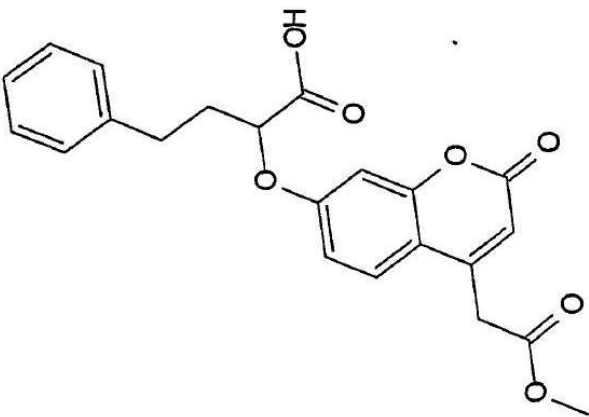
(Continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
161		352.34			ES+ 353.2

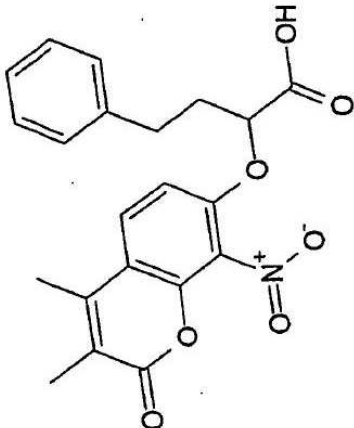
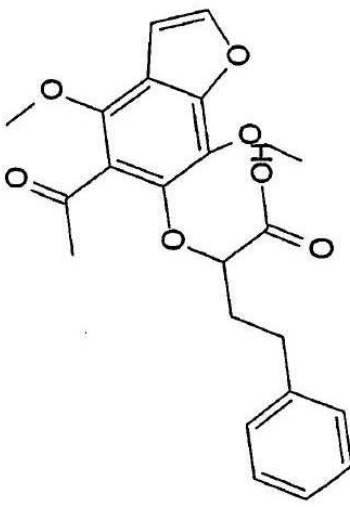
(Continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
162		352.38			ES- 351.2

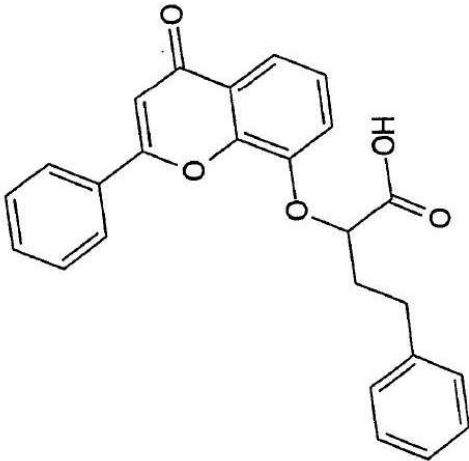
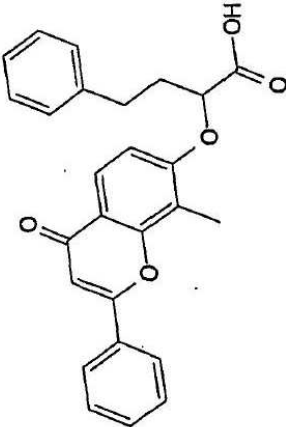
(Continuación)				
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN
163		380.39		ES- 337.1

(Continuación)				
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN
164		396.39		ES- 395.1

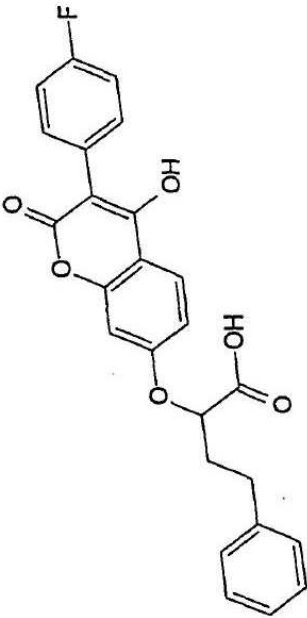
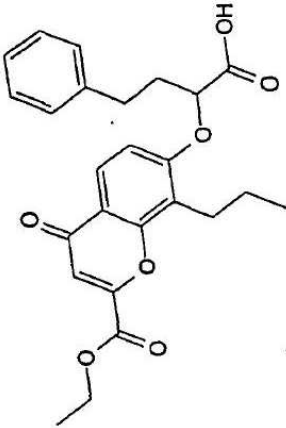
(Continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
165		397.38			ES- 396.1
166		398.41			ES- 397.2

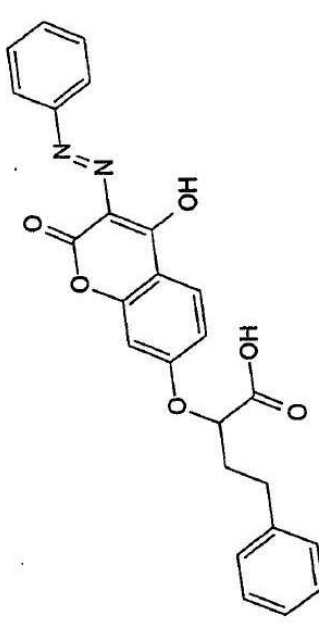
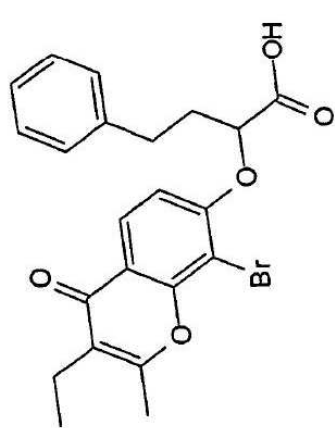
(Continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
167		400.43			ES- 399.1
168		414.45			ES+ 415.2

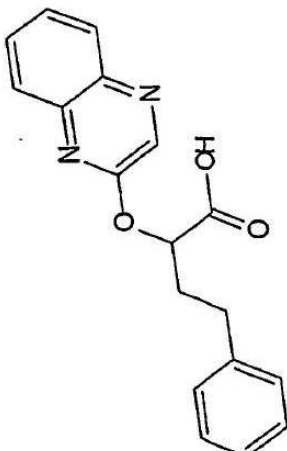
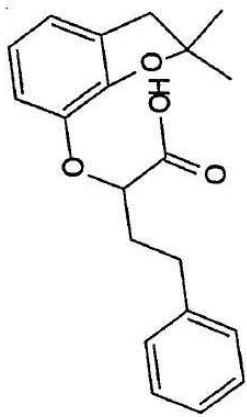
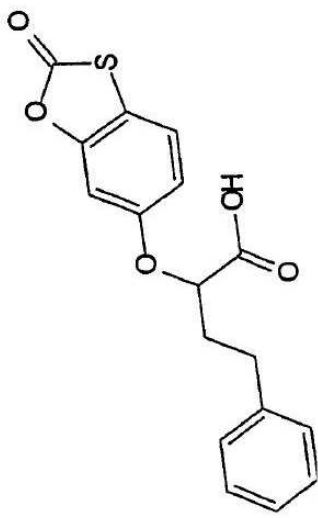
(Continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
169		434.42			ES- 433.2
170		438.47			ES- 437.2

