

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 265**

51 Int. Cl.:
C07C 323/52 (2006.01)
C07C 317/46 (2006.01)
C07C 391/00 (2006.01)
C07D 213/70 (2006.01)
C07D 215/36 (2006.01)
C07D 249/12 (2006.01)
C07D 277/74 (2006.01)
C07D 311/30 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02751105 .4**
96 Fecha de presentación: **03.07.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1412326**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.04.2004**

54 Título: **Derivados del ácido butírico**

30 Prioridad:
30.07.2001 FR 0110198

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.11.2012

73 Titular/es:
**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
FRANKFURTER STRASSE 250
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:
**ROCHE, DIDIER;
ZEILLER, JEAN-JACQUES;
CONTARD, FRANCIS;
GUYARD-DANGREMONT, VALÉRIE;
GUERRIER, DANIEL;
DUPONT, HERVÉ y
BERTHELON, JEAN-JACQUES**

74 Agente/Representante:
CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 391 265 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 butírico.

5 La presente invención hace referencia a derivados del ácido 4-(arilitio)- o (4-heteroarilitio)butírico que pueden ser utilizados en el tratamiento de la dislipidemia, aterosclerosis y diabetes, a composiciones farmacéuticas que los componen y a procesos para la preparación de dichos compuestos.

La presente invención también hace referencia al uso de estos compuestos para la producción de medicamentos destinados a tratar la dislipidemia, la aterosclerosis y la diabetes.

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

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

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

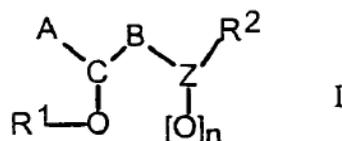
El concepto destinado a explicar el desarrollo de la aterosclerosis estaba focalizado, principalmente, en el metabolismo del colesterol y en el metabolismo de los triglicéridos.

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

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

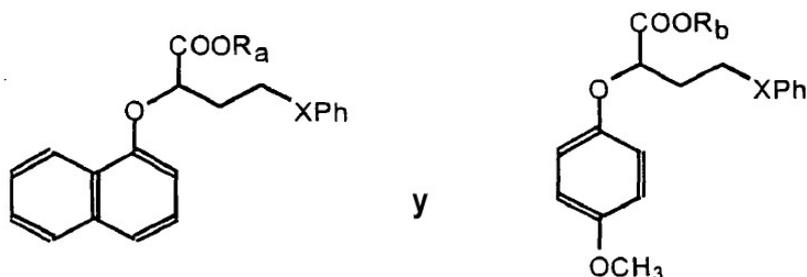
35 Los inventores han descubierto una nueva clase de compuestos que son potentes activadores de las isoformas PPAR α y PPAR γ . A causa de esta actividad, estos compuestos tienen un importante efecto hipolipemiante e hipoglucemiante.

Los compuestos de la presente invención corresponden a la fórmula (I) a continuación:



40 tal como se ilustra en la Tabla I.

Debe entenderse que los compuestos de las fórmulas:



en las que

X representa S o Se; y

R_a se elige de un átomo de halógeno y un grupo metilo; y

5 R_b representa metilo,

se encuentran excluidas del contenido de la presente invención, ya que han sido descritas, como compuestos intermedios, en "Chem. Pharm. Bull. 32 (12) 4779-4785 (1984) y/o J. Org. Chem. 1983, 48, 2620-2632.

La patente JP 2000 309573 A (Fuji Chemical Industry) revela otros derivados del ácido 2-mercaptoalcanoico como activadores PPAR para su uso como agentes hipoglucemiantes acidicos e hipolipemiantes.

10 Cuando el compuesto de la fórmula I comprende una función ácida, y por ejemplo una función carboxílica, este compuesto puede formar una sal con una base mineral u orgánica.

Como ejemplos de sales con bases minerales u orgánicas, se pueden citar las sales formadas con metales, y en especial metales alcalinos, metales alcalinotérreos y metales de transición (tales como sodio, potasio, calcio, magnesio o aluminio), o con bases tales como el amoníaco o aminas secundarias o terciarias (tales como dietilamina, trietilamina, piperidina, piperazina o morfolina) o con aminoácidos básicos, o con osaminas (tales como meglumina) o con amino alcoholes (tales como 3-aminobutanol y 2-aminoetanol).

15

Cuando el compuesto de la fórmula I comprende una función básica, y por ejemplo un átomo de nitrógeno, este compuesto puede formar una sal con un ácido mineral u orgánico.

20 Las sales con ácidos minerales u orgánicos son, por ejemplo, el clorhidrato, bromhidrato, sulfato, sulfato de hidrógeno, dihidrógenofosfato, citrato, maleato, fumarato, 2-naftalensulfonato y para-toluensulfonato.

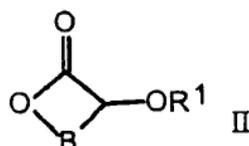
La presente invención también incluye sales que permiten una separación adecuada o cristalización de los compuestos de la fórmula I, tales como las sales obtenidas con aminas quirales.

La presente invención también incluye los esteroisómeros de los compuestos de la fórmula I, y también a las mezclas de los esteroisómeros en todas las proporciones.

25 Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse fácilmente mediante la realización de cualquiera de los siguientes procesos.

A) Preparación de los compuestos de la fórmula I en los cuales A representa COOH y Z representa S con n = 0.

Los compuestos de la fórmula I en los cuales A = COOH; Z = S y n = 0 pueden obtenerse especialmente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II:



30

en la que B y R¹ son tal como se definen en la reivindicación 1, con un tiol de la fórmula III:



en la que R² es tal como se ha definido anteriormente para la fórmula I, en presencia de una base.

5 Las bases que pueden ser utilizadas son bases orgánicas o minerales, tales como, por ejemplo, un hidróxido (tal como un hidróxido amónico o de un metal alcalino), un carbonato (tal como un carbonato de un metal alcalino o un metal alcalinotérreo), un alcóxido de metal alcalino, un hidruro orgánico (tal como hidruros de metales alcalinos), una amida de metal alcalino, un fluoruro de metal alcalino, fluoruro de amonio, amoniaco, trietilamina, tributilamina, piridina o N-metilmorfolina.

10 Las bases preferentes que serán mencionadas incluyen carbonato sódico, hidruro sódico, carbonato de cesio, carbonato potásico, terc-butóxido de sodio y terc-butóxido de potasio.

15 La reacción se lleva a cabo, de manera preferente, en un disolvente polar aprótico, tal como un nitrilo (por ejemplo acetonitrilo o isobutironitrilo), una amida (tal como formamida, dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidinona o hexilmetilfosforilamida, un hidrocarburo halogenado (tal como fluoruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno), o una mezcla de estos disolventes en cualquier proporción. De manera ventajosa, la reacción se lleva a cabo en dimetilformamida.

La temperatura de reacción será establecida por un experto en el arte en función de la base utilizada, el disolvente elegido y la reactividad de los compuestos presentes.

20 Cuando el disolvente utilizado es dimetilformamida y la base es un carbonato de metal alcalino o un hidruro, tal como un hidruro de metal alcalino, o un fluoruro de metal alcalino, la temperatura se mantiene, de manera ventajosa, entre 80 y 150° C, y mejor aún entre 90 y 130° C.

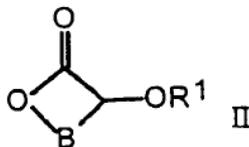
Un tiempo de reacción de 30 minutos a 5 horas y, preferentemente de 1 hora a 3 horas suele ser suficiente.

B) Preparación de los compuestos de la fórmula I en la que A representa -COOH y Z representa Se con n = 0.

Los compuestos de la fórmula I en la que A = COOH, Z = Se y n = 0 pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de selenio de la fórmula IV:



en la que R² es tal como se ha definido anteriormente para la fórmula I, con un hidruro tal como, por ejemplo, un borohidruro o aluminohidruro, seguido por la reacción del compuesto resultante con un compuesto de la fórmula II:



En la que B y R¹ son tal como se han definido anteriormente para la fórmula I.

30 En el primer paso, las bases que pueden ser utilizadas son en especial aquellas que son según se ha definido con anterioridad. Hidruros preferentes que serán utilizados son borohidruros de metales alcalinos, tales como borohidruro de sodio.

35 Los disolventes que pueden especialmente ser utilizados incluyen cualquier disolvente polar aprótico recomendado con anterioridad para la reacción de la lactona de la fórmula II con el tiol de la fórmula III. La dimetilformamida es un disolvente que resulta particularmente preferente para este paso.

Un experto en el arte establecerá la temperatura, de manera ventajosa, para este paso entre 80 y 150° C, y preferentemente entre 90 y 130° C, en función de la base y del disolvente seleccionado.

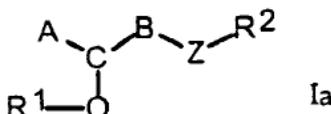
Habitualmente, el tiempo de reacción se encuentra entre 30 minutos y 6 horas, por ejemplo entre 1 hora y 3 horas.

El segundo paso, que comprende la reacción de la lactona de la fórmula II con el compuesto obtenido en el paso anterior, se lleva a cabo, de manera ventajosa, en un disolvente polar aprótico, elegido preferentemente de un hidrocarburo halogenado, una amida o un nitrilo tal como los que se han definido con anterioridad. Más particularmente, esta reacción se llevará a cabo en dimetilformamida.

- 5 En este caso además, una temperatura de reacción de entre 80 y 150° C es particularmente adecuada. De manera similar, un tiempo de entre 30 minutos y 5 horas permite el aislamiento de suficiente cantidad del producto esperado de la fórmula I.

C) Preparación de los compuestos de la fórmula I en la que Z representa Se o S y n es distinto de 0.

- 10 Los compuestos de la fórmula I en la que n es distinto de cero, pueden obtenerse haciendo reaccionar un agente oxidante con el correspondiente compuesto de la fórmula I en la que n = 0:



en la que A, R¹, R² y B son tal como se han definido anteriormente para la fórmula I y Z representa S o Se, con un agente oxidante adecuado.

- 15 Entre los agentes oxidantes que pueden ser utilizados, pueden ser especialmente seleccionados el ácido metacloroperbenzoico, la mezcla de ácido acético/ CrO₃, el dióxido de magnesio, el dicromato de sodio combinado con ácido sulfúrico, el dióxido de selenio, hipobromita de sodio u óxido de plata. Un agente oxidante preferente que será utilizado es el ácido m-cloroperbenzoico (m-CPBA).

- 20 La reacción de oxidación es, de manera preferente, realizada en un disolvente elegido de un hidrocarburo halogenado (tal como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno o un diclorobenceno), un alcohol inferior elegido de alcoholes C₁-C₄, y más particularmente metanol o etanol, o una mezcla de estos disolventes.

Cuando el agente oxidante elegido es m-CPBA, el proceso es realizado de manera preferente en una mezcla de etanol y diclorometano.

- 25 Es posible controlar el grado de oxidación del compuesto final variando la cantidad de equivalentes del agente oxidante utilizado.

Para preparar compuestos de la fórmula I en los que n = 1, el compuesto de la fórmula Ia se pondrá en contacto con no más de, aproximadamente, un equivalente de m-CPBA (de manera preferente, entre 0.9 y 1.1 equivalentes).

Para preparar compuestos de la fórmula I en los que n = 2, se hará uso de al menos aproximadamente 2 equivalentes de m-CPBA.

- 30 La reacción se lleva a cabo, de manera ventajosa, a una temperatura moderada de entre 15 y 40° C, por ejemplo a temperatura ambiente, cuando el agente oxidante es m-CPBA.

D) Preparación de compuestos de la fórmula I en la que A representa alquilocarbonilo o arilocarbonilo.

- 35 Los compuestos de la fórmula I en los que A representa -COOH pueden ser convertidos fácilmente en compuestos de la fórmula I en los que A represente alquilocarbonilo o arilocarbonilo, mediante la reacción con el correspondiente alquil-alcohol o aril-alcohol, respectivamente.

