



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 964**

51 Int. Cl.:  
**C07C 49/755** (2006.01)  
**C07D 263/34** (2006.01)  
**C07D 213/50** (2006.01)  
**C07D 307/68** (2006.01)  
**C07D 249/04** (2006.01)  
**C07D 417/04** (2006.01)  
**C07D 271/06** (2006.01)  
**C07D 413/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05850328 .5**  
96 Fecha de presentación : **22.12.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1836149**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.09.2007**

54 Título: **Derivados del ácido fenilbenzoico, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los comprenden y usos terapéuticos de los mismos.**

30 Prioridad: **14.01.2005 FR 05 00421**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**19.09.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**19.09.2011**

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

72 Inventor/es: **Brunet, Michel;**  
**Adje, Nathalie;**  
**Guyard-Dangremont, Valérie y**  
**Contard, Francis**

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

ES 2 364 964 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados del ácido fenilbenzoico, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los comprenden y usos terapéuticos de los mismos.

5 La presente invención se refiere a derivados del ácido fenilbenzoico que se pueden usar en el tratamiento de la dislipidemia, la aterosclerosis y la diabetes. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a los procesos para la preparación de estos compuestos.

Además, la invención se refiere al uso de estos compuestos para la producción de medicamentos para el tratamiento de la dislipidemia, la aterosclerosis y la diabetes.

10 El efecto crónico de un desequilibrio calórico tiene como resultado un aumento epidémico de la incidencia de enfermedades metabólicas en la sociedad moderna. Como consecuencia, la Organización Mundial de la Salud ha estimado que la incidencia global de la diabetes de tipo 2 excederá los 300 millones en 2030. Aunque existen varias opciones terapéuticas, ninguna de ellas invierte el progreso de esta enfermedad.

15 Aunque el control de la glucohemoglobina y de la glucemia plasmática en estado de ayunas sigue considerándose como el objetivo principal de los tratamientos antidiabéticos, el reconocimiento del hecho de que el estado diabético abarca una variedad de trastornos metabólicos tiene un alcance y expectativas de tratamientos futuros más amplios. En el transcurso de la última década, la hiperglucemia ha demostrado ser no solo un componente de una serie de anomalías que afectan a los pacientes con diabetes de tipo 2. Las enfermedades concurrentes, como resistencia a la insulina, obesidad, hipertensión y dislipidemia que, si se presentan juntas o parcialmente, constituyen lo que se ha descrito como síndrome metabólico o síndrome X. Esta serie de trastornos metabólicos constituye la base del  
20 aumento sustancial de la incidencia de enfermedades cardiovasculares en estos pacientes.

En la búsqueda de nuevas opciones de tratamiento mejoradas para los pacientes diabéticos, la familia de receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR, por sus siglas en inglés, peroxisomeproliferator-activated receptor): aparecen potencialmente como una diana ideal. Esta familia de factores de transcripción activados por ligando modulan numerosos aspectos del metabolismo de lípidos e hidratos de carbono, teniendo así la posibilidad de combatir varias facetas del fenotipo diabético. Existen tres tipos de PPAR: PPAR alfa, gamma y delta (PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  y PPAR $\delta$ , respectivamente).  
25

PPAR $\alpha$  está implicado en la estimulación de la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos. En roedores, un cambio transmitido por un PPAR $\alpha$  en la expresión de genes implicados en el metabolismo de ácidos grasos es la base del fenómeno de proliferación de peroxisomas, una respuesta celular pleiotrópica limitada principalmente al hígado y a los riñones, lo que puede conducir a hepatocarcinogénesis en roedores. El fenómeno de proliferación de peroxisomas no se ha observado en el hombre. Además de su función en la proliferación de peroxisomas en roedores, PPAR $\alpha$  también está implicado en el control de los niveles de colesterol HDL en roedores y en humanos. Este efecto se basa, como mínimo parcialmente, en una regulación de transcripción transmitida por un PPAR $\alpha$  de las apolipoproteínas HDL principales: apo A-I y apo A-II. La acción hipotriglicéridemiante de fibratos y ácidos grasos también implica PPAR $\alpha$  y se puede resumir como sigue: (i) aumento de la lipólisis y aclaramiento de partículas remanentes, debido a cambios en los niveles de lipoproteína lipasa y de apo C-III, (ii) estimulación de la captación de ácidos grasos por la célula y su consiguiente conversión en derivados de la acil-CoA mediante la inducción de una proteína para la unión de ácidos grasos y acil-CoA sintetasa, (iii) inducción de las rutas de  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos, (iv) reducción de la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos y, por último, (v) reducción de la producción de VLDL. Como resultado, tanto  
30 la mejora del catabolismo de las partículas ricas en triglicéridos como la reducción de la secreción de partículas VLDL constituyen mecanismos que contribuyen al efecto hipolipidemiante de los fibratos.

Los derivados del ácido fibrico, como clofibrato, fenofibrato, benzafibrato, ciprofibrato, beclofibrato y etofibrato y, también, gemfibrozilo, todos ellos ligandos y/o activadores del PPAR $\alpha$ , causan una reducción sustancial de triglicéridos en plasma, así como un cierto aumento de las HDL. Los efectos sobre el colesterol LDL son contradictorios y pueden depender del compuesto y/o del fenotipo dislipidémico. Por estas razones, esta clase de compuestos se utilizó primero para el tratamiento de la hipertriglicéridemia (es decir, tipos IV y V de Fredrickson) y/o hiperlipidemia mixta.  
45

Inicialmente se describió que la activación de PPAR $\delta$  no estaba implicada en la modulación de los niveles de glucosa o de triglicéridos (Berger y col., J. Biol. Chem., (1999), Vol. 274, pg. 6718-6725). Posteriormente se demostró que la activación de PPAR $\delta$  producía niveles más altos de colesterol HDL en ratones db/db (Leibowitz y col., FEBS Letters, (2000), **473**, 333-336). Asimismo, un agonista de PPAR $\delta$ , durante su administración a monos Rhesus adultos obesos resistentes a insulina, causaba un considerable aumento dependiente de la dosis del colesterol HDL en suero, mientras que al mismo tiempo reducía los niveles de LDL de baja densidad, reduciendo los triglicéridos y la insulina (Oliver y col., PNAS, (2001), **98**, 5306-5311). La misma publicación también mostraba que la activación de PPAR $\delta$  aumentaba el transportador inverso de colesterol con casete de unión a ATP A1 e inducía un  
55

flujo de colesterol específico de la apolipoproteína A1. En conjunto, estas observaciones sugieren que la activación de PPAR $\delta$  es útil para el tratamiento y prevención de enfermedades y estados cardiovasculares que comprenden aterosclerosis, hipertrigliceridemia y dislipidemia mixta (publicación PCT WO 01/00603 (Chao y col.)).

5 Los subtipos del receptor PPAR $\gamma$  están implicados en la activación del programa de diferenciación de adipocitos y no en la estimulación de la proliferación de peroxisomas en el hígado. Existen dos isoformas conocidas de la proteína PPAR $\gamma$ : PPAR $\gamma$ 1 y PPAR $\gamma$ 2, que difieren solo en el hecho de que PPAR $\gamma$ 2 contiene 28 aminoácidos adicionales en el extremo amino terminal. Elbrecht y col., BBRC, **224**, (1996), 431-437, describen las secuencias de ADN de los isotipos humanos. En ratones, PPAR $\gamma$ 2 se expresa especialmente en adipocitos. Tontonoz y col., Cell, **79**, (1994), 1147-1156, proporcionan pruebas que demuestran que una función fisiológica de PPAR $\gamma$ 2 es inducir la diferenciación de adipocitos. Al igual que otros miembros de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares, PPAR $\gamma$ 2 regula la expresión de genes a través de la interacción con otras proteínas y la unión a elementos de respuesta a hormonas, por ejemplo, en las regiones 5' laterales de los genes de respuesta. Un ejemplo de gen sensible a PPAR $\gamma$ 2 es el gen P2 de adipocitos específico de tejido. Aunque los proliferadores de peroxisomas, que comprenden fibratos y ácidos grasos, activan la actividad transcripcional de los receptores PPAR, únicamente se han identificado derivados de la prostaglandina J<sub>2</sub> como posibles ligandos naturales del subtipo PPAR $\gamma$ , que también se une a agentes antidiabéticos tiazolidindionas con alta afinidad.

En general se cree que las glitazonas ejercen sus efectos mediante la unión a receptores de la familia de receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR), controlando determinados elementos de transcripción en relación con las especies biológicas mencionadas anteriormente. Véase Hulin y col., Current Pharm. Design, (1996), 2, 85-102. En particular, se ha considerado a PPAR $\gamma$  como la principal diana molecular de la clase de sensibilizadores de insulina glitazonas.

Se ha aprobado el uso de muchos compuestos del tipo glitazona, que son agonistas de PPAR, en el tratamiento de la diabetes. Estos son troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona, todos ellos agonistas primarios o exclusivos de PPAR $\gamma$ .

25 Esto indica que la búsqueda de compuestos con grados variables de activación de PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  y PPAR $\delta$  debería conducir al descubrimiento de medicamentos que reduzcan de forma eficaz los triglicéridos y/o el colesterol y/o la glucosa, presentando un gran potencial en el tratamiento de enfermedades, como la diabetes de tipo 2, dislipidemia, síndrome X (que comprende el síndrome metabólico, es decir, reducción de la tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y/u obesidad), enfermedades cardiovasculares (como aterosclerosis) e hipercolesterolemia.

Las combinaciones de las actividades PPAR que se han estudiado más ampliamente son la combinación de PPAR alfa más gamma (agonistas dobles) con, especialmente, tesaglitazar y, además, la combinación triple alfa, gamma más delta (agonistas panPPAR).

35 Aunque las glitazonas son beneficiosas en el tratamiento de la diabetes mellitus no dependiente de insulina, se han encontrado varios efectos secundarios desfavorables asociados con el uso de estos compuestos. El más grave de ellos es la toxicidad hepática, que tiene como consecuencia un determinado número de muertes. Los problemas más graves surgen con el uso de troglitazona, que recientemente se ha retirado del mercado por motivos de toxicidad.

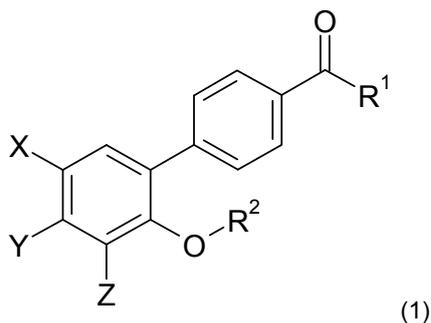
40 Aparte de la posible hepatotoxicidad de las glitazonas, se han asociado otros efectos nocivos con los agonistas completos de PPAR gamma, por ejemplo, aumento de peso, anemia y edema, que limitan su uso (rosiglitazona, pioglitazona).

45 A causa de los problemas que se han encontrado con las glitazonas, los investigadores de muchos laboratorios han estudiado clases de agonistas de PPAR que no son glitazonas y que no contienen especies 1,3-tiazolidindiona, pero que modulan los tres subtipos conocidos de PPAR, juntos o por separado, a grados variables (medido por potencia intrínseca, amplitud máxima de la respuesta funcional o espectro de cambios en la expresión génica).

De este modo, recientes estudios (cf. documentos WO 01/30343 y WO 02/08188) han revelado que determinados compuestos tienen propiedades agonistas o agonistas parciales de PPAR, que son útiles en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 con efectos adversos reducidos respecto al peso del corazón y al peso corporal.

50 Los investigadores han descubierto ahora una nueva clase de compuestos que son agonistas completos o parciales de PPAR $\gamma$ , con diferentes grados de actividad sobre PPAR $\alpha$  y/o PPAR $\delta$ .

Más específicamente, la invención se refiere a compuestos a base de ácido fenilbenzoico de la fórmula (1) siguiente:



donde:

**R<sup>1</sup>** representa -O-R<sup>1</sup> o -NR<sup>1</sup>R<sup>n1</sup>, siendo R<sup>1</sup> y R<sup>n1</sup>, que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos entre un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical alquenilo, un radical alquinilo, un radical cicloalquilo, un radical arilo y un radical heteroarilo;

**R<sup>2</sup>** se elige entre:

un radical alquilo seleccionado entre el grupo compuesto por: «etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-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», un radical alquenilo o un radical alquinilo;

un radical arilalquilo opcionalmente sustituido; y

un radical heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;

y

**X, Y, Z**, que pueden ser idénticos o diferentes, se eligen, independientemente uno del otro, entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo y un radical alcoxi; o, alternativamente, **X** e **Y** juntos forman, con los átomos de carbono que los portan, un anillo de 5 átomos que comprende una función cetona;

los posibles isómeros ópticos, formas oxidadas y solvatos de los mismos y, además, las sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos con ácidos o bases.