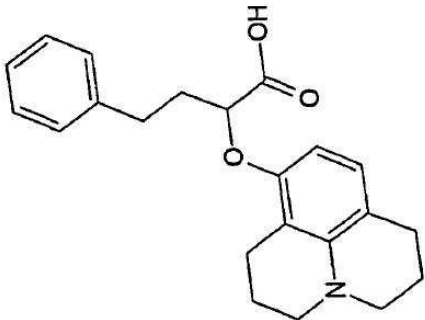
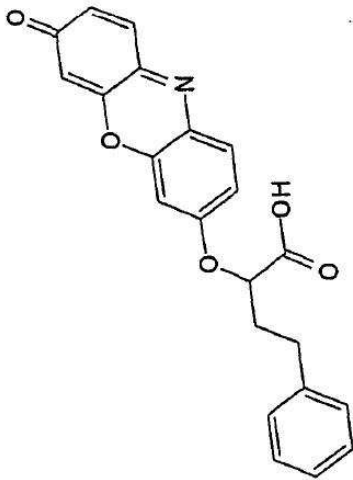
(continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
171		444.44			ES- 443.2
172		445.31			ES- 443.1 / 445.1 1 átomo de bromo

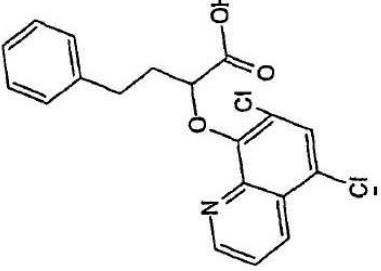
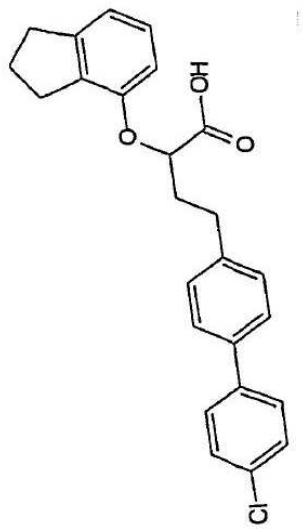
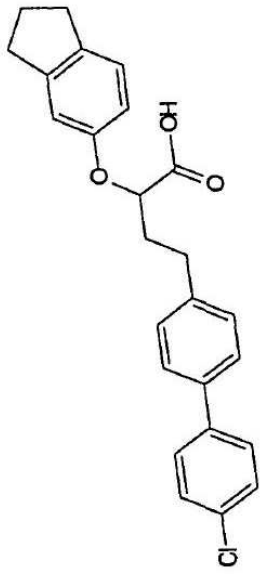
(Continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
173		308.34			ES- 307.2 ES+ 309.2
174		326.39			ES-325.2
175		330.36			ES- 329.1

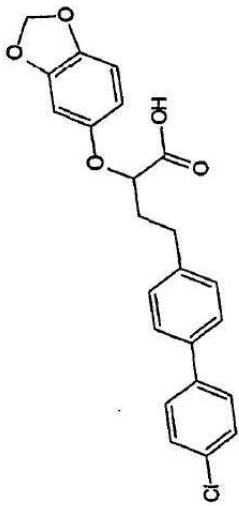
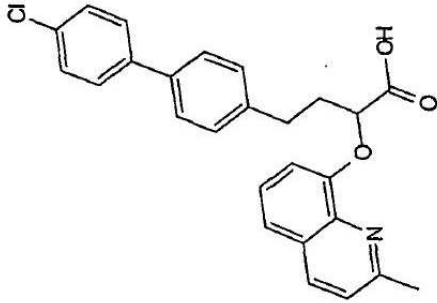
(Continuación)

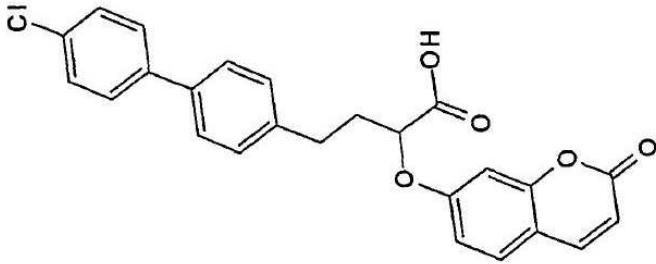
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
176		351.44			ES- 350.2 ES+ 352.2
177		375.38			ES- 374.2

(Continuación)

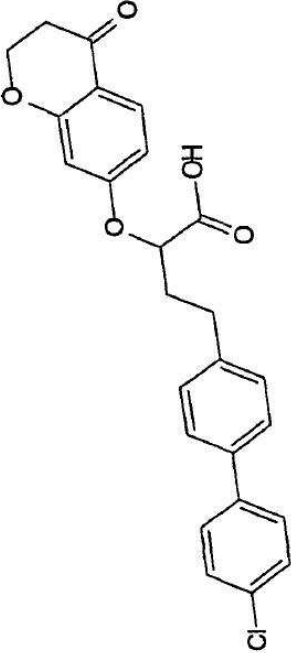
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
178		376.24			ES+ 376.2 / 378.2 2 átomos de cloro
179		406.91			ES- 405.2 / 407.2 1 átomo de cloro
180		406.91			ES- 405.2 / 407.2 1 átomo de cloro

(Continuación)

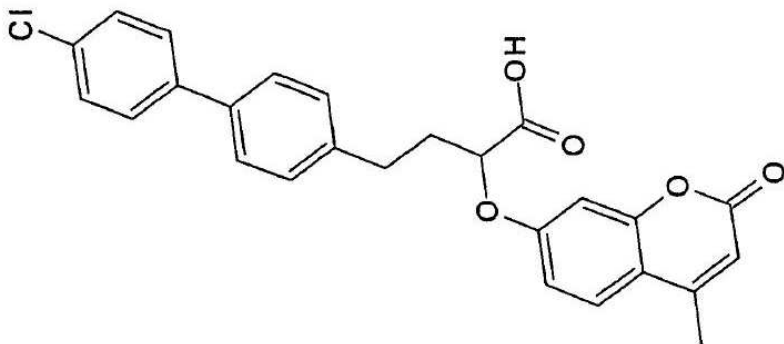
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
181		410.85			ES- 409.1 / 411.1 1 átomo de cloro
182		431.92			ES- 430.2 / 432.2 1 átomo de cloro

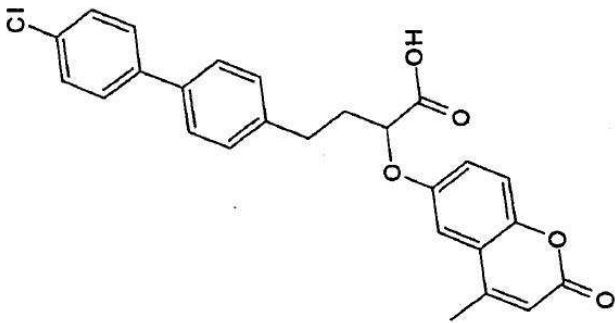
(Continuación)				
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN
183		434.87		ES- 433.2 / 435.2 1 átomo de cloro

(Continuación)

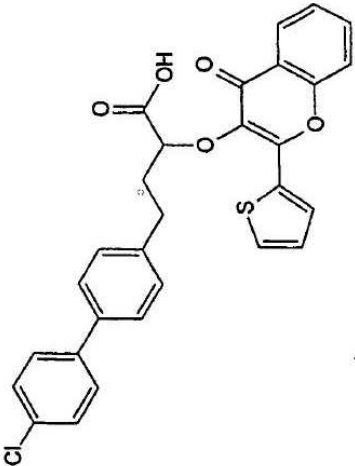
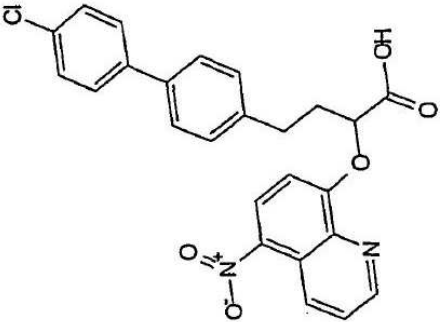
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
184		436.89			ES- 435.2 / 437.2 1 átomo de cloro

