

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 973**

51 Int. Cl.:

C07C 235/46 (2006.01) **C07C 217/16** (2006.01)

C07C 235/54 (2006.01)

C07C 271/28 (2006.01)

C07C 311/16 (2006.01)

C07C 311/20 (2006.01)

C07D 333/28 (2006.01)

C07D 295/192 (2006.01)

C07D 295/26 (2006.01)

C07C 229/18 (2006.01)

C07C 229/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2007 E 07866730 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012 EP 2079678**

54 Título: **Agonista selectivo del TR-beta 1**

30 Prioridad:

31.10.2006 IN MU18132006

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

15.04.2013

73 Titular/es:

**CADILA HEALTHCARE LIMITED (100.0%)
ZYDUS TOWER SATELLITE CROSS ROADS
AHMEDABAD 380 015 GUJARAT, IN**

72 Inventor/es:

**RAVAL, SAURIN;
RAVAL, PREETI;
LOHRAY, BRAJ BHUSHAN;
LOHRAY, VIDYA BHUSHAN y
PATEL, PANKAJ R.**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 400 973 T3

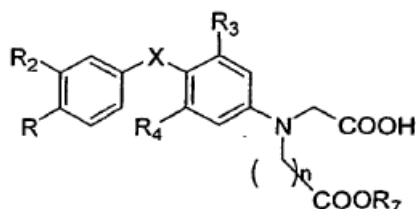
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Agonista selectivo del TR-beta 1

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de la fórmula general (I) que son ligandos de receptores tiroideos (TR) y tienen selectividad preferente por el receptor de hormona tiroidea beta. La presente invención se refiere además a procesos para preparar tales compuestos, sus formas tautómeras, nuevos compuestos intermedios involucrados en su síntesis, sus sales farmacéuticamente aceptables, a métodos para usarlos y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

10



(1)

ANTECEDENTES DE LA PRESENTE INVENCÓN

15 La hormona tiroidea (triiodotironina; T3) es una importante hormona de señalización endocrina que es esencial para el normal desarrollo, diferenciación y mantenimiento del equilibrio metabólico en los mamíferos. La hormona tiroidea natural T3 muestra su efecto fisiológico actuando sobre un receptor de hormona tiroidea (THR) que pertenece a la superfamilia de receptores nucleares de hormonas. Hay dos isoformas distintas de receptores de hormona tiroidea, THR-α y THR-β. Además estas dos isoformas están subclasificadas como subtipos α1; α2 y β1; β2. La THR β1 es predominante en el hígado (85%), mientras que la THR α1 se halla principalmente en el tejido cardíaco (Yen P. M., Physiol. Rev; 81 (2001) 1097-1142).

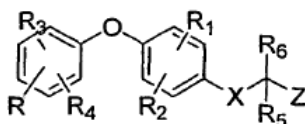
25 A niveles normales la T3 mantiene el peso corporal, la tasa metabólica, la temperatura corporal, el estado emocional y regula el colesterol en suero. El hipotiroidismo va asociado con aumento de peso, niveles altos de lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL) y depresión. El hipertiroidismo produce pérdida de peso, hipermetabolismo, descenso de los niveles de LDL en suero, arritmia cardíaca, fallo cardíaco, debilidad muscular, pérdida ósea y ansiedad.

30 La hormona tiroidea natural T3 no muestra ninguna selectividad de fijación a las dos isoformas del THR (THR α1 y THR β1). Así, la administración de T3 reduce el colesterol en plasma, la lipoproteína de baja densidad (LDL) y los niveles de triglicéridos en modelos animales y humanos. Sin embargo la T3 no puede usarse terapéuticamente para tratar hipercolesterolemia y obesidad debido a sus efectos secundarios cardíacos. No obstante hay estudios con animales knockout, así como resultados con algunos ligandos selectivos, que indican que tales efectos secundarios cardíacos se pueden atribuir a la isoforma THR α1. Así, algunos efectos de la T3 pueden ser terapéuticamente útiles en trastornos no tiroideos, si pueden minimizar o eliminar los efectos adversos. Estos efectos potencialmente útiles incluyen reducción de peso, disminución de los niveles de LDL en suero, mejora de la depresión y estimulación de la formación ósea (Cheng S., Steroids; 70 (2005); 450-454).

40 El desarrollo de ligandos específicos y selectivos para receptores de hormona tiroidea, en particular de agonistas de THR β1, podría dar lugar a terapias específicas para trastornos como obesidad e hiperlipidemia, evitando problemas cardiovasculares y otras toxicidades de las hormonas tiroideas naturales. Por consiguiente los compuestos que solo imitan los efectos beneficiosos de la hormona tiroidea y carecen de sus efectos secundarios cardíacos (taquicardia y arritmia) podrían emplearse para tratar varias enfermedades, como obesidad e hiperlipidemia. A este respecto los agonistas de THR que interactúan selectivamente con la isoforma β1 del THR ofrecen un método especialmente atractivo para evitar la cardiotoxicidad (J. D. Baxter; Trends Endocrinol. Metab., 15 (2004); 154-157).

45 Se han descrito varios compuestos como posibles agonistas de THR β. Algunos de los más importantes para la presente invención incluyen las patentes WO2007039125, WO 0039077, US20040157844, las cuales se incorporan aquí como referencia.

50 La patente US20020035153 describe compuestos de la siguiente fórmula general como tiromiméticos.

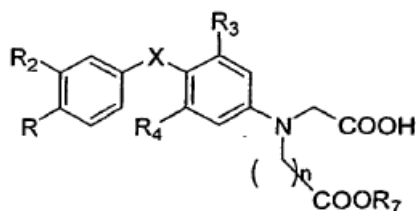


Sin embargo ninguno de estos compuestos ha sido desarrollado comercialmente y, teniendo en cuenta el beneficio potencial y la necesidad de tales compuestos, conviene aún desarrollar más compuestos con mejor perfil terapéutico y/o de seguridad. Aquí revelamos nuevos compuestos que muestran actividad como agonistas de THR β .

5 RESUMEN DE LA PRESENTE INVENCION

La presente invención describe nuevos compuestos que son ligandos de receptores tiroideos (TR), poseen una selectividad preferente por el receptor de hormona tiroidea beta 1 y sirven para tratar diversas enfermedades, como

10



(1)

Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar el cuerpo humano o animal, regulando la expresión selectiva del gen receptor de hormona tiroidea. Por tanto los compuestos de la presente invención son adecuados para el tratamiento/mitigación/regulación o profilaxis de la obesidad y la dislipidemia.

15

FORMAS DE EJECUCION PREFERIDAS

El principal objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos de fórmula general (I), sus formas tautómeras, nuevos compuestos intermedios involucrados en su síntesis, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas que contengan estos compuestos o sus mezclas y sean apropiadas para el tratamiento de la obesidad y la dislipidemia.

20

En una forma de ejecución se ofrece un proceso para preparar nuevos compuestos de la fórmula general (I), sus formas tautómeras, nuevos compuestos intermedios involucrados en su síntesis, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas que los contienen.

25

En otra forma de ejecución se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula general (I), sus formas tautómeras, sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables y sus mezclas con vehículos, solventes, diluyentes, excipientes farmacéuticamente aceptables y otros medios empleados en su elaboración.

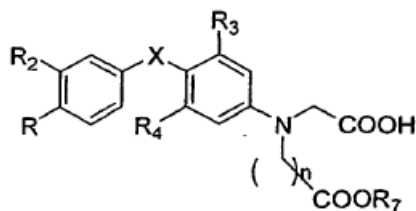
30

En otra forma más de ejecución se ofrece el empleo de los nuevos compuestos de la presente invención para el tratamiento de la obesidad y la dislipidemia, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva y no tóxica del compuesto de fórmula (I) o de composiciones farmacéuticamente aceptables a los mamíferos.

35

DESCRIPCION DETALLADA:

Conforme a ello la presente invención se refiere a de la fórmula general (I),



(1)

40

donde R = OR₁, NHR₁ y R₁ puede escogerse entre H, grupos opcionalmente sustituidos seleccionados entre alquilo (C₁-C₆) y aralquilo (C₁-C₆); en una forma de ejecución preferida los grupos alquilo se escogen entre alquilo (C₁-C₃) y el grupo arilo representa un fenilo opcionalmente sustituido;

45

R₂ representa hidrógeno, hidroxilo, halo, acilo, oxo, grupos opcionalmente sustituidos seleccionados entre alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, aralquilo, aralcoxi, ácido carboxílico y sus derivados escogidos entre ésteres de alquilo (C₁-C₃) y amidas, derivados de sulfenilo, derivados de sulfonilo o los grupos de fórmula -CONR₅R₆, -SO₂NR₅R₆, donde

R₅ y R₆ pueden ser iguales o distintos y se escogen independientemente entre H, grupos opcionalmente sustituidos

seleccionados entre alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), bicicloalquilo, arilo, o bien los grupos R₅ y R₆, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de cinco a ocho miembros que opcionalmente puede contener uno o más heteroátomos elegidos entre N, S, O.

- 5 Los sustituyentes en R₂ pueden escogerse entre hidroxilo, halo, grupos opcionalmente sustituidos seleccionados entre alquilo (C₁-C₆), fenilo, grupos heteroarilo.

En una forma de ejecución preferida los diversos grupos representados por R₂ se pueden escoger entre

- 10 – alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, acilo, oxo, fenilo, heteroarilo, bencilo, ácido carboxílico y sus derivados escogidos entre ésteres de alquilo (C₁-C₃) y amidas, o los grupos de fórmula -CONR₅R₆, -SO₂NR₅R₆, donde R₅ y R₆ pueden ser iguales o distintos y se escogen independientemente entre H, grupos opcionalmente seleccionados entre alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), bicicloalquilo, arilo, o bien los grupos R₅ y R₆, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de cinco a ocho miembros que opcionalmente puede contener uno o más heteroátomos elegidos entre N, O;
- 15 R₃, R₄ pueden ser iguales o distintos y se escogen independientemente entre H, halógeno, grupos alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituidos;
X se elige entre O, -CH₂-, CO;
'n' representa 0 o 1;
- 20 R₇ representa H, grupos opcionalmente sustituidos seleccionados entre alquilo (C₁-C₆), grupos arilo;
Con la condición de que cuando n = 0, R₇ no representa 'H'.

Los sustituyentes en los grupos alquilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo pueden escogerse entre hidroxilo, halo, ciano, grupos opcionalmente sustituidos seleccionados entre alquilo (C₁-C₆), haloalquilo, alcoxi, oxo, arilo, ariloxi, aralquilo, acilo, alquiltio, tioalquilo. Si a su vez cualquiera de estos grupos está sustituido, los respectivos sustituyentes pueden escogerse entre los descritos arriba.

En otra forma de ejecución preferida los grupos y radicales arriba descritos pueden escogerse entre:

- 30 – el grupo "alquilo", empleado solo o combinado con otros radicales, designa un radical lineal o ramificado que contiene uno hasta seis carbonos, seleccionado entre metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, amilo, *t*-amilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *iso*-hexilo;
- el grupo "cicloalquilo" o "alícíclico", empleado solo o combinado con otros radicales, se escoge entre radicales cíclicos que contienen tres hasta siete carbonos, con mayor preferencia entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo;
- 35 – el grupo "alcoxi", empleado solo o combinado con otros radicales, se elige entre grupos que contienen un radical alquilo como el definido arriba, unido directamente a un átomo de oxígeno, con mayor preferencia entre los grupos metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *t*-butoxi, *iso*-butoxi, pentiloxi, hexiloxi;
- el grupo "haloalquilo" se escoge entre radicales alquilo como los definidos arriba, sustituidos adecuadamente con uno o más halógenos; por ejemplo un perhaloalquilo, con mayor preferencia perfluoroalquilo (C₁-C₆), tal como fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, grupos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo mono o polihalo sustituidos;
- 40 – el grupo "arilo" o "aromático", empleado solo o combinado con otros radicales, se elige entre sistemas aromáticos adecuados que contienen uno, dos o tres anillos que pueden estar unidos entre sí de forma colgante o fusionada, con mayor preferencia grupos seleccionados entre fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indano, bifenilo;
- 45 – el grupo "heteroarilo" o "heteroaromático", empleado solo o combinado con otros radicales, se selecciona entre radicales heterocíclicos aromáticos adecuados de un solo anillo o de dos o tres anillos condensados, que llevan uno o más heteroátomos elegidos entre O, N o S, con mayor preferencia los grupos seleccionados entre piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolinilo, indolilo, azaindolilo, azaindolinilo, pirazolopirimidinilo, azaquinazolinilo, piridofuranilo, piridotienilo, tienopirimidilo, quinolinilo, pirimidinilo, pirazolilo, quinazolinilo, piridazinilo, triazinilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, ftalazinilo, naftilidinilo, purinilo, carbazolilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo;
- 50 – el grupo "acilo", empleado solo o combinado con otros radicales, se selecciona entre radicales que contengan uno hasta ocho carbonos, con mayor preferencia entre formilo, acetilo, propanoilo, butanoilo, *iso*-butanoilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo, benzoilo, los cuales pueden estar sustituidos;
- 55 – el grupo "oxo" o "carbonilo", empleado solo o (-C=O-) combinado con otros radicales, como el alquilo descrito arriba, p.ej. "alquilcarbonilo", designa un radical carbonilo (-C=O-) sustituido con un radical alquilo descrito arriba, tal como acilo o alcanilo.
- el grupo "ácido carboxílico", empleado solo o combinado con otros radicales, designa un grupo -COOH e incluye derivados de ácido carboxílico tales como ésteres y amidas.
- 60 – el grupo "éster", empleado solo o combinado con otros radicales, designa un grupo -COO- incluye derivados de ácido carboxílico; los fragmentos éster se seleccionan con mayor preferencia entre alcoxicarbonilos tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos; grupos ariloxicarbonilo tales como fenoxicarbonilo, naftiloxicarbonilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos; grupos aralcoxicarbonilo tales como benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, naftilmetoxicarbonilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos;
- 65 heteroariloxicarbonilo, heteroaralcoxicarbonilo, donde el grupo heteroarilo es tal como se ha definido arriba, que

pueden estar opcionalmente sustituidos; heterocicliloxycarbonilo, donde el grupo heterocíclico es tal como se ha definido arriba, que puede estar opcionalmente sustituidos;

- el grupo “amido”, empleado solo o combinado con otros radicales, designa un radical aminocarbonilo ($H_2NC=O$) en que el grupo amino está mono- o disustituido o sin sustituir; los grupos se escogen con mayor preferencia entre metilamida, dimetilamida, etilamida, dietilamida;
- el grupo “alquiltio”, empleado solo o combinado con otros radicales, designa un sustituyente monovalente lineal, ramificado o cíclico que incluye un grupo alquilo como el definido arriba, unido mediante un átomo de azufre divalente que tiene una valencia libre; con mayor preferencia los grupos se pueden seleccionar entre metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, pentiltio o un grupo alquiltio cíclico escogido entre ciclopropiltio, ciclobutiltio, ciclopentiltio, ciclohexiltio, los cuales se pueden sustituir opcionalmente;
- el grupo “tioalquilo”, empleado solo o combinado con otros radicales, designa un grupo alquilo tal como se ha definido arriba, unido a un grupo de fórmula $-SR'$, donde R' representa hidrógeno, alquilo o arilo, p.ej. tiometilo, metiltiometilo, feniltiometilo, los cuales se pueden sustituir opcionalmente;
- el grupo “sulfenilo” o los “derivados de sulfenilo”, empleados solos o combinados con otros radicales, representan un grupo bivalente, $-SO-$ o R_xSO , donde R_x es un grupo alquilo, arilo, heteroarilo, heterocicliilo opcionalmente sustituido, seleccionado entre los descritos arriba;
- el grupo “sulfonilo” o los “derivados de sulfonilo”, empleados solos o combinados con otros radicales, en otros términos alquilsulfonilo, representan un radical divalente $-SO_2-$ o R_xSO_2- , donde R_x es un grupo como el definido arriba. Con mayor preferencia los grupos se pueden seleccionar entre los radicales “alquilsulfonilo” en los que grupos alquilo adecuados, escogidos entre los definidos arriba, están unidos a un radical sulfonilo, por ejemplo metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, y “arilsulfonilo” en los que un radical arilo como el definido arriba se une a un radical sulfonilo, por ejemplo fenilsulfonilo.