Los ácidos que se pueden usar para la formación de sales de compuestos de fórmula (1) son ácidos minerales u orgánicos. Las sales resultantes son, por ejemplo, los clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, hidrogenosulfatos, dihidrogenofosfatos, citratos, maleatos, fumaratos, trifluoroacetatos, 2-naftalensulfonatos y para-toluensulfonatos.

Las bases que se pueden usar para la formación de sales de compuestos de fórmula (1) son bases minerales u orgánicas. Las sales resultantes son, por ejemplo, las sales formadas con metales y, especialmente, metales alcalinos, metales alcalinotérreos y metales de transición (como sodio, potasio, calcio, magnesio o aluminio) o con bases, por ejemplo, amoniaco o aminas secundarias o terciarias (como dietilamina, trietilamina, piperidina, piperazina o morfolina) o con aminoácidos básicos, o con osaminas (como meglumina) o con aminoalcoholes (como 3-aminobutanol y 2-aminoetanol). La invención abarca especialmente las sales farmacéuticamente aceptables y, además, sales que permiten una separación o cristalización adecuada de los compuestos de fórmula (1), como las sales obtenidas con aminas quirales o ácidos quirales.

Ejemplos de aminas quirales que se pueden usar son quinina, brucina, (S)-1-(benciloximetil)propilamina(III), (-)-efedrina, (4S,5R)-(+)-1,2,3,4-tetrametil-5-fenil-1,3-oxazolidina, (R)-1-fenil-2-p-toliletilamina, (S)-fenilglicinol, (-)-N-metilefedrina, (+)-(2S,3R)-4-dimetilamino-3-metil-1,2-difenil-2-butanol, (S)-fenilglicinol y (S)- $\alpha$ -metilbencilamina o una mezcla de dos o más de ellos.

Ejemplos de ácidos quirales que se pueden usar son ácido (+)-d-di-O-benzoiltartárico, ácido (-)-l-di-O-benzoiltartárico, ácido (-)-di-O,O'-p-toluil-l-tartárico, ácido (+)-di-O,O'-p-toluil-d-tartárico, ácido (R)-(+)-málico, ácido (S)-(-)-málico, ácido (+)-canfánico, ácido (-)-canfánico, hidrogenofosfato de R-(-)-1,1'-binaftalen-2,2'-diilo, hidrogenofosfato de (S)-(+)-1,1'-binaftalen-2,2'-diilo, ácido (+)-canfórico, ácido (-)-canfórico, ácido (S)-(+)-2-fenilpropiónico, ácido (R)-(-)-2-fenilpropiónico, ácido d-(-)-mandélico, ácido l-(+)-mandélico, ácido d-tartárico y ácido l-tartárico o una mezcla de dos o más de ellos.

El ácido quiral se elige preferiblemente entre ácido (-)-di-O,O'-p-toluil-l-tartárico, ácido (+)-di-O,O'-p-toluil-d-tartárico, hidrogenofosfato de(R)-(-)-1,1'-binaftalen-2,2'-diilo, hidrogenofosfato de(S)-(+)-1,1'-binaftalen-2,2'-diilo, ácido d-tartárico y ácido L-tartárico o una mezcla de dos o más de ellos.

- 5 La invención también abarca los posibles isómeros ópticos, en particular, estereoisómeros y diastereoisómeros, cuando proceda, de los compuestos de fórmula (1) y, además, mezclas de los isómeros ópticos en cualquier proporción, incluidas mezclas racémicas.

Dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes, los compuestos de fórmula (1) también pueden presentarse en diversas formas tautoméricas, que también se incluyen en la presente invención, solos o como mezclas de dos o más de ellos, en todas las proporciones.

- 10 Los compuestos de fórmula (1) anteriores también incluyen los profármacos de estos compuestos.

El término «profármaco» se refiere a compuestos que, una vez administrados al paciente, son química y/o biológicamente convertidos por el organismo vivo en compuestos de fórmula (1).

- 15 En los compuestos de fórmula (1) previamente definidos, el término «radical alquilo» se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono y, aún mejor, de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, de 1 a 4 átomos de carbono.

- 20 Ejemplos de radicales alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-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, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-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, más preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo.

Los radicales alquilo presentes como sustituyentes de los compuestos de fórmula (1) según la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos por una o más especies químicas elegidas entre:

- 25 átomo de halógeno;

radical O-alquilo;

radical arilo;

radical cicloalquilo; y

radical heterocíclico.

- 30 El término «alcoxi» se refiere a un radical O-alquilo, en el que el término «alquilo» presenta todas las características previamente definidas.

- 35 El término «arilalquilo» indica un radical en el que la porción alquilo es como se define anteriormente y la porción arilo indica un radical aromático carbocíclicomonocíclico o policíclico que contiene de 6 a 18 átomos de carbono y preferiblemente de 6 a 10 átomos de carbono. Los radicales arilo que pueden mencionarse son los radicales fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo.

- 40 El término «radical alqueno» se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 8 átomos de carbono y ventajosamente de 2 a 6 átomos de carbono, que contiene una, dos o más insaturaciones en forma de enlace doble, estando dicha cadena opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, carboxilo y oxo.

Ejemplos de radicales alqueno que pueden mencionarse son el radical etilenilo, el radical propenilo, el radical isopropenilo, el radical but-2-enilo, radicales pentenilo y radicales hexenilo.

- 45 El término «radical alquino» se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 8 átomos de carbono y ventajosamente de 2 a 6 átomos de carbono, que contiene una, dos o más insaturaciones en forma de enlace triple, estando dicha cadena opcionalmente sustituida

con uno o más sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, carboxilo y oxo.

Ejemplos de radicales alquinilo que pueden mencionarse son el radical etinilo, el radical propinilo, el radical but-2-inilo, radicales pentinilo y radicales hexinilo.

- 5 En la presente invención el radical cicloalquilo se refiere a un radical de hidrocarburo cíclico que contiene de 4 a 9 átomos de carbono, preferiblemente 5, 6 o 7 átomos de carbono y de forma ventajosa 5 o 6 átomos de carbono, que opcionalmente puede contener una o más instauraciones en forma de enlaces dobles y/o triples, estando dicho radical cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo, alquenilo, alquinilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, 10 alcoxi, alcoxicarbonilo, carboxilo y oxo.

Ejemplos preferidos de radicales cicloalquilo son ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, cicloheptenilo y cicloheptadienilo.

- 15 A menos que se indique lo contrario, la porción heterocíclica de los radicales heterocíclicialquilo corresponde a un radical heterocíclico de 5 a 8 átomos saturado, insaturado o aromático que contiene uno o más heteroátomos generalmente elegidos entre O, S y N, opcionalmente en forma oxidada (en el caso de S y N) y, opcionalmente, una o más insaturaciones en forma de enlaces dobles. Si están totalmente saturados, se dice que los radicales heterocíclicos son radicales aromáticos o heteroarilos.

Preferiblemente, al menos uno de los monociclos que constituyen el heterociclo contiene de 1 a 4 heteroátomos endocíclicos y, mejor aún, de 1 a 3 heteroátomos.

- 20 Preferiblemente, el heterociclo consta de uno o más monociclos, cada uno de los cuales tiene de 5 a 8 átomos.

Ejemplos de radicales heterocíclicos aromáticos de monociclos de 5 a 8 átomos son los radicales heteroarilo derivados, mediante sustracción de un átomo de hidrógeno, de heterociclos aromáticos, como piridina, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, furazano, piridazina, pirimidina, pirazina, tiazinas, oxazol, pirazol, oxadiazol, triazol y tiadiazol.

- 25 Los radicales heterocíclicos aromáticos preferidos que se pueden mencionar son radicales piridilo, pirimidilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, tiazolilo y tienilo.

- 30 Ejemplos de heteroarilosbicíclicos en los que cada monociclo tiene de 5 a 8 átomos se eligen entre indolizina, indol, isoindol, benzofurano, benzotiofeno, indazol, bencimidazol, benzotiazol, benzofurazano, benzotiofurazano, purina, quinolina, isoquinolina, cinolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, naftiridinas, pirazolotriazinas (como pirazolo-1,3,4-triazina), pirazolopirimidina y pteridina.

Los radicales heteroarilo preferidos que pueden mencionarse son los radicales quinolilo, piridilo, benzotiazolilo y triazolilo.

Los heteroarilos tricíclicos en los que cada monociclo tiene de 5 a 8 átomos se eligen, por ejemplo, entre acridina, fenazina y carbazol.

- 35 Los heterociclos monocíclicos de 5 a 8 átomos saturados o insaturados son los derivados saturados o, respectivamente, insaturados de los heterociclos aromáticos mencionados anteriormente.

Más especialmente, se puede hacer mención de morfolina, piperidina, tiazolidina, oxazolidina, tetrahidrotienilo, tetrahidrofurilo, pirrolidina, isoxazolidina, imidazolidina y pirazolidina.

- 40 Si los radicales definidos anteriormente se califican como «opcionalmente sustituidos», pueden contener uno o más sustituyentes elegidos entre átomo de halógeno, radical alquilo, radical alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, estirilo, radical heterocíclico aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene uno o más heteroátomos elegidos entre O, N y S y, opcionalmente sustituido con uno o más radicales T como se define a continuación; grupo Het-CO- en el que Het representa un radical heterocíclico aromático como se define anteriormente, opcionalmente sustituido con uno o más radicales T; una cadena alquilenos  $C_1-C_6$ ; una cadena alquilendioxi  $C_1-C_6$ ; nitro; ciano; alquilo ( $C_1-C_{10}$ ); 45 alquilcarbonilo ( $C_1-C_{10}$ ); alcoxicarbonilo-A ( $C_1-C_{10}$ ), donde A representa alquilenos ( $C_1-C_6$ ), alquenileno ( $C_2-C_6$ ) o un enlace; cicloalquilo ( $C_3-C_{10}$ ); trifluorometoxi; dialquilamino ( $C_1-C_{10}$ ); alcoxi ( $C_1-C_{10}$ )-alquilo ( $C_1-C_{10}$ ); alcoxi ( $C_1-C_{10}$ ); arilo ( $C_6-C_{18}$ ) opcionalmente sustituido con uno o más radicales T; arilo ( $C_6-C_{18}$ )-alcoxi ( $C_1-C_{10}$ )-(CO) $_n$ , donde n es 0 o 1 y el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales T; ariloxi ( $C_6-C_{18}$ )-(CO) $_n$ , donde n es 0 o 1 y el arilo está 50 sustituido con uno o más radicales T; ariloxi ( $C_6-C_{18}$ )-alquilo ( $C_1-C_{10}$ )-(CO) $_n$ , donde n es 0 o 1 y el arilo está

5 opcionalmente sustituido con uno o más radicales T; un radical heterocíclico o heterociclilalquilomonocíclico de 5 a 8 átomos saturado o insaturado que contiene uno o más heteroátomos elegidos entre O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más radicales T; arilcarbonilo ( $C_6-C_{18}$ ) opcionalmente sustituido con uno o más radicales T; arilcarbonilo-B ( $C_6-C_{18}$ )-(CO) $_n$ , donde n es 0 o 1; B representa alquileo ( $C_1-C_6$ ) o alquenileo ( $C_2-C_6$ ) y el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales T; arilo ( $C_6-C_{18}$ )-C-(CO) $_n$ , donde n es 0 o 1, C representa alquileo ( $C_1-C_6$ ) o alquenileo ( $C_2-C_6$ ) y el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales T; arilo ( $C_6-C_{18}$ ) fusionado con un heterociclo saturado o insaturado como se define anteriormente, opcionalmente sustituido con uno o más radicales T; y alquinilo ( $C_2-C_{10}$ ).

10 T se elige entre un átomo de halógeno; arilo ( $C_6-C_{18}$ ); alquilo ( $C_1-C_6$ ); alcoxi ( $C_1-C_6$ ); alcoxi ( $C_1-C_6$ )-arilo ( $C_6-C_{18}$ ); nitro; carboxilo; alcoxycarboxilo ( $C_1-C_6$ ) y T puede representar oxo si se sustituye en un heterociclo saturado o insaturado; o alternativamente, T representa alcoxycarbonilo ( $C_1-C_6$ )-alquilo ( $C_1-C_6$ ); o alquilcarbonilo ( $C_1-C_6$ )-(alquilo ( $C_1-C_6$ )) $_n$ , donde n es 0 o 1.