(Continuación)

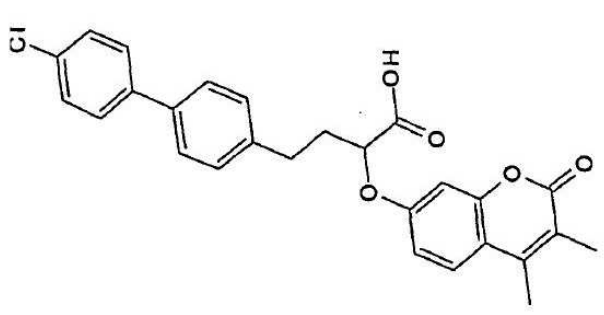
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
185		448.90			ES- 447.2 / 449.2 1 átomo de cloro

(Continuación)				
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN
186		448.90		ES- 447.2 / 449.2 1 átomo de cloro

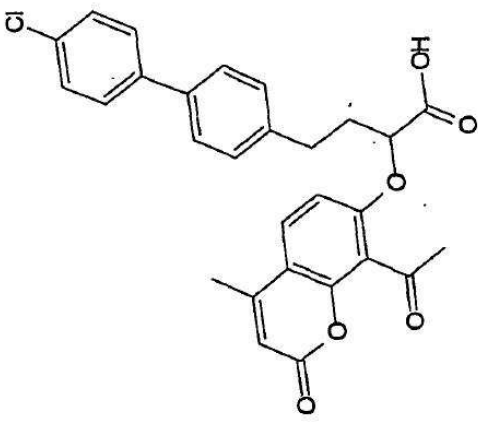
(Continuación)

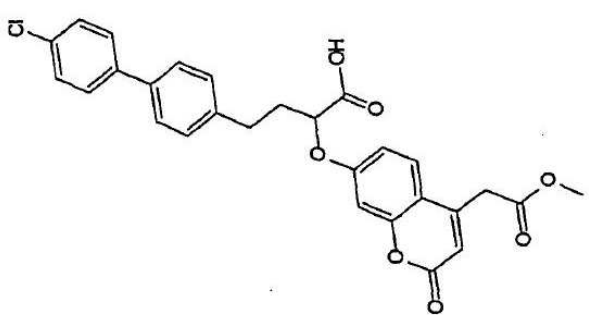
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
187		517.00			ES- 515.3 / 517.3 1 átomo de cloro
188		462.89			ES- 461.2 / 463.2 1 átomo de cloro

(Continuación)

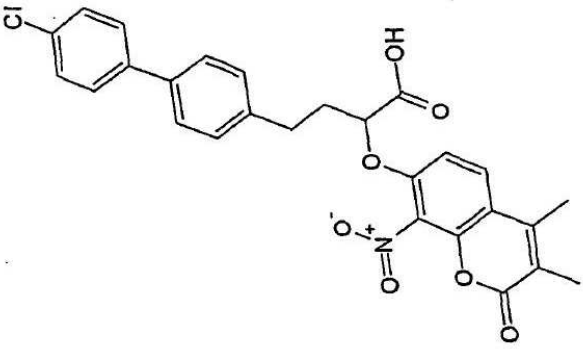
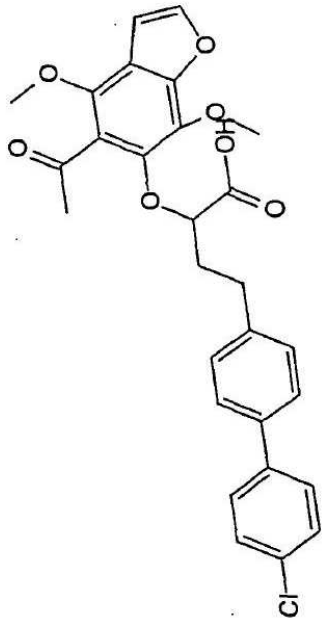
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
189		462.93			ES- 461.2 / 463.2 1 átomo de cloro

(Continuación)

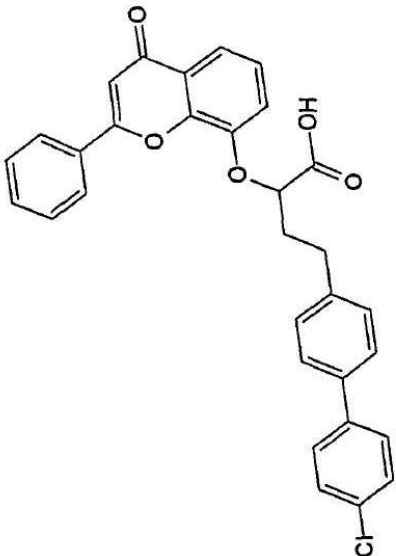
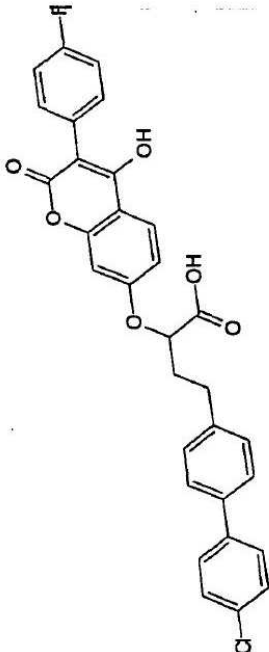
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
190		490.94			ES- 489.2 / 491.2 1 átomo de cloro

(continuación)				
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN
191		506.94		ES- 505.2 / 507.2 1 átomo de cloro

(Continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
192		507.92			ES- 506.2 / 508.2 1 átomo de cloro
193		508.95			ES- 507.3 / 509.3 1 átomo de cloro

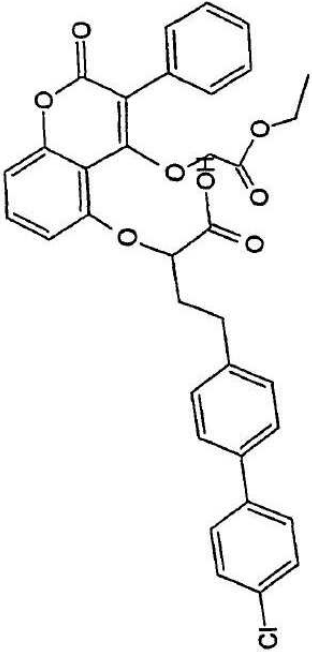
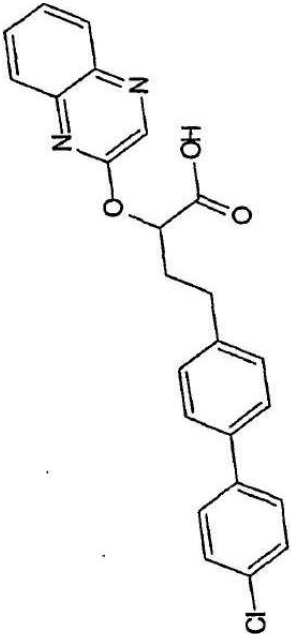
(Continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
194		510.97			ES- 509.3 / 511.3 1 átomo de cloro
195		544.96			ES+ 545.3 / 547.3 1 átomo de cloro