De acuerdo a una realización preferente de la invención, es un derivado activo del ácido carboxílico de la fórmula I en la que A = COOH que se hace reaccionar con el alquil-alcohol o aril-alcohol, respectivamente.

El derivado activado del ácido carboxílico es el compuesto correspondiente de la fórmula I en la que A = -CO-K, en la que K es un grupo activador para la función del ácido carboxílico.

- 40 Los grupos activadores preferentes que pueden ser citados incluyen cloro, bromo, azida, imidazolida, p-nitrofenoxi, 1-benzotriazol, N-O-succinimida, aciloxi y, más especialmente, pivaloiloxi, (alcoxi C₁-C₄)carboniloxi, tal como por ejemplo C₂H₅O-CO-O-, y dialquil- o dicitcloalquil-O-ureido.

5 Cuando K = OH, la reacción del compuesto de la fórmula I en la que A = -COOH con el alquil-alcohol o aril-alcohol, respectivamente, se lleva a cabo de manera preferente en presencia de un agente de acoplamiento tal como una carbodiimida, de manera opcional en presencia de un agente activador tal como hidroxibenzotriazol o hidroxisuccinimida, con la formación intermedia de dialquil- o dicicloalquil-O-ureidos. Los agentes de acoplamiento representativos son dicitohexil- y diisopropilcarbodiimidas, carbodiimidas que son solubles en un medio acuoso, o cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfonilo.

10 Cuando K es un átomo de halógeno, resulta deseable realizar el proceso en presencia de una base mineral u orgánica tal como, por ejemplo, un hidróxido (tal como un amonio o hidróxido de metal alcalino), un carbonato (tal como un metal alcalino o carbonato de metal alcalinotérreo), un alcóxido de metal alcalino, una amida de metal alcalino, amoniaco, trietilamina, tributilamina, piridina o N-metilmorfolina.

Otra base adecuada que puede ser utilizada es una base con soporte de resina. Las resinas de este tipo se encuentran disponibles comercialmente.

Ejemplos que pueden citarse incluyen resinas de N,N-(diisopropil)aminometilpoliestireno y morfolinometilpoliestireno.

La reacción se lleva a cabo, de manera preferente, en un disolvente.

15 En ciertos casos, la base puede utilizarse como disolvente. Este es el caso, por ejemplo, para la piridina.

Como una variante, resulta ventajoso seleccionar un disolvente polar aprótico, y, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como el cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno, siendo el dicloroetano especialmente preferente.

E) Preparación de los compuestos de la fórmula I en la que A representa -CONH-OH.

20 Los compuestos de la fórmula I en la que A representa CONH-OH, pueden obtenerse a partir de los compuestos correspondientes de la fórmula I en la que A representa -COOH, mediante la acción de la hidroxilamina, siendo esta reacción realizada de una manera que se conoce por se, utilizando técnicas conocidas de la química orgánica.

De acuerdo a una realización especialmente preferente de la presente invención, esta reacción se lleva a cabo en dos pasos.

25 En un primer paso, se activa la función A = COOH. Para ello, cualquier derivado del ácido carboxílico activado puede prepararse (fórmula I en la que A = -COK) tal como se ha descrito anteriormente en el paso D.

De manera preferente, el derivado activado es un ácido clorhídrico, una carbodiimida o un anhídrido mixto.

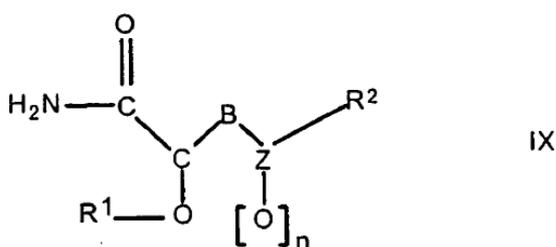
30 En un segundo paso, dicho derivado activado se hace reaccionar con hidroxilamina en presencia de una base, por ejemplo una de las bases definidas en el paso D citado anteriormente. De manera ventajosa, la base es trietilamina o N-metilmorfolina.

Este paso se lleva a cabo, de manera preferente, en un disolvente tal como un hidrocarburo halogenado (y en especial diclorometano), un éter (y en especial tetrahidrofurano) o una amida (y en especial dimetilformamida).

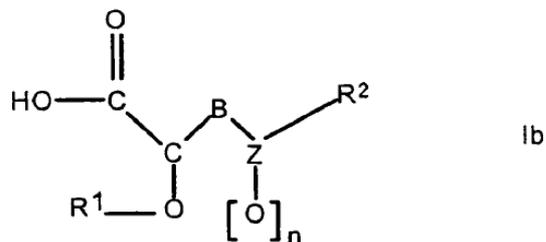
F) Preparación de los compuestos de la fórmula I en la que A representa tetrazolilo.

35 Los compuestos de la fórmula I en la que A representa tetrazolilo se preparan fácilmente a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula I en la que A representa -COOH, llevando a cabo un proceso de dos pasos.

En un primer paso, se prepara la correspondiente amida de la fórmula IX:



a partir del ácido carboxílico de la fórmula Ib a continuación:



en la que R¹, B, Z, n y R² son tal como se han definido con anterioridad para la fórmula I.

5 La conversión del compuesto Ib en una amida puede ser realizada de cualquier manera, y por ejemplo mediante la acción:

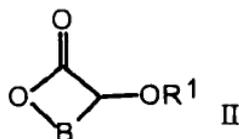
- a- de amoníaco en metanol en presencia de una resina Dowex 50W x 8;
- b- de cloroformiato de etilo y amoníaco;
- c- se SO₂(NH₂)₂ en piridina; o
- d- de cloruro de tionilo e hidróxido amónico en 1,4-dioxano.

10 En un segundo paso, la amida de la fórmula IX se hace reaccionar con una azida de metal alcalino (tal como azida sódica), en presencia de tetraclorosilano.

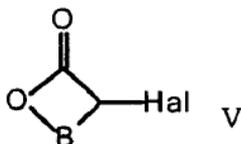
Este paso se lleva a cabo, por ejemplo, en un nitrilo como disolvente, tal como el acetonitrilo o isobutironitrilo, de manera preferente acetonitrilo.

15 Para establecer las condiciones de operación, un experto en el arte puede hacer referencia a los estudios por El-Ahl, A:A:S.; Elmorsy S:S: et al. publicados en Tetrahedron Letters, 1997, 38(7), 1257.

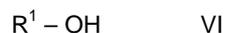
Las lactonas de la fórmula II:



en la que B y R¹ son tal como se han definido anteriormente para la fórmula I, pueden obtenerse haciendo reaccionar una α-halolactona correspondiente de la fórmula V:

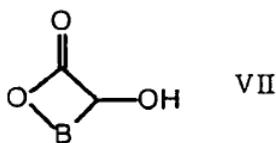


20 en la que Hal representa un átomo de halógeno elegido, de manera preferente, del cloro, bromo y yodo (siendo el bromo especialmente preferente), con el alcohol apropiado de la fórmula VI:



en presencia de una base mineral u orgánica.

25 Como una variante, es posible sintetizar los compuestos intermedios de la fórmula II mediante la acción de la correspondiente α-hidroxilactona de la fórmula VII:



sobre el haluro apropiado de la fórmula VIII:



- 5 en cuyas fórmulas R^1 y B son tal como se ha definido para la fórmula I y Hal es un átomo de halógeno elegido preferentemente del cloro, bromo y yodo (siendo el bromo más especialmente preferente), siendo esta reacción realizada en presencia de una base mineral u orgánica.

Las bases que pueden ser utilizadas en la preparación de compuestos de la fórmula II son aquellas definidas en líneas generales con anterioridad.

- 10 En el caso de la primera variante (reacción de V con VI), se prefiere el uso de un carbonato de metal alcalino (tal como el carbonato de cesio) o un alcóxido de metal alcalino (tal como el etóxido sódico) como base.

En el caso de la segunda variante, una base tal como un hidruro de metal alcalino y, en especial, el hidruro sódico resulta especialmente adecuada.

Las condiciones de operación, y en especial la temperatura de reacción y el disolvente, dependen especialmente del tipo de base utilizada.

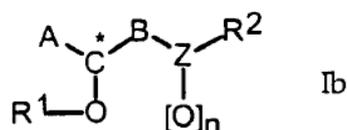
- 15 En la primera variante (la reacción de V con VI), el proceso es realizado de manera preferente:

- o bien en una cetona (tal como la acetona), en presencia de un carbonato de metal alcalino tal como el carbonato de cesio, a una temperatura de entre 40° y 100° C y mejor aún entre 50° y 70° C;

- 20 - o en un alcohol inferior (tal como un alcohol C_1-C_4 de un tipo tal como el etanol) en presencia del correspondiente alcóxido de metal alcalino, a una temperatura de entre 40° y 120° C, por ejemplo entre 50° y 100° C, y más especialmente entre 60° y 80° C.

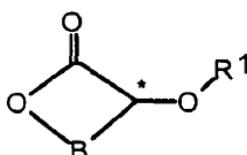
- 25 En la segunda variante, son condiciones preferentes el uso de un hidruro de metal alcalino tal como un hidruro sódico, la elección de una amida como disolvente y de manera ventajosa dimetilformamida, a una temperatura en un rango entre -5° y 45° C. De acuerdo a una realización preferente de la presente invención, la base se hace reaccionar con la α -hidroxilactona a baja temperatura (entre -5° y +10° C), seguido de la adición al medio de reacción del haluro de la fórmula VIII, dejándolo reaccionar a una temperatura, en general, de entre 15° y 45° C, por ejemplo a temperatura ambiente, durante el tiempo que se requiera para la reacción.

Los enantiómeros de los compuestos de la fórmula I que contienen un carbono asimétrico α al grupo A:



donde * indica la posición del centro asimétrico,

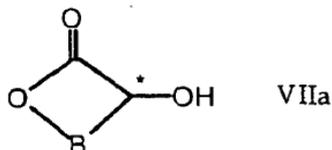
- 30 pueden ser preparados a partir de las lactonas enantioméricas de la fórmula II:



en la cual el carbono marcado con el asterisco tiene la misma configuración que el correspondiente carbono en la fórmula Ib citada anteriormente, llevando a cabo el mismo tipo de reacción que la descrita con anterioridad en A).

Un método para la preparación de los compuestos ópticamente activos de la fórmula II, es tal como sigue a continuación.

- 5 El alcohol de la fórmula VI, R_1OH , se hace reaccionar con una α -hidroxilactona de la fórmula VIIa:

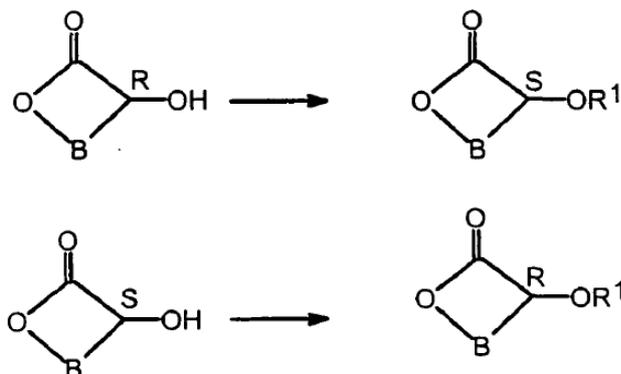


en la que B es tal como se ha definido anteriormente para la fórmula I en presencia de Azodicarboxilato de dietilo y trifenilfosfina.

- 10 De manera ideal, la reacción se realiza en un disolvente polar aprótico, tal como por ejemplo un éter de un tipo tal como el éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de dietilenglicol. Como una variante, puede utilizarse un hidrocarburo halogenado tal como el cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno.

- 15 Debido a que esta reacción tiene lugar con la inversión de la estereoquímica en el carbono asimétrico endocíclico que lleva el grupo $-OH$, la α -hidroxilactona de la fórmula VIIa, que es de configuración opuesta en relación a la configuración del correspondiente carbono en la fórmula II, será seleccionada.