El término «átomo de halógeno» se refiere a un átomo de cloro, bromo, yodo o flúor, preferiblemente flúor o cloro.

15 Entre los compuestos de fórmula (1), los preferidos son aquellos para los que  $R^1$  representa  $-O-R^1$  y más especialmente, aquellos para los que  $R^1$  representa  $-O-R^1$ , donde  $R^1$  es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo.

Un primer grupo preferido de compuestos de la invención consiste en compuestos que tienen una o más de las siguientes características, tomadas por separado o como combinación de una, varias o todas ellas:

$R^1$  representa  $-O-R^1$ , siendo  $R^1$  elegido entre un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical alqueno, un radical alquinilo, un radical cicloalquilo, un radical arilo y un radical heteroarilo;

20  $R^2$  se elige entre un radical alquilo seleccionado entre el grupo compuesto por: «etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-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», un radical alqueno o alquinilo, un radical bencilo opcionalmente sustituido y un  
25 radical heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;

X e Y, que pueden ser idénticos o diferentes, se eligen, independientemente uno del otro, entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo y un radical alcoxi; o, alternativamente, X e Y juntos forman, con los átomos de carbono que los portan, un anillo de 5 átomos que comprende una función cetona; y

Z se escoge entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo y un radical alcoxi;

30 los posibles isómeros ópticos, formas oxidadas y solvatos de los mismos y, además, las sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos con ácidos o bases.

Otro grupo incluso más preferido de compuestos de la invención consiste en compuestos que tienen una o más de las siguientes características, tomadas por separado o como combinación de una, varias o todas ellas:

$R^1$  representa  $-O-R^1$ , siendo elegido  $R^1$  entre un átomo de hidrógeno y un radical alquilo;

35  $R^2$  se elige entre un radical alquilo seleccionado entre el grupo compuesto por: «etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-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», un radical alqueno o alquinilo, un radical bencilo opcionalmente sustituido y un  
40 radical heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;

X e Y, que pueden ser idénticos o diferentes, se eligen, independientemente uno del otro, entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo y un radical alcoxi; o, alternativamente, X e Y juntos forman, con los átomos de carbono que los portan, un anillo de 5 átomos que comprende una función cetona; y

Z se elige entre un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno;

45 los posibles isómeros ópticos, formas oxidadas y solvatos de los mismos y, además, las sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos con ácidos o bases.

Otro grupo preferido de compuestos de la invención consiste en compuestos que tienen una o más de las siguientes características, tomadas por separado o como combinación de una, varias o todas ellas:

R<sup>1</sup> representa -O-R<sup>1</sup>, siendo elegido R<sup>1</sup> entre un átomo de hidrógeno, un radical metilo o un radical etilo;

5 R<sup>2</sup> se elige entre un radical alquilo seleccionado entre el grupo compuesto por: «etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-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», un radical alquenilo o alquinilo, un radical bencilo opcionalmente sustituido y un radical heterociclalquilo opcionalmente sustituido;

10 X e Y, que pueden ser idénticos o diferentes, se eligen, independientemente uno del otro, entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un radical metilo y un radical metoxi; o, alternativamente, X e Y juntos forman, con los átomos de carbono que los portan, un anillo de ciclopentenona; y

Z se elige entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor y un átomo de cloro;

Z se elige entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor y un átomo de cloro;

15 los posibles isómeros ópticos, formas oxidadas y solvatos de los mismos y, además, las sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos con ácidos o bases.

Los posibles sustituyentes en los radicales definidos anteriormente para los compuestos de fórmula (1) se eligen preferiblemente entre átomos de halógeno, preferiblemente flúor y/o cloro, y radicales etilo, metoxi, fenilo, trifluorometilo y trifluorometoxi.

20 Los radicales heterocíclicos se eligen preferiblemente entre radicales furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, triazolilo, oxazolidinilo, tiazolilo, oxadiazolilo y oxazolilo.

Los compuestos de fórmula (1) que se prefieren más especialmente se eligen entre:

ácido 4-[6-(5-metil-2-feniloxazol-4-ilmetoxi)-1-oxoindan-5-il]benzoico;

ácido 4-(1-oxo-6-(4-trifluorometilbenciloxi)indan-5-il)benzoico;

25 ácido 4-[6-(2-fluorobenciloxi)-1-oxoindan-5-il]benzoico;

ácido 5'-metoxi-2'-(5-metil-2-feniloxazol-4-ilmetoxi)bifenil-4-carboxílico;

ácido 5'-metil-2'-(5-metil-2-feniloxazol-4-ilmetoxi)bifenil-4-carboxílico;

ácido 4-[6-(5-metilisoxazol-3-ilmetoxi)-1-oxoindan-5-il]benzoico;

ácido 4-[6-(5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-1-oxoindan-5-il]benzoico;

30 ácido 4-[1-oxo-6-(2-tiofen-2-iltiazol-4-ilmetoxi)indan-5-il]benzoico;

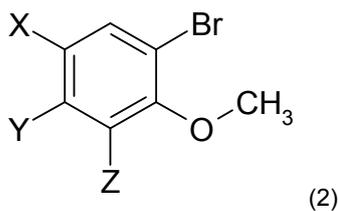
ácido 4-[6-(5-metil-3-fenilisoxazol-4-ilmetoxi)-1-oxoindan-5-il]benzoico;

La invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (1) según lo definido anteriormente en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

35 Estas composiciones se pueden administrar por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas de gel o gránulos con liberación inmediata o controlada, por vía intravenosa en forma de solución inyectable, por vía transdérmica en forma de dispositivo transdérmico adhesivo, o localmente en forma de una solución, crema o gel.

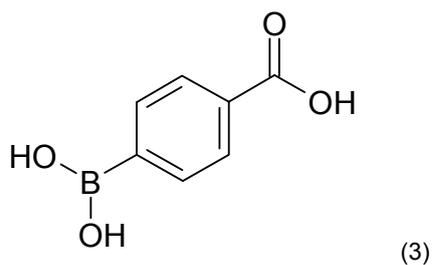
40 Una composición sólida para administración oral se prepara añadiendo al principio activo una carga y, cuando proceda, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un colorante o un potenciador del sabor y, dando a la mezcla forma de comprimido, comprimido recubierto, gránulo, polvo o cápsula.

- 5 Son ejemplos de cargas lactosa, almidón de maíz, sacarosa, glucosa, sorbitol, celulosa cristalina y dióxido de silicio, y son ejemplos de aglutinantes alcohol de polivinilo, éter de polivinilo, etilcelulosa, metilcelulosa, goma arábiga, goma de tragacanto, gelatina, goma laca shellac, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, citrato cálcico, dextrina y pectina. Ejemplos de lubricantes son estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice y aceites vegetales endurecidos. El colorante puede ser cualquier colorante permitido para su uso en medicamentos. Ejemplos de potenciadores del sabor son polvo de cacao, menta en forma de hierba, polvo aromático, menta en forma de aceite, borneol y polvo de canela. Huelga decir que el comprimido o gránulo puede ser recubierto apropiadamente con azúcar, gelatina o similares.
- 10 Una forma inyectable que comprende el compuesto de la presente invención como principio activo se prepara, cuando procede, mezclando dicho compuesto con un regulador de pH, un tampón, un agente de suspensión, un agente solubilizante, un estabilizante, un agente de tonicidad y/o un agente conservante y convirtiendo la mezcla en una forma para la inyección intravenosa, subcutánea o intramuscular según un proceso convencional. Cuando sea apropiado, la forma inyectable obtenida se puede liofilizar por medio de un proceso convencional.
- 15 Ejemplos de agentes de suspensión son metilcelulosa, polisorbato 80, hidroxietilcelulosa, goma arábiga, goma de tragacanto en polvo, carboximetilcelulosa sódica y monolaurato de sorbitánpolietoxilado.
- Ejemplos de agentes solubilizantes son aceite de ricino solidificado con polioxietileno, polisorbato 80, nicotinamida, monolaurato de sorbitánpolietoxilado y el éster etílico del ácido graso de aceite de ricino.
- Además, el estabilizante abarca sulfito sódico, metasulfito sódico y éter, mientras que el agente conservante abarca p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de etilo, ácido sórbico, fenol, cresol y clorocresol.
- 20 La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (1) de la invención para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de la dislipidemia, la aterosclerosis y la diabetes.
- 25 Las dosis de administración y posologías eficaces del compuesto de la invención previstas para la prevención o tratamiento de una enfermedad, afección o estado causado por o asociado con la modulación de la actividad de los PPAR, depende de numerosos factores, por ejemplo, de la naturaleza del agonista, del tamaño del paciente, del objetivo deseado del tratamiento, de la naturaleza de la patología que se desea tratar, de la composición farmacéutica específica utilizada y de las observaciones y conclusiones del médico responsable del tratamiento.
- 30 Por ejemplo, en el caso de una administración oral, por ejemplo, un comprimido o una cápsula de gel, una posible dosificación adecuada de los compuestos de fórmula (1) está entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, preferiblemente entre 0,5 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, máspreferiblemente entre 1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día y máspreferiblemente entre 2 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día de principio activo.
- 35 Si se consideran pesos corporales representativos de 10 kg y 100 kg para ilustrar el intervalo de dosificación oral diaria que se puede usar y según lo descrito anteriormente, las dosificaciones adecuadas de los compuestos de fórmula (1) estarán entre aproximadamente 1-10 mg y 1.000-10.000 mg por día, preferiblemente entre aproximadamente 5-50 mg y 500-5.000 mg por día, más preferiblemente entre aproximadamente 10,0-100,0 mg y 100,0-1.000,0 mg por día y aún más preferiblemente entre aproximadamente 20,0-200,0 mg y aproximadamente 50,0-500,0 mg por día de principio activo que contiene un compuesto preferido.
- 40 Estos intervalos de dosis representan las cantidades totales de principio activo por día para un paciente determinado. El número de administraciones por día en el que se administra una dosis puede variar dentro de amplias proporciones en función de factores farmacocinéticos y farmacológicos, como la semivida del principio activo, que refleja su velocidad de catabolismo y de aclaramiento y, además, los niveles mínimo y óptimo de dicho principio activo alcanzados en el plasma sanguíneo o en otros fluidos corporales del paciente y que son necesarios por su eficacia terapéutica.
- 45 También deben considerarse muchos otros factores en la decisión del número de administraciones diarias y de la cantidad de principio activo que debe administrarse de una vez. Entre estos otros factores, y uno de los más importantes, está la respuesta individual del paciente que se va a tratar.
- La presente invención también se refiere a un proceso general para la preparación de los compuestos de fórmula (1) a partir de un compuesto de fórmula (2):



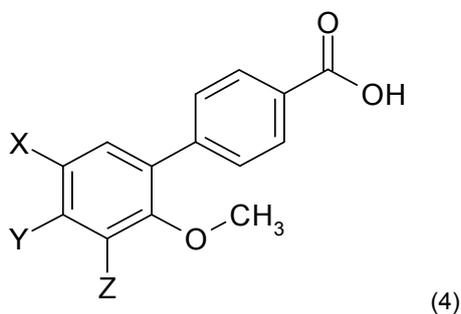
donde X, Y y Z son como se define anteriormente,

el cual se somete a la acción de un ácido borónico de fórmula (3):



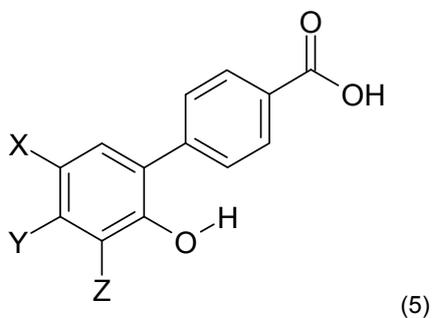
- 5 en presencia de un catalizador, como una sal de paladio (II), por ejemplo, cloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio (II), en presencia de hidróxido de hidracinio y fosfato trisódico, en medio polar prótico, por ejemplo, agua, opcionalmente en presencia de un cosolvente, por ejemplo, tetrahidrofurano,

para obtener el compuesto de fórmula (4):