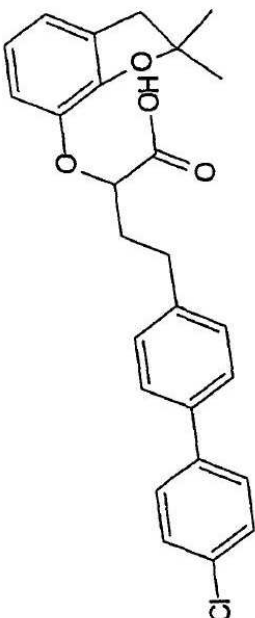
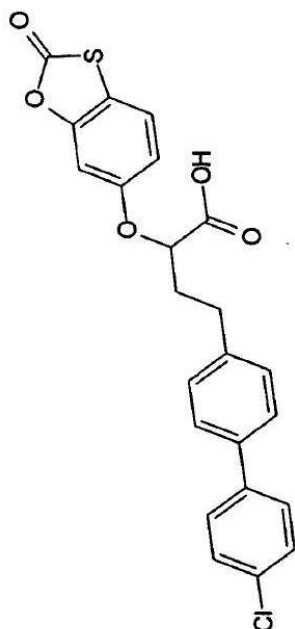
(Continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
196		555.85			ES- 509.2 / 511.2 / 513.2 1 átomo de cloro y 1 átomo de bromo
197		557.06			ES- 555.2 / 557.2 1 átomo de cloro

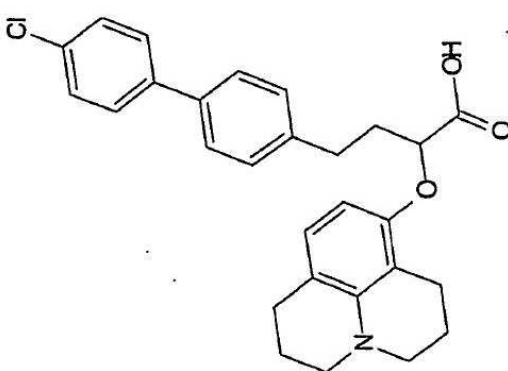
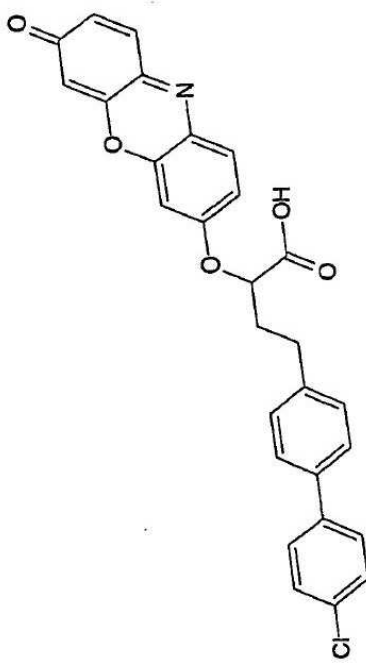
(Continuación)

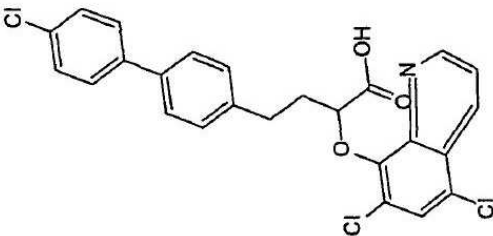
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
198		613.06			ES+ 613.4 / 615.4 1 átomo de cloro
199		418.88			ES- 417.2 / 419.2 1 átomo de cloro

(Continuación)

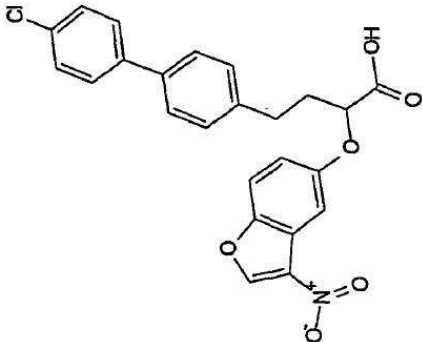
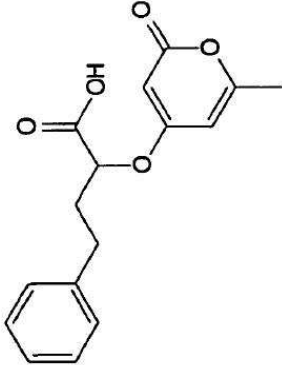
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
200		436.93			ES+ 437.3 / 439.3 1 átomo de cloro
201		440.90			ES- 439.2 / 441.2 1 átomo de cloro

(Continuación)

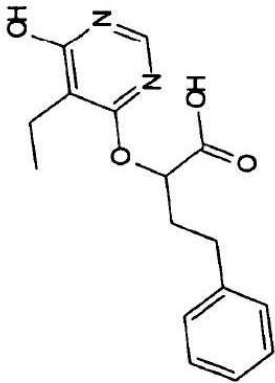
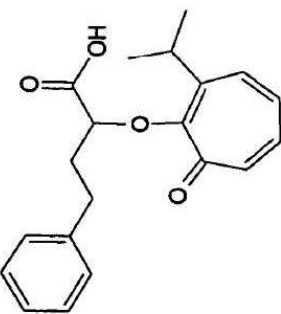
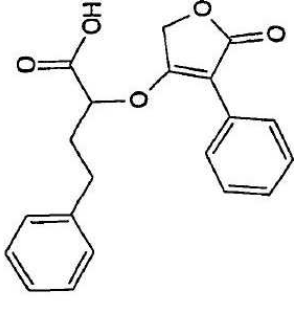
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
203		461.99			ES- 460.3 / 462.3 1 átomo de cloro
204		485.92			ES- 484.2 / 486.2 1 átomo de cloro

(Continuación)				
Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN
205		486.78		
				DATOS MS
				ES- 484.1 / 486.1 1 átomo de cloro

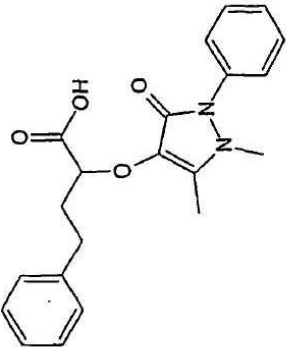
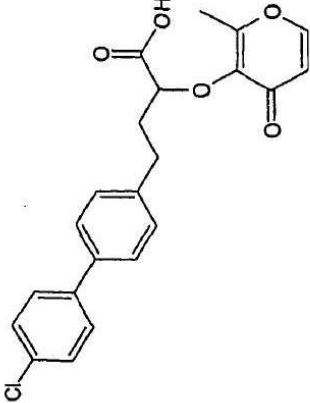
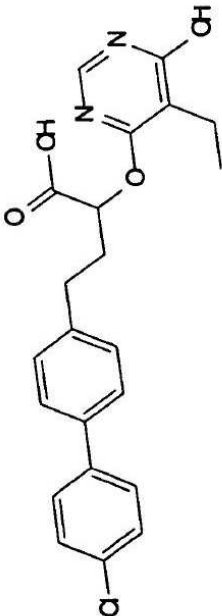
(Continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
206		451.86			ES- 450.2 / 452.2 1 átomo de cloro
207		288.30	165°C	¹ H RMN(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 1.90-2.13 (2H, m) ; 2.15 (3H, s) ; 2.55-2.84 (2H, m) ; 5.07-5.26 (1H, m) ; 6.06 (1H, s) ; 7.05-7.37 (5H, m).	