De manera esquemática:



- 20 La presente invención también hace referencia a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Estas composiciones pueden ser administradas por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas de gel o gránulos con liberación inmediata o liberación controlada, por vía intravenosa en forma de una solución inyectable, por vía transdérmica en forma de un dispositivo transdérmico adhesivo, o de manera localizada en forma de una solución, crema o gel.

- 25 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden también administrarse mediante un aerosol nasal o por inhalación mediante el uso de un nebulizador, inhalador de polvo seco o un inhalador dosificador. Tales composiciones están preparadas de acuerdo a técnicas bien conocidas en el arte de la formulación farmacéutica, y pueden prepararse como soluciones en suero fisiológico, utilizando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para aumentar la biodisponibilidad, hidrofluorocarbonos, y/u otros agentes convencionales solubilizantes o dispersantes.
- 30

Una composición sólida para la administración oral se prepara mediante la adición al principio activo de una sustancia de relleno y, si corresponde, un aglutinante, un agente desintegrador, un lubricante, un colorante o un

potenciador del sabor, y dando a la mezcla la forma de un comprimido, comprimido recubierto, gránulo, polvo o una cápsula.

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

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

Ejemplos de agentes de suspensión incluyen metilcelulosa, polisorbato 80, hidroxietilcelulosa, acacia, goma tragacanto en polvo, carboximetilcelulosa de sodio y monolaurato de sorbitán polietoxilado.

20 Ejemplos de solubilizadores incluyen aceite de ricino solidificado con polioxietileno, polisorbato 80, nicotinamida, monolaurato de sorbitán polietoxilado y éster de etilo de ácido graso de aceite de ricino.

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

25 La presente invención también está orientada hacia el uso de un principio activo elegido de un compuesto de la fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, para la preparación de un medicamento dirigido a la prevención o el tratamiento de la dislipidemia, aterosclerosis y diabetes.

30 En la descripción citada anteriormente de las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto preferente, las expresiones equivalentes: "administración", "administración de", "administrar", y "administrar un" han sido utilizadas con respecto a dichas composiciones farmacéuticas. Utilizadas de esta manera, se pretende que estas expresiones signifiquen proporcionar a un paciente con la necesidad de tratamiento una composición farmacéutica de la presente invención, por cualquier vía de administración descrita en la presente patente, en donde el ingrediente activo es un compuesto preferente que es útil en el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o condición mediada por o asociada con la modulación de la activación de las isoformas PPAR α y PPAR γ en dicho paciente.

35 La dosis y la tasa de dosis de los compuestos efectivos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad, trastorno, o condición mediada por o asociada con la modulación de la activación de las isoformas PPAR α y PPAR γ , dependerá de una variedad de factores, tales como la naturaleza del activador, las medidas del paciente, el objetivo del tratamiento, la naturaleza de la patología a ser tratada, la composición farmacéutica específica utilizada, y las observaciones y conclusiones del médico que realiza el tratamiento.

40 Por ejemplo, cuando la dosificación es de forma oral, por ejemplo, un comprimido o cápsula, los niveles de los compuestos de la fórmula I estarán entre aproximadamente 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y aproximadamente 50,0 mg/kg de peso corporal por día, preferentemente entre aproximadamente 5,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y aproximadamente 5,0 mg/kg de peso corporal por día, más preferentemente entre aproximadamente 10,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y aproximadamente 1,0 mg/kg de peso corporal por día, y de manera más preferente aún entre aproximadamente 20,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día del ingrediente activo.

45 Cuando la dosificación es administrada por vía tópica en los bronquios y pulmones, por ejemplo, mediante un inhalador de polvos o un nebulizador, los niveles adecuados de dosificación de los compuestos estarán entre aproximadamente 0,001 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y aproximadamente 10,0 mg/kg de peso corporal por día, preferentemente entre aproximadamente 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día, más preferentemente entre aproximadamente 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal por día, y de manera más preferente aún entre aproximadamente 2,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y aproximadamente 0,05 mg/kg de peso corporal por día del ingrediente activo.

Utilizando pesos corporales representativos de 10 kg y 100 kg para ilustrar el rango de dosis diarias por vía oral que podrían ser utilizadas tal como se ha descrito anteriormente, los niveles de dosificación adecuados de los

5 compuestos de la fórmula I estarían entre aproximadamente 1,0 – 10,0 µg y 500,0 – 5.000,0 mg por día, preferentemente entre aproximadamente 50,0 – 500,0 µg y 50,0 – 500,0 mg por día, más preferentemente entre aproximadamente 100,0 – 1.000,0 µg y 10,0 – 100,0 mg por día, y más preferentemente aún entre aproximadamente 200,0 – 2.000,0 µg y aproximadamente 5,0 – 50,0 mg por día del ingrediente activo que comprende un compuesto preferente. Estos rangos de cantidades de las dosis representan la cantidad total de dosificación del ingrediente activo por día para un paciente dado. La cantidad de veces por día que se administra una dosis dependerá de factores farmacológicos y farmacocinéticos tales como la vida media del ingrediente activo, que refleja su tasa de catabolismo y eliminación, además del plasma sanguíneo mínimo y óptimo, u otros niveles de fluidos corporales de dicho ingrediente activo conseguidos en el paciente que se requieran para la eficacia terapéutica.

10 La actividad de los compuestos de la invención que conducen a un efecto hipolipidemiante e hipoglucemiante fue demostrada *in vitro* e *in vivo* mediante la realización de las siguientes pruebas.

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

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

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

25 A modo de ejemplo, el compuesto del Ejemplo 5, en una concentración de 50 µM, activa la proteína quimérica PPAR α -Gal4 mediante un factor de nueve, y la proteína quimérica PPAR γ -Gal4 mediante un factor de seis. En ausencia de la región de unión para el ligando PPAR α o γ (vector que expresa Gal4 solo), la actividad luciferasa medida en la presencia de este producto es cero.

La actividad antidiabética e hipolipidemiante de los compuestos se determinó por vía oral en ratones db/db.

30 Se tratan por vía oral ratones db/db de 16 semanas de vida durante 15 días, con el compuesto del Ejemplo 5 (20mg/kg/día). Cada grupo estudiado comprende siete animales. Después del tratamiento durante 15 días, se toman muestras retro-orbitales bajo anestesia suave y después de ayunar durante cuatro horas.

Se midieron los siguientes parámetros:

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

Los resultados obtenidos se cotejan en la siguiente tabla. Las mediciones proporcionadas representan valores medios \pm error estándar.

	Control	Ejemplo 5	% variación en relación al control
Glucemia mM	27,1 ± 7,0	11,1 ± 3,3	- 59 *
Triglicéridos mM	1,3 ± 0,3	0,7 ± 0,1	- 47*
HDL-C mM	3,2 ± 0,2	4,3 ± 0,6	36*
CHOL mM	3,65 ± 0,2	5,4 ± 0,9	47*
FFA mM	0,7 ± 0,1	0,4 ± 0,0	-38*
% variación: porcentaje de variación versus control. Prueba de Mann-Whitney: *, p < 0,05 vs control			

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

Los ejemplos que siguen a continuación ilustran la invención de forma no limitativa.

En los datos de la resonancia magnética nuclear de protones (300 MHz NMR), se han utilizado las siguientes abreviaturas: s para singlete, d para doblete, t para triplete, q para cuarteto, o para octeto y m para multiplete complejo. Los desplazamientos químicos δ se expresan en ppm; "p.f." significa "punto de fusión".

10 Preparación 1: 3-(4-fluorofenoxi)dihidrofuran-2-ona

15 Se añade α -Bromobutirolactona (12,5 g, 0,075 mol) a una mezcla de 4-fluorofenol (5,6g, 0,05 mol) y carbonato de cesio (17,9 g, 0,055 mol) en acetona (100 ml). El medio de reacción se somete a reflujo durante dos horas. Después de enfriarse hasta la temperatura ambiente, la reacción se filtra a través de un lecho de Celite y el filtrado se evapora. El residuo oleoso se purifica mediante cromatografía flash (1/2 EtOAc/heptano) para proporcionar el producto esperado en forma de un aceite (9,8 g, 87%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 2,4 (1H, m), 2,65 (1H, m), 4,3 (1H, m), 4,8 (1H, m), 4,8 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,95 (4H, m).

Preparación 2: 3-(4-bromofenoxi)dihidrofuran-2-ona

20 Se añade sodio (23 g, 1 mol) en piezas a un reactor que contiene etanol (11). La temperatura del medio de reacción se estabiliza a 70° C (exotérmica) antes de añadir una solución de 4-bromofenol (173 g, 1 mol) en etanol (150 ml). Después de enfriarse hasta la temperatura ambiente, se añade α -bromo- γ -butirolactona (83 ml, 1 mol) lentamente. El medio de reacción es agitado durante 10 horas y entonces es tratado mediante la adición de una solución de 1N ácido clorhídrico (600 ml). La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 X 11) y las fases orgánicas combinadas son lavadas con agua (1 1), se secan sobre sulfato sódico, son filtradas y concentradas. El residuo obtenido se 25 recristaliza de isopropanol (2,21) para proporcionar el compuesto esperado en forma de un polvo blanco (80,1 g, 31%). p.f.: 90° C IR:1690, 1770, 1790.

¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz): 2,5 (1H, m), 2,7 (1H, m), 4,4 (1H, m), 4,5 (1H, m), 4,9 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,9 (2H, m), 7,4 (2H, m).

Preparación 3: 3-(4-trifluorometilfenoxi)dihidrofuran-2-ona

30 El compuesto se prepara de acuerdo al procedimiento experimental descrito en la Preparación 1, comenzando con α -bromo- γ -butirolactona (6,7 g, 0,040 mol) y 4-trifluorometilfenol (5,0 g, 0,031 mol) para proporcionar 3,51 g del compuesto esperado en forma de un polvo blanco.

p.f.: 84-86° C; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 2,20-2,45 (1H, m), 2,70-2,90 (1H, m), 4,20-4,53 (2H, m), 5,51 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,69 (2H, d, J = 8,9 Hz).

Preparación 4: 3-(bifenil-2-ilmetoxi)dihidrofuran-2-one

Se añade hidruro sódico (0,43 g, 10,8 mmol) en porciones a una solución de α -hidroxi- γ -butirolactona (1 g, 9,8 mmol) en DMF (15 ml) a 0° C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añade entonces 2-bromometilbifenilo (2,42 g, 9,8 mmol) de forma rápida. El medio de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y es entonces tratado mediante la adición de una solución de 1N ácido clorhídrico (10 ml). La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 X 20 ml) y las fases orgánicas combinadas son lavadas con agua (4 X 15 ml), se secan sobre sulfato sódico, son filtradas y concentradas. Tras la purificación mediante cromatografía flash (2/1 heptano/EtOAc), se obtiene el compuesto esperado en forma de un aceite incoloro (1,32 g, 50%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 2,00-2,35 (2H, m), 3,85-4,00 (1H, m), 4,00-4,15 (1H, m), 4,15-4,30 (1H, m), 4,40-4,80 (2H, m), 7,10-7,40 (8H, m), 8,40-8,60 (1H, m).

10 Preparación 5: (S)-3-(4-trifluorometilfenoxi)dihidrofuran-2-ona

Se añade azodicarboxilato de dietilo (2,31 ml, 14,7 mmol) lentamente a una solución de (R)-(+)- α -hidroxi- γ -butirolactona (1 g, 9,8 mmol), 4-trifluorometilfenol (1,58 g, 9,8 mmol) y trifenilfosfina (3,86 g, 14,7 mmol) en THF anhidro (80 ml) enfriado a 0° C. Tras agitar durante 5 minutos a 0° C y durante toda la noche a temperatura ambiente, el disolvente se evapora y entonces el óxido de trifenilfosfina se precipita a partir de éter y se filtra. El filtrado se lava entonces con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora. Tras la purificación mediante cromatografía flash (3/1 heptano/EtOAc), se obtiene el compuesto esperado en forma de un polvo blanco (1,14 g, 47%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 2,20-2,45 (1H, m), 2,70-2,90 (1H, m), 4,20-4,53 (2H, m), 5,51 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,69 (2H, d, J = 8,9 Hz).