Los compuestos preferidos según la presente invención incluyen, de manera no excluyente:

- ácido {[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-isopropil-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
- ácido {[4-(3-sec-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
- ácido {[4-(3-bencil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
- ácido {[4-[3-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
- ácido {[3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(piperidin-1-carbonil)-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
- ácido {[3,5-dicloro-4-(3-etil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
- ácido {[3,5-dicloro-4-(3-ciclohexilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
- ácido {[3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
- ácido {[3,5-dicloro-4-(3-dimetilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
- ácido {[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
- ácido {[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-propil-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
- ácido {[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-isopropilcarbamoil-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
- ácido {[4-(3-terc-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
- ácido {[3,5-dicloro-4-(6-hidroxi-bifenil-3-iloxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
- ácido {[3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
- ácido {[3,5-dicloro-4-(3-dietilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
- ácido {[3,5-dicloro-4-[3-(5-cloro-tiofen-2-carbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
- ácido {[4-(3-sec-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
- ácido {[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-fenilcarbamoil-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
- ácido {[3,5-dicloro-4-[3-(4-cloro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
- ácido {[4-(3-sec-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-carboximetil-amino}-acético;
- ácido {[3,5-dicloro-4-[3-(2,4-dicloro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
- ácido {[4-(3-sec-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino}-acético;
- ácido {[4-[3-(4-terc-butil-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
- ácido {[3,5-dicloro-4-[3-(3-cloro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
- ácido {[4-(3-sec-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-carboximetil-amino}-acético;
- ácido {[4-[3-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil]-carboximetil-amino}-acético;
- ácido (carboximetil-[3,5-dicloro-4-[3-(4-cloro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil]-amino)-acético;
- ácido (carboximetil-[3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(piperidin-1-carbonil)-fenoxi]-fenil]-amino)-acético;
- ácido {[4-[3-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilsulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil]-carboximetil-amino}-acético;
- ácido (carboximetil-[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-isopropil-fenoxi)-fenil]-amino)-acético;
- ácido {[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-isopropil-fenoxi)-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino}-acético;
- ácido (carboximetil-[3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(piperidin-1-sulfonil)-fenoxi]-fenil]-amino)-acético;
- ácido {[4-(3-terc-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-carboximetil-amino}-acético;
- ácido {[4-(3-terc-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino}-acético;
- ácido (carboximetil-[3,5-dicloro-4-(3-dimetilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-amino)-acético;
- ácido (carboximetil-[4-(4-hidroxi-3-isopropil-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-amino)-acético;
- ácido {[3,5-dicloro-4-(3-dimetilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino}-acético;
- ácido {[3,5-dicloro-4-(3-dimetilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino}-acético;
- ácido {[3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(piperidin-1-carbonil)-fenoxi]-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino}-acético;
- ácido {[3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(piperidin-1-sulfonil)-fenoxi]-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino}-acético;

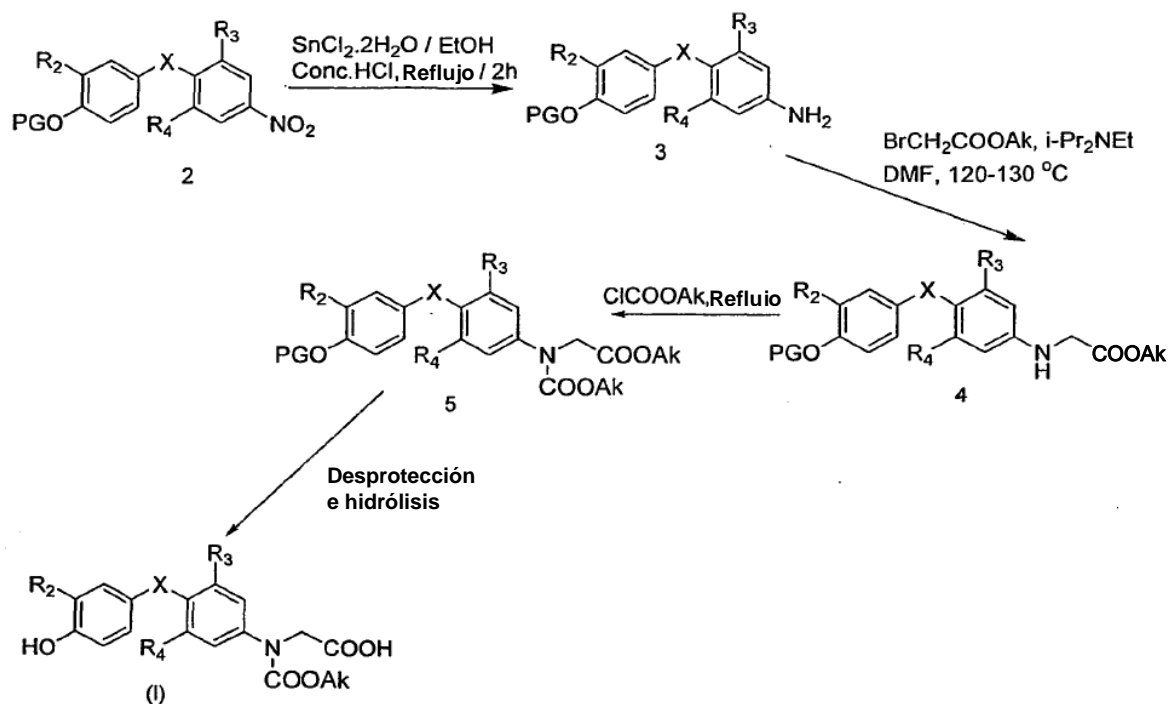
- ácido [[4-(4-hidroxi-3-isopropil-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido [[4-[3-(4-terc-butil-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido [[3,5-dicloro-4-[3-(4-cloro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido [[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-isopropilsulfamoil-fenoxi)-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 5 ácido [carboximetil-[3,5-dicloro-4-(3-etil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-amino]-acético;
 ácido [[3,5-dicloro-4-[3-(3-cloro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido [[3,5-dicloro-4-(3-etil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido [[3,5-dicloro-4-(6-hidroxi-bifenil-3-iloxi)-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido [[4-(3-bencil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 10 ácido [[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido [[4-[3-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilsulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-
 acético;
 ácido [[4-[3-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilsulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dibromo-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-
 acético;
 15 ácido [[3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(4-hidroxi-benzoil)-fenoxi]-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido [[3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido [[3,5-dicloro-4-[3-[(4-cloro-fenil)-hidroxi-metil]-4-hidroxi-fenoxi]-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido [[4-[3-(azepan-1-sulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido [[3,5-dicloro-4-[3-(1-etil-propoxi)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acético;
 20 ácido [[4-(3-sec-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido [[3,5-dicloro-4-(3-ciclohexilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido [[3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(morfoline-4-sulfonil)-fenoxi]-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido [[3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(3-metil-benzoil)-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acético;
 ácido [[3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(pirrolidin-1-sulfonil)-fenoxi]-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 25 ácido [[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-isobutoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acético;
 ácido [[3,5-dicloro-4-(3-ciclohexilmetoxi-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acético;
 ácido [[3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(3-metil-benzoil)-fenoxi]-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido [[3,5-dibromo-4-[3-(4-cloro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido [[3,5-dicloro-4-[3-(4-cloro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acético;
 30 ácido [[3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(4-metil-benzoil)-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acético;
 ácido [[3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(4-metil-benzoil)-fenoxi]-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 [[3,5-dicloro-4-(3-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 [[4-(4-benciloxi-3-isopropil-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 [[4-(3-sec-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 35 [[4-(3-bencil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 [[4-[3-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-4-metoxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 [[3,5-dicloro-4-[4-metoxi-3-(piperidin-1-carbonil)-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 [[3,5-dicloro-4-(3-etil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 [[3,5-dicloro-4-(3-ciclohexilcarbamoil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 40 [[3,5-dicloro-4-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 [[3,5-dicloro-4-(3-dimetilcarbamoil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 [[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilcarbamoil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 [[3,5-dicloro-4-(4-metoxi-3-propil-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 [[3,5-dicloro-4-(3-isopropilcarbamoil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 45 [[4-(3-terc-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 [[3,5-dicloro-4-(6-metoxi-bifenil-3-iloxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 [[3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-benzoil)-4-metoxi-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 [[3,5-dicloro-4-(3-dietilcarbamoil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 [[3,5-dicloro-4-[3-(5-cloro-tiofen-2-carbonil)-4-metoxi-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 50 [[4-(3-sec-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 [[3,5-dicloro-4-(4-metoxi-3-fenilcarbamoil-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 [[3,5-dicloro-4-[3-(4-cloro-benzoil)-4-metoxi-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 [[4-(3-sec-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 [[3,5-dicloro-4-[3-(2,4-dicloro-benzoil)-4-metoxi-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 55 [[4-(3-sec-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo;
 [[4-[3-(4-terc-butil-benzoil)-4-metoxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 [[3,5-dicloro-4-[3-(3-cloro-benzoil)-4-metoxi-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 [[4-(3-sec-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 [[4-[3-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-4-metoxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 60 [[3,5-dicloro-4-[3-(4-cloro-benzoil)-4-metoxi-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 [[3,5-dicloro-4-[4-metoxi-3-(piperidin-1-carbonil)-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 [[4-[3-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilsulfamoil)-4-metoxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 [[3,5-dicloro-4-(3-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 [[3,5-dicloro-4-(3-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo;
 65 [[3,5-dicloro-4-[4-metoxi-3-(piperidin-1-sulfonil)-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 [[4-(3-terc-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;

- [[4-(3-terc-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo;
 {[3,5-dicloro-4-(3-dimetilcarbamoil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino}-acetato de etilo;
 {etoxicarbonilmetil-[4-(3-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-amino}-acetato de etilo;
 5 [[3,5-dicloro-4-(3-dimetilsulfamoil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo;
 {[3,5-dicloro-4-(3-dimetilcarbamoil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo;
 {[3,5-dicloro-4-[4-metoxi-3-(piperidin-1-carbonil)-fenoxi]-fenil]-(4-metoxi-fenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo;
 {[3,5-dicloro-4-[4-metoxi-3-(piperidin-1-sulfonil)-fenoxi]-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo;
 [[4-(3-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo;
 10 {[4-[3-(4-terc-butil-benzoil)-4-metoxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo;
 {[3,5-dicloro-4-[3-(4-cloro-benzoil)-4-metoxi-fenoxi]-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo;
 {[3,5-dicloro-4-(3-isopropilsulfamoil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo;
 {[3,5-dicloro-4-(3-etil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino}-acetato de etilo;
 {[3,5-dicloro-4-[3-(3-cloro-benzoil)-4-metoxi-fenoxi]-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo;
 15 {[3,5-dicloro-4-(3-etil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo;
 [[3,5-dicloro-4-(6-metoxi-bifenil-3-iloil)-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo;
 [[4-(3-bencil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo;
 [[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilsulfamoil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo;
 20 {[4-[3-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilsulfamoil)-4-metoxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil]-(4-metoxi-fenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo;
 {[4-[3-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilsulfamoil)-4-metoxi-fenoxi]-3,5-dibromo-fenil]-(4-metoxi-fenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo;
 {[3,5-dicloro-4-[4-metoxi-3-(4-metoxi-benzoil)-fenoxi]-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo;
 {[3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-benzoil)-4-metoxi-fenoxi]-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo;
 25 {[4-[3-(azepan-1-sulfonil)-4-metoxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo;
 ({4-[4-benciloxi-3-(1-etil-propoxi)-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acetato de etilo;
 [[4-(3-sec-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo;
 [[3,5-dicloro-4-(3-ciclohexilsulfamoil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo;
 {[3,5-dicloro-4-[4-metoxi-3-(morfolin-4-sulfonil)-fenoxi]-fenil]-(4-metoxi-fenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo;
 30 {[3,5-dicloro-4-[4-metoxi-3-(3-metil-benzoil)-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acetato de etilo;
 {[3,5-dicloro-4-[4-metoxi-3-(pirrolidin-1-sulfonil)-fenoxi]-fenil]-(4-metoxi-fenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo;
 {[4-(4-benciloxi-3-isobutoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acetato de etilo;
 {[4-(4-benciloxi-3-ciclohexilmetoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acetato de etilo;
 {[3,5-dicloro-4-[4-metoxi-3-(3-metil-benzoil)-fenoxi]-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo;
 35 {[3,5-dibromo-4-[3-(4-cloro-benzoil)-4-metoxi-fenoxi]-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo;
 ({3,5-dibromo-4-[3-(4-cloro-benzoil)-4-metoxi-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acetato de etilo;
 ({3,5-dicloro-4-[4-metoxi-3-(4-metil-benzoil)-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acetato de etilo;
 {[3,5-dicloro-4-[4-metoxi-3-(4-metil-benzoil)-fenoxi]fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo.

40 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar empleando las reacciones y las técnicas descritas en la siguiente sección. Las reacciones se realizan en disolventes apropiados para los reactantes y materiales y son adecuadas para las transformaciones que se efectúan.

Esquema: 1

45 $R_7 = \text{alquilo (Ak)}, n = 0$



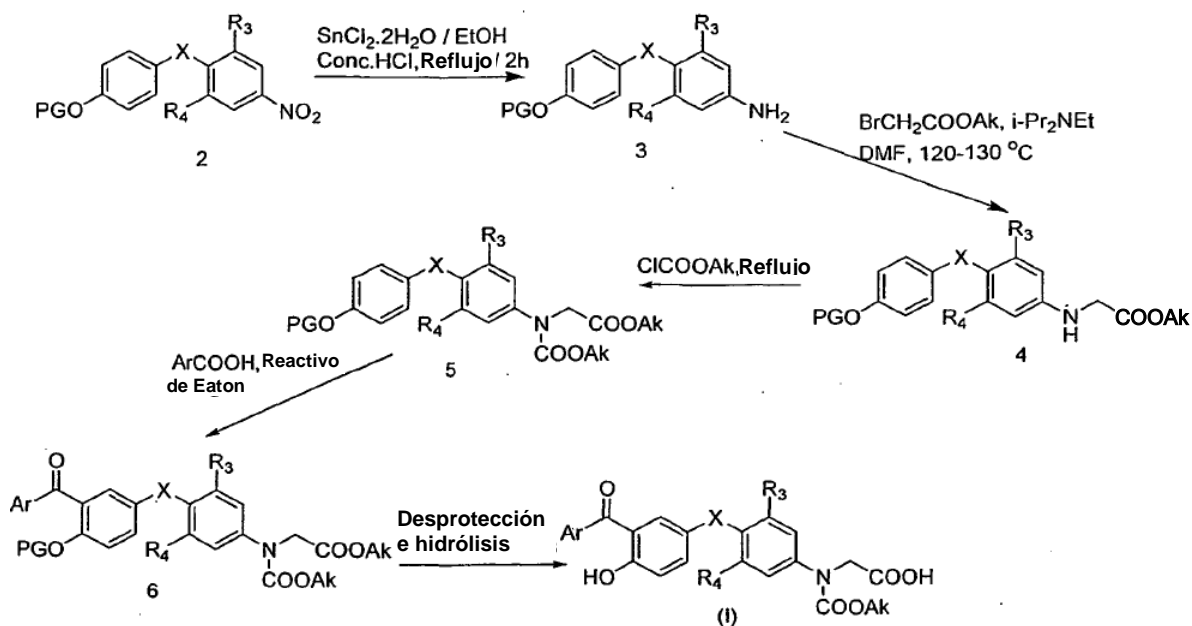
'Ak' representa un grupo alquilo adecuado

- 5 El biaril-éter de fórmula 2, donde 'PG' representa grupos protectores adecuados conocidos de los especialistas (p.ej. los descritos en T. W. Greene and P. G. M. Wuts "Protective groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc, 1999, 3ª ed., 201-245 junto con las referencias contenidas), y todos los demás símbolos son como los definidos en otra parte de la exposición, se redujo al compuesto amínico de fórmula 3. La reducción se puede llevar a cabo con agentes reductores adecuados, tales como Ni Raney, Pd/C, SnCl₂·2H₂O y análogos. Esta amina 3 se puede hacer
- 10 reaccionar con un haloacetato de alquilo adecuado en base(s) apropiada(s) como diisopropiletamina (iPr₂-NEt), piridina, N,N dimetilanelina o similares, en disolventes escogidos entre DMF, THF y análogos o sus mezclas, para dar un compuesto de fórmula 4. Después el compuesto de fórmula 4 se calentó a refluxo en un haloformiato de alquilo adecuado para dar el compuesto de fórmula 5. La adecuada desprotección e hidrólisis del compuesto de fórmula 5 da el compuesto de fórmula (I).