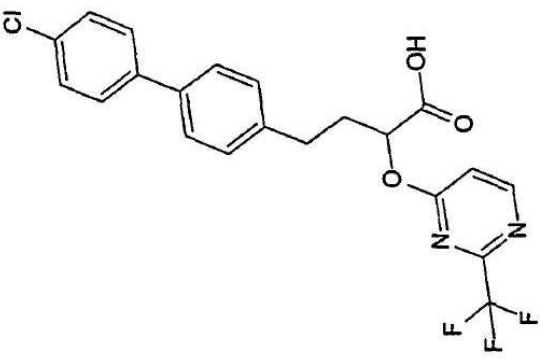
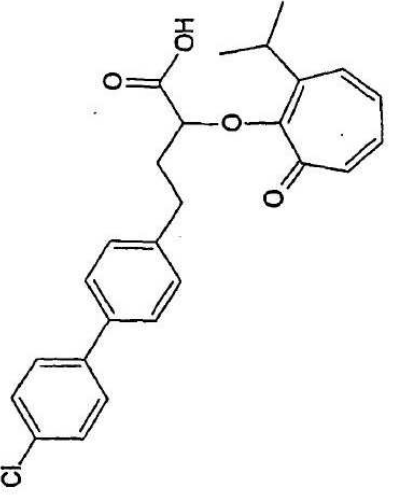
(Continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
212		302.33			ES- 301.2
214		326.39			ES- 325.2 ES+ 327.2
216		338.36			ES- 337.1

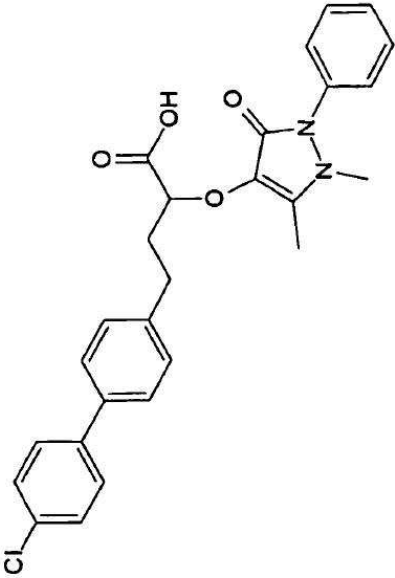
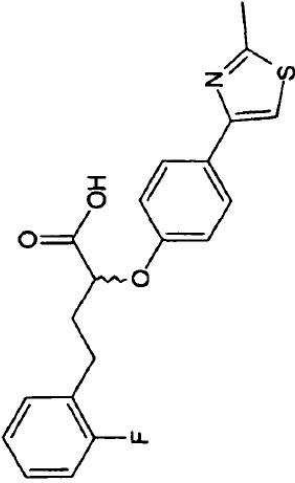
(Continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS RMN
217		366.41			ES- 365.2 ES+ 367.2
218		398.84			ES- 397.1 / 399.1 1 átomo de cloro
221		412.87			ES- 411.3 / 415.3 1 átomo de cloro

(Continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
223	 <chem>Clc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)CCOC(=O)C(F)(F)F</chem>	436.82			ES- 435.2 / 437.2 1 átomo de cloro
224	 <chem>Clc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)CCOC(=O)C(F)(F)F</chem>	436.93			ES- 435.2 / 437.2 1 átomo de cloro

(Continuación)

Ej.	ESTRUCTURA	PM	P.f.	DATOS RMN	DATOS MS
226		476.96			ES- 475.3 / 477.3 1 átomo de cloro
230		371.43		¹ H RMN(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm : 2.3 (m, 2 H) 2.8 (s, 3 H) 3.0(m, 2H)4.6 (dd, J=7.7, 5.1 Hz, 1 H) 6.9(d, J=8.8 Hz, 2H) 7.0(m, 2H)7.2 (m, 3 H) 7.7 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 8.8 (s, 1H)	

Resultados

La actividad de los compuestos de la invención que conducen a un efecto hipolipemiante e hipoglucemiante se demostraron *in vitro* e *in vivo* mediante la realización de las siguientes pruebas.

Prueba de la actividad *in vitro*

- 5 La medición de la activación PPAR se realizó de acuerdo con una técnica descrita por Lehmann et al. (J. Biol. Chem., 270, (1995), 12953-12956).

Las células CV-1 (células de riñón de mono) se co-transfectan con un vector de expresión para las proteínas quiméricas PPAR α -Gal4 o PPAR γ -Gal4 y con un plásmido "indicador" que permite la expresión del gen luciferasa puesto bajo el control de un promotor que comprende elementos de respuesta a Gal4.

- 10 Las células se colocan en microplacas de 96 pocillos y se co-transfectan utilizando un reactivo comercial con el plásmido indicador (pG5-tk-pGL3) y el vector de expresión para la proteína quimérica (PPAR α -Gal4 o PPAR γ -Gal4). Después de ser incubadas durante 4 horas, se añade el medio de cultivo completo (que comprende suero fetal bovino al 10%) a los pocillos. Después de 24 horas, se extrae el medio y se reemplaza con el medio completo que comprende los productos de prueba (50 μ M final). Los productos se dejan en contacto con las células durante 18
- 15 horas. Después las células se lisan y se mide la actividad luciferasa utilizando un luminómetro. Después se puede calcular un factor de activación PPAR mediante la activación de la expresión del gen indicador inducido por el producto (en relación con las células de control que no han recibido producto alguno).

- A modo de ejemplo, el compuesto del Ejemplo 18 en una concentración de 50 μ M, activa la proteína quimérica PPAR α -Gal4 mediante un factor de 16, y la proteína quimérica PPAR γ -Gal4 mediante un factor de 41. En ausencia
- 20 del dominio de unión para el ligando PPAR α o γ (vector que expresa Gal4 solo), la actividad luciferasa medida en la presencia de este producto es cero.

Prueba de la actividad *in vivo*

La actividad antidiabética e hipolipemiante de los compuestos de acuerdo con la invención se determinó oralmente en ratones db/db.

- 25 Se trata oralmente a ratones db/db de 15 semanas de vida durante 15 días con el compuesto del Ejemplo 18 (20mg/kg/día). Cada grupo estudiado comprende siete animales. Después del tratamiento durante 15 días, se toman muestras retro-orbitales bajo anestesia suave y después de ayunar durante cuatro horas.

Se midieron los siguientes parámetros:

- 30 Prueba de glucemia (glucosa oxidasa) y de los parámetros de los lípidos sobre los sueros a D15 (COBAS): triglicéridos, colesterol total (CHOL), colesterol HDL (HDL-C) y ácidos grasos libres (FFA) (kit de prueba de BioMérieux y Waco Chemicals).

Los resultados obtenidos se proporcionan en la tabla a continuación. Las mediciones presentadas representan valores promedios $\pm$ error estándar.