20 Preparación 6: (R)-3-(4-trifluorometilfenoxi)dihidrofuran-2-ona

El compuesto se prepara según el procedimiento experimental descrito, comenzando con (S)-(-)- α -hidroxi- γ -butirolactona (2 g, 19,6 mmol) y 4-trifluorometilfenol (3,18 g, 19,6 mmol) para proporcionar 1,7 g (35 %) del compuesto esperado en forma de un polvo blanco.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 2,20-2,45 (1H, m), 2,70-2,90 (1H, m), 4,20-4,53 (2H, m), 5,51 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,69 (2H, d, J = 8,9 Hz).

Ejemplo 1: ácido 2-(4-fluorofenoxi)-4-fenilsulfanilbutírico

Se añade una solución 1 N de *tert*-butóxido de sodio en DMF (0,2 ml, 0,2 mmol) a una solución de tiofenol (25 mg, 0,23 mmol) en DMF (1 ml). Tras agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, se añade una solución de la preparación 1 (30 mg, 0,15 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla se calienta a 120° C durante una hora. Después de enfriarse hasta la temperatura ambiente, la reacción se trata con 1N ácido clorhídrico (1 ml) y el producto se extrae con acetato de etilo (3 ml). La fase orgánica se lava con agua (3 X 2 ml) y entonces se concentra hasta que se obtiene un volumen de 1 ml. Esta solución se purifica mediante cromatografía flash (2/1 heptano/EtOAc) para proporcionar el compuesto esperado en forma de un polvo blanco (27 mg, 57%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 2,35 (2H, m), 3,0 (2H, m), 4,7 (1H, dd, J = 9,5 Hz), 6,75 (1H, m), 6,95-6,8 (3H, m), 7,0 (2H, m); MS AP- (M-1) = 305.

Ejemplo 2: ácido 2-(4-bromofenoxi)-4-o-tolilsulfanilbutírico

El compuesto se prepara de acuerdo al procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 1, comenzando con el compuesto de la preparación 2 (2 g, 7,8 mmol) y orto-tiocresol (1,38 ml, 11,6 mmol) para proporcionar el compuesto del ejemplo 2 en forma de un aceite que cristaliza en reposo (2,3 g, 77%). p.f.: 96-98° C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 2,2 (2H, m), 2,3 (3H, s), 3,1 (2H, m), 4,8 (1H, dd, J = 3,5 y 9,5), 6,7 (2H, m), 7,1 (2H, m), 7,2 (2H, m), 7,3 (2H, d, J = 9 Hz).

Ejemplo 3: ácido 4-o-tolilsulfanil-2-(4-trifluorometilfenoxi)butírico

El compuesto se prepara de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, comenzando con el compuesto de la preparación 3 (6,7 g, 0,040 mol) y orto-tiocresol (1,38 ml, 11,6 mmol) para proporcionar 3,51 g del compuesto esperado en forma de un polvo blanco.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 2,20-2,50 (3H, s + 2H, m); 3,00-3,25 (2H, m); 4,94 (1H, m); 6,85-7,00 (2H, m); 7,00-7,20 (3H, m); 7,20-7,40 (1H, m) 7,50-7,65 (2H, m), (N.B.: no se observa ácido OH).

Ejemplo 4: ácido 2-(bifenil-2-ilmetoxi)-4-fenilsulfanilbutírico

Se añade hidruro sódico (dispersión 60%) (12 mg, 0,9 mmol) a una solución de tiofenol (100 mg, 0,9 mmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 30 minutos, se añade una solución del compuesto de la preparación 4 (52 mg, 0,2 mmol) en DMF (1 ml) y la temperatura del medio de reacción se mantiene a 120° C durante 3 horas. Tras enfriarse hasta la temperatura ambiente, la reacción se trata con 1N ácido clorhídrico (2 ml) y el producto se extrae con acetato de etilo (3 ml). La fase orgánica se lava con agua (3 X 3 ml) y entonces se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora. Tras la purificación mediante cromatografía flash (heptano), se obtiene el compuesto esperado en forma de un aceite incoloro (50 mg, 69%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 1,80-2,00 (2H, m); 2,85-3,10 (2H, m); 3,95 (1H, m); 4,20-4,60 (2H, m); 7,10-7,30 (6H, m); 7,30-7,50 (7H, m); 7,50-7,60 (1H, m); 12,83 (1H, intercambiable, ancho s).

Ejemplo 5: ácido 4-fenilsulfanil-2-(4-trifluorometilfenoxi)butírico

El compuesto se prepara de acuerdo al procedimiento experimental descrito para el Ejemplo 1, comenzando con el compuesto de la preparación 3 (6,7 g 0,040 mol) y tiofenol (1,38 ml, 11,6 mmol) para proporcionar 3,51 g del compuesto esperado en forma de un polvo blanco. P.f.: 108-110° C ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 2,10-2,30 (2H, m); 3,00-3,20 (2H, m); 5,00 (1H, m); 7,00-7,10 (2H, m); 7,10-7,60 (5H, m); 7,60-7,80 (2H, m); 13,35 (1H, intercambiable, ancho s); MS AP- (M-1) = 355.

Ejemplo 6: ácido 4-fenilselanil-2-(4-trifluorometilfenoxi)butírico

Se añade borohidruro de sodio (30 mg, 0,8 mmol) a una solución de diseleniuro de difenilo (111 mg, 0,35 mmol) en DMF (1,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calienta a 100° C durante 20 minutos, seguido por la adición de una solución del compuesto de la preparación 3 (160 mg, 0,65 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se calienta entonces a 120° C durante 2,5 horas. Después de enfriarse hasta la temperatura ambiente, el medio de reacción se trata con 10% de ácido clorhídrico (1 ml) y el producto se extrae con acetato de etilo (4 ml). La fase orgánica se lava con agua (3 X 2 ml) y se seca entonces sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora. Tras la purificación mediante cromatografía flash (2/1 heptano/EtOAc), se obtiene el compuesto esperado en forma de un polvo blanco (176 mg, 67%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 2,20-2,55 (2H, m); 2,90-3,30 (2H, m); 4,92 (1H, m); 6,80-7,00 (2H, m); 7,10-7,30 (3H, m); 7,40-7,60 (4H, m); (N.B.: no se observa ácido OH).

Ejemplo 7: Metil 4-(tolueno-2-sulfanil)-2-(4-trifluorometilfenoxi)-butirato

Una cantidad catalítica de H₂SO₄ (2 gotas) se añade a una solución del compuesto del Ejemplo 3 (5,14 g, 13,9 mmol) en metanol (40 ml). La reacción se somete a reflujo durante 12 horas. El disolvente, entonces, se evapora bajo vacío, el residuo se recoge en acetato de etilo (50 ml) y la fase orgánica se lava con agua (2 X 50 ml), se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. Tras la purificación mediante cromatografía flash (1/5 EtOAc/heptano), se obtiene el compuesto del Ejemplo 7 en forma de un aceite amarillo (5 g, 93%).

¹H NMR (CDCl₃): 2,11-2,44 (5H, m); 2,96-3,21 (2H, m); 3,74 (3H, s); 4,80-4,97 (1H, m); 6,84-6,97 (2H, m); 7,03-7,33 (4H, m); 7,47-7,58 (2H, m).

Ejemplo 8: ácido 4-*o*-tolilsulfanil-2-(*S*)-(4-trifluorometilfenoxi)butírico

Se añade carbonato de cesio a una solución de *orto*-tiocresol (66 mg, 0,53 mmol) en DMF anhidra (1 ml) bajo nitrógeno. Tras agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, se añade una solución del compuesto de la preparación 5 (100 mg, 0,4 mmol) en DMF anhidra (1 ml) y el medio de reacción se calienta a 120° C durante una hora. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se trata con 1N ácido clorhídrico (1 ml) y el producto se extrae con acetato de etilo (3 ml). La fase orgánica se lava con agua (3 x 2 ml) y se concentra entonces hasta que se obtiene un volumen de 1 ml. Esta solución se purifica mediante cromatografía flash (2/1 heptano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del Ejemplo 8 en forma de un polvo blanco (93 mg, 62%).

[α]_D = -23,5 (c = 0,5, MeOH)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 2,20-2,50 (3H, s + 2H, m); 3,00-3,25 (2H, m); 4,94 (1H, m); 6,85-7,00 (2H, m); 7,00-7,20 (3H, m); 7,20-7,40 (1H, m) 7,50-7,65 (2H, m) (N.B.: no se observa ácido OH).

Ejemplo 9: ácido 4-*o*-Tolilsulfanil-2-(*R*)-(4-trifluorometilfenoxi)butírico

El compuesto se prepara de acuerdo con el procedimiento experimental descrito para el Ejemplo 8, comenzando con el compuesto de la preparación 6 (100 mg, 0,4 mmol) y orto-tiocresol (66 mg, 0,53 mmol) para proporcionar 90 mg del compuesto esperado en forma de un polvo blanco.

$[\alpha]_D = +33,0$ (c = 0,5, MeOH)

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 2,20-2,50 (3H, s + 2H, m); 3,00-3,25 (2H, m); 4,94 (1H, m); 6,85-7,00 (2H, m); 7,00-7,20 (3H, m); 7,20-7,40 (1H, m); 7,50-7,65 (2H, m) N.B.: no se observa ácido OH.

Ejemplo 10: Metil 4-(tolueno-2-sulfonil)-2-(4-trifluorometilfenoxi)-butirato

- 10 Se añade 70% de MCPBA (1,49 g, 3,9 mmol) a una solución del compuesto del Ejemplo 7 (500 mg, 1,3 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a 0°C . La reacción se agita a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se diluye entonces con CH_2Cl_2 (10 ml) y se vierte en una solución saturada de bisulfito sódico (20 ml). La fase orgánica se lava con una solución saturada de NaHCO_3 (2 x 20 ml), H_2O (20 ml), se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se obtiene el compuesto del Ejemplo 10 en forma de un aceite incoloro (540 mg, 99%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2,21-2,59 (2H, m); 2,67 (3H, s); 3,21-3,51 (2H, m); 3,74 (3H, s); 4,73-4,95 (1H, m); 6,72-6,95 (2H, m); 7,26-7,62 (5H, m); 7,79-8,09 (1H, m), MS ES+(M+1) = 417

- 15 **Ejemplo 11: Metil 4-(tolueno-2-sulfonil)-2-(4-trifluorometilfenoxi)-butirato**

- 20 Se añade una solución del 13% de hipoclorito de sodio (0,246 ml, 0,250 mmol) a una solución del compuesto del Ejemplo 7 (200 mg, 0,520 mmol) en metanol (4 ml) a 78°C . La reacción se agita a -78°C durante 1 hora. El metano se evapora entonces, el residuo se recoge en acetato de etilo (5 ml) y la fase orgánica se lava con una solución de 1N ácido clorhídrico (3 ml), con agua (3 ml), se filtra a través de una membrana de filtrado (porosidad 5 μm) y se concentra. Tras la purificación mediante cromatografía flash (1/2 EtOAc/heptano y luego 1/2/2 MeOH/EtOAc/heptano), se obtiene el compuesto del Ejemplo 11 en forma de un producto amorfo incoloro (60 mg, 29%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1,93-2,70 (5H, m); 2,70-3,22 (2H, m); 3,73 y 3,75 (3H, 2s); 4,65-4,99 (1H, m); 6,72-7,04 (2H, m); 7,07-7,63 (5H, m); 7,75-8,00 (1H, m), MS ES+(M+1) = 401

Ejemplo 12: ácido 4-(Tolueno-2-sulfonil)-2-(4-trifluorometilfenoxi)butírico

- 25 Se añade una solución de 1N hidróxido sódico (0,7 ml, 0,7 mmol) a gotas a una solución del compuesto del Ejemplo 10 (220 mg, 0,53 mmol) en THF (5 ml) a 0°C . La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El THF se evapora; el residuo se recoge en acetato de etilo (5 ml) y la fase orgánica se lava con una solución de 1N ácido clorhídrico (3 ml), con agua (4 ml), se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora para proporcionar el compuesto del Ejemplo 12 (210 mg, 99%) en forma de un producto amorfo incoloro.