15

Esquema: 2

R₇ = alquilo, R₂ = COAr, n = 0

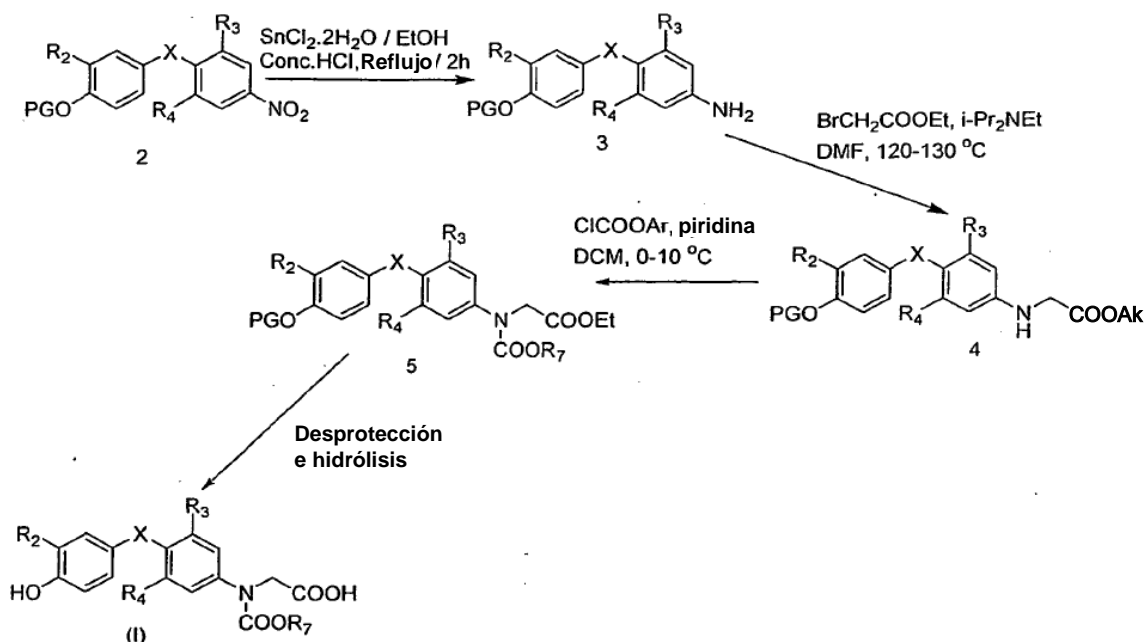


'Ak' representa un grupo alquilo adecuado

El biaril-éter de fórmula 2, donde 'PG' representa grupos protectores adecuados conocidos de los especialistas (p.ej. los descritos en T. W. Greene and P. G. M. Wuts "Protective groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc, 1999, 3ª ed., 201-245 junto con las referencias contenidas), y todos los demás símbolos son como los definidos en otra parte de la exposición, se redujo al compuesto amínico de fórmula 3. La reducción se puede llevar a cabo con agentes reductores adecuados, tales como Ni Raney, Pd/C, SnCl₂·2H₂O y análogos. Esta amina 3 se puede hacer reaccionar con un haloacetato de alquilo adecuado en una base apropiada como iPr₂-Net, piridina, N,N dimetil-anilina o similares, en disolvente(s) como DMF, THF y análogos o sus mezclas, para dar un compuesto de fórmula 4. Luego el compuesto de fórmula 4 se calentó a reflujo en haloformiatos de alquilo adecuado para dar el compuesto de la fórmula 5. El compuesto de fórmula 5 se hizo reaccionar con ácidos aromáticos o con cloruros de ácido aromático adecuados y agentes de acilación apropiados para obtener el compuesto de fórmula 6. La desprotección e hidrólisis del compuesto de fórmula 6 mediante el uso de reactivos y técnicas conocidos del estado técnico da el compuesto de fórmula (I).

Esquema: 3

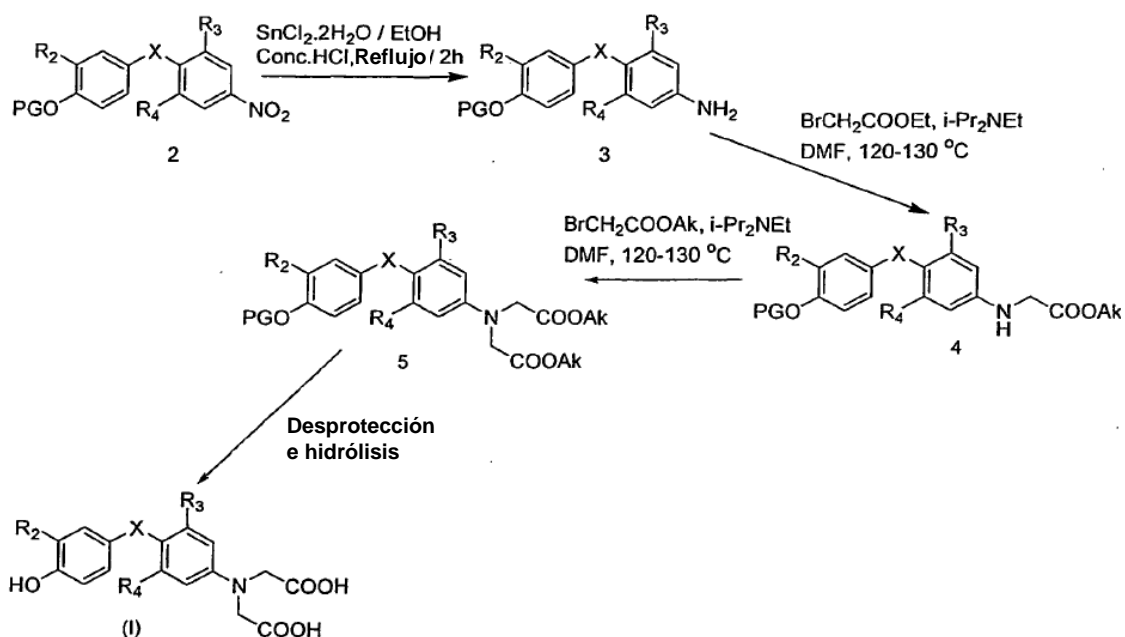
R₇ = arilo, n = 0



- 20 El biaril-éter de fórmula 2, donde 'PG' representa grupos protectores adecuados conocidos de los especialistas (p.ej. los descritos en T. W. Greene and P. G. M. Wuts "Protective groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc, 1999, 3ª ed., 201-245 junto con las referencias contenidas), y todos los demás símbolos son como los definidos en otra parte de la exposición, se redujo al compuesto amínico de fórmula 3. La reducción se puede llevar a cabo con agentes reductores adecuados, tales como Ni Raney, Pd/C, SnCl₂·2H₂O y análogos. Esta amina 3 se puede hacer reaccionar con haloacetatos de alquilo adecuados en base(s) apropiada(s) como iPr₂-NEt, piridina, N,N dimetil-anilina o similares, en disolventes adecuados como DMF, THF o sus mezclas, para dar un compuesto de fórmula 4. Después el compuesto de fórmula 4 se hizo reaccionar con ClCOOAr en una base adecuada como piridina, NEt₃ y similares, en disolventes adecuados como diclorometano, cloroformo y análogos o sus mezclas adecuadas, para dar el compuesto de fórmula 5. La desprotección e hidrólisis del compuesto de fórmula 5 mediante el uso de técnicas y reactivos conocidos del estado técnico da el compuesto de fórmula (I).

Esquema: 4

R₇ = H (cuando 'n' = 1)



El biaril-éter de fórmula 2, donde 'PG' representa grupos protectores adecuados conocidos de los especialistas (p.ej. los descritos en T. W. Greene and P. G. M. Wuts "Protective groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc, 1999, 3ª ed., 201-245 junto con las referencias contenidas), y todos los demás símbolos son como los definidos en otra parte de la exposición, se redujo al compuesto amínico de fórmula 3. La reducción se puede llevar a cabo con agentes reductores adecuados, tales como Ni Raney, Pd/C, SnCl₂·2H₂O y análogos. Esta amina 3 se puede hacer reaccionar con haloacetatos de alquilo adecuados en una base apropiada como iPr₂-NEt, piridina, N,N dimetil-anilina o similares, en disolventes adecuados como DMF, THF y análogos para dar un compuesto de fórmula 4. De nuevo el compuesto de fórmula 4 se hizo reaccionar con haloacetatos de alquilo adecuados en una base adecuada como iPr₂-NEt, piridina, N,N dimetil-anilina y similares, en disolvente(s) adecuado(s) como DMF, THF y análogos o sus mezclas apropiadas, para dar el compuesto de fórmula 5. La desprotección e hidrólisis del compuesto de fórmula 5 mediante el uso de técnicas y reactivos conocidos del estado técnico da el compuesto de fórmula (I).

La presente invención se explica más detalladamente mediante los ejemplos abajo indicados, los cuales sirven solo como ilustración y por tanto no deben ser considerados como limitativos del alcance de la presente invención. Como se desprende de la exposición, se han descrito algunas subclases diferentes de compuestos englobados en la única fórmula general (I). Estas subclases diferentes se pueden preparar modificando/alterando adecuadamente uno o dos de los procesos generales descritos en los esquemas. Los ejemplos 2, 23, 26 y 20 describen respectivamente en detalle procesos de preparación de compuestos de cada una de las subclases generales. Tras la descripción de los procesos reales de preparación de compuestos de cada subclase se aportan en orden aleatorio datos identificativos de todos los compuestos preparados. No obstante, todos los compuestos se pueden preparar siguiendo uno de los tres procesos descritos anteriormente, con cambios específicos adecuados a los compuestos.

Los datos espectrales de RMN H1 proporcionados en los ejemplos (véase abajo) han sido registrados mediante un espectrómetro de 300 MHz (Bruker AVANCE-300) o de 400 MHz (Bruker Advance2) y reportados en escala δ. Si no se indica lo contrario, el disolvente empleado en la RMN es CDCl₃ y el patrón interno tetrametilsilano.

EJEMPLO 2

Preparación de ácido {[4-(3-sec-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético

Etapa 1: preparación de 4-(3-sec-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenilamina

A una solución de cloruro estannoso dihidrato (194,6 g, 0,86 moles) en HCl concentrado (80,0 ml) se le añadió 3,5-dicloro-4-(4'-metoxi-3-sec-butil-fenoxi)nitrobenzoceno (80 g, 0,21 moles) en EtOH (400 ml). La mezcla reactiva se calentó a reflujo durante unas 2 h. La mezcla resultante se llevó a 20-30°C y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se alcalinizó con solución amoniacal. El sólido resultante se filtró a través de celtite. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar 4-(3-sec-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenilamina (71,8 g; 98% de rendimiento).

Etapa 2: [4-(3-sec-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenilamino]-acetato de etilo

A la 4-(3-sec-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenilamina (71,8 g, 0,21 moles) se le añadió bromoacetato de etilo (35,26 g, 0,21 moles) y diisopropil-etil amina (27,92 g, 0,21 moles) en DMF (718 ml) y se agitó a 120°C durante 18 h.

La mezcla reactiva se vertió en agua helada. El producto se recogió en acetato de etilo, se lavó con H₂O y salmuera y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. Éste se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice flash (hexano : acetato de etilo 90:10) para obtener el producto puro [4-(3-sec-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenilamino]-acetato de etilo (48,0 g, 54% de rendimiento).

5

Etapa 3: {[4-(3-sec-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acetato de etilo

Se agitó [4-(3-sec-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenilamino]-acetato de etilo (0,9 g, 2,1 mmoles) con cloroformiato de etilo (8 ml) a temperatura de reflujo durante 16 h. Se evaporó el cloroformiato de etilo de la mezcla reactiva a presión reducida y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con H₂O y salmuera y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar {[4-(3-sec-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-diclorofenil]-etoxicarbonil-amino}-acetato de etilo (0,8 g, 76% de rendimiento).

10

Etapa 4: ácido {[4-(3-sec-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético

15

Se enfrió hasta -60°C bajo atmósfera de nitrógeno una solución de {[4-(3-sec-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-diclorofenil]-etoxicarbonil-amino}-acetato de etilo (0,8 g, 1,6 mmoles) en CH₂Cl₂ (16 ml). Se agregó gota a gota solución de BBr₃ 1 M (4,8 ml). La mezcla reactiva se dejó calentar hasta 20-25°C durante 5 h, luego se diluyó con más CH₂Cl₂ (25 ml) y se templó con H₂O. Después de agitar a 20-25°C durante 30 minutos, la fase orgánica se separó, se lavó con H₂O y salmuera y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. Éste se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice flash (hexano : acetato de etilo 90:10) para obtener el producto puro {[4-(3-sec-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acetato de etilo (0,77 g, 99% de rendimiento).

20

El éster (0,77 g, 1,5 mmoles) se disolvió en MeOH (18 ml), se añadió una solución de NaOH (0,19 g, 4,75 mmoles) en H₂O (5,6 ml) y se agitó a 60°C durante 1 h. Se evaporó metanol de la mezcla reactiva, se agregó H₂O y se lavó con dietiléter. La capa acuosa se acidificó a pH 4 con solución de HCl al 10% y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con H₂O y salmuera y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar 0,75 g de producto crudo. Éste se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, cloroformo : metanol), gradiente de elución de 95:5 hasta 90:10, para dar ácido {[4-(3-sec-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético puro (0,125 g, 18% de rendimiento).

25

30

EJEMPLO 23

Preparación de ácido [[4-(3-sec-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético

35

Etapa 1: preparación de [[4-(3-sec-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-(4-metoxi-fenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo

Una solución de [4-(3-sec-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenilamino]-acetato de etilo (ejemplo 2, etapa 2) (5,0 g, 0,01 moles) en CH₂Cl₂ (30 ml) se enfrió a 0-5°C bajo atmósfera de nitrógeno. A la solución se le añadió gota a gota cloroformiato de 4-metoxifenilo (8,75 g, 0,046 moles) en CH₂Cl₂ (25 ml) y se templó con agua. Después de agitar a 20-25°C durante 30 minutos, la fase orgánica se separó, se lavó con agua y con salmuera y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. Éste se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice flash (hexano : acetato de etilo 90:10) para dar el producto puro [[4-(3-sec-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-(4-metoxi-fenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo (6,4 g, 95% de rendimiento).