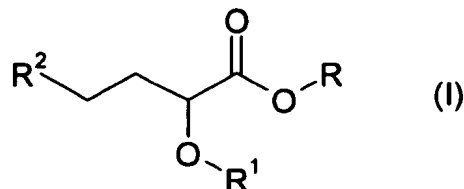
	Control	Ejemplo 18	% variación
Glucemia Mm	27,1 ± 7.0	12,65 ± 7,0	- 53 **
Triglicéridos mM	1,3 ± 0,3	0,77 ± 0,16	- 41**
HDL-C mM	3,2 ± 0,2	3,53 ± 0,24	+ 10*
CHOL mM	3,65 ± 0,2	4,57 ± 0,51	+25**
FFA mM	0,7 ± 0,1	0,42 ± 0,06	- 40**
% variación: porcentaje de variación <i>versus</i> control. Prueba de Mann-Whitney: * : p< 0,05 <i>versus</i> control ** : p < 0,01 <i>versus</i> control			

Estos resultados muestran la actividad antidiabética e hipolipidemiante de los compuestos de la invención sobre los triglicéridos y los ácidos grasos libres. Cabe destacar el marcado aumento en el nivel del colesterol HDL con estos mismos compuestos.

5

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (I):



en el cual:

5 R se elige de un átomo de hidrógeno y un radical alquilo C₁-C₁₀;

R¹ y R², que pueden ser idénticos o diferentes, se eligen de modo tal que:

A.- o bien:

R¹ se elige a partir de:

- un radical (C₆-C₁₈)arilo que presenta entre dos y cinco sustituyentes G idénticos o diferentes,

10 en donde G se selecciona del grupo de trifluorometilo; estirilo; un átomo de halógeno; un radical heterocíclico aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico que comprende uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, en donde los heteroarilos monocíclicos se eligen a partir de piridina, imidazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, furazona, piridazina, pirimidina, pirazina, tiazina, oxazol, pirazol, oxadiazol, triazol y tiadiazol, en donde los heteroarilos bicíclicos se eligen de indolizina, isoindol, indazol, benzimidazol, benzotiazol, benzofurazano, benzotiofurazano, purina, quinolina, isoquinolina, cinolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, naftiridinas, pirazolotriazina, pirazolopirimidina y pteridina, y en donde los heteroarilos tricíclicos se eligen de acridina, fenazina y carbazol; y opcionalmente sustituidos por uno o más radicales T como se define más adelante; un grupo Het-CO-, en el cual Het representa un radical heterocíclico aromático como se ha definido con anterioridad opcionalmente sustituido por uno o más radicales T; una cadena alquilendiilo C₁-C₆; una cadena alquilenodioxo C₁-C₆; nitro; ciano; (C₁-C₁₀)alquilo; (C₁-C₁₀)alquilcarbonilo; (C₁-C₁₀)alcoxicarbonil-A-, en el cual A representa (C₁-C₆)alquileo, (C₂-C₆) alquilenilo o un enlace; (C₃-C₁₀)cicloalquilo; trifluorometoxi; alquilamino di(C₁-C₁₀); (C₁-C₁₀)alcoxi(C₁-C₁₀)alquilo; (C₁-C₁₀)alcoxi; (C₆-C₁₈)arilo opcionalmente sustituido por uno o más radicales T; (C₆-C₁₈)aril(C₁-C₁₀)alcoxi-(CO)_n, en el cual n es 0 ó 1 y el arilo se sustituye opcionalmente por uno o más radicales T; (C₆-C₁₈)ariloxi(CO)_n-, en el cual n es 0 ó 1 y en el cual el arilo se sustituye opcionalmente por uno o más radicales T; (C₆-C₁₈)ariltio, en el cual el arilo se sustituye opcionalmente por uno o más radicales T; (C₆-C₁₈)ariloxi(C₁-C₁₀)alquil(CO)_n-, en el cual n es 0 ó 1 y en el cual el arilo se sustituye opcionalmente por uno o más radicales T; un heterociclo saturado o insaturado, monocíclico con 5 hasta 8 miembros que comprende uno o más heteroátomos elegidos a partir de O, N y S, opcionalmente sustituidos por uno o más radicales T; (C₆-C₁₈) arilcarbonilo opcionalmente sustituido por uno o más radicales T; (C₆-C₁₈)arilcarbonil-B-(CO)_n-, en el cual n es 0 ó 1; B representa (C₁-C₆)alquileo o (C₂-C₆)alquilenilo y el arilo se sustituye opcionalmente por uno o más radicales T; (C₆-C₁₈)aril-C-(CO)_n-, en el cual n es 0 ó 1, C representa (C₁-C₆)alquileo o (C₂-C₆)alquilenilo y el arilo se sustituye opcionalmente por uno o más radicales T; (C₆-C₁₈)arilo fundido con un heterociclo saturado o insaturado como se ha definido con anterioridad, opcionalmente sustituido por uno o más radicales T; (C₂-C₁₀)alquinilo;

en donde T se elige de un átomo de halógeno; (C₆-C₁₈)arilo; (C₁-C₆)alquilo; (C₁-C₆)alcoxi; (C₁-C₆)alcoxi(C₆-C₁₈) arilo; nitro; carboxilo; (C₁-C₆)alcoxicarboxilo; y T puede representar oxo en el caso donde este sustituye un heterociclo saturado o insaturado; o T representa (C₁-C₆)alcoxicarbonil(C₁-C₆)alquilo; o (C₁-C₆)alquilcarbonil((C₁-C₆)alquil)_n-, en el cual n es 0 ó 1;

- 40 • un radical (C₆-C₁₈)arilo que presenta un sustituyente G, que comprende un radical (C₆-C₁₈)arilo opcionalmente sustituido o un radical heterocíclico monocíclico saturado, insaturado o aromático, con 5 hasta 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S;

• un radical (C₆-C₁₈)arilo opcionalmente sustituido, fundido con un núcleo policíclico o monocíclico saturado o insaturado con 5 hasta 8 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos elegidos de oxígeno y azufre, siendo el dicho núcleo opcionalmente sustituido;

5 • un radical (C₆-C₁₈)arilo opcionalmente sustituido, fundido con un núcleo policíclico o monocíclico saturado o insaturado con 6 hasta 8 miembros que comprende por lo menos un átomo de nitrógeno como heteroátomo, siendo el dicho núcleo el mismo opcionalmente sustituido; y

10 • un radical heterocíclico monocíclico saturado, insaturado o aromático, opcionalmente sustituido con 5 hasta 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos elegidos de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde los grupos heterocíclicos aromáticos son heteroarilos seleccionados del grupo de furano, tiofeno, pirrol, imidazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, furazano, piridazina, pirimidina, pirazina, tiazinas, oxazol, pirazol, oxadiazol, triazol y tiadiazol;

y, en este caso,

R² se elige de:

15 • un radical (C₆-C₁₈)arilo, que se sustituye opcionalmente y/o se funde opcionalmente con un núcleo policíclico o monocíclico saturado o insaturado con 5 hasta 8 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, siendo el dicho núcleo opcionalmente sustituido; y

• un radical heterocíclico aromático monocíclico opcionalmente sustituido con 5 hasta 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S;

B.- o bien:

20 R² se elige de:

• un radical (C₆-C₁₈)arilo sustituido por un radical (C₆-C₁₈)arilo, que es sustituido opcionalmente y/o se funde opcionalmente con un núcleo policíclico o monocíclico saturado o insaturado con 5 hasta 8 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, siendo el dicho núcleo opcionalmente sustituido; y

25 • un radical heterocíclico aromático monocíclico opcionalmente sustituido con 5 hasta 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S;

y, en este caso,

R¹ se elige de:

30 • un radical (C₆-C₁₈)arilo opcionalmente sustituido fundido con un núcleo policíclico o monocíclico saturado o insaturado con 5 hasta 8 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos elegidos de oxígeno y azufre, siendo el dicho núcleo el mismo opcionalmente sustituido;

• un radical (C₆-C₁₈)arilo opcionalmente sustituido fundido con un núcleo policíclico o monocíclico saturado o insaturado con 6 hasta 8 miembros que tiene por lo menos un átomo de nitrógeno como heteroátomo, siendo el dicho núcleo opcionalmente sustituido; y

35 • un radical heterocíclico monocíclico saturado, insaturado o aromático, con 5 hasta 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos elegidos de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde los grupos heterocíclicos aromáticos son heteroarilos seleccionados del grupo de furano, tiofeno, pirrol, imidazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, furazano, piridazina, pirimidina, pirazina, tiazinas, oxazol, pirazol, oxadiazol, triazol y tiadiazol;

40 sus isómeros ópticos, y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables con ácidos o bases, con la restricción de que si R² representa un radical fenilo no sustituido por un radical aromático o heteroaromático, R¹ no puede representar un radical fenilo que esté sustituido por un radical fenilo o naftilo en donde el término "radical arilo" hace referencia a un radical aromático carbocíclico monocíclico o policíclico.