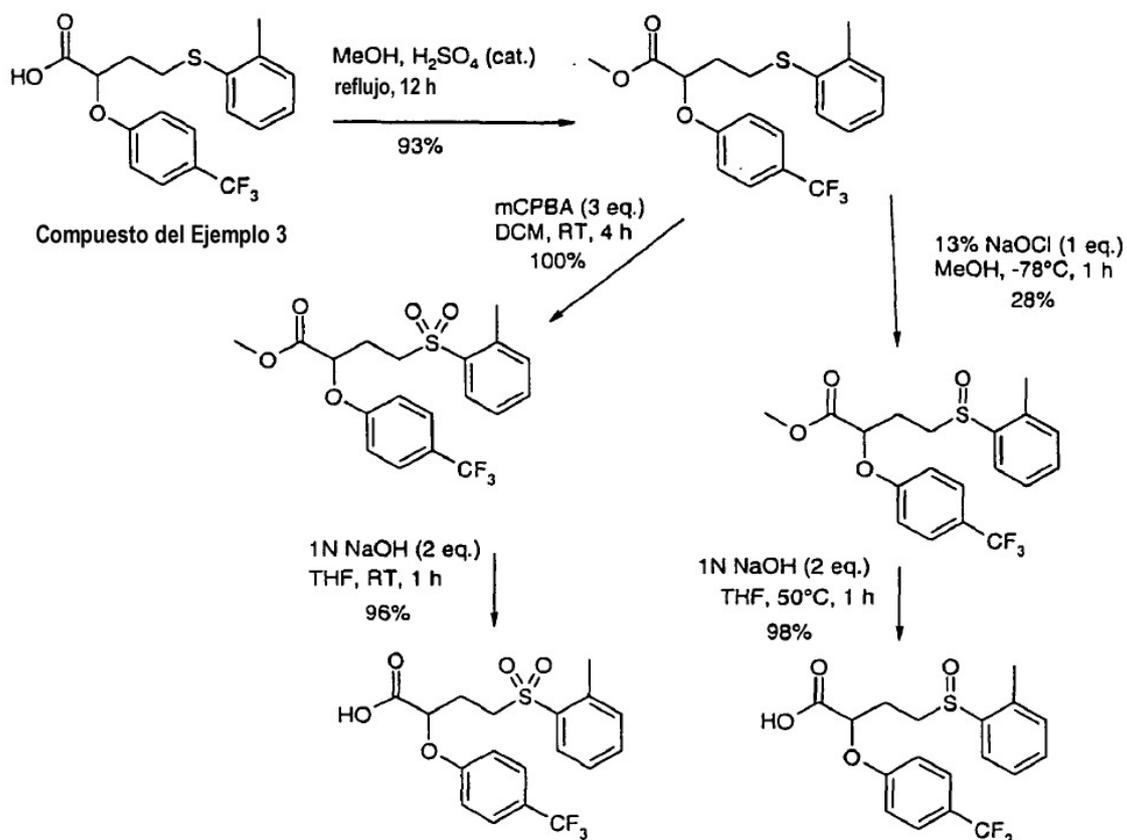
- 30 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2,29-2,70 (5H, m); 3,22-3,54 (2H, m); 4,76-5,01 (1H, m); 6,54 (1H, ancho s); 6,78-6,97 (2H, m); 7,19-7,43 (2H, m); 7,43-7,63 (3H, m); 7,87-8,08 (1H, m), MS ES-(M-1) = 401

Ejemplo 13: ácido 4-(Tolueno-2-sulfonil)-2-(4-trifluorometilfenoxi)butírico

- 35 Se añade una solución de 1N hidróxido sódico (0,2 ml, 0,2 mmol) a gotas a una solución del compuesto del Ejemplo 11 (60 mg, 0,12 mmol) en THF (2 ml) a 0°C . La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y después a 50°C durante una hora más. El THF se evapora; el residuo se recoge en acetato de etilo (5 ml) y la fase orgánica se lava con una solución de 1N ácido clorhídrico (3 ml), con agua (4 ml), se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora para proporcionar el compuesto del Ejemplo 12 (210 mg, 99%) en forma de un producto amorfo incoloro.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2,06-2,69 (5H, m); 2,87-3,32 (2H, m); 4,67-5,15 (1H, m); 5,80 (1H, ancho s); 6,81-7,04 (2H, m); 7,14-7,33 (1H, m); 7,33-7,60 (4H, m); 7,79-7,99 (1H, m), MS ES-(M-1) = 385

- 40 La síntesis de los compuestos de los ejemplos 10- 13 se resume en el siguiente esquema:



La Tabla 1 a continuación ilustra los Ejemplos 1 a 60, que son compuestos de la fórmula I en la que A representa –COOH y B representa –CH₂-CH₂.

Tabla 1

Ej.	R ¹	R ²	Z	n	Datos de caracterización
1	p-fluorofenilo	fenilo	S	0	CDCl ₃ : 2,35 (2H, m), 3,0 (2H, m), 4,7 (1H, dd, J = 9.5 Hz), 6,75 (1H, m), 6,95-6,8 (3H, m), 7,0 (2H, m),
2	p-bromofenilo	2-metilfenilo	S	0	CDCl ₃ : 2,15-2,20 (3H, s + 2H.m); 3,00-3,25 (2H, m); 4,82 (1H, m); 6,70-6,90 (2H, m); 7,00-7,50 (6H, m) (N.B.: no se observa ácido OH)
3	4-trifluorometilfenilo	2-metilfenilo	S	0	DMSO-d ₆ : CDCl ₃ : 2,20-2,50 (5H, m); 3,00-3,25 (2H, m); 4,94 (1H, m); 6,90-7,00 (2H, m); 7,00-7,20 (3H,m); 7,20-7,35 (1H.m); 7,45-7,65 (2H.m) (N.B.: no se observa ácido OH)
4	o-fenilbencilo	fenilo	S	0	DMSO-d ₆ : 1,80-2,00(2H, m); 2,85-3,10 (2H, m); 3,95 (1H, m); 4,20-4,60 (2H, m); 7,10-7,30 (6H.m); 7,30-7,50 (7H, m); 7,50-7,60 (1H, m); 12,83 (1H, intercambiable, ancho s)

Tabla 1 (continuación)

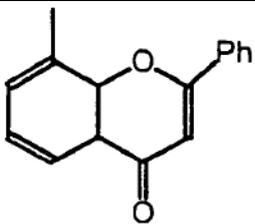
Ej.	R ¹	R ²	Z	n	Datos de caracterización
5	4-trifluorometilfenilo	fenilo	S	0	DMSO-d ₆ : 2,10-2,30 (2H, m); 3,00-3,20 (2H, m); 5,00 (1H, m); 7,00-7,10 (2H, m); 7,10-7,60 (5H, m); 7,60-7,80 (2H, m); 13,35 (1H, intercambiable, ancho s) MSAP-(M-1) = 355
6	4-trifluorometilfenilo	fenilo	Se	0	CDCl ₃ : 2,20-2,55 (2H, m); 2,90-3,30 (2H, m); 4,92 (1H, m); 6,80-7,00 (2H, m); 7,10-7,30 (3H,m); 7,40-7,60 (4H, m); (N.B.: no se observa ácido OH)
7	4-trifluorometilfenilo	2-metilfenilo	S	2	CDCl ₃ : 2,25-2,80 (3H, s + 2H, m); 3,20-3,60 (2H, m); 4,88 (1H, m); 6,85-7,20 (3H, m); 7,20-7,45 (1H, m); 7,45-7,70 (3H,m); 7,80-8,15 (1H, m); (N.B.: no se observa ácido OH). MS ES-(M-1) = 401
8	4-trifluorometilfenilo	2-metilfenilo	S	0	CDCl ₃ : 2,20-2,50 (3H, s + 2H, m); 3,00-3,25 (2H, m); 4,94 (1H, m); 6,85-7,00 (2H, m); 7,00-7,20 (3H, m); 7,20-7,40 (1H, m) 7,50-7,65 (2H, m) (N.B.: no se observa ácido OH)
9	4-trifluorometilfenilo	2-metilfenilo	S	0	CDCl ₃ : 2,20-2,50 (3H, s + 2H, m); 3,00-3,25 (2H, m); 4,94 (1H, m); 6,85-7,00 (2H, m); 7,00-7,20 (3H, m); 7,20-7,40 (1H, m) 7,50-7,65 (2H, m) (N.B.: no se observa ácido OH)
10	4-terc-butilbencilo	fenilo	S	0	MS AP+(M+1) = 359
11	4-terc-butilbencilo	3-metoxifenilo	S	0	MS AP+(M+1) = 389
12	4-terc-butilbencilo	4-fluorofenilo	S	0	MS AP+(M+1) = 377
13	4-terc-butilbencilo		S	0	MS AP+(M+1) = 503
14	4-clorofenilo	fenilo	S	0	MS AP-(M-1) = 321
15	4-clorofenilo	3-metoxifenilo	S	0	DMSO-d ₆ : 2,00-2,20 (2H, m); 3,00-3,20 (2H, m); 3,74 (3H, s); 4,85 (1H, m); 6,60-6,85 (1H, m); 6,85-7,10 (4H, m); 7,10-7,40 (3H,m); 2,06-14,00 (1H, intercambiable, ancho s) MS AP-(M-1) = 351
16	4-clorofenilo	4-fluorofenilo	S	0	MSAP-(M-1)=340

Tabla 1 (continuación)

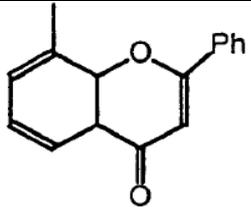
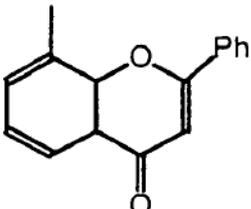
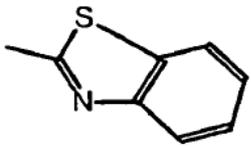
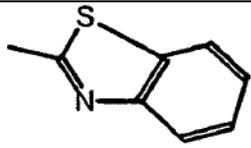
Ej.	R ¹	R ²	Z	n	Datos de caracterización
17	4-clorofenilo		S	0	MS AP-(M-1) = 466
18	4-trifluorometilfenilo	3-metoxifenilo	S	0	MSAP-(M-1)=385
19	4-trifluorometilfenilo	4-fluorofenilo	S	0	MSAP-(M-1)=373
20	4-trifluorometilfenilo		S	0	DMSO-d6: 2,20-2,40 (2H, m); 2,70-2,90 (2H, m); 4.90-5.10 (1H, m); 7,00-7,40 (3H, m); 7,40-7,80 (6H, m); 7,80-8,25 (4H, m); 13,16 (1H, intercambiable, ancho s) MS AP-(M-1) = 499
21	o-cianofenilo	2-metilfenilo	S	0	MS AP-(M-1) = 326
22	4-fluorofenilo	3,4-diclorofenilo	S	0	MSAP-(M-1) = 373
23	4-fluorofenilo	4-fluorofenilo	S	0	MS AP-(M-1) = 323
24	4-fluorofenilo		S	0	MS AP-(M-1) = 362
25	o-cianofenilo	fenilo	S	0	MS AP-(M-1) = 312
26	o-cianofenilo	3,4-diclorofenilo	S	0	MS AP-(M2) = 380
27	o-cianofenilo	4-fluorofenilo	S	0	MS AP-(M-1) = 330
28	o-cianofenilo		S	0	MS AP-(M-1) = 369
29	4-bromofenilo	fenilo	S	0	DMSO-d6: 2,00-2,20 (2H, m); 3,00-3,25 (2H, m); 4.58 (1H, m); 6,80-6,90 (2H, m); 7,15-7,30 (1H, m); 7,30-7,65 (6H, m); 13,28 (1H, intercambiable, ancho s)
30	4-bromofenilo	3,4-diclorofenilo	S	0	DMSO-d6: 2,05-2,25 (2H, m); 3,10-3,25 (2H, m); 4,83 (1H, m); 6,80-6,90 (2H, m); 7,15-7,30 (1H, m); 7,30-7,50 (2H, m); 7,50-7,70 (2H, m); (N.B.: no se observa ácido OH)