40

45

Etapa 2: preparación de ácido [[4-(3-sec-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético

Se enfrió hasta -60°C bajo atmósfera de nitrógeno una solución de [[4-(3-sec-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-(4-metoxi-fenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo (6,4 g, 0,01 moles) en CH₂Cl₂ (128 ml). Se le agregó gota a gota solución de BBr₃ (tribromuro de boro) 1 M (44,44 ml). La mezcla reactiva se dejó calentar hasta 20-25°C durante 5 h, luego se diluyó con más CH₂Cl₂ (30 ml) y se templó con H₂O. Después de agitar a 20-25°C durante 30 minutos, la fase orgánica se separó, se lavó con H₂O y con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. Éste se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice flash (cloroformo : metanol), gradiente de elución desde 95:5 hasta 90:10, para dar ácido [[4-(3-sec-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético (3,3 g, 58% de rendimiento).

50

55

EJEMPLO 26

60

Preparación de ácido {[4-(3-sec-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-carboximetil-amino}-acético

Etapa 1: preparación de {[4-(3-sec-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino}-acetato de etilo

Se agitó a 120°C durante 18 h una mezcla de [4-(3-sec-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenilamino]-acetato de etilo (ejemplo 2, etapa 2) (48,0 g, 0,11 moles), bromoacetato de etilo (188 g, 1,12 moles) y diisopropiletilamina (145,57 g,

65

1,12 mol) en DMF (480 ml). La mezcla reactiva se vertió en agua helada. El producto se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice flash (hexano : acetato de etilo 90:10) para dar {[4-(3-sec-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino}-acetato de etilo puro (27,1 g, 47% de rendimiento).

5 Etapa 2: preparación de ácido {[4-(3-sec-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-carboximetil-amino}-acético

Una solución de {[4-(3-sec-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino}-acetato de etilo (12,5 g, 0,02 moles) en CH₂Cl₂ (250 ml) se enfrió hasta -60°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se le agregó gota a gota una solución de BBr₃ 1 M (122 ml). La mezcla reactiva se dejó calentar hasta 20-25°C durante 5 h. Luego se diluyó con más CH₂Cl₂ (250 ml) y se templó con H₂O. Después de agitar a 20-25°C durante 30 minutos, la fase orgánica se separó, se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. Éste se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice flash (cloroformo : metanol), con gradiente de elución desde 95:5 hasta 90:10, para dar ácido {[4-(3-sec-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-carboximetil-amino}-acético puro (6,8 g, 63% de rendimiento).

EJEMPLO 20

Preparación de ácido 4-[3-(4-cloro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético

20 Etapa 1: 3,5-dicloro-4-(4-metoxi-fenoxi)-fenilamina

A una solución de cloruro estannoso dihidrato (32,38 g, 0,14 moles) en HCl concentrado (11 ml) se le añadió 3,5-dicloro-4-(4-metoxi-fenoxi)nitrobenzono (11,3 g, 0,03 moles) en EtOH (56,5 ml). La mezcla reactiva se calentó a reflujo durante unas 2 h. La mezcla resultante se llevó a 20-30°C y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se alcalinizó con solución amoniaca. El sólido resultante se filtró a través de cellite. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar 3,5-dicloro-4-(4-metoxi-fenoxi)-fenilamina (10,2 g; 99% de rendimiento).

30 Etapa 2: [3,5-dicloro-4-(4-metoxi-fenoxi)-fenilamino]-acetato de etilo

Se agitó a 120°C durante 18 h una mezcla formada por 3,5-dicloro-4-(4-metoxi-fenoxi)-fenilamina (10,2 g, 0,03 moles), bromoacetato de etilo (5,39 g, 0,03 moles) y diisopropiletilamina (5,1 g, 0,03 moles) en 50 ml de DMF. La mezcla reactiva se vertió sobre agua helada. El producto se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice flash (hexano : acetato de etilo 90:10) para dar [3,5-dicloro-4-(4-metoxi-fenoxi)-fenilamino]-acetato de etilo puro (10,0 g, 76% de rendimiento).

40 Etapa 3: {[3,5-dicloro-4-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acetato de etilo

Se agitó a temperatura de reflujo durante 16 h 3,5-dicloro-4-(4-metoxi-fenoxi)-fenilamino]-acetato de etilo (10,0 g, 0,02 moles) con cloroformiato de etilo (95 ml). Se evaporó a presión reducida cloroformiato de etilo de la mezcla reactiva y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar {[3,5-dicloro-4-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acetato de etilo (7,25 g, 61% de rendimiento).

Etapa 4: ({3,5-dicloro-4-[3-(4-cloro-benzoil)-4-metoxi-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acetato de etilo

Se calentó a 60°C durante 16 h una mezcla de {[3,5-dicloro-4-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acetato de etilo (7,25 g, 0,016 moles) y ácido 4-clorobenzoico (5,13 g, 0,03 moles) en reactivo de Eaton (25 ml). La mezcla reactiva se vertió sobre hielo. El producto se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice flash (hexano : acetato de etilo 90:10) para dar ({3,5-dicloro-4-[3-(4-cloro-benzoil)-4-metoxi-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acetato de etilo puro (3,36 g, 36% de rendimiento).

55 Etapa 5: preparación de ácido ({3,5-dicloro-4-[3-(4-cloro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acético

Se enfrió a -60°C bajo atmósfera de nitrógeno una solución de {[4-(3-sec-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino}-acetato de etilo (3,36 g, 5,7 mmoles) en CH₂Cl₂ (67 ml). Se le agregó gota a gota una solución de BBr₃ 1 M (11,57 ml). La mezcla reactiva se agitó a -40 hasta -60°C durante 0,5 hasta 1 h. Luego se diluyó con más CH₂Cl₂ (50 ml) y se templó con H₂O. Después de agitar a 20-25° durante 30 minutos la fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano : acetato de etilo 90:10) para dar ({3,5-dicloro-4-[3-(4-cloro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acetato de etilo puro (2,27 g, 70% de rendimiento).

El éster (2,27 g, 4,0 mmoles) se disolvió en MeOH (14 ml), se le agregó solución de NaOH (0,48g, 12 mmoles) en H₂O (7 ml) y se agitó a 60°C durante 1 h. Se evaporó metanol de la mezcla reactiva, se añadió agua y se lavó con dietiléter. La capa acuosa se acidificó a pH 4 con solución de HCl al 10% y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el producto puro ácido ([3,5-dicloro-4-[3-(4-cloro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acético (1,7 g, 79% de rendimiento).

Los siguientes compuestos se prepararon de modo análogo usando materiales iniciales apropiados y modificaciones idóneas de los procesos arriba descritos, individualmente o en combinación correcta con las etapas aquí reveladas, incluyendo donde sea preciso etapas de adición y/o supresión, bien conocidas del especialista en la materia.

EJEMPLO 1

Ácido ([3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-isopropil-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acético

RMN H¹: (CDCl₃, 300 MHz): 1,22-1,25 (9H, m), 3,18 (1H, m), 4,22-4,24 (2H, m), 4,37 (2H, s), 6,39 (1H, m), 6,61-6,64(1H, d, J = 8,7 Hz), 6,85 (1H, s), 7,39 (2H, s), rendimiento: 18%.

EJEMPLO 2

Ácido ([4-(3-sec-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acético

RMN H¹: (CDCl₃, 300 MHz): 0,86 (3H, t, J = 7,35 Hz), 1,21 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,22-1,26 (2H, m), 1,55-1,57 (3H, m), 2,89-2,94 (1H, m), 4,22-4,24 (2H, m), 4,38 (2H, s), 6,40-6,41 (1H, m), 6,64 (1H, d, J = 9 Hz), 6,78 (1H, d, J = 2,88 Hz), 7,38 (2H, s), rendimiento: 18%.

EJEMPLO 3

Ácido ([4-(3-bencil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acético

RMN H¹: (DMSO-D₆, 300 MHz): 1,15 (3H, t, J = 7,05 Hz), 3,82 (2H, s), 4,11 (4H, m), 6,61 (1H, m), 6,70 (1H, m), 6,73 (1H, m), 7,18-7,25 (5H, m), 7,54 (2H, s), rendimiento: 25%.

EJEMPLO 4

Ácido ([4-[3-(biciclo[2,2,1]hept-2-ilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acético

RMN H¹: (DMSO-D₆, 300 MHz): 1,15-1,19 (7H, m), 1,47-1,71 (4H, m), 2,21-2,26 (2H, m), 3,72 (1H, bs), 4,09-4,16 (2H, q, J = 6,96 Hz & 7,02 Hz), 4,34 (2H, s), 6,68-6,72 (1H, dd, J = 2,94 Hz & 8,94 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,94 Hz), 7,58 (2H, s), 7,66 (1H, d, J = 2,85Hz), rendimiento: 86%.

EJEMPLO 5

Ácido ([3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(piperidin-1-carbonil)-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acético

[RMN H¹: (DMSO-D₆, 300 MHz): 1,15 (3H, t, J = 7Hz), 1,43 (4H, m), 1,54 (2H, m), 3,14 (4H, m), 4,06-4,14 (2H, m), 4,34 (2H, s), 6,46 (1H, d, J = 2,94 Hz), 6,72-6,83 (2H, m), 7,55(2H, s), rendimiento: 80%.

EJEMPLO 6

Ácido ([3,5-dicloro-4-(3-etil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acético

RMN H¹: (DMSO-D₆, 300 MHz): 1,07 (3H, t, J = 7,47 Hz), 1,15 (3H, t, J = 7,02 Hz), 2,48-2,52 (2H, m), 4,06-4,13 (2H, q, J = 6,87 Hz & 7,02 Hz), 4,31 (2H, s), 6,32-6,36 (1H, dd, J = 3,15 Hz & 8,79 Hz), 6,62 (1H, d, J = 3 Hz), 6,67 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,54 (2H, s), rendimiento: 38%.

EJEMPLO 7

Ácido ([3,5-dicloro-4-(3-ciclohexilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acético

RMN H¹: (DMSO-D₆ 300 MHz): 1,16 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,2-1,3 (6H, m), 1,5-1,6 (4H, m), 3,78 (1H, m), 4,07-4,14 (2H, q, J = 6,93 Hz & 6,99 Hz), 4,30 (2H, s), 6,69-6,73 (1H, dd, J = 3,03 Hz & 9,06 Hz), 6,85 (1H, d, J = 9Hz), 7,57 (3H, s), rendimiento: 39%.

EJEMPLO 8

Ácido ([3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acético

ES 2 400 973 T3

RMN H^1 : (CD₃OD, 300 MHz): 1,23 (3H, t, J = 7,67 Hz), 2,92 (3H, s), 3,29 (4H, m), 3,71 (4H, m), 4,16-4,23 (2H, q, J = 6,78 Hz & 7,02 Hz), 4,35 (2H, s), 6,71 (1H, m), 6,85 (2H, m), 7,52 (2H, s), rendimiento: 59%.

5 EJEMPLO 9

Ácido {[3,5-dicloro-4-(3-dimetilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético

10 RMN H^1 : (CD₃OD, 300 MHz): 1,25 (3H, m), 2,97 (6H, s), 4,18-4,20 (2H, m), 4,35 (2H, s), 6,6 (1H, m), 6,8 (2H, m), 7,51 (2H, s), rendimiento: 77%.

EJEMPLO 10

Ácido {[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético

15 RMN H^1 : (DMSO-D6, 300 MHz): 1,16 (3H, t, J = 7 Hz), 1,67-1,69 (2H, m), 2,03-2,09 (2H, m), 2,20 (2H, m), 3,14 (1H, m), 4,07-4,14 (2H, q, J = 6,7 Hz & 6,7 Hz), 4,33 (2H, s), 6,72-6,75 (1H, m), 6,85 (1H, d, J = 9 Hz), 7,57 (3H, m), rendimiento: 72%.

20 EJEMPLO 11

Ácido {[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-propil-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético

25 RMN H^1 : (DMSO-D6, 300 MHz): 0,85 (3H, t, J = 7,33 Hz), 1,15 (3H, t, J = 7,02 Hz), 1,47-1,49 (2H, m), 2,48-2,49 (2H, m), 4,07-4,09 (2H, m), 4,17 (2H, s), 6,37-6,40 (1H, m), 6,56 (1H, d, J = 3Hz), 6,68 (1H, d, J = 8,79 Hz), 7,55(2H, s), rendimiento: 10%.

EJEMPLO 12

30 Ácido {[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-isopropilcarbamoil-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético.

RMN H^1 : (DMSO-D6, 300 MHz) : 1,14-1,22 (9H, m), 2,52 (1H, m), 4,07-4,14 (2H, m), 4,34 (2H, s), 6,69-6,73 (1H, dd, J = 3 Hz & 8,94 Hz), 6,84 (1H, d, J = 9 Hz), 7,57 (2H, s), 7,60 (1H, d, J = 3,06Hz), rendimiento: 74%.

35 EJEMPLO 13

Ácido {[4-(3-terc-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético

40 RMN H^1 : (DMSO-D6, 300 MHz): 1,15 (3H, t, J = 6,90 Hz), 1,29 (9H, s), 4,06-4,13 (2H, q, J = 6,87 Hz & 6,99 Hz), 4,28 (2H, s), 6,29 (1H, d, J = 5,99 Hz), 6,66 (1H, d, J = 8,71 Hz), 6,73 (1H, m), 7,54 (2H, s), rendimiento: 25%.

EJEMPLO 14

Ácido {[3,5-dicloro-4-(6-hidroxi-bifenil-3-iloxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético

45 RMN H^1 : (DMSO-D6, 300 MHz): 1,14 (3H, t, J = 7 Hz), 4,05-4,12 (2H, q, J = 6,93 Hz & 7,14 Hz), 4,22 (2H, s), 6,60-6,64 (1H, dd, J = 3,3 Hz & 8,7 Hz), 6,70 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,28-7,30 (1H, m), 7,34-7,39 (2H, m), 7,46-7,48 (2H, m), 7,56 (2H, s), rendimiento: 20%.

50 EJEMPLO 15

Ácido {[3,5-Dicloro-4-[3-(4-fluoro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético

55 RMN H^1 : (DMSO-D6, 300 MHz): 1,11 (3H, t, J = 6,04 Hz), 4,05-4,12 (2H, q, J = 7,11 Hz & 7,11 Hz), 4,23 (2H, s), 6,72 (1H, m), 6,94 (2H, m), 7,30-7,35 (2H, m), 7,56 (2H, s), 7,73-7,78 (2H, m), rendimiento: 81%.

EJEMPLO 16

Ácido {[3,5-dicloro-4-(3-dietilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético

60 RMN H^1 : (CDCl₃, 300 MHz): 1,15 (6H, t, J = 6,99 Hz), 1,26 (3H, m), 3,40-3,49 (4H, m), 4,21-4,24 (2H, q, J = 7,14Hz & 7,14 Hz), 4,37 (2H, s), 6,60 (1H, m), 6,95-6,98 (2H, m), 7,40 (2H, s), rendimiento: 87%.

EJEMPLO 17

65 Ácido {[3,5-dicloro-4-[3-(5-cloro-tiofen-2-carbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético

ES 2 400 973 T3

RMN H^1 : (DMSO-D6, 300 MHz): 1,13 (3H, t, J = 6,7 Hz), 4,03-4,10 (2H, q, J = 6,96 Hz & 7,23 Hz), 4,13 (2H, s), 6,76 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,89-6,97 (2H, m), 7,25 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,38 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,57 (2H, s), rendimiento: 81%.

5 EJEMPLO 18

Ácido {[4-(3-sec-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético

10 RMN H^1 : (DMSO-D6, 300 MHz): 0,74 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,06 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,13-1,18 (3H, m), 1,41-1,49 (2H, m), 2,00 (6H, s), 2,71-2,95 (1H, m), 4,00-4,05 (2H, m), 4,18 (2H, s), 6,22 (1H, d, J = 6,3 Hz), 6,54 (1H, m), 6,64 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,04 (2H, s), rendimiento: 90%.