45 2. Compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el cual R representa un átomo de hidrógeno, siendo R¹ y R² como se define en la Reivindicación 1, sus isómeros ópticos, y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables

con ácidos o bases, con la restricción de que si R^2 representa un radical fenilo no sustituido por un radical aromático o heteroaromático, R^1 no puede representar un radical fenilo que esté sustituido por un radical fenilo o naftilo.

3. Compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el cual R^2 representa un radical bifenil opcionalmente sustituido; y

5 R^1 se elige a partir de:

- un radical (C_6-C_{18})arilo opcionalmente sustituido fundido con un núcleo policíclico o monocíclico saturado o insaturado con 5 hasta 8 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos elegidos a partir de oxígeno y azufre, siendo el dicho núcleo el mismo opcionalmente sustituido;

10 • un radical (C_6-C_{18})arilo opcionalmente sustituido fundido con un núcleo policíclico o monocíclico saturado o insaturado con 6 hasta 8 miembros que comprende por lo menos un átomo de nitrógeno como heteroátomo, siendo el dicho núcleo opcionalmente sustituido; y

15 • un radical heterocíclico monocíclico saturado, insaturado o aromático, opcionalmente sustituido con 5 hasta 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, en donde los grupos heterocíclicos aromáticos son heteroarilos seleccionados del grupo de furano, tiofeno, pirrol, imidazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, furazano, piridazina, pirimidina, pirazina, tiazinas, oxazol, pirazol, oxadiazol, triazol y tiadiazol;

Siendo R como se define en la Reivindicación 1,

sus isómeros ópticos, y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables con ácidos o bases.

4. Compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el cual R^2 representa un radical bifenilo halogenado opcionalmente sustituido, preferentemente un radical bifenil 4'-halogenado opcionalmente sustituido; y

20 R^1 se elige a partir de:

- un radical (C_6-C_{18})arilo opcionalmente sustituido fundido con un núcleo policíclico o monocíclico saturado o insaturado con 5 hasta 8 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos elegidos a partir de oxígeno y azufre, siendo el dicho núcleo opcionalmente sustituido;

25 • un radical (C_6-C_{18})arilo opcionalmente sustituido fundido con un núcleo policíclico o monocíclico saturado o insaturado con 6 hasta 8 miembros que comprende por lo menos un átomo de nitrógeno como heteroátomo, siendo el dicho núcleo opcionalmente sustituido; y

30 • un radical heterocíclico monocíclico saturado, insaturado o aromático, opcionalmente sustituido con 5 hasta 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, en donde los grupos heterocíclicos aromáticos son heteroarilos seleccionados del grupo de furano, tiofeno, pirrol, imidazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, furazano, piridazina, pirimidina, pirazina, tiazinas, oxazol, pirazol, oxadiazol, triazol y tiadiazol;

Siendo R como se define en la Reivindicación 1,

sus isómeros ópticos, y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables con ácidos o bases.

5. Compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el cual, cuando R^1 representa un radical (C_6-C_{10})arilo sustituido, el núcleo del arilo se sustituye por uno o más radicales G elegidos de:

35 trifluorometilo; un átomo de halógeno; estirilo; un radical heterocíclico aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico que comprende uno o más heteroátomos elegidos a partir de O, N y S, en donde los heteroarilos monocíclicos se eligen a partir de piridina, imidazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, furazano, piridazina, pirimidina, pirazina, tiazinas, oxazol, pirazol, oxadiazol, triazol y tiadiazol, en donde los heteroarilos bicíclicos se eligen a partir de indolizina, isoindol, indazol, benzimidazol, benzotiazol, benzofurazano, benzotiofurazano, purina, quinoleína, isoquinoleína, cinolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, naftiridinas, pirazolotriazina, pirazolopirimidina y pteridina, y en donde los heteroarilos tricíclicos se eligen a partir de acridina, fenazina y carbazol; y opcionalmente sustituidos por uno o más radicales T como se define más adelante; un grupo Het-Co-, en el cual

40 Het representa un grupo heterocíclico aromático como se ha definido con anterioridad, opcionalmente sustituido por uno o más radicales T; una cadena alquilendiilo C_1-C_6 ; una cadena alquilenodioxio C_1-C_6 ; amino; nitro; ciano;

45 radical (C_1-C_{10})alquilo; radical (C_2-C_6)alquinilo; radical (C_1-C_{10})alquilcarbonilo; radical (C_1-C_{10})alcocarbonilo-A-, en el cual A representa un radical (C_1-C_6)alquileo, (C_2-C_6) alqueniileo o un enlace; radical (C_3-C_{10}) cicloalquilo; radical trifluorometoxi; radical di(C_1-C_{10})alquilamino; radical (C_1-C_{10})alcoxi(C_1-C_{10})alquilo; radical (C_1-C_{10})alcoxi;

radical (C₆-C₁₈)arilo opcionalmente sustituido por uno o más radicales T; radical (C₆-C₁₈)aril(C₁-C₁₀)alcoxi-(CO)_n-, en el cual n es 0 ó 1 y en el cual el arilo se sustituye opcionalmente por uno o más radicales T; radical (C₆-C₁₈)ariloxi(CO)_n-, en el cual n es 0 o 1 y en el cual el arilo es opcionalmente sustituido por uno o más radicales T; radical (C₆-C₁₈)ariloxi(CO)_n-(C₂-C₆)alquenilo, en el cual n es 0 ó 1; radical (C₆-C₁₈)arilitio, en el cual el arilo se sustituye opcionalmente por uno o más radicales T; (C₆-C₁₈)ariloxi (C₁-C₁₀)alquil(CO)_n- en el cual n es 0 ó 1 y en el cual el arilo se sustituye opcionalmente por uno o más radicales T; un heterociclo saturado o insaturado, monocíclico con 5 hasta 8 miembros que comprende uno o más heteroátomos elegidos a partir de O, N y S, opcionalmente sustituidos por uno o más radicales T; radical (C₆-C₁₈)arilcarbonilo opcionalmente sustituido por uno o más radicales T; radical (C₆-C₁₈)arilcarbonilo-B-(CO)_n-, en el cual n es 0 ó 1; B representa (C₁-C₆)alquilenilo o (C₂-C₆)alquenilenilo y el arilo se sustituye opcionalmente por uno o más radicales T; radical (C₆-C₁₈)aril-C-(CO)_n-, en el cual n es 0 ó 1, C representa (C₁-C₆)alquilenilo o (C₂-C₆)alquenilenilo y el arilo se sustituye opcionalmente por uno o más radicales T; radical (C₆-C₁₈)arilo fundido con un heterociclo saturado o insaturado como se define con anterioridad, opcionalmente sustituido por uno o más radicales T; radical (C₂-C₁₀)alquínilo; T se elige a partir de un átomo de halógeno; (C₆-C₁₈)arilo; (C₁-C₆)alquilo; (C₁-C₆)alcoxi; nitro; carboxilo; (C₁-C₆)alcoxycarboxilo; y T puede representar oxo en el caso donde este sustituye a un heterociclo saturado o insaturado; o alternativamente T representa (C₁-C₆)alcoxycarbonil(C₁-C₆)alquilo; o (C₁-C₆)alquilcarbonil((C₁-C₆)alquil)_n-, en el cual n es 0 ó 1;