- 10 donde X, Y y Z son como se define anteriormente,

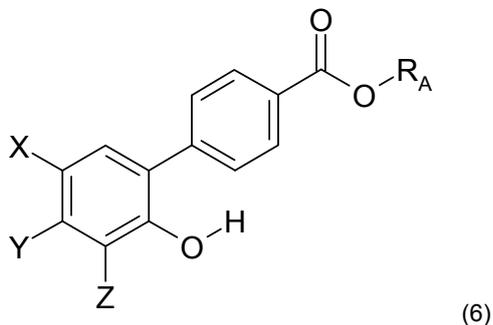
donde, en el compuesto de fórmula (4), el grupo metoxi se convierte en una función alcohol, mediante las técnicas convencionales, por ejemplo en presencia de un ácido de Lewis, por ejemplo tricloruro de aluminio, para obtener el compuesto de fórmula (5):



- 15 donde X, Y y Z son como se define anteriormente,

Y, a continuación, se esterifica para proteger la función ácido con un alcohol de fórmula  $R_A-OH$ , donde  $R_A$  representa un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metanol, según un

procedimiento habitual, por ejemplo en tetrahidrofurano, en presencia de un ácido fuerte, como el ácido sulfúrico, para obtener el éster de fórmula (6):

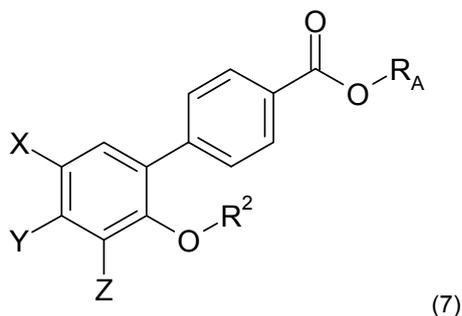


donde  $R_A$ , X, Y y Z son como se define anteriormente,

- 5 cuyo compuesto de fórmula (6) se somete, a continuación, a la acción de un haluro de fórmula  $\text{Hal-R}^2$ , donde Hal representa un átomo de halógeno, de forma ventajosa cloro, bromo o yodo, preferentemente cloro, y  $R^2$  es como se define anteriormente,

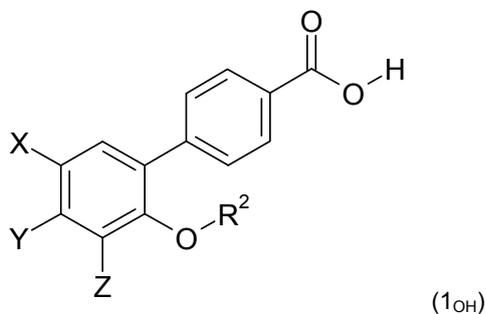
- 10 en presencia de una base, como un carbonato de metal alcalino, por ejemplo, carbonato potásico o carbonato de cesio, opcionalmente en presencia de un activador, como un haluro de metal alcalino, por ejemplo, yoduro de potasio, en medio aprótico polar, por ejemplo, en solvente acetona o dimetilformamida (DMF),

para obtener el compuesto de fórmula (7):



donde  $R_A$ ,  $R^2$ , X, Y y Z son como se define anteriormente,

- 15 cuyo grupo protector  $R_A$  se elimina, entonces, según las técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia, para obtener el ácido de fórmula (1<sub>OH</sub>):



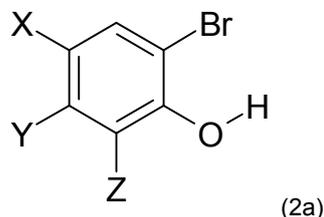
que es un caso especial de compuestos de fórmula (1), donde  $R^1$  representa un radical hidroxilo,

y el ácido opcionalmente se esterifica o se convierte en la amida correspondiente, también según las técnicas convencionales, para obtener el grupo de compuestos de fórmula (1) con  $R^1$  distinto a un radical hidroxilo.

- 20 Debe entenderse que los compuestos de la fórmula (7) anterior, si R representa un radical alquilo, forman parte de los compuestos de fórmula (1) según la presente invención.

Si se desean dichos compuestos, los pasos de desprotección de la función ácido y, posteriormente, de esterificación son superfluos.

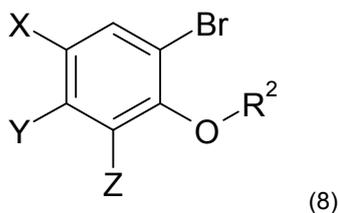
Según una variante, el compuesto de fórmula (2a):



5 donde X, Y y Z son como se define anteriormente,

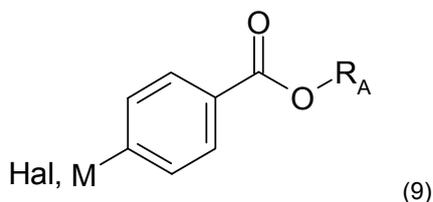
que se puede obtener mediante los procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia a partir del compuesto de fórmula (2) anteriormente definido, puede servir de compuesto de partida para la formación de los compuestos de fórmula (1) introduciendo primero el radical  $R^2$ , bajo la acción del haluro  $\text{Hal-R}^2$  anteriormente definido o, alternativamente, del alcohol  $\text{OH-R}^2$  en presencia de una fosfina, para obtener el compuesto intermedio de fórmula (8):

10



donde  $R^2$ , X, Y y Z son como se define anteriormente,

y, posteriormente, sustituyendo el átomo de bromo, bajo la acción de un agente organometálico de fórmula (9):



15 donde Hal representa un átomo de halógeno, por ejemplo cloro, bromo o yodo, preferiblemente yodo, M representa un metal, preferiblemente cinc, y  $R_A$  es como se define anteriormente y representa, por ejemplo, un radical etilo,

para obtener, en las condiciones operativas descritas por E. Negishi y col., en J. Org. Chem., **42**, (1977), 1821, por ejemplo en un solvente polar, preferiblemente dimetilformamida, en presencia de un catalizador, por ejemplo, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), el compuesto de fórmula (7) definido anteriormente, y luego los ácidos de fórmula (1<sub>OH</sub>) y, opcionalmente, los correspondientes ésteres y amidas, como se define anteriormente.

20

Los compuestos de fórmula (1), donde  $R^1$  representa -OH, pueden obtenerse de forma ventajosa mediante saponificación de los correspondientes compuestos de fórmula (1), donde  $R^1$  representa un radical alcoxi o, alternativamente, a partir de los compuestos de fórmula (7), donde R representa un radical alquilo. La saponificación se puede realizar a través de la acción de una base, como una base mineral elegida entre hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido sódico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, carbonato sódico y carbonato potásico. La cantidad molar de base que se tiene que usar generalmente oscila entre 1 y 20 equivalentes y, preferiblemente, entre 1 y 12 equivalentes dependiendo de la potencia de la base seleccionada.

25

La reacción se realiza preferiblemente en un solvente de tipo polar prótico y, más preferiblemente, en una mezcla de un alcohol ( $C_1$ - $C_4$ ) inferior y agua, como una mezcla de etanol y agua o metanol y agua.

30 La temperatura de la reacción oscila ventajosamente entre 35° y 120°C y mejor aún entre 40° y 100°C, por ejemplo, entre 50°C y temperaturas de reflujo.

En los procesos descritos anteriormente, debe entenderse que las condiciones operativas pueden variar sustancialmente en función de los diversos sustituyentes presentes en los compuestos de la fórmula (1) que se desea preparar. Dichas variaciones y adaptaciones son fácilmente accesibles para los expertos en la materia, por ejemplo, a partir de revisiones científicas, publicaciones de patentes, resúmenes de química y bases de datos informáticas, incluido Internet. De forma similar, las materias primas están disponibles en el mercado o accesibles a través de síntesis que un experto en la materia puede encontrar fácilmente, por ejemplo, en las diversas publicaciones y bases de datos descritas anteriormente.

Los isómeros ópticos de los compuestos de fórmula (1) se pueden obtener, por un lado, a través de técnicas convencionales para la separación y/o purificación de isómeros conocidas por los expertos en la materia, a partir de la mezcla racémica del compuesto de fórmula (1). Los isómeros ópticos también se pueden obtener directamente a través de la síntesis estereoselectiva de un compuesto inicial ópticamente activo, o mediante la separación o recristalización de las sales ópticamente activas de los compuestos de fórmula (1), obteniéndose las sales con aminas quirales o ácidos quirales.

De forma similar, las posibles sales de adición farmacéuticamente aceptables con ácidos o bases y, además, las posibles formas oxidadas, en especial N-óxidos, son fácilmente accesibles a partir de compuestos de fórmula (1) según las técnicas usadas normalmente en este campo.

Los ejemplos que siguen ilustran la presente invención sin limitarla en forma alguna. En estos ejemplos y los datos de resonancia magnética nuclear de protón (RMN de 300 MHz), se utilizan las siguientes abreviaturas: s para singlete, d para doblete, t para triplete, c para cuadruplete, o para octeto y m para complejo multiplete. Las desviaciones químicas  $\delta$  se expresan en ppm.

## EJEMPLOS

**Ejemplo 1:** 4-{6-[2-(4-clorofenil)tiazol-4-ilmetoxi]-1-oxoindan-5-il}benzoato de metilo

### Etapas

Se agita una mezcla de cloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio (II) e hidróxido de hidracinio (0,194 ml; 4 mmol) durante 5 minutos. La reacción es muy exotérmica y el medio amarillo se vuelve negro. A continuación, se añade el medio a una solución de  $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  (22,8 g; 58,78 mmol) en agua (37 ml). La mezcla resultante se agita durante 5 minutos a temperatura ambiente y seguidamente se añade 5-bromo-6-metoxiindan-1-ona (9,64 g; 40 mmol), ácido 4-carboxifenilborónico (6,64 g; 40 mmol) y tetrahidrofurano (THF) (74 ml). El medio de reacción se calienta a reflujo con agitación durante 19 horas. Se enfría, se acidifica con ácido clorhídrico 1N y luego se extrae con acetato de etilo (8,0 g; 71% de rendimiento).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm: 2,7 (dd, J=6,5, 4,8 Hz, 2 H) 3,1 (m, 2 H) 3,8 (s, 3 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,6 (m, 2 H) 8,0 (m, 2 H) 12,9 (s, 1 H).

### Etapas

Una mezcla del compuesto obtenido en la etapa 1 (200 mg; 0,708 mmol) y tricloruro de aluminio (0,233 g; 1,75 mmol) en tolueno (4 ml) se calienta a reflujo con agitación durante 15 minutos. La solución marrón obtenida se enfría a temperatura ambiente y luego se vierte sobre hielo. El material insoluble (110 mg) se elimina por filtración y a continuación se extrae el medio con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico y se concentran para obtener 46 mg adicionales de producto (79% de rendimiento total).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm: 2,6 (m, 2 H) 3,0 (m, 2 H) 7,1 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,7 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 8,0 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 10,1 (s, 1 H) 13,0 (s, 1 H).

EM/CL EN- 267,3.

### Etapas

Una mezcla del compuesto obtenido en la etapa 2 (130 mg; 0,48 mmol), metanol (5 ml), THF (1 ml) y ácido sulfúrico concentrado (13  $\mu\text{l}$ ) se agita a reflujo. El medio se vierte en agua y, a continuación, se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico y se concentran para obtener un sólido marrón (140 mg). La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (1/1 heptano/acetato de etilo) proporciona un sólido amarillo (100 mg; 74% de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm: 2,8 (m, 2 H) 3,1 (m, 2 H) 4,0 (s, 3 H) 5,3 (s, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,4 (s, 1 H) 7,6 (d, J=7,6 Hz, 2 H) 8,2 (d, J=7,2 Hz, 2 H).

EM/CL EN- 281,3.

#### Etapa 4

- 5 Una mezcla del compuesto obtenido en la etapa 3 (100 mg; 0,354 mmol), acetona (5 ml), carbonato de cesio (127 mg; 0,39 mmol) y 4-clorometil-2-(4-clorofenil)tiazol (91 mg; 0,373 mmol) se agitan a 55°C durante 9 horas.

El medio se concentra hasta sequedad y luego se recoge en agua y se extrae con cloruro de metileno. El residuo marrón de evaporación (0,126 g) se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (1/1 heptano/acetato de etilo) para dar el producto esperado (57 mg; 31% de rendimiento).

- 10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm: 2,8 (m, 2 H) 3,1 (m, 2 H) 4,0 (s, 3 H) 5,3 (s, 2 H) 7,1 (s, 1 H) 7,4 (m, 4 H) 7,7 (m, 2 H) 7,9 (m, 2 H) 8,1 (m, 2 H).