Tabla 1 (continuación)

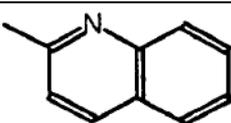
Ej.	R ¹	R ²	Z	n	Datos de caracterización
31	o-fenilbencilo	3,4-diclorofenilo	S	0	DMSO-d ₆ : 1,80-2,00 (2H, m); 2,90-3,15 (2H, m); 3,90-4,00 (1H, m); 4,25-4,70 (2H, m); 7,20-7,30 (2H, m); 7,30-7,50 (7H, m); 7,50-7,60 (3H, m); 12,84 (1H, intercambiable, ancho s)
32	4-{3,4-diclorofenil}fenilo	2-metilfenilo	S	0	CDCl ₃ : 2,15-2,50 (3H, s + 2H, m); 3,00-3,30 (2H, m); 4,94 (1H, m); 6,90-7,05 (2H, m); 7,05-7,20 (3H, m); 7,20-7,40 (2H, m); 7,40-7,70 (4H, m) (N.B.: no se observa ácido OH) MS AP-(M-2) = 445
33	4-trifluorometilfenilo	3-metilfenilo	S	0	MS ES-(M-1) = 369
34	4-trifluorometilfenilo	4-metilfenilo	S	0	MS ES-(M-1) = 369
35	4-trifluorometilfenilo	2,6-dimetilfenilo	S	0	MS ES-(M-1) = 383
36	4-trifluorometilfenilo	2-naftilo	S	0	MS ES-(M-1) = 405
37	4-trifluorometilfenilo	1-naftilo	S	0	MS ES-(M-1) = 405
38	4-trifluorometilfenilo	2-terc-butilfenilo	S	0	MS ES-(M-1) = 397
39	4-trifluorometilfenilo	2-metoxifenilo	S	0	MS ES-(M-1) = 385
40	4-trifluorometilfenilo	4-metoxifenilo	S	0	MS ES-(M-1) = 385
41	4-trifluorometilfenilo	2,4-dimetil-fenilo	S	0	CDCl ₃ : 2,10-2,45 (3H, s + 3H, s + 2H, m); 2,90-3,20 (2H, m) 4,93 (1H,m); 6,80-7,05 (4H, m) 7,15-7,30 (1H, m); 7,45-7,60 (2H, m); (N.B.: no se observa ácido OH).
42	4-trifluorometilfenilo	2,5-dimetil-fenilo	S	0	CDCl ₃ : 2,15-2,50 (3H, s + 3H, s + 2H, m); 2,95-3,20 (2H, m); 4,95 (1H, m) 6,85-7,15 (5H, m); 7,45-7,60 (2H, m); (N.B.: no se observa ácido OH).
43	4-trifluorometilfenilo	3,4-dicloro-fenilo	S	0	MS ES-(M-2) = 423
44	4-trifluorometilfenilo	4-clorofenilo	S	0	MS ES-(M-1) = 389
45	4-trifluorometilfenilo	3-clorofenilo	S	0	MS ES-(M-1) = 389
46	4-trifluorometilfenilo	2-clorofenilo	S	0	MS ES-(M-1) = 389
48	4-trifluorometilfenilo		S	0	MS ES+(M+1) = 408
49	4-metoxifenilo	3-metilfenilo	S	0	MS ES-(M-1) = 331

Tabla 1 (continuación)

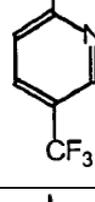
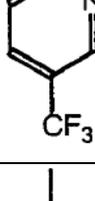
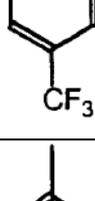
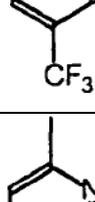
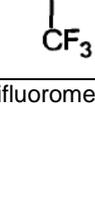
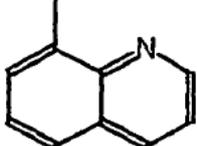
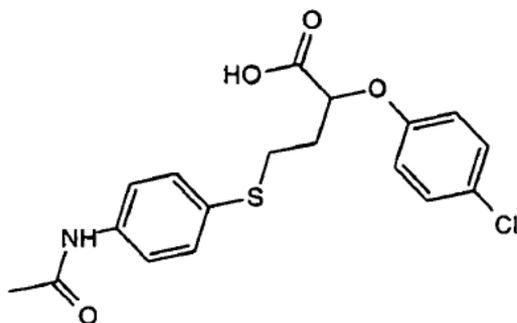
Ej.	R ¹	R ²	Z	n	Datos de caracterización
51		2-metilfenilo	S	0	CDCl ₃ : 2,20-2,45 (1H, m + 3H, s); 2,45-2,85 (2H, m); 2,85-3,05 (1H,m); 5,25 (1H, m); 6,71 (1H, m); 7,00-7,30 (4H, m); 7,50-7,85 (2H, m); (no se observa ácido OH). MS ES-(M-1) = 370
52		4-metoxifenilo	S	0	MS ES-(M-1)=386
53		4-clorofenilo	S	0	MS ES-(M-1)=390
54		fenilo	S	0	MS ES-(M-1) = 356
55		2-etilfenilo	S	0	MS ES-(M-1) = 384
56		2,4-dimetil-fenilo	S	0	CDCl ₃ : 2,20-2,45 (3H, s + 3H, s + 1H, m); 2,45-2,75 (2H, m); 2,90-3,00 (1H,m); 5,22 (1H, m); 6,65-7,20 (4H, m); 7,50-7,80 (2H, m); (N:B: no se observa ácido OH). MS ES-(M-1) = 384
57	4-trifluorometilfenilo	CH ₃	S	0	CDCl ₃ : 2,12 (3H,s); 2,25-2,45 (2H,m); 2,60-2,90 (2H, m); 5,00 (1H, m); 6,84 (2H, d, J = 8,79 Hz); 7,57 (2H, d, J = 8,79 Hz); (N.B.: no se observa ácido OH)

Tabla 1 (continuación)

Ej.	R ¹	R ²	Z	n	Datos de caracterización
58	4-trifluorometilfenilo	fenilo	S	2	CDCl ₃ : 2,20-2,80 (2H, m); 3,10-3,55 (2H, m) 4,91 (1H, m); 6,75-7,05 (2H, m); 7,40-7,80 (5H, m); 7,80-8,10 (2H, m); (N.B.: no se observa ácido OH). MS ES-(M-1) = 387
59	4-trifluorometilfenilo	2-etilfenilo	S	0	CDCl ₃ : 1,10-1,30 (3H, t, J = 7,49 Hz); 2,20-2,40 (2H, m); 2,70-2,80 (2H, q, J = 7,49 Hz); 3,00-3,30 (2H, m); 4,94 (1H, m); 6,85- 7,00 (2H, m); 7,05-7,45 (4H, m); 7,45-7,65 (2H, m); (N.B.: no se observa ácido OH).
60	4-trifluorometilfenilo		S	0	CDCl ₃ : 2,20-2,40 (2H, 3,20-3,40 (2H, m); 4,88 (1H, m); 6,70-6,90 (2H, m); 7,35-7,50 (2H, m); 7,80-8,50 (4H, m); 8,85-9,00 (1H, m); 9,25-9,40 (1H, m) (N.B.: no se observa ácido OH)

De manera análoga, los siguientes compuestos han sido sintetizados:

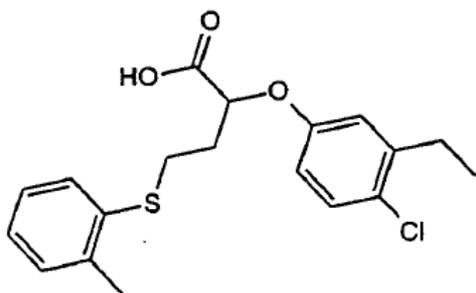
Ejemplo 61:



5

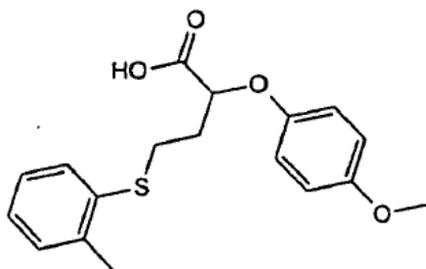
MS ES+(M+1) = 380, 382.

Ejemplo 62:



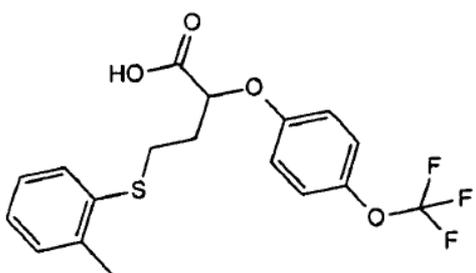
MS ES-(M-1) = 363, 365

Ejemplo 63:



MS ES-(M-1) = 331.

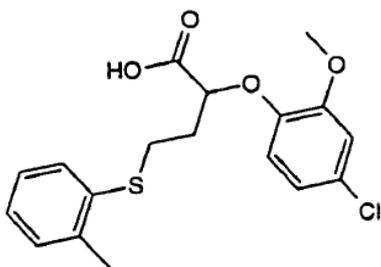
Ejemplo 64:



5

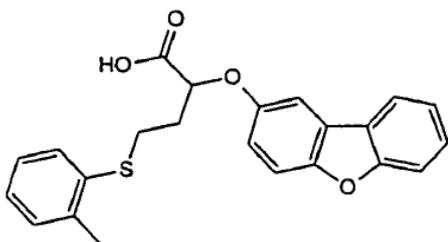
MS ES-(M-1) = 385.

Ejemplo 65:



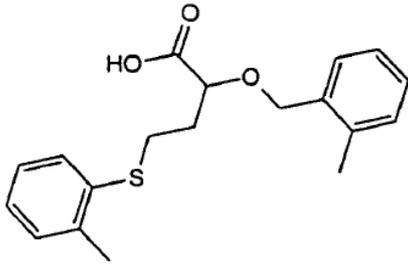
MS ES-(M-1) = 365, 367.

10 **Ejemplo 66:**



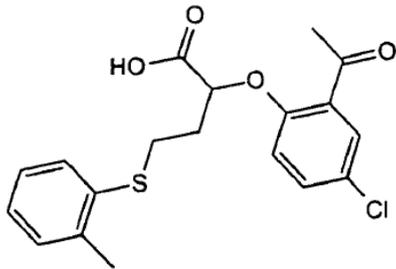
MS ES-(M-1) = 391.

Ejemplo 67:



MS ES-(M-1) = 329.

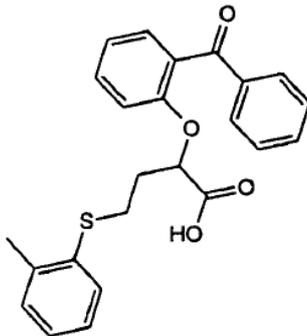
Ejemplo 68:



5

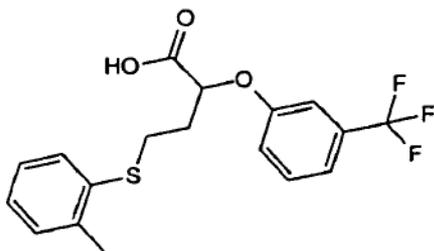
MS ES-(M-1) = 377, 379.