EJEMPLO 19

15 Ácido {[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-fenilcarbamoil-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético

RMN H^1 : (CDCl₃, 300 MHz): 1,28 (3H, t, J = 7,17 Hz), 4,21-4,25 (2H, m), 4,39 (2H, s), 6,91-6,98 (1H, m), 7,13 (1H, m), 7,21-7,26 (2H, m), 7,37-7,42 (4H, m), 7,55-7,57 (2H, d, J = 7,8 Hz), rendimiento: 91%.

20 EJEMPLO 20

Ácido ({3,5-dicloro-4-[3-(4-cloro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-etoxicarbonil-amino)-acético

25 RMN H^1 : (CDCl₃, 300 MHz): 1,25-1,33 (3H, m), 4,21-4,24 (2H, m), 4,36 (2H, s), 7,01-7,08 (3H, m), 7,38 (2H, m), 7,46 (2H, d, J = 8,43 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,43 Hz), rendimiento: 79%.

EJEMPLO 21

Ácido {[4-(3-sec-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-carboximetil-amino}-acético

30 RMN H^1 : (DMSO-D6, 300 MHz): 0,75 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,06 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,13-1,44 (2H, m), 1,96 (6H, d, J = 8,7 Hz), 2,84-2,91 (1H, m), 4,01 (4H, s), 6,15-6,21 (3H, m), 6,45-6,62 (2H, m), rendimiento: 75%.

EJEMPLO 22

35 Ácido ({3,5-dicloro-4-[3-(2,4-dicloro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-etoxicarbonil-amino)-acético

40 RMN H^1 : (CDCl₃, 300 MHz): 1,25-1,28 (3H, m), 4,22-4,25 (2H, m), 4,36 (2H, s), 6,78 (1H, m), 7,00 (2H, m), 7,32-7,36 (3H, m), 7,49 (2H, s), rendimiento: 15%.

EJEMPLO 23

Ácido [[4-(3-sec-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético

45 RMN H^1 : (DMSO-D6, 300 MHz): 0,75 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,07 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,40-1,53 (2H, m), 2,89-2,96 (1H, m), 4,44 (2H, s), 6,29-6,32 (1H, dd, J = 3,3 Hz & 8,7 Hz), 6,57 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,65 (2H, d, J = 3,3 Hz), 6,92 (2H, d, J = 9 Hz), 7,82 (2H, s), rendimiento: 58%.

EJEMPLO 24

50 Ácido ({4-[3-(4-terc-butil-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil}-etoxicarbonil-amino)-acético

55 RMN H^1 : (CDCl₃, 300 MHz): 1,25 (3H, m), 1,36 (9H, s), 4,21-4,24 (2H, m), 4,35 (2H, s), 6,97-7,02 (3H, m), 7,37 (2H, s), 7,51 (2H, d, J = 8,31 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,28 Hz), rendimiento: 64%.

EJEMPLO 25

Ácido ({3,5-dicloro-4-[3-(3-cloro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-etoxicarbonil-amino)-acético

60 RMN H^1 : (DMSO-D6, 300 MHz): 1,14 (3H, t, J = 7,02 Hz), 4,06-4,13 (2H, q, J = 6,87 Hz & 6,99 Hz), 4,32 (2H, s), 6,75 (1H, m), 6,94-7,02 (2H, m), 7,53 (3H, m), 7,61 (2H, d, J = 7,17 Hz), 7,69 (1H, d, J = 7,59 Hz), rendimiento: 43%.

EJEMPLO 26

65 Ácido {[4-(3-sec-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-carboximetil-amino}-acético

ES 2 400 973 T3

RMN H^1 : (DMSO-D6, 300 MHz): 0,76 (3H, t, J = 7,23 Hz), 1,07 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,45-1,52 (2H, m), 2,90-2,92 (1H, m), 3,98 (4H, bs), 6,22 (1H, m), 6,45 (2H, s), 6,62-6,65 (2H, m), rendimiento: 63%.

EJEMPLO 27

5

Ácido ({4-[3-(biciclo[2,2,1]hept-2-ilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil}-carboximetil-amino)-acético

RMN H^1 : (DMSO-D6, 300 MHz): 1,10-1,21 (4H, m), 1,46 (4H, d, J = 7,5 Hz), 2,21 (2H, d), 3,70 (1H, m), 4,11 (4H, s), 6,62 (2H, d, J = 4 Hz), 6,81 (1H, d, J = 9 Hz), 7,60 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,43 (1H, d, J = 8,8 Hz), rendimiento: 43%.

10

EJEMPLO 28

Ácido (carboximetil-{3,5-dicloro-4-[3-(4-cloro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-amino)-acético

15 RMN H^1 : (DMSO-D6, 300 MHz): 4,12 (4H, s), 6,66-6,70 (3H, m), 6,90 (2H, s), 7,57 (2H, d, J = 8,55 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,58 Hz), rendimiento: 81%.

EJEMPLO 29

20

Ácido (carboximetil-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(piperidin-1-carbonil)-fenoxi]-fenil}-amino)-acético

RMN H^1 : (DMSO-D6, 300 MHz): 1,43 (4H, bs), 1,54 (2H, bs), 3,15 (4H, m), 3,97 (4H, s), 6,40 (1H, m), 6,47 (2H, s), 6,67 (1H, m), 6,78 (1H, d, J = 8,82 Hz), rendimiento: 32%.

EJEMPLO 30

25

Ácido ({4-[3-(biciclo[2,2,1]hept-2-ilsulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil}-carboximetil-amino)-acético

30 RMN H^1 : (DMSO-D6, 300 MHz): 1,22-1,28 (6H, m), 1,42-1,45 (2H, m), 2,07 (2H, m), 3,49 (1H, s), 3,98 (4H, s), 6,48 (2H, m), 6,91 (3H, m), rendimiento: 26%.

EJEMPLO 31

35

Ácido {carboximetil-[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-isopropil-fenoxi)-fenil]-amino}-acético

RMN H^1 : (DMSO-D6, 300 MHz): 1,10 (6H, d, J = 8,8 Hz), 3,08-3,17 (1H, m), 4,14 (4H, s), 6,19-6,23 (1H, dd, J = 3Hz & 8,7 Hz), 6,62-6,67 (4H, m), rendimiento: 41%.

EJEMPLO 32

40

Ácido [[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-isopropil-fenoxi)-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético

RMN H^1 : (CDCl₃, 300 MHz): 1,22-1,28 (6H, m), 3,14-3,19 (1H, m), 4,46 (2H, s), 6,35-6,38 (1H, m), 6,59-6,62 (1H, m), 6,76-6,79 (2H, m), 6,87 (1H, m), 6,98 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,49 (2H, s), rendimiento: 16%.

45

EJEMPLO 33

Ácido (carboximetil-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(piperidin-1-sulfonil)-fenoxi]-fenil}-amino)-acético

50 RMN H^1 : (CDCl₃, 300 MHz): 1,25 (2H, m), 1,62 (4H, m), 3,01 (4H, m), 4,23 (4H, s), 6,60 (2H, s), 6,83 (1H, m), 7,00 (1H, m), 7,05 (1H, m), rendimiento: 10%.

EJEMPLO 34

55

Ácido {4-(3-terc-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil}-carboximetil-amino}-acético

RMN H^1 : (DMSO-D6, 300 MHz): 1,29 (9H, s), 4,14 (4H, s), 6,20-6,24 (1H, dd, J = 2,87 Hz & 8,65 Hz), 6,63 (1H, d, J = 8,73 Hz), 6,67 (2H, s), 6,73 (1H, d, J = 2,87 Hz), rendimiento: 12%.

EJEMPLO 35

60

Ácido [[4-(3-terc-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético

65 RMN H^1 : (CDCl₃, 300MHz): 1,38 (9H, s), 4,45 (2H, s), 6,30-6,32 (1H, m), 6,49-6,52 (1H, m), 6,71-6,77 (2H, m), 6,95-6,99 (3H, m), 7,60 (2H, s), rendimiento: 98%.

EJEMPLO 36

Ácido {carboximetil-[3,5-dicloro-4-(3-dimetilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-amino}-acético

- 5 RMN ¹H: (DMSO-D6, 300 MHz): 2,81 (6H, s), 4,00 (4H, s), 6,42 (1H, d, J = 3Hz), 6,48 (2H, s), 6,64-6,68 (1H, dd, J = 3 Hz & 8,7 Hz), 6,79 (1H, d, J = 9 Hz), rendimiento: 82%.

EJEMPLO 37

- 10 Ácido {carboximetil-[4-(4-hidroxi-3-isopropil-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-amino}-acético

RMN ¹H: (DMSO-D6, 400 MHz): 0,93 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,90 (6H, s), 3,09-3,14 (1H, m), 4,02 (4H, s), 6,12-6,15 (1H, dd, J = 2,8 & 8,4 Hz), 6,24 (2H, s), 6,58-6,63 (2H, m), rendimiento: 50%.

- 15 EJEMPLO 38

Ácido [[3,5-dicloro-4-(3-dimetilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético

- 20 RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz): 2,71 (6H, s), 4,45 (2H, s), 6,76 (2H, d, J = 8 Hz), 6,94 (3H, d, J = 7,2 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8 Hz), 7,51 (2H, s), rendimiento: 71%.

EJEMPLO 39

- 25 Ácido [[3,5-dicloro-4-(3-dimetilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético

RMN ¹H: (DMSO-D6, 400 MHz): 2,87 (6H, bs), 4,5 (2H, s), 6,49 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,73 (3H, d, J = 8,4 Hz), 6,82 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,8 (2H, s), rendimiento: 56%.

EJEMPLO 40

- 30 Ácido [{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(piperidin-1-carbonil)-fenoxi]-fenil}-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético

RMN ¹H: (DMSO-D6, 400 MHz): 1,41-1,52 (6H, m), 3,16-3,19 (4H, m), 4,45 (2H, s), 6,47 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,72-6,76 (3H, m), 6,81 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,84 (2H, s), rendimiento: 23%.

- 35

EJEMPLO 41

Ácido [{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(piperidin-1-sulfonil)-fenoxi]-fenil}-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético

- 40 RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz): 1,44 (2H, m), 1,59 (4H, m), 3,02 (4H, m), 4,46 (2H, s), 6,77 (2H, m), 6,92-7,00 (4H, m), 7,05 (1H, m), 7,51 (2H, s), rendimiento: 77%.

EJEMPLO 42

- 45 Ácido [[4-(4-hidroxi-3-isopropil-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético

RMN ¹H: (DMSO-D6, 400 MHz): 1,09 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,03 (6H, s), 3,09-3,16 (1H, m), 4,26 (2H, bs), 6,15-6,18 (1H, dd, J = 2,8 Hz & 8,8 Hz), 6,62 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,66 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,71 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,19 (2H, s), rendimiento: 14%.

- 50

EJEMPLO 43

Ácido [{4-[3-(4-terc-butil-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil}-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético

- 55 RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz): 1,33 (9H, s), 4,39 (2H, s), 6,69-6,72 (2H, m), 6,92 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,26-7,32 (1H, m), 7,47-7,50 (4H, m), 7,65 (2H, d, J = 6,4 Hz), rendimiento: 66%.

EJEMPLO 44

- 60 Ácido [{3,5-dicloro-4-[3-(4-cloro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético

RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz): 4,51 (2H, s), 6,79 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,99-7,04 (4H, m), 7,07 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,43 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,49 (2H, s), 7,61 (2H, d, J = 8 Hz), rendimiento: 68%.

EJEMPLO 45

Ácido [[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-isopropilsulfamoil-fenoxi)-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético

- 5 RMN ¹H: (DMSO-D6, 400 MHz): 0,93 (6H, d, J = 6,8 Hz), 3,20-3,25 (1H, m), 4,24 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,53 (2H, m), 6,65 (1H, m), 6,75 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,84 (2H, m), 6,90-6,98 (2H, m), rendimiento: 42%.

EJEMPLO 46

- 10 Ácido {carboximetil-[3,5-dicloro-4-(3-etil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-amino}-acético

RMN ¹H: (DMSO-D6, 400 MHz): 1,06 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,43-2,48 (2H, m), 4,10 (4H, s), 6,28-6,31 (1H, dd, J = 3,2 Hz & 8,8 Hz), 6,57 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,63-6,66 (3H, m), rendimiento: 55%.

15 EJEMPLO 47

Ácido [(3,5-dicloro-4-[3-(3-cloro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético

- 20 RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz): 4,36 (2H, bs), 6,71 (2H, d, J = 6,8 Hz), 6,89 (4H, m), 6,99-7,04 (1H, m), 7,15 (1H, m), 7,47-7,51 (4H, m), 7,58 (1H, m), rendimiento: 68%.

EJEMPLO 48

Ácido [[3,5-dicloro-4-(3-etil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético

- 25 RMN ¹H: (DMSO-D6, 400 MHz): 1,07 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,44-2,48 (2H, m), 4,44 (2H, s), 6,33-6,36 (1H, dd, J = 2,8 Hz & 8,4 Hz), 6,64-6,68 (2H, m), 6,73 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,67 (2H, s), rendimiento: 16%.

EJEMPLO 49

- 30 Ácido [[3,5-dicloro-4-(6-hidroxi-bifenil-3-iloxi)-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético

RMN ¹H: (CD₃OD, 400 MHz): 4,24 (2H, s), 6,61-6,64 (1H, m), 6,71-6,82 (4H, m), 6,96 (2H, d, J = 8 Hz), 7,27 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,35 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,48 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,64 (2H, s), rendimiento: 35%.

- 35 EJEMPLO 50

Ácido [[4-(3-bencil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético

- 40 RMN ¹H: (CD₃OD, 400 MHz): 3,86 (2H, s), 4,5 (2H, s), 6,46-6,49 (2H, dd, J = 2,8 Hz & 8,8 Hz), 6,69 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,76 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,95 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,15-7,17 (5H, m), 7,57 (2H, s), rendimiento: 18%.

EJEMPLO 51

- 45 Ácido [[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético

RMN ¹H: (CD₃OD, 400 MHz): 1,47-1,59 (2H, m), 1,79-1,86 (2H, m), 1,95-1,97 (2H, m), 3,63-3,69 (1H, m), 4,45 (2H, s), 6,77 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,92-6,96 (3H, m), 7,01 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,04 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,68 (2H, s), rendimiento: 39%.

- 50 EJEMPLO 52

Ácido [{4-[3-(biciclo[2,2,1]hept-2-ilsulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil}-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético

- 55 RMN ¹H: (CD₃OD, 400 MHz): 0,95-0,99 (2H, m), 1,06 (1H, m), 1,29-1,34 (2H, m), 1,37-1,42 (2H, m), 2,00 (2H, m), 2,14 (1H, m), 3,01-3,02 (1H, m), 4,41 (2H, s), 6,76 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,94-6,98 (3H, m), 7,07 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,69(2H, s), rendimiento: 16%.

60 EJEMPLO 53

Ácido [{4-[3-(biciclo[2,2,1]hept-2-ilsulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dibromo-fenil}-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético

- 65 RMN ¹H: (DMSO-D6, 400 MHz): 0,85-0,93 (3H, m), 1,22-1,28 (3H, m), 1,35-1,45 (2H, m), 1,89 (1H, m), 2,06 (1H, m), 2,92-2,93 (1H, m), 4,23 (2H, s), 6,53 (1H, s), 6,62 (1H, d, J = 5,6 Hz), 6,75 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,83-6,93 (3H, m), 6,99 (2H, d, J = 2,4 Hz), rendimiento: 14%.