EM/CL EN+ 490,1, 492,1.

#### **Ejemplo 2:** Ácido 4-{6-[2-(4-clorofenil)tiazol-4-ilmetoxi]-1-oxoindan-5-il}benzoico

- 15 Una mezcla del compuesto del Ejemplo 1 (57 mg; 0,116 mmol), metanol (2,5 ml), THF (5 ml), hidróxido sódico acuoso 1N (0,15 ml; 0,15 mmol) y agua (1,75 ml) se agitan a reflujo durante 2 horas. El medio se vierte en agua y, a continuación, se extrae con éter. Las aguas madres se acidifican con ácido clorhídrico concentrado. Después de extraer con éter etílico y secar sobre sulfato sódico, mediante evaporación se obtiene un sólido amarillo (20 mg) que se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (98/2 cloruro de metileno/metanol) para obtener el producto esperado (13 mg; 23% de rendimiento).

- 20 EM/CL EN- 474,3, 476,3 EN+ 476,3 478,2 (un átomo de cloro).

#### **Ejemplo 3:** 4-[6-(5-metil-2-feniloxazol-4-ilmetoxi)-1-oxoindan-5-il]benzoato de etilo

#### Etapa 1

- 25 Una mezcla de 5-bromo-6-hidroxiindan-1-ona (3,0 g; 13,2 mmol), acetona (150 ml), carbonato de cesio (4,8 g; 14,7 mmol) y 4-clorometil-5-metil-2-feniloxazol (10,95 g; 52,7 mmol) se agitan a reflujo durante 6 horas. El medio se vierte en agua. El precipitado formado se filtra por succión y luego se lava con éter (4,67 g; 90% de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm: 2,5 (s, 3 H) 2,7 (m, 2 H) 3,1 (m, 2 H) 5,1 (s, 2 H) 7,4 (s, 1 H) 7,4 (m, 3 H) 7,7 (s, 1 H) 8,0 (m, 2 H).

#### Etapa 2

- 30 Una mezcla del compuesto obtenido en la etapa 1 (1,2 g; 3,01 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90 mg) en dimetilformamida (DMF) (16 ml) se calienta a +33°C y, a continuación, se añade gota a gota una solución 0,5N en THF de yoduro de 4-(etoxicarbonil)fenilcinc (7,3 ml; 3,65 mmol). El medio se agita durante la noche a temperatura ambiente y luego se vierte en una mezcla de agua y acetato de etilo. Después de filtrar a través de un filtro Hyflo, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra para obtener un sólido pastoso naranja, que se tritura en éter etílico. El precipitado disperso se filtra por succión (704 mg). La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20/80 heptano/cloruro de metileno) proporciona el sólido esperado (380 mg; 27% de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm: 1,4 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,2 (s, 3 H) 2,8 (m, 2 H) 3,1 (m, 2 H) 4,4 (c, J=7,1 Hz, 2 H) 5,0 (s, 2 H) 7,4 (m, 4 H) 7,5 (s, 1 H) 7,6 (m, 2 H) 8,0 (m, 2 H) 8,0 (m, 2 H).

#### **Ejemplo 4:** ácido 4-[6-(5-metil-2-feniloxazol-4-ilmetoxi)-1-oxoindan-5-il]benzoico

- 40 Una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo 3 (1,7 g; 3,64 mmol), metanol (42 ml), THF (85 ml), hidróxido sódico acuoso 1N (3,4 ml; 3,4 mmol) y agua (42 ml) se agitan a reflujo durante 1,25 horas. El medio se enfría y se vierte en agua y luego se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. Tras extraer con cloruro de metileno y secar sobre sulfato sódico, mediante evaporación se obtiene un sólido de color beige (1,56 g). Mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (95/5 cloruro de metileno/) se obtiene el producto esperado (954 mg; 60% de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,4 (s, 3 H) 2,7 (m, 2 H) 3,1 (m, 2 H) 5,1 (s, 2 H) 7,5 (m, 8 H) 7,9 (m, 4 H)

EM/CL EN+ 440,1.

**Ejemplo 5:** 5'-fluoro-2'-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]bifenilcarboxilato de etilo

Etapa 1

- 5 A una mezcla, precalentada a 54°C, de 2-bromo-4-fluorofenol (0,5 g; 2,61 mmol), trifenilfosfina (0,752 g; 2,87 mmol) y 2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etanol (0,858 g; 2,87 mmol) en tolueno (10 ml) se añade gota a gota una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (0,504 ml; 2,54 mmol) en tolueno (10 ml). El medio de reacción, que se vuelve rojo, se agita una hora más a 54°C. El solvente se concentra hasta sequedad y el residuo de evaporación se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (85/15 heptano/acetato de etilo). Se obtienen 0,8 g del producto deseado (81% de rendimiento).

10

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm: 2,4 (s, 3 H) 3,0 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 4,3 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 6,9 (m, 2 H) 7,3 (m, 1 H) 7,4 (m, 3 H) 8,0 (m, 2 H).

Etapa 2

- 15 Una solución 0,5N en THF de yoduro de 4-(etoxicarbonil)fenilcinc (14 ml; 7 mmol) se añade gota a gota a una mezcla del compuesto obtenido en la etapa 1 (0,8 g; 2,126 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (142 mg) en DMF (34 ml). La temperatura aumenta hasta 27°C. El medio se calienta a reflujo durante 3 horas y luego se vierte en agua. El medio se extrae con éter etílico y acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan con sulfato sódico y se concentran para obtener un aceite marrón (1,7 g). La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (90/10 heptano/acetato de etilo) proporciona el producto esperado (0,128 mg; 14% de rendimiento).

20 EM/CL EN+ 446,4.

**Ejemplo 6:** ácido 5'-fluoro-2'-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]bifenilcarboxílico

- 25 Una mezcla del compuesto obtenido en el ejemplo 5 (0,128 g; 0,287 mmol), metanol (2,5 ml), THF (5 ml), hidróxido sódico acuoso 1N (0,37 ml; 0,37 mmol) y agua (2,5 ml) se agitan a reflujo durante 1 hora. A continuación, el medio se enfría y se vierte en agua. Tras extraer con éter etílico, la fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado blanco formado se recoge en acetato de etilo. Mediante evaporación se obtiene un sólido de color beige (76 mg; 63% de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,1 (s, 3 H) 2,9 (t, J=6,0 Hz, 2 H) 4,3 (t, J=6,0 Hz, 2 H) 7,2 (m, 3 H) 7,5 (m, 5 H) 7,9 (m, 4 H) 13,0 (s, 1 H).

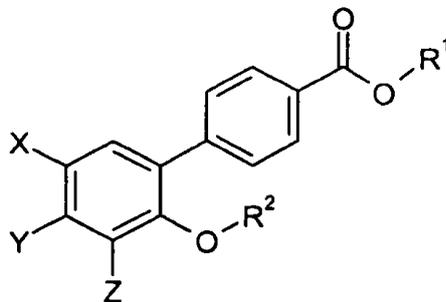
EM/CL EN+ 418,3.

- 30 Los compuestos 7 a 48 se prepararon según protocolos similares a los descritos para la preparación de los compuestos de los Ejemplos 1 a 6 anteriores.

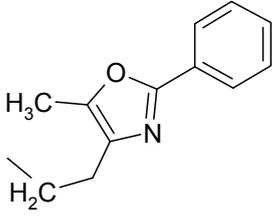
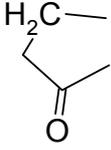
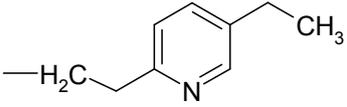
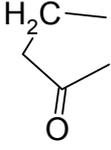
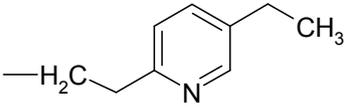
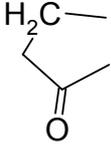
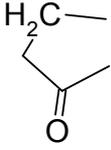
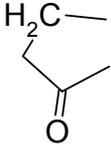
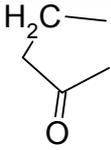
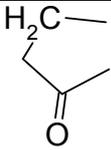
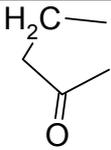
Las estructuras de los compuestos 7 a 48 se recopilan en la Tabla1, a continuación:

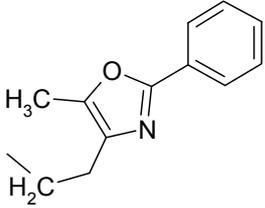
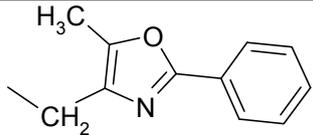
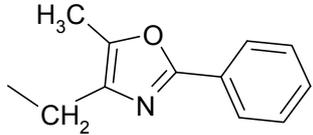
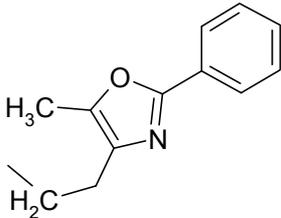
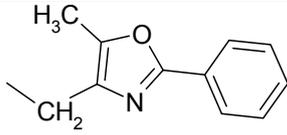
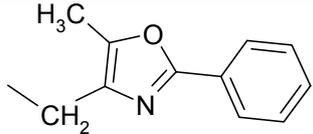
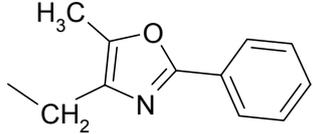
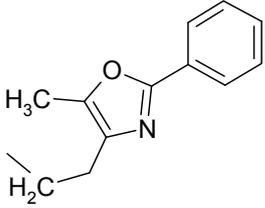
-- TABLA 1 --

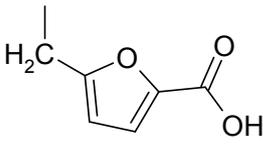
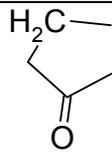
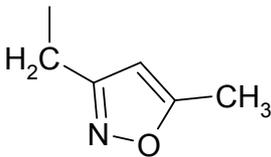
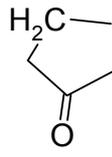
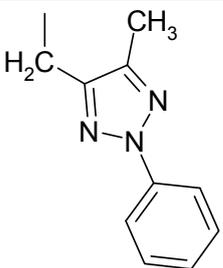
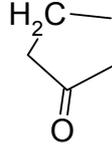
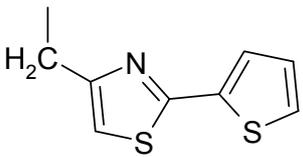
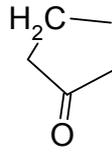
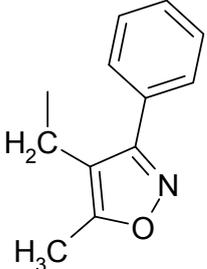
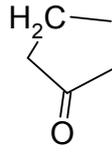
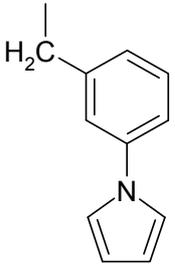
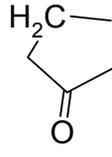
Estructuras de los compuestos 7 a 48



Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	Y	Z
7	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>				-H
8	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>				-H
9	-H				-H
10	-H				-H
11	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>				-H

Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	Y	Z
12	-H				-H
13	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>				-H
14	-H				-H
15	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>			-H
16	-H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>			-H
17	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CH <sub>3</sub>			-H
18	-H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>			-H
19	-H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CH <sub>3</sub>			-H

Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	Y	Z
20	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>		-F	-H	-H
21	-H		-F	-H	-H
22	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>		-O-CH <sub>3</sub>	-H	-H
23	-H		-O-CH <sub>3</sub>	-H	-H
24	-H		-O-CH <sub>3</sub>	-H	-H
25	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>		-CH <sub>3</sub>	-H	-H
26	-H		-CH <sub>3</sub>	-H	-H
27	-H		-CH <sub>3</sub>	-H	-H

Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	Y	Z
28	-H				-H
29	-H				-H
30	-H				-H
31	-H				-H
32	-H				-H
33	-H				-H

Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	Y	Z
34	-H				-H
35	-H				-H
36	-H				-H
37	-H				-H
38	-H				-H
39	-H		-Cl	-H	-H
40	-H				-H
41	-H				-H

Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	Y	Z
42	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>		-F	-H	-F
43	-H		-Cl	-H	-H
44	-H		-F	-H	-F
45	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>		-F	-H	-F
46	-H		-F	-H	-F
47	-H		-F	-F	-H
48	-H		-F	-F	-H

Los resultados de los análisis de los productos 7 a 48 sintetizados se recogen a continuación en la Tabla 2, en la cual:

- M representa la masa molar teórica del compuesto;

5 - RMN indica los desplazamientos químicos  $\delta$  (en ppm) del protón mediante resonancia magnética a 300 MHz; y

## ES 2 364 964 T3

- EM/CL indica el resultado del análisis de espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida.