Ejemplo 69:



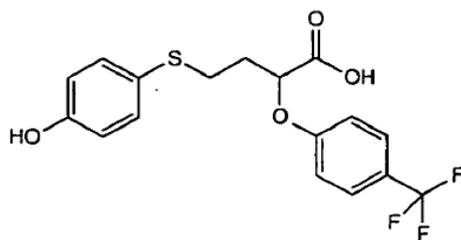
MS ES+(M+1) = 407, 423.

10 Ejemplo 70:



MS ES-(M-1) = 369.

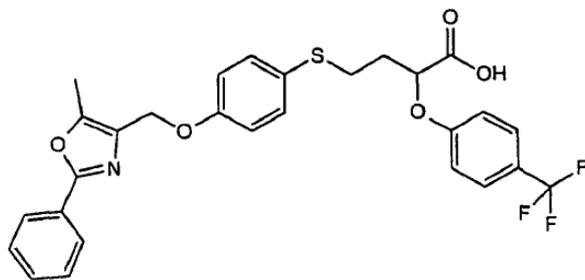
Ejemplo 71:



(DMSO-d₆): 1,94-2,11 (2H, m); 2,80-3,03 (2H, m); 4,71-4,92 (1H, m); 6,55-6,83 (2H, m); 6,90-7,70 (2H, m); 7,12-7,33 (2H, m); 7,45-7,73 (2H, m).

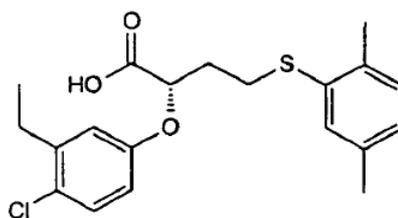
5 NB: no se observan protones intercambiables.

Ejemplo 72:



(CDCl₃): 1,79-2,11 (2H, m); 2,17 (3H, s); 2,59-2,93 (2H, m); 4,60-4,77 (1H, m); 4,92 (2H, s); 6,43-6,57 (2H, m); 6,62-6,76 (2H, m); 6,99-7,13 (3H, m); 7,19-7,35 (4H, m); 7,70-7,89 (2H, m). NB: no se observa ácido H.

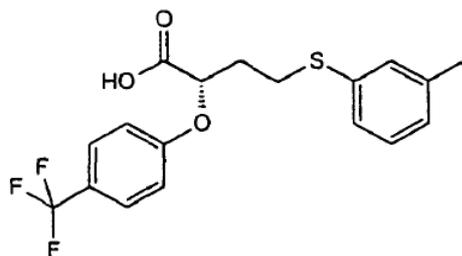
10 Ejemplo 73:



p.f. 94° C;

(CDCl₃): 1,12-1,29 (3H, m); 2,17-2,44 (8H, m); 2,60-2,81 (2H, m); 2,98-3,27 (2H, m) 4,88-5,06 (1H, m); 6,60-7,28 (6H, m); 11,24 (1H, s).

15 Ejemplo 74:

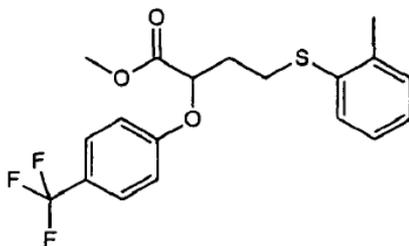


p.f. 67° C;

ES 2 391 265 T3

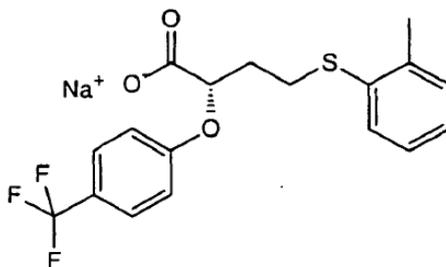
(CDCl₃): 02-2,57 (5H, m); 2,94-3,32 (2H, m); 4,86-5,07 (1H, m); 6,76-7,06 (3H, m); 7,06-7,30 (3H, m); 7,44-7,67 (2H, m); 9,68 (1H, ancho s).

Ejemplo 75:



5 (CDCl₃): 2,11-2,44 (5H, m); 2,96-3,21 (2H, m); 3,74 (3H, s); 4,80-4,97 (1H, m); 6,84-6,97 (2H, m); 7,03-7,33 (4H, m); 7,47-7,58 (2H, m).

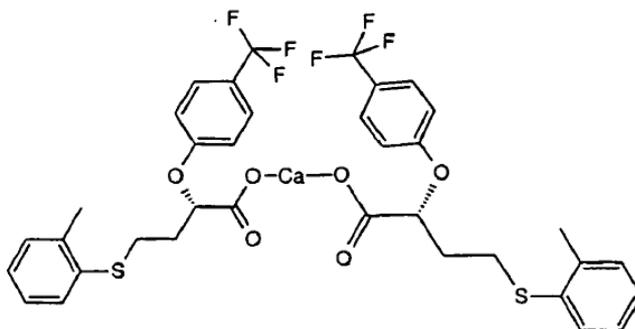
Ejemplo 76:



p.f. > 250° C;

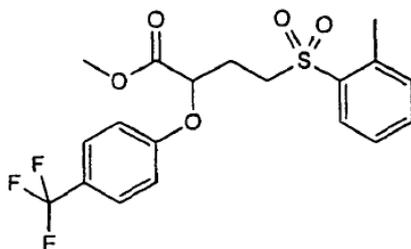
10 (DMSO-d₆): 1,95-2,18 (2H, m); 2,25 (3H, s); 2,98-3,18 (2H, m); 4,27-4,50 (1H, m); 6,83-7,22 (5H, m); 7,22-7,37 (1H, m); 7,41-7,64 (2H, m).

Ejemplo 77:



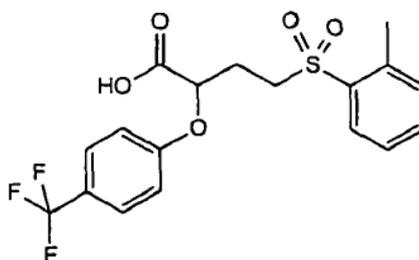
15 (DMSO-d₆): 1,98-2,32 (10H, m); 2,96-3,17 (4H, m); 4,43-4,62 (2H, m); 6,88-7,21 (10H, m); 7,21-7,33 (2H, m); 7,44-7,58 (4H, m).

Ejemplo 78:



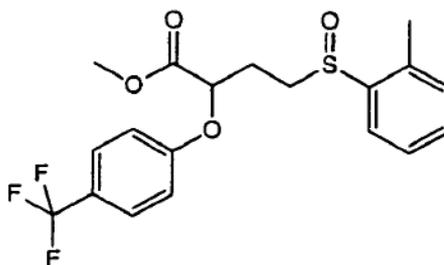
MS ES+(M+1) = 417;

(CDCl₃): 2,21-2,59 (2H, m); 2,67 (3H, s); 3,21-3,51 (2H, m); 3,74 (3H, s); 4,73-4,95 (1H, m); 6,72-6,95 (2H, m); 7,26-7,62 (5H, m); 7,79-8,09 (1H, m).

5 **Ejemplo 79:**

MS ES-(M-1) = 401;

(CDCl₃): 2,29-2,70 (5H, m); 3,22-3,54 (2H, m); 4,76-5,01 (1H, m); 6,54 (1H, ancho s); 6,78-6,97 (2H, m); 7,19-7,43 (2H, m); 7,43-7,63 (3H, m); 7,87-8,08 (1H, m).

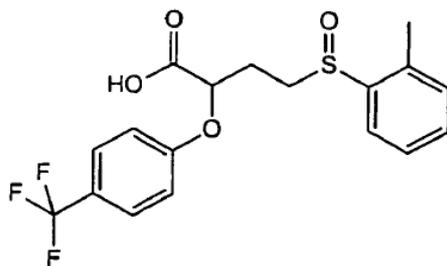
10 **Ejemplo 80:**

MS ES+(M+1) = 401;

(CDCl₃): 1,93-2,70 (5H, m); 2,70-3,22 (2H, m); 3,73 y 3,75 (3H, 2s); 4,65-4,99 (1H, m); 6,72-7,04 (2H, m); 7,07-7,63 (5H, m); 7,75-8,00 (1H, m).

15 **Ejemplo 81:**

ES 2 391 265 T3



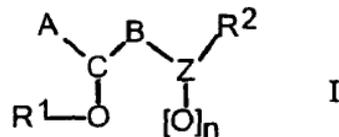
MS ES-(M-1) = 385;

(CDCl₃): 2,06-2,69 (5H, m); 2,87-3,32 (2H, m); 4,67-5,15 (1H, m); 5,80 (1H, ancho s); 6,81-7,04 (2H, m); 7,14-7,33 (1H, m); 7,33-7,60 (4H, m); 7,79-7,99 (1H, m).

5

REIVINDICACIONES

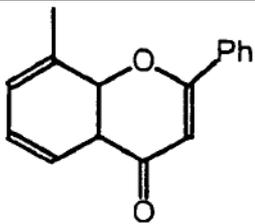
1. Compuesto 1-60 de la fórmula I



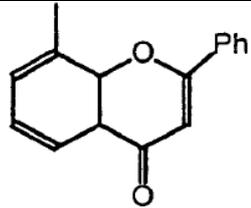
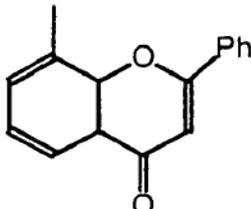
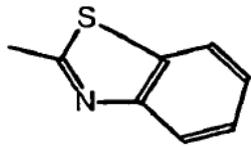
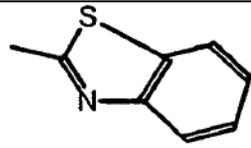
en donde

5 A representa COOH,

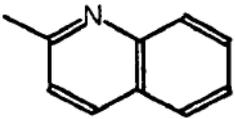
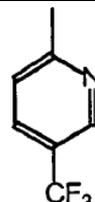
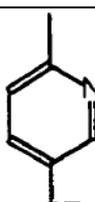
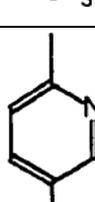
B representa CH₂CH₂,

Ej.	R ¹	R ²	Z	n
1	p-fluorofenilo	fenilo	S	0
2	p-bromofenilo	2-metilfenilo	S	0
3	4-trifluorometilfenilo	2-metilfenilo	S	0
4	o-fenilbencilo	fenilo	S	0
5	4-trifluorometilfenilo	fenilo	S	0
6	4-trifluorometilfenilo	fenilo	S	0
7	4-trifluorometilfenilo	2-metilfenilo	S	2
8	4-trifluorometilfenilo	2-metilfenilo	S	0
9	4-trifluorometilfenilo	2-metilfenilo	S	0
10	4-terc-butilbencilo	fenilo	S	0
11	4-terc-butilbencilo	3-metoxifenilo	S	0
12	4-terc-butilbencilo	4-fluorofenilo	S	0
13	4-terc-butilbencilo		S	0
14	4-clorofenilo	fenilo	S	0
15	4-clorofenilo	3-metoxifenilo	S	0
16	4-clorofenilo	4-fluorofenilo	S	0

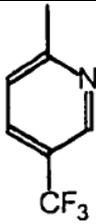
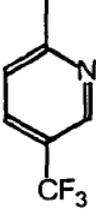
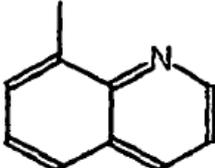
(continuación)