EJEMPLO 54

Ácido [(3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(4-hidroxi-benzoil)-fenoxi]-fenil)-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético

5 RMN H¹: (CD₃OD, 400 MHz): 4,34 (2H, s), 6,76 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,79-6,85 (3H, m), 6,98 (3H, d, J = 8,8 Hz), 7,11-7,14 (1H, dd, J = 3,2 Hz & 9,2 Hz), 7,56-7,58 (2H, m), 7,65 (2H, s), rendimiento: 34%.

EJEMPLO 55

Ácido [(3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil)-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético

10 RMN H¹: (DMSO-D₆, 400 MHz): 4,35 (2H, s), 6,53 (1H, m), 6,71-6,76 (3H, m), 6,89-6,94 (4H, m), 7,30-7,34 (2H, m), 7,74-7,77 (3H, m), rendimiento: 48%.

EJEMPLO 56

Ácido [(3,5-dicloro-4-[3-[(4-cloro-fenil)-hidroxi-metil]-4-hidroxi-fenoxi]-fenil)-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético

20 RMN H¹: (CD₃OD, 400 MHz): 4,4 (2H, s), 6,01 (1H, s), 6,55-6,58 (1H, dd, J = 2,8 Hz & 8,8 Hz), 6,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,76 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,85 (1H, m), 6,96 (2H, d, J = 8 Hz), 7,25-7,31 (4H, m), 7,61 (2H, s), rendimiento: 90%.

EJEMPLO 57

Ácido [(4-[3-(azepan-1-sulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil)-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético

25 RMN H¹: (CDCl₃, 400 MHz): 1,52 (4H, bs), 1,64 (4H, bs), 3,27 (4H, bs), 4,46 (2H, s), 6,76 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,96-7,02 (5H, m), 7,51 (2H, s), rendimiento: 95%.

EJEMPLO 58

Ácido [(3,5-dicloro-4-[3-(1-etil-propoxi)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil)-etoxicarbonil-amino]-acético

35 RMN H¹: (DMSO-D₆, 400 MHz) : 0,82 (6H, t, J = 7,4 Hz), 1,15 (3H, t, J = 7 Hz), 1,55-1,6 (4H, m), 4,06 (1H, t, J = 5 Hz), 4,08-4,12 (2H, m), 4,29 (2H, s), 6,04-6,07 (1H, dd, J = 2 Hz & 8,8 Hz), 6,47 (1H, m), 6,67 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,55 (2H, s), rendimiento: 89%.

EJEMPLO 59

Ácido [(4-(3-sec-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil)-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético

40 RMN H¹: (DMSO-D₆, 400 MHz): 0,7 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,23 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,38-1,51 (2H, m), 2,07 (6H, s), 2,86-3,0 (1H, m), 4,27 (2H, s), 6,20-6,22 (1H, dd, J = 2,4 Hz & 8,4 Hz), 6,57 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,63 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,71 (2H, d, J = 7,6 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,17-7,20 (2H, m), rendimiento: 24%.

EJEMPLO 60

Ácido [(3,5-dicloro-4-(3-ciclohexilsulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi)-fenil)-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético

50 RMN H¹: (DMSO-D₆, 400 MHz): 0,94-1,16 (6H, m), 1,54 (4H, d, J = 8,8 Hz), 2,89 (1H, m), 4,48 (2H, s), 6,73 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,92-6,98 (4H, m), 7,19 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,72 (2H, s), rendimiento: 99%.

EJEMPLO 61

Ácido [(3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(morfolin-4-sulfonil)-fenoxi]-fenil)-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético

55 RMN H¹: (DMSO-D₆, 400 MHz): 3,04 (4H, bs), 3,55 (4H, bs), 4,44 (2H, s), 6,73 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,01-7,08 (3H, m), 7,72 (2H, s), rendimiento: 10%.

EJEMPLO 62

Ácido [(3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(3-metil-benzoil)-fenoxi]-fenil)-etoxicarbonil-amino]-acético

60 RMN H¹: (CDCl₃, 400 MHz): 1,36 (3H, m), 2,40 (3H, s), 4,19 (2H, m), 4,29 (2H, s), 6,99-7,09 (3H, m), 7,28-7,35 (4H, m), 7,44-7,51 (2H, m), rendimiento: 83%.

EJEMPLO 63,

Ácido [3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(pirrolidin-1-sulfonil)-fenoxi]-fenil-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético

- 5 RMN H^1 : (DMSO-D6, 400 MHz): 1,71 (4H, t, J = 6,4 Hz), 3,22 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,46 (2H, s), 6,73 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,99-7,07 (3H, m), 7,72 (2H, s), rendimiento: 52%.

EJEMPLO 64

- 10 Ácido {[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-isobutoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético

RMN H^1 : (CDCl₃, 400 MHz): 1,04 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,25 (3H, t, J = 6,6 Hz), 2,08-2,17 (1H, m), 3,79 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,19-4,25 (2H, q, J = 6,8 Hz & 6,8 Hz), 4,36 (2H, s), 6,09-6,12 (1H, dd, J = 2,8 Hz & 8,8 Hz), 6,61 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (2H, s), rendimiento: 80%.

15

EJEMPLO 65

Ácido {[3,5-dicloro-4-(3-ciclohexilmetoxi-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético

- 20 RMN H^1 : (CDCl₃, 400 MHz): 1,05 (3H, m), 1,26-1,32 (6H, m), 1,6-1,86 (5H, m), 3,81 (2H, d, J = 6 Hz), 4,21-4,26 (2H, q, J = 6,8 Hz & 7,2 Hz), 4,38 (2H, s), 6,09-6,12 (1H, dd, J = 2,4 Hz & 8,8 Hz), 6,6 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,38 (2H, s), rendimiento: 53%.

EJEMPLO 66

25

Ácido {[3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(3-metil-benzoil)-fenoxi]-fenil-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético

RMN H^1 : (DMSO-D6, 400 MHz): 2,32 (3H, s), 4,21 (2H, bs), 6,53 (2H, m), 6,62 (2H, m), 6,75 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,82 (1H, m), 6,89 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,36-7,46 (4H, m), rendimiento: 32%.

30

EJEMPLO 67

Ácido {[3,5-dibromo-4-[3-(4-cloro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético

- 35 RMN H^1 : (DMSO-D6, 400 MHz): 4,43 (2H, s), 6,73 (3H, d, J = 8,8 Hz), 6,90-6,95 (4H, m), 7,57 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,83 (2H, s), rendimiento: 42%.

EJEMPLO 68

- 40 Ácido {[3,5-dibromo-4-[3-(4-cloro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético

RMN H^1 : (DMSO-D6, 400 MHz): 1,14 (3H, t, J = 6,8 Hz), 4,05-4,11 (2H, q, J = 6,8 Hz & 6,8 Hz), 4,22 (2H, s), 6,71 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,92-6,96 (2H, m), 7,57 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,68-7,71 (4H, m), rendimiento: 98%.

EJEMPLO 69

Ácido {[3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(4-metil-benzoil)-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético

- 50 RMN H^1 : (DMSO-D6, 400 MHz): 1,14 (3H, t, J = 7 Hz), 2,36 (3H, s), 4,06-4,12 (2H, q, J = 6,8 Hz & 6,8 Hz), 4,32 (2H, s), 6,68 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,92-6,98 (2H, m), 7,30 (2H, d, J = 8 Hz), 7,55-7,59 (4H, m), rendimiento: 95%.

EJEMPLO 70

Ácido {[3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(4-metil-benzoil)-fenoxi]-fenil-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético

- 55 RMN H^1 : (DMSO-D6, 400 MHz): 2,34 (3H, s), 4,22 (2H, s), 6,53 (1H, s), 6,60-6,65 (2H, m), 6,71-6,76 (1H, m), 6,82-6,85 (1H, m), 6,89-6,96 (3H, m), 7,31 (2H, d, J = 4,8 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,83 (1H, s), rendimiento: 55%.

Ejemplo 71

60

{[3,5-Dicloro-4-(3-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acetato de etilo

RMN H^1 : (CDCl₃, 300 MHz): 1,19 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,29-1,35 (6H, m), 3,24-3,31 (1H, m), 3,76 (3H, s), 4,19-4,28 (4H, m), 4,31 (2H, s), 6,43-6,46 (1H, dd, J = 2,8 Hz & 8,8 Hz), 6,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,87 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,38 (2H, s).

65

ES 2 400 973 T3

Ejemplo 72

{[4-(4-Benciloxi-3-isopropil-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acetato de etilo

5 RMN H^1 : (CDCl₃, 300 MHz): 1,24 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,31 (6H, t, J = 7,2 Hz), 3,35-3,40 (1H, m), 4,21-4,24 (4H, m), 4,31 (2H, s), 5,01 (2H, s), 6,41-6,45 (1H, dd, J = 2,9 Hz & 8,7 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,90 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,34-7,44 (7H, m).

Ejemplo 73

10 {[4-(3-sec-Butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acetato de etilo

RMN H^1 : (CDCl₃, 300 MHz) : 0,83 (3H, t, J = 7,35 Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,93 Hz), 1,23-1,26 (2H, m), 1,28-1,33 (4H, m), 1,33-1,53 (2H, m), 3,03-3,10 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,18-4,27 (4H, m), 4,31 (2H, s), 6,45-6,49 (1H, dd, J = 3,0 Hz & 8,79 Hz), 6,74 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,8 (1H, d, J = 2,91 Hz), 7,47 (2H, s).

Ejemplo 74

20 {[4-(3-Bencil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acetato de etilo

RMN H^1 : (CDCl₃, 300 MHz): 1,25-1,38 (6H, m), 3,7 (3H, s), 3,93 (2H, s), 4,12-4,30 (6H, m), 6,54-6,57 (1H, dd, J = 3,09 Hz & 8,7 Hz), 6,69-6,75 (2H, m), 7,17-7,36 (5H, m), 7,45 (2H, s).

Ejemplo 75

25 ({[4-[3-(Biciclo[2,2,1]hept-2-ilcarbamoil)-4-metoxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acetato de etilo

RMN H^1 : (CDCl₃, 300 MHz): 1,13-1,19 (2H, m), 1,26-1,31 (7H, m), 1,50 (2H, m), 1,54 (3H, m), 1,82-1,88 (1H, m), 2,30 (2H, s), 3,93 (3H, s), 4,18-4,27 (4H, q, J = 7,02 Hz & 7,14 Hz), 4,30 (2H, s), 6,93 (1H, d, J = 8,88 Hz), 7,02 (1H, m), 7,37 (2H, s), 7,61 (1H, d, J = 2,6 Hz).

Ejemplo 76

35 {[3,5-Dicloro-4-(3-etil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acetato de etilo

RMN H^1 : (CDCl₃, 300 MHz): 1,17 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,24-1,26 (3H, m), 1,28-1,33 (3H, m), 2,56-2,64 (2H, q, J = 7,44 Hz & 7,47 Hz), 3,78 (3H, s), 4,22-4,29 (4H, m), 4,31 (2H, s), 6,50-6,54 (1H, dd, J = 3,03 Hz & 8,79 Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,77 (1H, d, J = 3 Hz), 7,39 (2H, s).

Ejemplo 77

40 {[3,5-Dicloro-4-(3-dimetilcarbamoil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acetato de etilo

RMN H^1 : (CDCl₃, 300 MHz): 1,24-1,33 (6H, m), 2,84 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,19-4,29 (4H, m), 4,31 (2H, s), 6,70 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,81-6,90 (2H, m), 7,38 (2H, s).

Ejemplo 78

50 {[3,5-Dicloro-4-(3-ciclobutilcarbamoil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acetato de etilo

RMN H^1 : (CDCl₃, 300 MHz): 1,23-1,34 (6H, m), 1,77-1,80 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 2,41 (2H, bs), 3,95 (3H, s), 4,20-4,27 (4H, q, J = 6,93 Hz & 7,08 Hz), 4,30 (2H, s), 4,47-4,55 (1H, m), 6,94 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,03 (1H, m), 7,37 (2H, s), 7,60 (1H, s).

Ejemplo 79

55 {[3,5-Dicloro-4-(4-metoxi-3-propil-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acetato de etilo

RMN H^1 : (DMSO-D₆, 300 MHz) : 0,85 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,13-1,22 (6H, m), 1,44-1,52 (2H, m), 2,44-2,48 (2H, m), 3,71 (3H, s), 4,07-4,19 (4H, m), 4,43 (2H, s), 6,48-6,52 (1H, dd, J = 3,09 Hz & 8,85 Hz), 6,68 (1H, d, J = 3 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,56 (2H, s).

Ejemplo 80

65 {[3,5-Dicloro-4-(3-isopropilcarbamoil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acetato de etilo

ES 2 400 973 T3

RMN H^1 : (CDCl₃, 300 MHz): 1,22 -1,34 (12H, m), 3,95 (3H, s), 4,20-4,27 (5H, m), 4,31 (2H, s), 6,92 (1H, d, J = 9 Hz), 7,38 (2H, m), 7,62 (1H, m), 7,78 (1H, d, J = 6,9 Hz).

Ejemplo 81

5

{[3,5-Dicloro-4-(6-metoxi-bifenil-3-iloxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acetato de etilo

RMN H^1 : (CDCl₃, 300 MHz): 1,23-1,33 (6H, m), 3,76 (3H, s), 4,20-4,28 (4H, m), 4,30 (2H, s), 6,80 (1H, d, J = 3 Hz), 6,85 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,91 (1H, m), 7,26 (1H, m), 7,29-7,41 (4H, m), 7,50 (2H, d, J = 7 Hz).

10

Ejemplo 82

((3,5-Dicloro-4-[3-(4-fluoro-benzoil)-4-metoxi-fenoxi]-fenil)-etoxicarbonil-amino)- acetato de etilo

15 RMN H^1 : (CDCl₃, 300 MHz): 1,23-1,30 (6H, m), 3,69 (3H, s), 4,20-4,28 (4H, m), 4,30 (2H, s), 6,85 (1H, d, J = 3 Hz), 6,90-7,0 (2H, m), 7,07-7,13 (2H, m), 7,38 (2H, s), 7,81-7,86 (2H, m).

Ejemplo 83

20

{[3,5-Dicloro-4-(3-dietilcarbamoil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acetato de etilo

RMN H^1 : (DMSO-D6, 300 MHz): 0,91 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,07 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,12-1,22 (6H, m), 3,01-3,03 (4H, m), 3,72 (3H, s), 4,02-4,18 (4H, m), 4,43 (2H, s), 6,51 (1H, d, J = 3 Hz), 6,84-6,88 (1H, dd, J = 3 Hz & 9 Hz), 7,04 (1H, d, J = 9 Hz), 7,58 (2H, s).

25

Ejemplo 84

((3,5-Dicloro-4-[3-(5-cloro-tiofen-2-carbonil)-4-metoxi-fenoxi]-fenil)-etoxicarbonil-amino)-acetato de etilo

30 RMN H^1 : (CDCl₃, 300 MHz): 1,23-1,321 (6H, m), 3,77 (3H, s), 4,22-4,28 (4H, m), 4,30 (2H, s), 6,84 (2H, s), 6,92-6,97 (3H, m), 7,38 (2H, s).

Ejemplo 85

35

{[4-(3-sec-Butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acetato de etilo

RMN H^1 : (CDCl₃, 300 MHz): 0,83 (6H, t, J = 6,2 Hz), 1,03-1,32 (6H, m), 1,49-1,60 (2H, m), 2,10 (6H, s), 3,11-3,18 (1H, m), 4,20-4,27 (4H, m), 4,31 (2H, s), 4,99 (2H, s), 6,37 (1H, d, J = 6 Hz), 6,74 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,02 (2H, s), 7,31-7,43 (5H, m).

40

Ejemplo 86

{[3,5-Dicloro-4-(4-metoxi-3-fenilcarbamoil-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acetato de etilo

45 RMN H^1 : (CDCl₃, 300 MHz): 1,26-1,29 (6H, m), 4,04 (3H, s), 4,19-4,28 (4H, m), 4,32 (2H, s), 7,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,09-7,14 (2H, m), 7,32-7,39 (4H, m), 7,62-7,70 (3H, m).