**-- TABLA 2 --**

Ej.	M	RMN	EM/CL
7	454,44	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,4 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 2,8 (m, 2 H) 3,1 (m, 2 H) 4,4 (c, J=7,1 Hz, 2 H) 5,2 (s, 2 H) 7,4 (m, 3 H) 7,5 (s, 1 H) 7,6 (m, 4 H) 8,1 (m, 2 H)	EN+ 455,3 EN- 453,3
8	404,44	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,4 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 2,8 (dd, J=6,7, 4,8 Hz, 2 H) 3,1 (m, 2 H) 4,4 (c, J=7,1 Hz, 2 H) 5,2 (s, 2 H) 7,1 (m, 2 H) 7,3 (m, 2 H) 7,4 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,6 (m, 2 H) 8,1 (m, 2 H)	EN+ 405,3
9	426,39	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,7 (m, 2 H) 3,1 (m, 2 H) 5,3 (s, 2 H) 7,4 (s, 1 H) 7,6 (m, 3 H) 7,7 (m, 4 H) 8,0 (dd, J=8,3, 1,6 Hz, 2 H) 13,0 (s, 1 H)	EE+ 427,3 EE- 425,3
10	376,38	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,7 (s, 2 H) 3,1 (m, 2 H) 5,3 (s, 2 H) 7,2 (m, 2 H) 7,4 (m, 3 H) 7,6 (s, 1 H) 7,7 (m, J=7,8 Hz, 2 H) 7,9 (m, 2 H) 13,0 (s, 1 H)	EN+ 377,3 EN- 375,3
11	481,55	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,4 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,1 (s, 3 H) 2,7 (dd, J=6,6, 4,9 Hz, 2 H) 2,9 (t, J=6,2 Hz, 2 H) 3,1 (m, 2 H) 4,3 (t, J=6,2 Hz, 2 H) 4,4 (c, J=7,1 Hz, 2 H) 7,4 (m, 7 H) 8,0 (m, 4 H)	EN+ 482,4
12	453,49	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,1 (s, 3 H) 2,7 (m, 2 H) 2,9 (m, 2 H) 3,1 (m, 2 H) 4,3 (t, J=6,1 Hz, 2 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (m, 6 H) 7,9 (m, 4 H) 13,0 (s, 1 H)	EN+ 454,4 EN- 452,5
13	429,51	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,3 (t, J=7,6 Hz, 3 H) 1,4 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 2,7 (m, 4 H) 3,1 (m, 4 H) 4,4 (m, 4 H) 6,9 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 7,3 (m, 5 H) 8,0 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 8,4 (s, 1 H)	EN+ 430,4
14	401,46		EN+ 402,4  EN- 400,4
15	366,45	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 0,9 (t, J=6,9 Hz, 3 H) 1,3 (m, 4 H) 1,4 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 1,7 (m, 2 H) 2,7 (m, 2 H) 3,1 (m, 2 H) 4,0 (t, J=6,6 Hz, 2 H) 4,4 (c, J=7,1 Hz, 2 H) 7,3 (s, 1 H) 7,4 (s, 1 H) 7,6 (m, 2 H) 8,1 (m, 2 H)	EN+ 367,3
16	324,37		EN+ 325,3 EN- 323,3
17	380,48	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 0,9 (t, J=6,8 Hz, 3 H) 1,3 (m, 6 H) 1,4 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 1,7 (m, 2 H) 2,8 (m, 2 H) 3,1 (m, 2 H) 4,0 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 4,4 (c, J=7,1 Hz, 2 H) 7,3 (s, 1 H) 7,4 (s, 1 H) 7,6 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 8,1 (d, J=8,2 Hz, 2 H)	EN+ 381,3
18	338,40	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 0,9 (t, J=7 Hz, 3 H) 1,3 (m, 4 H) 1,7 (m, 2 H) 2,8 (m, 2 H) 3,1 (m, 2 H) 4,0 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 7,3 (s, 1 H) 7,4 (s, 1 H) 7,7 (m, 2 H) 8,2 (m, 2 H)	EN+ 33+9,3 EN- 337,3

ES 2 364 964 T3

Ej.	M	RMN	EM/CL
19	352,43	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,8 (t, J=7 Hz, 3 H) 1,2 (m, 6 H) 1,6 (m, 2 H) 2,7 (m, 2 H) 3,1 (m, 2 H) 4,0 (t, J=6,2 Hz, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,6 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 8,0 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 13,0 (s, 1 H)	EN+ 353,4 EN- 351,4
20	445,49		EN+ 446,4
21	403,41		EN+ 404,3 EN- 402,3
22	443,50	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,5 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 2,2 (s, 3 H) 4,0 (s, 3 H) 4,5 (c, J=7,2 Hz, 2 H) 5,0 (s, 2 H) 7,0 (dd, J=7,2, 2,7 Hz, 2 H) 7,3 (m, 1 H) 7,6 (m, 3 H) 7,8 (m, 2 H) 8,1 (m, 2 H) 8,2 (m, 2 H)	EN+ 444,3
23	429,47	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,1 (s, 3 H) 2,8 (t, J=6,0 Hz, 2 H) 3,7 (s, 3 H) 4,2 (t, J=6,0 Hz, 2 H) 6,9 (m, 2 H) 7,1 (m, 1 H) 7,5 (m, 5 H) 7,9 (m, 4 H) 12,9 (s, 1 H)	EN+ 430,3 EN- 428,4
24	415,44	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,3 (s, 3 H) 3,8 (s, 3 H) 4,9 (s, 2 H) 6,9 (m, 2 H) 7,3 (d, J=9,0 Hz, 1 H) 7,5 (dd, J=5,0, 1,7 Hz, 3 H) 7,7 (m, 2 H) 7,9 (m, 4 H) 12,9 (s, 1 H)	EN+ 416,3 EN- 414,4
25	427,50	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,4 (m, 3 H) 2,1 (s, 3 H) 2,3 (s, 3 H) 4,4 (c, J=7,2 Hz, 2 H) 4,9 (s, 2 H) 7,1 (m, 3 H) 7,4 (m, 3 H) 7,6 (d, J=8,6 Hz, 2 H) 8,0 (m, 4 H)	EN+ 428,3
26	399,44	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,3 (s, 3 H) 2,3 (s, 3 H) 5,0 (s, 2 H) 7,2 (m, J=13,5 Hz, 3 H) 7,5 (m, 3 H) 7,6 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,9 (m, 4 H) 12,9 (s, 1 H)	EN+ 400,3 EN- 398,4
27	413,47		EN+ 414,3 EN- 412,4
28	392,36		EN+ 415,2 (M+Na) 393,2 375,2 EN- 391,3
29	363,37		EN+ 364,2 EN- 362,3
30	439,47		EN+ 440,3 EN- 438,4
31	447,53		EN+ 448,2 EN- 446,3
32	439,47		EN+ 440,3 EN- 438,3
33	423,47		EN+ 424, EN- 422,3
34	406,44		EN+ 407,3 EN- 405,3
35	426,43		EN+ 427,2 EN- 425,3

## ES 2 364 964 T3

Ej.	M	RMN	EM/CL
36	392,36		EN+ 415,2 393,2 375,2 EN- 391,3
37	432,45		EN+ 433,2 EN- 431,3
38	423,47		EN+ 424,3 EN- 422,3
39	419,86	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,3 (s, 3 H) 5,1 (s, 2 H) 7,5 (m, 6 H) 7,7 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,9 (m, 4 H) 12,9 (s, 1 H)	EN+ 420,1 422,1 EN- 420,2 418,2 1 átomo de cloro
40	416,35		EN+ 417,2 EN- 415,2
41	456,45		EN+ 457,3 EN- 455,3
42	449,45	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,4 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 2,0 (s, 3 H) 4,3 (c, J=7,2 Hz, 2 H) 4,8 (s, 2 H) 6,9 (m, 2 H) 7,4 (m, 3 H) 7,5 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,8 (m, 2 H) 7,9 (d, J=8,2 Hz, 2 H)	EN+ 450,2
43	433,89		EN+ 434,2 436,2 EN- 432,3 434,3 1 átomo de cloro
44	421,40	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 2,0 (s, 3 H) 4,8 (s, 2 H) 6,9 (m, 2 H) 7,4 (m, 3 H) 7,5 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 7,8 (m, 2 H) 8,0 (d, J=8,2 Hz, 2 H)	EN+ 422,1 EN- 420,2
45	463,48	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,4 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,2 (s, 3 H) 2,7 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 4,1 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 4,3 (c, J=7,1 Hz, 2 H) 6,8 (m, 2 H) 7,4 (m, 3 H) 7,5 (m, 2 H) 7,9 (m, 2 H) 7,9 (m, 2 H)	EN+ 464,3
46	435,42	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 2,2 (s, 3 H) 2,8 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 4,1 (m, 2 H) 6,9 (m, 2 H) 7,4 (m, 3 H) 7,5 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 7,9 (m, 2 H) 8,0 (m, 2 H)	EN+ 436,3 EN- 434,3
47	421,40		EN+ 422,2 EN- 420,3
48	435,42	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,1 (s, 3 H) 2,9 (t, J=5,9 Hz, 2 H) 4,3 (t, J=5,9 Hz, 2 H) 7,4 (m, 7 H) 7,9 (m, 4 H) 13,0 (s, 1 H)	EN+ 436,3 EN- 434,3

### RESULTADOS

La medición de la activación de PPAR se realizó según una técnica descrita por Lehmann y col. (J. Biol. Chem., **270**, (1995), 12953-12956).

- Se cotransfectan células CV-1 (células de riñón de mono) con un vector de expresión de la proteína quimérica PPARγ-Gal4 y con un plásmido «indicador» que permite la expresión del gen de luciferasa bajo el control de un promotor que contiene los elementos de respuesta de Gal4.

5 Las células se siembran en placas de microvaloración de 96 pocillos y se cotransfectan con un reactivo comercial con el plásmido indicador (pG5-tk-pGL3) y el vector de expresión de la proteína quimérica (PPAR $\gamma$ -Gal4). Después de incubar durante 4 horas, se añade a los pocillos medio de cultivo completo (que contiene el 10% de suero de ternera fetal). Después de 24 horas, el medio se retira y se sustituye por medio completo que contiene los productos problema. Los productos se dejan en contacto con las células durante 18 horas. A continuación, se lisan las células y se mide la actividad luciferasa con un luminómetro. Se puede calcular, entonces, un factor de activación de PPAR $\gamma$  por medio de la activación de la expresión del gen indicador inducido por el producto (con respecto a las células control que no han recibido el producto).

10 En ausencia de dominio de unión a ligando de PPAR $\gamma$  (vector que expresa solo Gal4), la actividad luciferasa medida en presencia de este producto es cero.

Se obtuvo el siguiente resultado de transactivación con una concentración de 30  $\mu$ M en PPAR $\gamma$ .

Ej.	Concentración	Factor de activación de la proteína quimérica PPAR $\gamma$ -Gal4
29	30 $\mu$ M	16

Sin agonista (control)	-	1
------------------------	---	---

**Ejemplo de actividades biológicas de agonistas parciales**

15 Prueba de transactivación

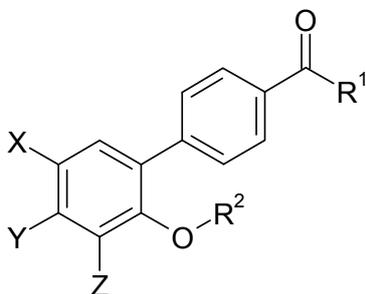
La prueba de transactivación usando la expresión de una proteína quimérica Gal-4-PPAR $\gamma$  hace posible determinar también si un agonista funciona como agonista «completo» o «parcial» en este sistema.

20 Un agonista es «parcial» en este sistema si induce una respuesta más débil, es decir, tiene menor eficacia, que la rosiglitazona, que es un agonista «completo». Concretamente, en nuestro sistema, la transactivación obtenida en la meseta con un agonista parcial estará entre el 20% y el 50% de la respuesta máxima (eficacia) en la meseta de rosiglitazona.