Ej.	R ¹	R ²	Z	n
17	4-clorofenilo		S	0
18	4-trifluorometilfenilo	3-metoxifenilo	S	0
19	4-trifluorometilfenilo	4-fluorofenilo	S	0
20	4-trifluorometilfenilo		S	0
21	o-cianofenilo	2-metilfenilo	S	0
22	4-fluorofenilo	3,4-diclorofenilo	S	0
23	4-fluorofenilo	4-fluorofenilo	S	0
24	4-fluorofenilo		S	0
25	o-cianofenilo	fenilo	S	0
26	o-cianofenilo	3,4-diclorofenilo	S	0
27	o-cianofenilo	4-fluorofenilo	S	0
28	o-cianofenilo		S	0
29	4-bromofenilo	fenilo	S	0
30	4-bromofenilo	3,4-diclorofenilo	S	0
31	o-fenilbencilo	3,4-diclorofenilo	S	0
32	4-{3,4-diclorofenil}fenilo	2-metilfenilo	S	0
33	4-trifluorometilfenilo	3-metilfenilo	S	0
34	4-trifluorometilfenilo	4-metilfenilo	S	0
35	4-trifluorometilfenilo	2,6-dimetilfenilo	S	0
36	4-trifluorometilfenilo	2-naftilo	S	0
37	4-trifluorometilfenilo	1-naftilo	S	0
38	4-trifluorometilfenilo	2-terc-butilfenilo	S	0
39	4-trifluorometilfenilo	2-metoxifenilo	S	0

(continuación)

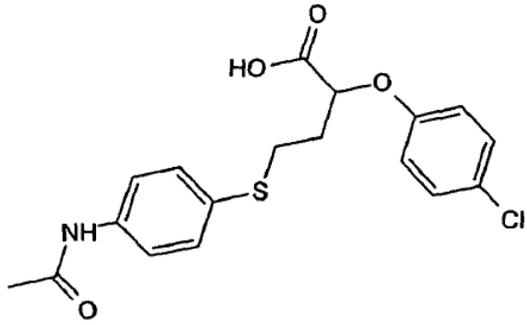
Ej.	R ¹	R ²	Z	n
40	4-trifluorometilfenilo	4-metoxifenilo	S	0
41	4-trifluorometilfenilo	2,4-dimetil-fenilo	S	0
42	4-trifluorometilfenilo	2,5-dimetil-fenilo	S	0
43	4-trifluorometilfenilo	3,4-dicloro-fenilo	S	0
44	4-trifluorometilfenilo	4-clorofenilo	S	0
45	4-trifluorometilfenilo	3-clorofenilo	S	0
46	4-trifluorometilfenilo	2-clorofenilo	S	0
48	4-trifluorometilfenilo		S	0
49	4-metoxifenilo	3-metilfenilo	S	0
51		2-metilfenilo	S	0
52		4-metoxifenilo	S	0
53		4-clorofenilo	S	0
54		fenilo	S	0

(continuación)

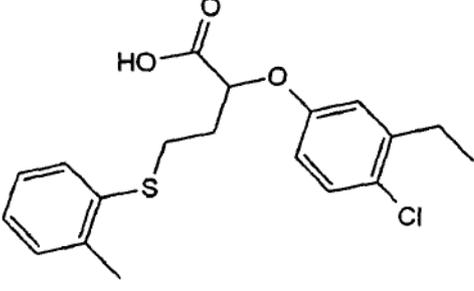
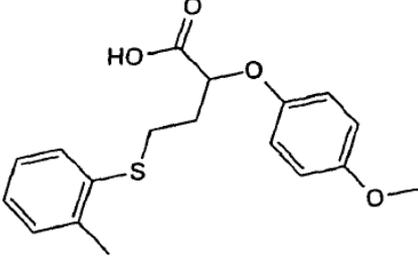
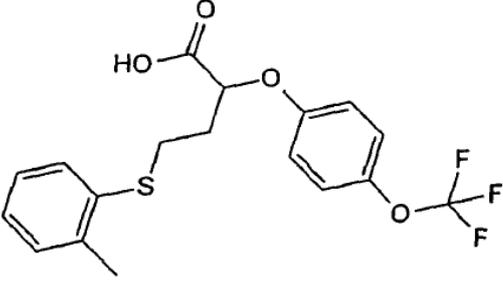
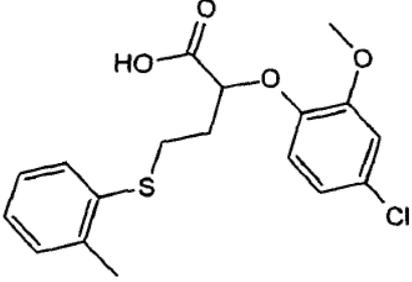
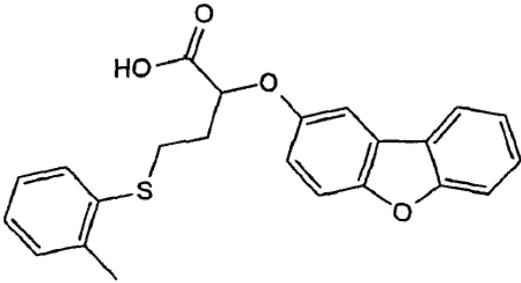
Ej.	R ¹	R ²	Z	n
55		2-etilfenilo	S	0
56		2,4-dimetil-fenilo	S	0
57	4-trifluorometilfenilo	CH ₃	S	0
58	4-trifluorometilfenilo	fenilo	S	2
59	4-trifluorometilfenilo	2-etilfenilo	S	0
60	4-trifluorometilfenilo		S	0

los estereoisómeros de los mismos y las sales de adición de los mismos con ácidos o bases.

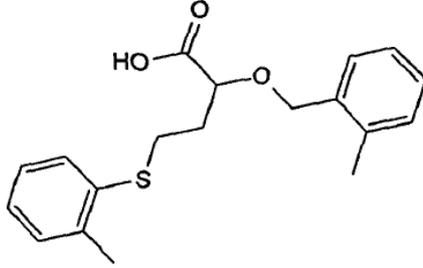
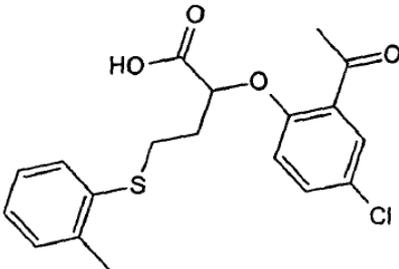
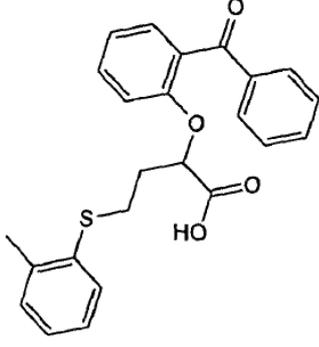
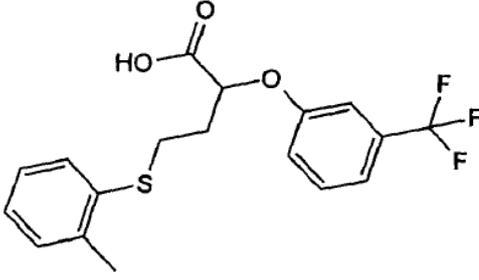
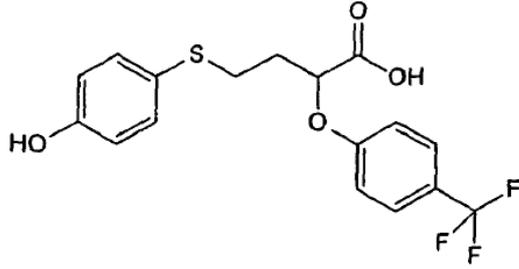
2. Compuestos 61-81 seleccionados del grupo

Ej.	
61	

(continuación)

Ej.	
62	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)SCCCOC(=O)C2=CC=C(C=C2)C=C(C)C=C2Cl</chem>
63	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)SCCCOC(=O)C2=CC=C(C=C2)OC</chem>
64	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)SCCCOC(=O)C2=CC=C(C=C2)OC(F)(F)F</chem>
65	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)SCCCOC(=O)C2=CC=C(C=C2)OC=C(C)C=C2Cl</chem>
66	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)SCCCOC(=O)C2=CC3=C(C=C2)OC4=CC=CC=C34</chem>

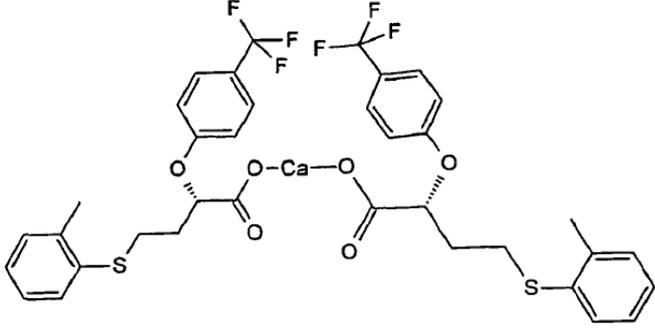
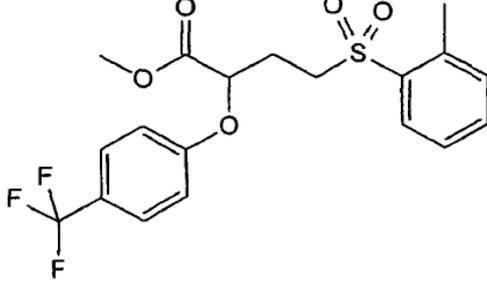
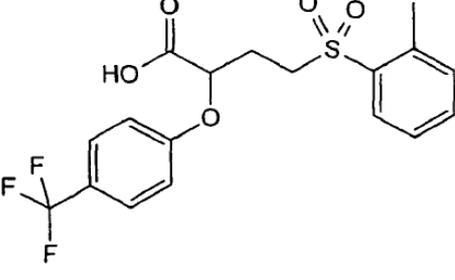
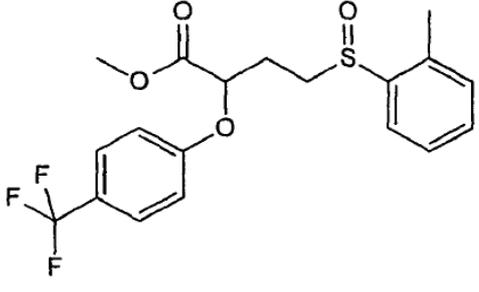
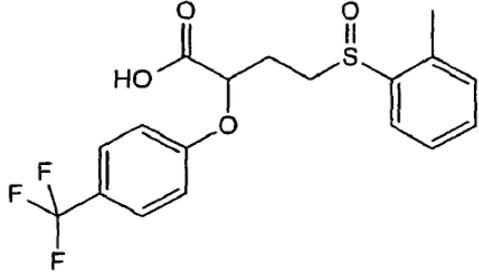
(continuación)

Ej.	
67	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)OCC(C(=O)O)OC2=CC=C(C=C2)C</chem>
68	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)OCC(C(=O)O)OC2=CC=C(C=C2)C(=O)C=C(Cl)C2</chem>
69	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)OCC(C(=O)O)OC(=O)C2=CC=CC=C2OC3=CC=CC=C3</chem>
70	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)OCC(C(=O)O)OC2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F</chem>
71	 <chem>Oc1ccc(cc1)SCCC(C(=O)O)OC2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F</chem>

(continuación)

Ej.	
72	
73	
74	
75	
76	

(continuación)

Ej.	
77	
78	
79	
80	
81	

los estereoisómeros de los mismos y las sales de adición de los mismos con ácidos o bases.

3. Composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de al menos un compuesto de acuerdo a la Reivindicación 1 ó 2, en combinación con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 4. Uso de un compuesto de acuerdo a la Reivindicación 1 ó 2, para la preparación de un medicamento dirigido a la prevención o tratamiento de la dislipidemia, aterosclerosis y diabetes.