Ejemplo 87

50

((3,5-Dicloro-4-[3-(4-cloro-benzoil)-4-metoxi-fenoxi]-fenil)-etoxicarbonil-amino)-acetato de etilo

RMN H^1 : (CDCl₃, 300 MHz): 1,28-1,32 (6H, m), 3,68 (3H, s), 4,18-4,30 (4H, m), 4,31 (2H, s), 6,82-6,86 (1H, m), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,97-7,01 (1H, m), 7,38-7,42 (4H, m), 7,72-7,75 (2H, m).

55

Ejemplo 88

((3,5-Dicloro-4-[3-(2,4-dicloro-benzoil)-4-metoxi-fenoxi]-fenil)-etoxicarbonil-amino)-acetato de etilo

60 RMN H^1 : (CDCl₃, 300 MHz): 1,26-1,31 (6H, m), 3,58 (3H, s), 4,19-4,29 (4H, m), 4,32 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 9 Hz), 7,05-7,15 (2H, m), 7,30-7,40 (3H, m), 7,51 (2H, s).

Ejemplo 89

[[4-(3-sec-Butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo

ES 2 400 973 T3

RMN H^1 : (CDCl₃, 300 MHz): 0,83 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,16 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,23-1,34 (3H, m), 1,48-1,62 (2H, m), 3,02-3,09 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,27-4,29 (2H, m), 4,39 (2H, bs), 6,44-6,48 (1H, dd, J = 3 Hz & 8,7 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,82 (1H, d, J = 3 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,49 (2H, s).

5 Ejemplo 90

{{4-[3-(4-terc-Butil-benzoil)-4-metoxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil}-etoxicarbonil-amino)-acetato de etilo

10 RMN H^1 : (CDCl₃, 300 MHz): 1,28-1,32 (6H, m), 1,35 (9H, s), 3,7 (3H, s), 4,15-4,28 (4H, m), 4,29 (2H, s), 6,82 (1H, m), 6,91-6,94 (2H, m), 7,37 (2H, m), 7,43-7,50 (2H, m), 7,75-7,78 (2H, m).

Ejemplo 91

15 [[4-(3-sec-Butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino)-acetato de etilo

RMN H^1 : (CDCl₃, 400 MHz): 0,83 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,24-1,28 (6H, m), 1,5-1,6 (2H, m), 3,04-3,05 (1H, m), 3,76 (3H, s), 4,10 (4H, s), 4,22-4,28 (4H, m), 6,44-6,47 (1H, dd, J = 2,8 Hz & 8,8 Hz), 6,59 (2H, s), 6,69 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,78 (1H, d, J = 3,2 Hz).

20 Ejemplo 92

{{3,5-Dicloro-4-[3-(4-cloro-benzoil)-4-metoxi-fenoxi]-fenil}-etoxicarbonilmetil-amino)-acetato de etilo

25 RMN H^1 : (CDCl₃, 300 MHz): 1,24-1,29 (6H, m), 3,68 (3H, s), 4,09 (4H, s), 4,14-4,31 (4H, m), 6,57 (2H, m), 6,84-6,94 (3H, m), 7,40 (2H, d, J = 8,43 Hz), 7,75 (2H, d, J = 8,43 Hz).

Ejemplo 93

30 [[3,5-Dicloro-4-(3-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo

RMN H^1 : (CDCl₃, 300 MHz): 1,19 (6H, d, J = 6,84 Hz), 1,28-1,34 (3H, m), 3,25-3,30 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,26-4,29 (2H, m), 4,40 (2H, bs), 6,41-6,45 (1H, dd, J = 3,03 Hz & 8,79 Hz), 6,69 (1H, d, J = 8,88 Hz), 6,86-6,89 (3H, m), 7,05 (2H, d, J = 8,79 Hz), 7,50 (2H, s).

35 Ejemplo 94

[[4-(3-terc-Butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo

40 RMN H^1 : (CDCl₃, 300 MHz): 1,26-1,29 (3H, m), 1,35 (9H, s), 3,78 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,29 (2H, m), 4,39 (2H, bis), 6,40-6,44 (1H, dd, J = 3 Hz & 8,79 Hz), 6,7(1H, d, J = 8,85 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,67 Hz), 6,99-7,06 (3H, m), 7,50 (2H, s).

Ejemplo 95

45 [[3,5-Dicloro-4-(3-dimetilsulfamoil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo

RMN H^1 : (CDCl₃, 400 MHz): 1,14 (3H, t, J = 11,2 Hz), 2,83 (6H, s), 3,79 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,29 (2H, m), 4,40 (2H, bs), 6,59-6,86 (2H, m), 6,95 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,41 (1H, s), 7,51 (2H, s).

Ejemplo 96

50 [[3,5-Dicloro-4-(3-dimetilcarbamoil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo

55 RMN H^1 : (CDCl₃, 300 MHz): 1,29-1,34 (3H, m), 2,84 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,8 (6H, s), 4,20-4,29 (2H, m), 4,40 (2H, s), 6,71 (1H, d, J = 2,64 Hz), 6,82-6,89 (4H, m), 7,05 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (2H, s).

Ejemplo 97

[[3,5-Dicloro-4-[4-metoxi-3-(piperidin-1-sulfonil)-fenoxi]-fenil]-(4-metoxi-fenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo

60 RMN H^1 : (CDCl₃, 400 MHz): 1,30-1,34 (6H, m), 1,50-1,52 (3H, m), 3,17-3,2 (4H, m), 3,79 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,28-4,29 (2H, m), 4,40 (2H, bs), 6,87 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,99-7,05 (3H, m), 7,40 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,51 (2H, s).

Ejemplo 98

65 [[4-(3-Isopropil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo

ES 2 400 973 T3

RMN H^1 : (CDCl₃, 400 MHz): 1,17 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,27-1,32 (3H, m), 2,12 (6H, s), 3,23-3,30 (1H, m), 3,76 (6H, s), 4,24-4,27 (2H, m), 4,38 (2H, s), 6,32-6,35 (1H, dd, J = 3 Hz & 8,7 Hz), 6,65 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,80 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,84-6,86 (2H, m), 7,03-7,05 (2H, m), 7,14 (2H, s).

5

Ejemplo 99

[[4-[3-(4-terc-Butil-benzoil)-4-metoxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo

10 RMN H^1 : (CDCl₃, 400 MHz): 1,24-1,33 (12H, m), 3,70 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,27 (2H, s), 4,37 (2H, s), 6,83-6,94 (5H, m), 7,03 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,49 (2H, s), 7,76 (2H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 100

15 [[3,5-Dicloro-4-[3-(4-cloro-benzoil)-4-metoxi-fenoxi]-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo

RMN H^1 : (CDCl₃, 400 MHz): 1,24 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,66 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,27 (2H, m), 4,38 (2H, s), 6,86-6,9 (4H, m), 6,98-7,04 (3H, m), 7,38 (2H, d, J = 2,4 Hz), 7,5 (2H, s), 7,72 (2H, d, J = 6,8 Hz).

20 Ejemplo 101

[[3,5-Dicloro-4-(3-isopropilsulfamoil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo

25 RMN H^1 : (CDCl₃, 400 MHz): 1,05 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,32 (3H, t, J = 6,8 Hz), 3,4-3,45 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,95 (3H, s), 4,28 (2H, bs), 4,41 (2H, s), 6,87 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,04 (3H, d, J = 8,8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,52 (2H, s).

Ejemplo 102

30 [[3,5-Dicloro-4-(3-etil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo

[0146] RMN H^1 : (CDCl₃, 400 MHz): 1,16 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,26-1,32 (6H, m), 2,58-2,60 (2H, m), 3,77 (3H, s), 4,11 (4H, s), 4,23-4,28 (4H, q, J = 6,8 Hz & 7,2 Hz), 6,52-6,53 (1H, m), 6,60 (2H, s), 6,6 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,74 (1H, d, J = 3,4 Hz).

35

Ejemplo 103

[[3,5-Dicloro-4-[3-(3-cloro-benzoil)-4-metoxi-fenoxi]-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo

40 RMN H^1 : (CDCl₃, 400 MHz): 1,24-1,32 (3H, m), 3,68 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,27 (2H, bs), 4,37-4,45 (2H, m), 6,86-6,88 (3H, m), 6,93 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,99-7,04 (3H, m), 7,34-7,38 (1H, m), 7,50-7,53 (3H, m), 7,64-7,66 (1H, m), 7,77 (1H, s).

Ejemplo 104

45

[[3,5-Dicloro-4-(3-etil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo

50 RMN H^1 : (CDCl₃, 400 MHz): 1,17 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,3 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,57-2,63 (2H, q, J = 7,6 Hz & 7,6 Hz), 3,78 (6H, s), 4,28 (2H, m), 4,39 (2H, s), 6,50-6,53 (1H, dd, J = 3,2 Hz & 8,8 Hz), 6,7 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,77 (1H, s), 6,88 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,50 (2H, s).

Ejemplo 105

55 [[3,5-Dicloro-4-(6-metoxi-bifenil-3-iloxi)-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo

RMN H^1 : (CDCl₃, 400 MHz): 1,24-1,32 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,76 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,27-4,38 (2H, m), 4,45 (2H, bs), 6,76-6,79 (1H, dd, J = 3,2 Hz & 8,8 Hz), 6,86-6,89 (4H, m), 7,04 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,25-7,33 (1H, m), 7,36-7,40 (2H, m), 7,49-7,51 (4H, m).

60 Ejemplo 106

[[4-(3-Bencil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo

65 RMN H^1 : (CDCl₃, 400 MHz): 1,24-1,33 (3H, m), 3,75 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,93 (2H, s), 4,28-4,39 (2H, m), 4,42 (2H, s), 6,54-6,57 (1H, dd, J = 2,8 Hz & 8,8 Hz), 6,69-6,74 (2H, m), 6,87 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,13-7,18 (3H, m), 7,22-7,25 (2H, m), 7,47 (2H, s).

ES 2 400 973 T3

Ejemplo 107

[[3,5-Dicloro-4-(3-ciclobutilsulfamóil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo

5 [0151] RMN H^1 : (CDCl₃, 400 MHz): 1,32 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,51-1,56 (2H, m), 1,69-1,75 (2H, m), 1,98-2,03 (2H, m), 3,74 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,96 (3H, s), 4,29 (2H, m), 4,41 (2H, s), 6,87 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,96 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,04 (3H, d, J = 8,8 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,52 (2H, s).

10 Ejemplo 108

[[4-[3-(Biciclo[2,2,1]hept-2-ilsulfamóil)-4-metoxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil]-(4-metoxi-fenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo

15 RMN H^1 : (CDCl₃, 400 MHz): 0,98-1,01 (2H, m), 1,10-1,19 (2H, m), 1,26-1,27 (2H, m), 1,30-1,34 (4H, m), 1,37-1,40 (3H, m), 3,09-3,11 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,29 (2H, m), 4,41 (2H, bs), 6,87 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,97 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,03-7,06 (3H, m), 7,41 (1H, s), 7,52 (2H, s).

Ejemplo 109

20 [[4-[3-(Biciclo[2,2,1]hept-2-ilsulfamóil)-4-metoxi-fenoxi]-3,5-dibromo-fenil]-(4-metoxi-fenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo

25 RMN H^1 : (CDCl₃, 400 MHz): 0,98-1,00 (2H, m), 1,10-1,19 (2H, m), 1,30-1,39 (5H, m), 2,03-2,04 (2H, m), 2,17-2,20 (2H, m), 3,09-3,14 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,29 (2H, m), 4,48 (2H, s), 6,87 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,96-6,99 (1H, m), 7,05 (3H, d, J = 8,8 Hz), 7,39 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,72 (2H, s).

Ejemplo 110

30 [[3,5-Dicloro-4-[4-metoxi-3-(4-metoxi-benzoil)-fenoxi]-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo

RMN H^1 : (CDCl₃, 400 MHz): 1,28-1,32 (3H, m), 3,70 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,26 (2H, s), 4,37-4,45 (2H, m), 6,83 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,85-6,94 (6H, m), 7,03 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,49 (2H, s), 7,78-7,81 (2H, m).

35 Ejemplo 111

[[3,5-Dicloro-4-[3-(4-fluoro-benzoil)-4-metoxi-fenoxi]-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo

40 RMN H^1 : (CDCl₃, 400 MHz): 1,31 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,68 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,27 (2H, bs), 4,45 (2H, bs), 6,86-6,92 (2H, m), 7,02-7,11 (3H, m), 7,49 (2H, s), 7,81-7,84 (2H, m).

Ejemplo 112

45 [[4-[3-(Azepan-1-sulfonil)-4-metoxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo

RMN H^1 : (CDCl₃, 400 MHz): 1,32 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,60-1,61 (4H, m), 1,71 (4H, bs), 3,31-3,34 (4H, m), 3,79 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,29 (2H, m), 4,47 (2H, s), 6,86-6,92 (3H, m), 6,97-6,99 (1H, m), 7,04 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,51 (2H, s).

50 Ejemplo 113

((4-[4-Benciloxi-3-(1-etil-propoxi)-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil)-etoxicarbonil-amino)-acetato de etilo

55 RMN H^1 : (CDCl₃, 400 MHz): 0,95 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,3 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,64-1,74 (4H, m), 4,09-4,13 (1H, m), 4,19-4,28 (4H, m), 4,3 (2H, s), 5,04 (2H, s), 6,15-6,18 (1H, dd, J = 2,4 Hz & 8,8 Hz), 6,57 (1H, d, J = 2 Hz), 6,78 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,30-7,43 (7H, m).

Ejemplo 114

60 [[4-(3-sec-Butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo

65 RMN H^1 : (CDCl₃, 400 MHz): 0,82 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,14 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,30 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,45-1,60 (2H, m), 2,12 (6H, s), 3,01-3,06 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,24-4,27 (2H, m), 4,38-4,48 (2H, m), 6,35-6,38 (1H, dd, J = 2,8 Hz & 8,8 Hz), 6,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,72 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,14 (2H, s).

ES 2 400 973 T3

Ejemplo 115

[[3,5-Dicloro-4-(3-ciclohexilsulfamoil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo

- 5 RMN H^1 : (CDCl₃, 400 MHz): 1,11-1,27 (8H, m), 1,29-1,34 (3H, m), 1,68-1,72 (2H, m), 3,11-3,13 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,25-4,28 (2H, m), 4,41 (2H, bs), 4,83 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,94-6,97 (1H, m), 7,05 (3H, d, J = 8,4 Hz), 7,40-7,41 (1H, m), 7,52 (2H, s).

Ejemplo 116

- 10 [[3,5-Dicloro-4-[4-metoxi-3-(morfolin-4-sulfonil)-fenoxi]-fenil]-(4-metoxi-fenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo

- 15 RMN H^1 : (CDCl₃, 400 MHz): 1,32 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,23 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,71 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,79 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,41 (2H, m), 4,46 (2H, s), 6,87 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,92 (1H, d, J = 4,8 Hz), 6,95-7,03 (3H, m), 7,4 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,52 (2H, s).

Ejemplo 117

- 20 [[3,5-Dicloro-4-[4-metoxi-3-(pirrolidin-1-sulfonil)-fenoxi]-fenil]-(4-metoxi-fenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo

- 25 RMN H^1 : (DMSO-D₆, 400 MHz): 1,32 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,81-1,84 (4H, m), 3,36-3,39 (4H, m), 3,79 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,29 (2H, m), 4,40-4,47 (2H, bs), 6,87 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,04 (3H, d, J = 8,8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,51 (2H, s).