Ej.	Estimulación máxima de la proteína quimérica PPAR $\gamma$ obtenida con rosiglitazona	Concentración para alcanzar la estimulación máxima de la proteína quimérica PPAR $\gamma$
4	23%	6,25 $\mu$ M

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (1):



(1)

donde:

5 **R<sup>1</sup>** representa -O-R<sup>1</sup> o -NR<sup>1</sup>R<sup>n1</sup>, siendo R<sup>1</sup> y R<sup>n1</sup>, que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos entre un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical alquenilo, un radical alquinilo, un radical cicloalquilo, un radical arilo y un radical heteroarilo;

**R<sup>2</sup>** se elige entre:

10 • un radical alquilo seleccionado entre el grupo compuesto por: «etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-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», un radical alquenilo o un radical alquinilo;

• un radical arilalquilo opcionalmente sustituido; y

15 • un radical heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;

y **X**, **Y** y **Z**, que pueden ser idénticos o diferentes, se eligen, independientemente uno del otro, entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo y un radical alcoxi; o, alternativamente, **X** e **Y** juntos forman, con los átomos de carbono que los portan, un anillo de 5 átomos que comprende una función cetona;

20 los posibles isómeros ópticos, formas oxidadas y solvatos de los mismos y, además, las sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos con ácidos o bases.

2. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene una o más de las siguientes características, tomadas por separado o como una combinación de una, varias o todas ellas:

R<sup>1</sup> representa -O-R<sup>1</sup>, siendo R<sup>1</sup> elegido entre un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical alquenilo, un radical alquinilo, un radical cicloalquilo, un radical arilo y un radical heteroarilo;

25 R<sup>2</sup> se elige entre un radical alquilo seleccionado entre el grupo compuesto por: «etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-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», un radical bencilo opcionalmente sustituido y un radical heterociclilalquilo  
30 opcionalmente sustituido;

X e Y, que pueden ser idénticos o diferentes, se eligen, independientemente uno del otro, entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo y un radical alcoxi; o, alternativamente, X e Y juntos forman, con los átomos de carbono que los portan, un anillo de 5 átomos que comprende una función cetona; y

Z se escoge entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo y un radical alcoxi;

35 los posibles isómeros ópticos, formas oxidadas y solvatos de los mismos y, además, las sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos con ácidos o bases.

**3.** Compuesto según una de las dos reivindicaciones precedentes, que tiene una o más de las siguientes características, tomadas por separado o como una combinación de una, varias o todas ellas:

R<sup>1</sup> representa -O-R<sup>1</sup>, siendo elegido R<sup>1</sup> entre un átomo de hidrógeno y un radical alquilo;

5 R<sup>2</sup> se elige entre un radical alquilo seleccionado entre el grupo compuesto por: «etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-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», un radical bencilo opcionalmente sustituido y un radical heterociclialquilo opcionalmente sustituido;

10 X e Y, que pueden ser idénticos o diferentes, se eligen, independientemente uno del otro, entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo y un radical alcoxi; o, alternativamente, X e Y juntos forman, con los átomos de carbono que los portan, un anillo de 5 átomos que comprende una función cetona; y

Z se elige entre un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno;

15 los posibles isómeros ópticos, formas oxidadas y solvatos de los mismos y, además, las sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos con ácidos o bases.

**4.** Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que tiene una o más de las siguientes características, tomadas por separado o como una combinación de una, varias o todas ellas:

R<sup>1</sup> representa -O-R<sup>1</sup>, siendo elegido R<sup>1</sup> entre un átomo de hidrógeno, un radical metilo o un radical etilo;

20 R<sup>2</sup> se elige entre un radical alquilo seleccionado entre el grupo compuesto por: «etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-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», un radical bencilo opcionalmente sustituido y un radical heterociclialquilo opcionalmente sustituido;

25 X e Y, que pueden ser idénticos o diferentes, se eligen, independientemente uno del otro, entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un radical metilo y un radical metoxi; o, alternativamente, X e Y juntos forman, con los átomos de carbono que los portan, un anillo de ciclopentenona; y

Z se elige entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor y un átomo de cloro;

30 los posibles isómeros ópticos, formas oxidadas y solvatos de los mismos y, además, las sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos con ácidos o bases.

**5.** Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque los sustituyentes de los radicales de los compuestos de fórmula (1) se eligen a partir de átomos de halógeno, preferiblemente flúor y/o cloro y radicales etilo, metoxi, fenilo, trifluorometilo y trifluorometoxi,

35 los posibles isómeros ópticos, formas oxidadas y solvatos de los mismos y, además, sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos con ácidos o bases.

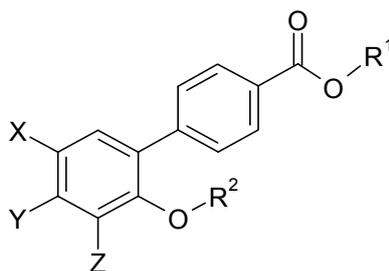
**6.** Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque los radicales heterocíclicos se eligen entre radicales furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, triazolilo, oxazolidinilo, tiazolilo, oxadiazolilo y oxazolilo,

40 los posibles isómeros ópticos, formas oxidadas y solvatos de los mismos y, además, sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos con ácidos o bases.

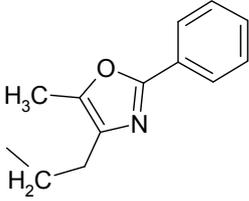
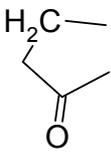
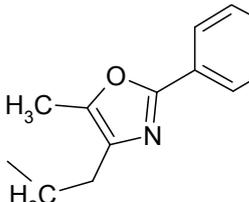
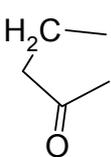
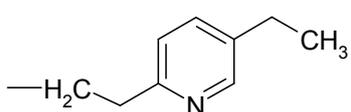
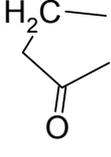
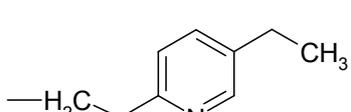
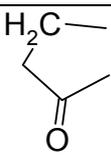
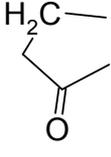
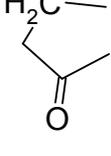
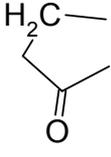
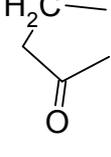
**7.** Compuesto según la reivindicación 1, elegido entre:

- ácido 4-[6-(5-metil-2-feniloxazol-4-ilmetoxi)-1-oxoindan-5-il]benzoico;
- ácido 4-(1-oxo-6-(4-trifluorometilbenciloxi)indan-5-il)benzoico;
- ácido 4-[6-(2-fluorobenciloxi)-1-oxoindan-5-il]benzoico;

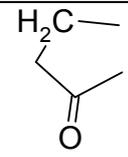
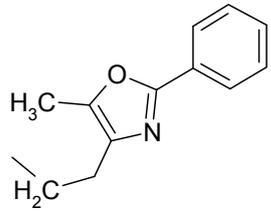
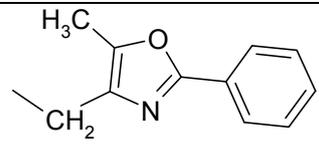
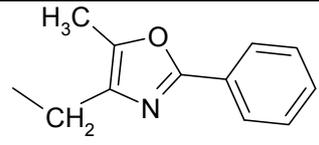
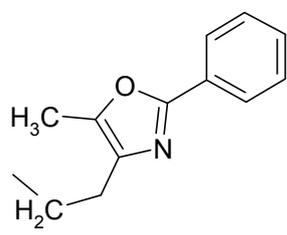
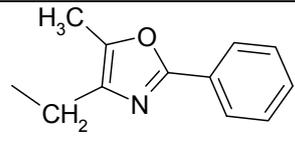
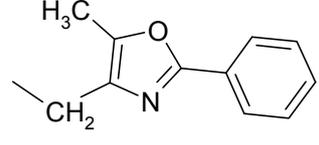
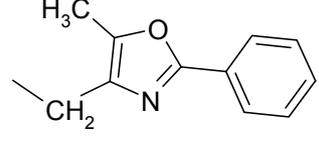
- ácido 5'-metoxi-2'-(5-metil-2-feniloxazol-4-ilmetoxi)bifenil-4-carboxílico;
  - ácido 5'-metil-2'-(5-metil-2-feniloxazol-4-ilmetoxi)bifenil-4-carboxílico;
  - ácido 4-[6-(5-metiloxazol-3-ilmetoxi)-1-oxoindan-5-il]benzoico;
  - ácido 4-[6-(5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-1-oxoindan-5-il]benzoico;
- 5
- ácido 4-[1-oxo-6-(2-tiofen-2-iltiazol-4-ilmetoxi)indan-5-il]benzoico; y
  - ácido 4-[6-(5-metil-3-fenilisoxazol-4-ilmetoxi)-1-oxoindan-5-il]benzoico;

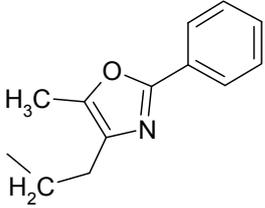
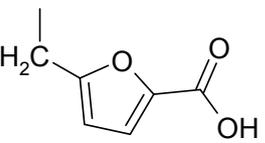
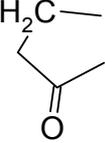
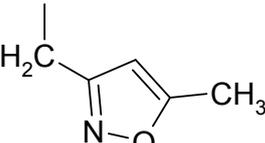
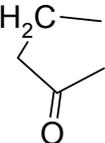
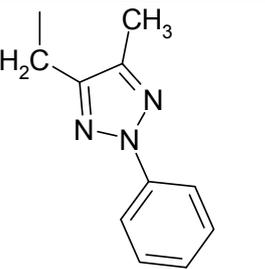
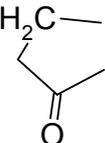
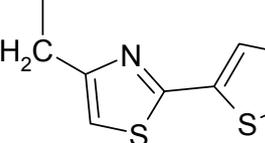
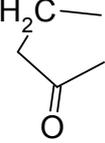
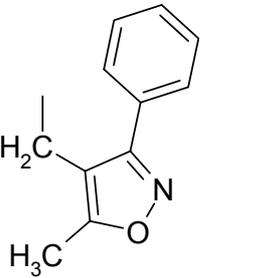
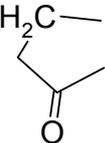


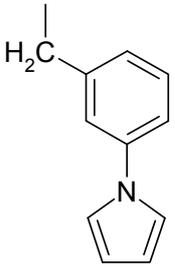
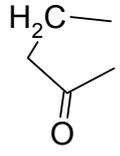
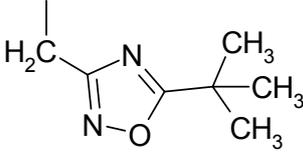
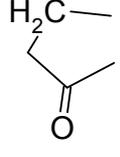
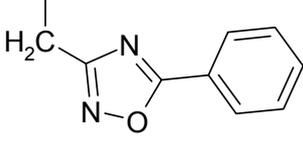
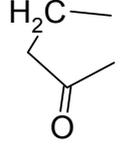
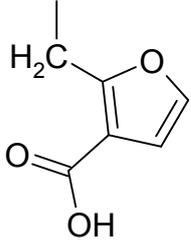
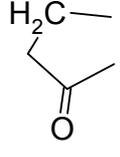
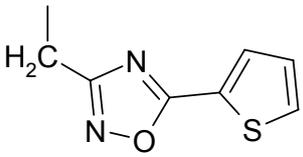
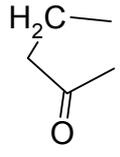
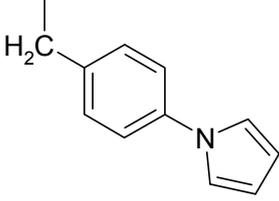
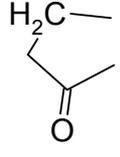
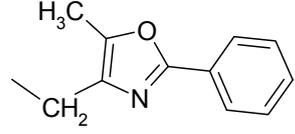
Ej.	R1	R2	X	Y	Z
7	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>				-H
8	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>				-H
9	-H				-H
10	-H				-H