Siendo R y R² como se definen en la Reivindicación 1,

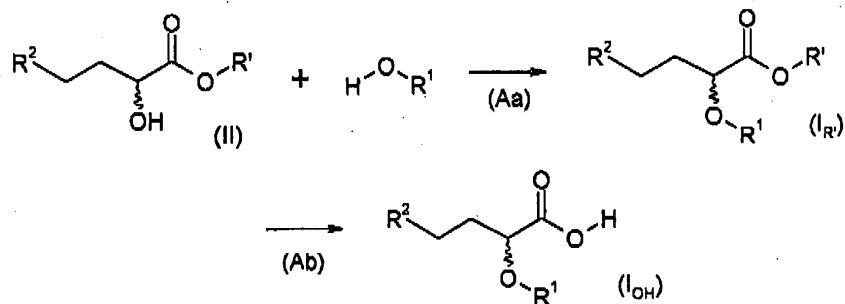
los isómeros ópticos del mismo, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables del mismo con ácidos o bases.

6. Compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, elegido a partir de:

- ácido (2S)-2-[4-(5-clorotien-2-il)fenoxi]-4-fenilbutanoico;
- ácido 2-{2-[3-(4-clorofenil)acrilol]-4-metilfenoxi}-4-fenilbutanoico;
- ácido (2S)-2-[4-(benzo[b]tiofen-2-il)fenoxi]-4-fenilbutanoico;
- ácido (2S)-2-[4-(benzo[b]tiofen-3-il)fenoxi]-4-fenilbutanoico;
- ácido 4-(2-fluorofenil)-2-[4-(2-metiltiazol-4-il)fenoxi]butanoico;
- ácido 4-(4-fluorofenil)-2-[4-(2-metiltiazol-4-il)fenoxi]butanoico; y
- ácido (2S)-2-(4-furan-2-ilfenoxi)-4-fenilbutanoico.

7. Compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el compuesto es ácido (2S)-2-[4-(5-clorotien-2-il)fenoxi]-4-fenilbutanoico.

8. Proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (II) con un alcohol de la fórmula R¹-OH de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

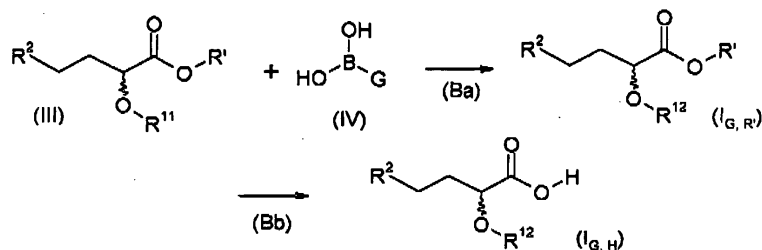


(Aa) : THF / PPh₃ / DIAD / temperatura ambiente

(Ab) : EtOH / KOH / H₂O reflujo

en cuyo esquema de reacción R^1 y R^2 son como se define en la Reivindicación 1, R' representa R como se ha definido con anterioridad, con la excepción de hidrógeno, siendo el compuesto (I_R) el compuesto de la fórmula (I) en el cual R representa un radical alquilo C_1 - C_{10} , como se define con anterioridad, y siendo el compuesto (I_{OH}) el compuesto de la fórmula (I) en el cual R representa -H.

- 5 9. Proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el cual R^1 representa un radical arilo sustituido por un radical G, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción, siendo el primer paso realizado en un disolvente polar aprótico en presencia de un complejo de paladio 0 y una base; siendo el segundo paso una reacción de saponificación opcional:



- 10 (Ba) : $CH_3OCH_2CH_2OCH_3$ / $Pd(PPh_3)_4$ / Na_2CO_3 / H_2O (Bb) : $EtOH$ / KOH / H_2O reflujo

en cuyo esquema de reacción:

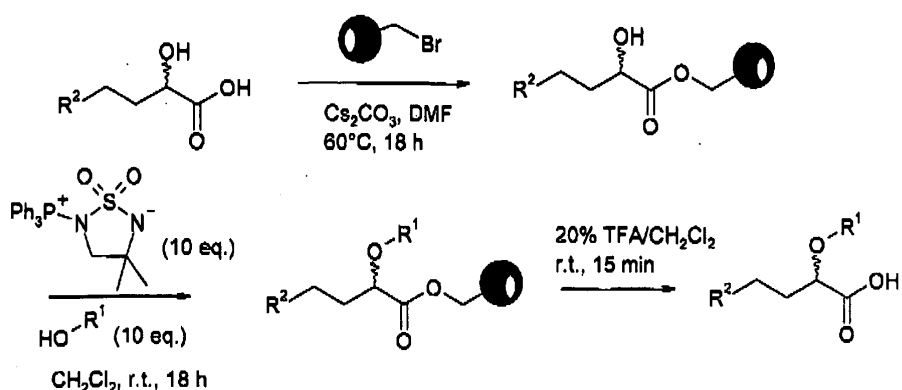
- R^2 es como se define en la Reivindicación 1;

- R' representa R, como se define en la Reivindicación 1, con la excepción de hidrógeno;

- 15 - R^{11} representa R^1 , como se define en la Reivindicación 1, con un grupo que es reactivo con el derivado de la fórmula (IV) y seleccionado especialmente de un átomo de bromo o yodo y siendo los grupos reactivos preferentes un radical $CF_3SO_3^-$, bromo y yodo; y

- R^{12} representa R^{11} , en el cual el grupo que es reactivo con un derivado de la fórmula (IV) se ha sustituido por el radical G.

- 20 10. Proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, utilizando compuestos injertados en resina, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



en cuyo esquema R^1 y R^2 son tal como se define en la Reivindicación 1,

- 25 este paso que comprende los pasos de injertar una resina en un ácido α -hidroxi, que luego se coloca en contacto con un alcohol de la fórmula R^1 -OH, siendo R^1 tal como se define para la fórmula general (I), en la presencia de una fosfina, siendo la reacción realizada, a temperatura ambiente, por un tiempo que puede oscilar entre una y varias horas, siendo la resina después separada del sustrato para proporcionar el compuesto de la fórmula (I) en la cual R representa hidrógeno, cuyo compuesto puede convertirse opcionalmente en un compuesto de la fórmula (I) en la cual R es tal como se define en la fórmula general (I), con la excepción del hidrógeno.

11. Composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones de la 1 a la 7, u obtenida a través de un proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones de la 8 a la 10, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

- 5 12. Utilización de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones de la 1 a la 7 u obtenido a través de un proceso de acuerdo con cualquiera de la reivindicaciones de la 8 a la 10, para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de la dislipidemia, la arteriosclerosis y la diabetes.

10

15

20