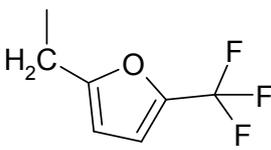
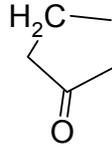
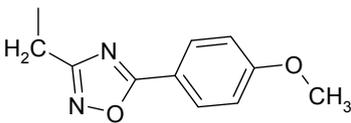
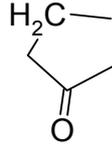
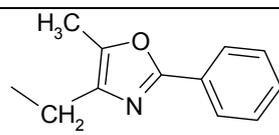
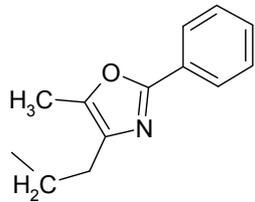
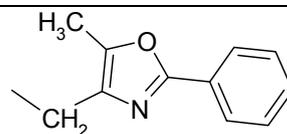
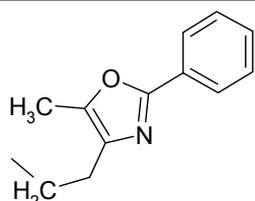
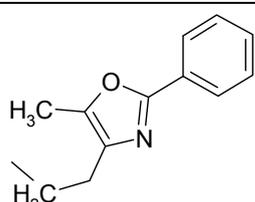
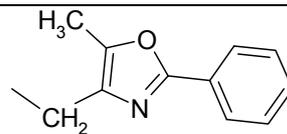
Ej.	R1	R2	X	Y	Z
11	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>				-H
12	-H				-H
13	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>				-H
14	-H				-H
15	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>			-H
16	-H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>			-H
17	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CH <sub>3</sub>			-H
18	-H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>			-H

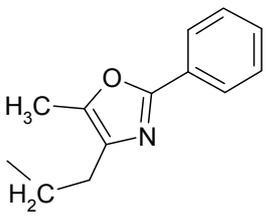
ES 2 364 964 T3

Ej.	R1	R2	X	Y	Z
19	-H	$-(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$			-H
20	$-\text{CH}_2\text{-CH}_3$		-F	-H	-H
21	-H		-F	-H	-H
22	$-\text{CH}_2\text{-CH}_3$		$-\text{O-CH}_3$	-H	-H
23	-H		$-\text{O-CH}_3$	-H	-H
24	-H		$-\text{O-CH}_3$	-H	-H
25	$-\text{CH}_2\text{-CH}_3$		$-\text{CH}_3$	-H	-H
26	-H		$-\text{CH}_3$	-H	-H

Ej.	R1	R2	X	Y	Z
27	-H		-CH <sub>3</sub>	-H	-H
28	-H				-H
29	-H				-H
30	-H				-H
31	-H				-H
32	-H				-H

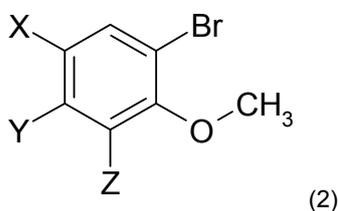
Ej.	R1	R2	X	Y	Z
33	-H				-H
34	-H				-H
35	-H				-H
36	-H				-H
37	-H				-H
38	-H				-H
39	-H		-Cl	-H	-H

Ej.	R1	R2	X	Y	Z
40	-H				-H
41	-H				-H
42	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>		-F	-H	-F
43	-H		-Cl	-H	-H
44	-H		-F	-H	-F
45	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>		-F	-H	-F
46	-H		-F	-H	-F
47	-H		-F	-F	-H

Ej.	R1	R2	X	Y	Z
48	-H		-F	-F	-H

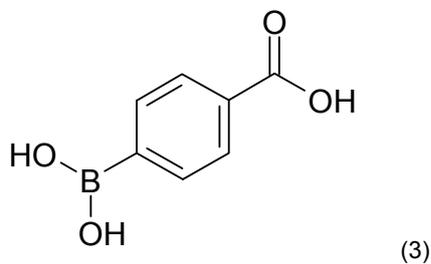
y entre los posibles isómeros ópticos, formas oxidadas y solvatos y, además, las sales de adición farmacéuticamente aceptables con ácidos o bases, de estos compuestos.

5 8. Proceso para la preparación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 partiendo de un compuesto de fórmula (2):

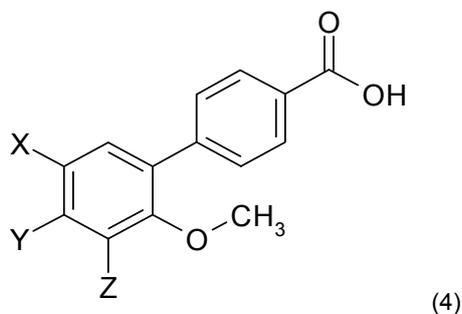


donde X, Y y Z son como se define en la reivindicación 1,

el cual se somete a la acción de un ácido borónico de fórmula (3):

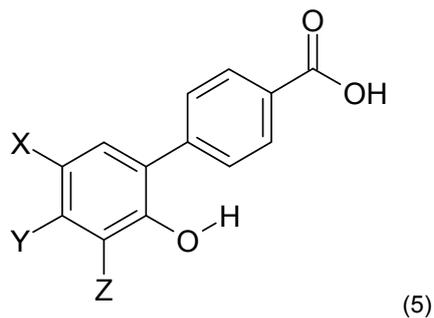


10 en presencia de un catalizador, en presencia de hidróxido de hidracinio y fosfato trisódico, en medio polar prótico, para obtener el compuesto de fórmula (4):



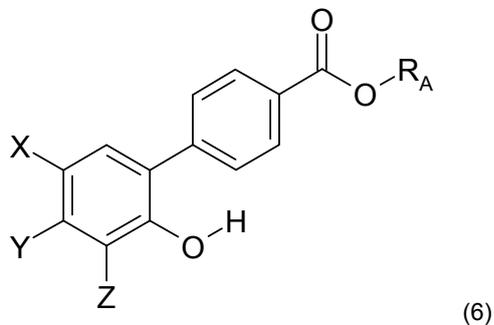
donde X, Y y Z son como se define en la reivindicación 1,

15 donde la función metoxi del compuesto de fórmula (4) se convierte en una función alcohol para obtener el compuesto de fórmula (5):



donde X, Y y Z son como se define en la reivindicación 1,

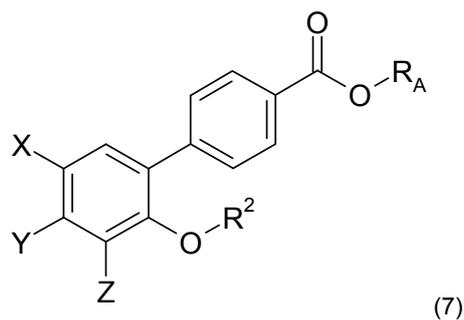
5 y, a continuación, se esterifica para proteger la función ácido, con un alcohol  $R_A-OH$ , donde  $R_A$  representa un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, en presencia de un ácido fuerte, para obtener el éster de fórmula (6):



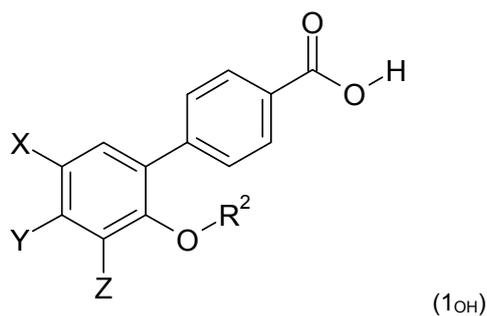
donde  $R_A$ , X, Y y Z son como se define en la reivindicación 1,

cuyo compuesto de fórmula (6) se somete, a continuación, a la acción de un haluro de fórmula  $Hal-R^2$ , donde Hal representa un átomo de halógeno, y  $R^2$  es como se define en la reivindicación 1,

10 en presencia de una base y, opcionalmente, en presencia de un activador en medio aprótico polar, para obtener el compuesto de fórmula (7):



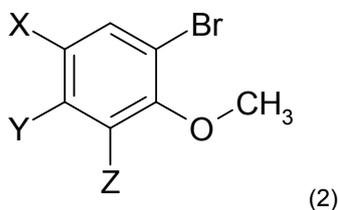
donde  $R^2$ , X, Y y Z son como se define en la reivindicación 1, y  $R_A$  es como se define anteriormente, cuyo grupo protector  $R_A$  se elimina después para obtener el ácido de fórmula (1<sub>OH</sub>):



que es un caso especial de compuestos de fórmula (1), donde R<sup>1</sup> representa un radical hidroxilo,

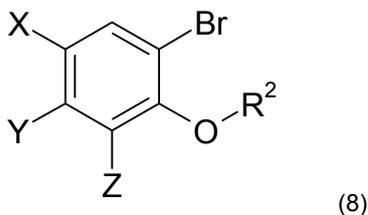
y el ácido opcionalmente se esterifica o se convierte en la amida correspondiente, para obtener el grupo de compuestos de fórmula (1) con R<sup>1</sup> distinto a un radical hidroxilo.

- 5 **9.** Proceso para la preparación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 partiendo de un compuesto de fórmula (2):



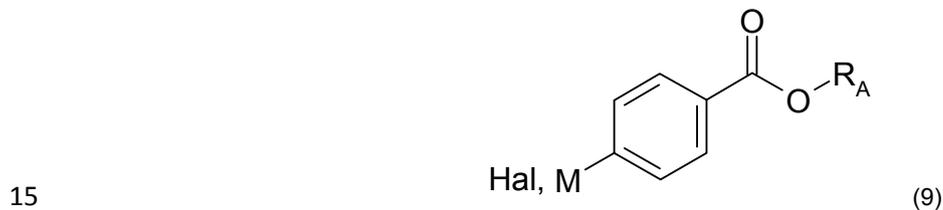
donde X, Y y Z son como se define en la reivindicación 1,

- 10 el cual se somete a la acción del haluro Hal-R<sup>2</sup>, donde Hal representa un átomo de halógeno, y R<sup>2</sup> es como se define en la reivindicación 1, o alternativamente del alcohol OH-R<sup>2</sup>, donde R<sup>2</sup> es como se define en la reivindicación 1, en presencia de una fosfina, para obtener el compuesto intermedio de fórmula (8):



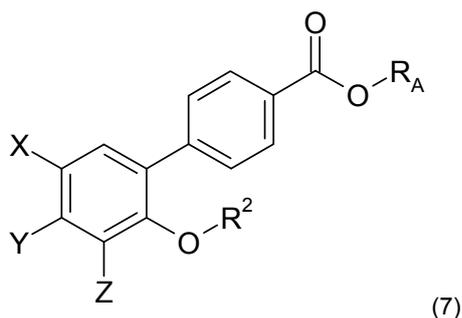
donde R<sup>2</sup>, X, Y y Z son como se define en la reivindicación 1,

y, posteriormente, sustituyendo el átomo de bromo, bajo la acción de un agente organometálico de fórmula (9):

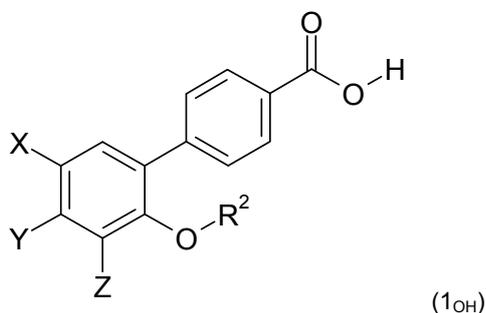


donde Hal representa un átomo de halógeno, M representa un metal y R<sub>A</sub> representa un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

para obtener el compuesto de fórmula (7):



donde  $R^2$ , X, Y y Z son como se define en la reivindicación 1, y  $R_A$  es como se define anteriormente, cuyo grupo protector  $R_A$  se elimina después para obtener el ácido de fórmula (1<sub>OH</sub>):



5 que es un caso especial de compuestos de fórmula (1), donde  $R^1$  representa un radical hidroxilo,

y el ácido opcionalmente se esterifica o se convierte en la amida correspondiente, para obtener el grupo de compuestos de fórmula (1) con  $R^1$  distinto a un radical hidroxilo.

10 **10.** Composición farmacéutica que consta de una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (1) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, u obtenido a través del proceso según la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

**11.** Uso de un compuesto de fórmula (1) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, u obtenido a través del proceso según la reivindicación 8 o la reivindicación 9, para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de la dislipidemia, la aterosclerosis y la diabetes.

15 **12.** Medicamento que contiene un compuesto de fórmula (1) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, u obtenido a través del proceso según la reivindicación 8 o la reivindicación 9, para su uso en la prevención o tratamiento de la dislipidemia, la aterosclerosis y la diabetes.