Ejemplo 118

[[4-(4-Benciloxi-3-isobutoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo

- 30 RMN H^1 : (CDCl₃, 400 MHz): 1,05 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,26-1,32 (6H, m), 2,12-2,19 (1H, m), 3,77 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,19-4,28 (4H, m), 4,31 (2H, s), 5,05 (2H, s), 6,08-6,11 (1H, dd, J = 2,4 Hz & 8,4 Hz), 6,64 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,29-7,30 (1H, m), 7,33-7,38 (4H, m), 7,42-7,44 (2H, m).

Ejemplo 119

- 35 [[3,5-Dicloro-4-[4-metoxi-3-(3-metil-benzoil)-fenoxi]-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo

- 40 RMN H^1 : (CDCl₃, 400 MHz): 1,30 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,37 (3H, s), 3,68 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,27 (2H, s), 4,37-4,45 (2H, bs), 6,84-6,87 (3H, m), 6,92 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,02 (3H, d, J = 8 Hz), 7,30 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,35 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,49 (2H, s), 7,56 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,64 (1H, s).

Ejemplo 120

[[3,5-Dibromo-4-[3-(4-cloro-benzoil)-4-metoxi-fenoxi]-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo

- 45 RMN H^1 : (DMSO-D₆, 400 MHz): 4,43 (2H, s), 6,73 (3H, d, J = 8,8 Hz), 6,90-6,95 (4H, m), 7,57 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,83 (2H, s).

Ejemplo 121

- 50 [[3,5-Dicloro-4-[4-metoxi-3-(4-metil-benzoil)-fenoxi]-fenil]-(4-metoxifenoxicarbonil)-amino]-acetato de etilo

- 55 RMN H^1 : (CDCl₃, 400 MHz): 1,3 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,36 (3H, s), 3,68 (3H, s), 4,27 (2H, s), 4,37-4,45 (2H, bs), 6,83-6,99 (5H, m), 7,03 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,49 (2H, s), 7,71 (2H, d, J = 8,0 Hz).

55 Datos de actividad:

Se determinaron las actividades in vitro de TR- α y TR- β de acuerdo con protocolos internos y los resultados de los compuestos representativos se indican en las tablas 1 y 2 siguientes, como prueba de la eficacia de la nueva clase de compuestos arriba revelados.

ES 2 400 973 T3

Tabla 1:

Ejemplo nº	EC ₅₀ TR-α (nM)	EC ₅₀ TR-β (nM)	EC ₅₀ TR α/β
1	440	146	3
2	118,9	161,90	0,73
3	274	89	3
23	9,26	2,6	3,56
26	176,3	28,1	6,27
44	84,83	14,83	5,72
47	16,4	11,3	1,45
49	38	10,3	3,68
50	23,3	6,2	3,76
55	106,78	64,3	1,66
56	13,4	20,4	0,65
53	337	254	1,33
67	49	12,8	3,82

Tabla 2:

Ejemplo	Conc. nM	TR-α *	TR-β *
13	10	49,80	44,16
	100	96,60	80,60
	1000	72,90	75,00
14	10	11,10	16,40
	100	36,30	58,50
	1000	45,90	77,30
15	10	11,34	23,47
	100	39,66	70,50
	1000	33,74	66,77
17	10	21,19	27,69
	100	51,82	72,82
	1000	53,12	77,89
18	1	6,62	9,44
	10	8,90	18,57
	100	12,97	22,99
	1000	16,87	42,59
20	1	10,42	19,94
	10	15,74	40,69
	100	21,47	87,72
	1000	18,49	81,20
21	1	17,17	33,41
	10	56,81	152,99
	100	110,66	201,73
	1000	93,53	147,91
24	1	10,00	20,00
	10	20,00	40,00
	100	50,00	100,0
	1000	70,00	75,00
25	1	4,22	10,93
	10	8,55	26,29
	100	12,70	70,11
	1000	7,15	51,67
28	1	8,97	10,36
	10	14,71	20,94
	100	25,77	45,43
	1000	33,47	46,14
31	1	8,17	12,05
	10	17,06	27,80
	100	50,99	64,35
	1000	46,21	75,23
32	1	23,36	24,67
	10	74,20	73,68
	100	87,50	118,67
	1000	72,37	94,91

ES 2 400 973 T3

(continuación)

Ejemplo	Conc. nM	TR- α *	TR- β *
33	1	9,66	8,63
	10	13,90	11,87
	100	25,46	25,96
	1000	46,33	46,76
34	1	12,66	8,37
	10	26,23	21,27
	100	62,95	51,14
	1000	53,76	55,67
35	1	25,40	22,44
	10	106,00	80,46
	100	130,68	124,98
	1000	72,06	81,27
37	1	14,93	21,20
	10	40,84	66,73
	100	71,78	124,67
	1000	63,71	95,64
38	1	9,36	12,28
	10	13,61	16,85
	100	25,32	43,53
	1000	41,59	81,37
41	1	20,78	23,34
	10	56,19	73,45
	100	99,00	89,96
	1000	78,50	66,97
42	1	11,05	12,86
	10	26,63	41,39
	100	72,96	91,91
	1000	80,89	86,01
45	1	10,48	13,47
	10	12,02	18,73
	100	23,05	47,09
	1000	50,62	88,93
48	1	8,16	9,02
	10	17,51	19,36
	100	34,61	47,69
	1000	45,08	37,61
51	1	8,05	8,68
	10	14,43	16,98
	100	32,52	54,59
	1000	83,34	101,51
53	1	11,19	11,00
	10	12,00	12,91
	100	17,15	26,99
	1000	50,30	91,71
57	1	21,61	12,61
	10	24,62	14,81
	100	35,93	23,62
	1000	60,40	62,50
61	1	11,55	10,24
	10	12,50	12,16
	100	12,30	28,87
	1000	28,11	85,19
66	1	20,56	36,67
	10	15,36	25,90
	100	18,11	40,67
	1000	25,75	55,21

* Factor de inducción respecto a T3 (100 nM)

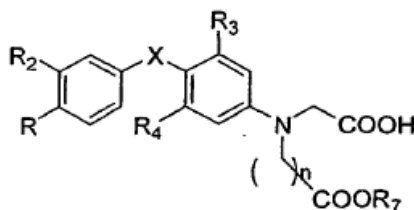
5 Los datos anteriores indican claramente que varios de los nuevos compuestos de la presente invención tienen selectividad por el receptor TR-beta y por tanto posibles propiedades terapéuticamente beneficiosas.

Estudios in vivo:

- 5 Los efectos dosis-respuesta de la T3 y de los compuestos elegidos revelados en la presente invención en cuanto a la disminución del colesterol y la variación de la frecuencia cardíaca en ratas alimentadas con colesterol (tratadas durante 7 días) se determinaron según el protocolo general descrito en PNAS, 19 de agosto de 2003, vol. 100 (17) 10067-10072. Se encontró que muchos de los compuestos reducían el colesterol y tenían muy poco efecto en la frecuencia cardíaca. Por tanto estos compuestos tienen potencial para seguir siendo desarrollados como agonistas selectivos de TR-beta destinados al tratamiento de humanos y otros animales que lo requieran.
- 10 Los nuevos compuestos de la presente invención pueden formularse en composiciones idóneas, farmacéuticamente aceptables, combinándolos con excipientes apropiados por medio de técnicas, procesos y concentraciones bien conocidos.
- 15 Los compuestos de fórmula (I) o las composiciones farmacéuticas que los contienen son útiles como ligandos del receptor de hormona tiroidea para humanos u otros animales de sangre caliente, se pueden administrar por vía oral, tópica o parenteral para el tratamiento de varios estados patológicos asociados a dislipidemia, obesidad, etc.
- 20 La composición farmacéutica se suministra mediante el empleo de técnicas convencionales. Preferiblemente la composición se presenta en forma de monodosis que contiene una cantidad efectiva del componente activo, es decir de los compuestos de fórmula (I) según la presente invención.
- 25 La cantidad de componente activo, es decir de los compuestos de fórmula (I) según la presente invención, en la composición farmacéutica y en su forma monodosis se puede variar o ajustar ampliamente en función del método particular de aplicación, de la potencia del compuesto concreto y de la concentración deseada. Por regla general la cantidad de componente activo oscilará entre 0,5% y 90% en peso de la composición.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I), incluyendo sus tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables



Fórmula (I)

5
 donde R = OR₁, NHR₁, en la cual además R₁ se escoge entre H, grupos sustituidos o sin sustituir seleccionados entre alquilo (C₁-C₆), aralquilo (C₁-C₆); R₂ representa hidrógeno, hidroxilo, halo, grupos sustituidos o sin sustituir seleccionados entre alquilo (C₁-C₆), acilo, oxo, cicloalquilo (C₃-C₇), arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, aralquilo, aralcoxi, ácido carboxílico y sus derivados seleccionados entre ésteres de alquilo (C₁-C₃) y amidas, derivados de sulfenilo, derivados de sulfonilo o los grupos representados por -CONR₅R₆, -SO₂NR₅R₆, donde R₅ y R₆ son iguales o distintos y se escogen independientemente entre H, grupos sustituidos o sin sustituir seleccionados entre alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), bicicloalquilo, arilo o bien los grupos R₅ y R₆, junto con el átomo de nitrógeno al que van unidos, forman un anillo de cinco a ocho miembros que lleva uno o más heteroátomos elegidos entre N, S, O; R₃, R₄ son iguales o distintos y se escogen independientemente entre H, halógeno y grupos alquilo (C₁-C₆) sustituidos o sin sustituir; X se escoge entre O, -CH₂-, CO; 'n' simboliza el número entero 0 o 1; R₇ representa H, grupos sustituidos o sin sustituir seleccionados entre alquilo (C₁-C₆), grupos arilo; con la condición de que si n = 0, R₇ no representa 'H'; donde los grupos alquilo, arilo, heteroalquilo o cicloalquilo, cuando están sustituidos, llevan sustituyentes escogidos entre: hidroxilo, halo, ciano, grupos alquilo (C₁-C₆), haloalquilo, alcoxi, oxo, arilo, ariloxi, aralquilo, acilo, alquiltio y tialquilo sustituidos o sin sustituir, y cualquiera de estos grupos, si está sustituido, lleva sustituyentes escogidos entre: hidroxilo, halo, ciano, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo, alcoxi, oxo, arilo, ariloxi, aralquilo, acilo, alquiltio y tialquilo.

2. Un compuesto de la fórmula (I) como el de la reivindicación 1, donde R₁ se elige entre H, grupos sustituidos o sin sustituir seleccionados entre alquilo (C₁-C₃) y fenil-alquilo (C₁-C₃); R₂ se escoge entre grupos acilo y oxo o grupos seleccionados entre alquilo (C₁-C₆), fenilo, heteroarilo, bencilo, ácido carboxílico y sus derivados seleccionados entre ésteres de alquilo (C₁-C₃) y amidas, o los grupos representados por -CONR₅R₆, -SO₂NR₅R₆, donde R₅ y R₆ son iguales o distintos y se escogen independientemente entre H, grupos sustituidos o sin sustituir seleccionados entre alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), bicicloalquilo, fenilo o bien los grupos R₅ y R₆, junto con el átomo de nitrógeno al que van unidos, forman un anillo de cinco a ocho miembros que lleva uno o más heteroátomos elegidos entre N, O; R₃, R₄ son iguales o distintos y se eligen independientemente entre H, halógeno y grupos alquilo (C₁-C₆) sustituidos o sin sustituir; X se escoge entre O, -CH₂-, CO; 'n' significa 0 o 1; R₇ representa H, grupos sustituidos o sin sustituir seleccionados entre alquilo (C₁-C₆), grupos arilo; con la condición de que si n = 0, R₇ no representa 'H'.

3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, donde los sustituyentes de R₂ se escogen entre hidroxilo, halo o grupos seleccionados entre alquilo (C₁-C₆), fenilo, heteroarilo.

4. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, donde los sustituyentes de los grupos alquilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo se eligen entre hidroxilo, halo, ciano, grupos sustituidos o sin sustituir seleccionados entre alquilo (C₁-C₆), haloalquilo, alcoxi, oxo, arilo, ariloxi, aralquilo, acilo, alquiltio y tialquilo.

5. El compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4, escogido entre
 ácido {[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-isopropil-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
 ácido {[4-(3-sec-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
 ácido {[4-(3-bencil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
 ácido {[4-[3-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
 ácido {[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-(piperidin-1-carbonil)-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
 ácido {[3,5-dicloro-4-(3-etil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
 ácido {[3,5-dicloro-4-(3-ciclohexilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
 ácido {[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
 ácido {[3,5-dicloro-4-(3-dimetilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
 ácido {[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
 ácido {[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-propil-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
 ácido {[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-isopropilcarbamoil-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
 ácido {[4-(3-terc-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
 ácido {[3,5-dicloro-4-(6-hidroxi-bifenil-3-iloxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
 ácido {[3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;
 ácido {[3,5-dicloro-4-(3-dietilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino}-acético;

- ácido ({3,5-dicloro-4-[3-(5-cloro-tiofen-2-carbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-etoxicarbonil-amino)-acético;
 ácido {[4-(3-sec-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acético;
 ácido {[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-fenilcarbamoil-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acético;
 ácido ({3,5-dicloro-4-[3-(4-cloro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-etoxicarbonil-amino)-acético;
 5 ácido {[4-(3-sec-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-carboximetil-amino)-acético;
 ácido ({3,5-dicloro-4-[3-(2,4-dicloro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-etoxicarbonil-amino)-acético;
 ácido [[4-(3-sec-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido {[4-[3-(4-terc-butil-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acético;
 ácido ({3,5-dicloro-4-[3-(3-cloro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-etoxicarbonil-amino)-acético;
 10 ácido {[4-(3-sec-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-carboximetil-amino)-acético;
 ácido {[4-[3-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil]-carboximetil-amino)-acético;
 ácido (carboximetil-{3,5-dicloro-4-[3-(4-cloro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-amino)-acético;
 ácido (carboximetil-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(piperidin-1-carbonil)-fenoxi]-fenil}-amino)-acético;
 ácido {[4-[3-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilsulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil]-carboximetil-amino)-acético;
 15 ácido (carboximetil-{3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-isopropil-fenoxi)-fenil}-amino)-acético;
 ácido [[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-isopropil-fenoxi)-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido (carboximetil-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(piperidin-1-sulfonil)-fenoxi]-fenil}-amino)-acético;
 ácido {[4-(3-terc-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-carboximetil-amino)-acético;
 ácido [[4-(3-terc-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 20 ácido (carboximetil-{3,5-dicloro-4-(3-dimetilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil}-amino)-acético;
 ácido (carboximetil-[4-(4-hidroxi-3-isopropil-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-amino)-acético;
 ácido [[3,5-dicloro-4-(3-dimetilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido [[3,5-dicloro-4-(3-dimetilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido {[3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(piperidin-1-carbonil)-fenoxi]-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 25 ácido {[3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(piperidin-1-sulfonil)-fenoxi]-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido [[4-(4-hidroxi-3-isopropil-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido {[4-[3-(4-terc-butil-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido {[3,5-dicloro-4-[3-(4-cloro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido [[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-isopropilsulfamoil-fenoxi)-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 30 ácido (carboximetil-{3,5-dicloro-4-(3-etil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil}-amino)-acético;
 ácido {[3,5-dicloro-4-[3-(3-cloro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido [[3,5-dicloro-4-(3-etil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido [[3,5-dicloro-4-(6-hidroxi-bifenil-3-iloxi)-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido [[4-(3-bencil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 35 ácido [[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido {[4-[3-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilsulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-
 acético;
 ácido {[4-[3-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilsulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dibromo-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-
 acético;
 40 ácido [[3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(4-hidroxi-benzoil)-fenoxi]-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido [[3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido [[3,5-dicloro-4-[3-(4-cloro-fenil)-hidroxi-metil]-4-hidroxi-fenoxi]-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido {[4-[3-(azepan-1-sulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido {[3,5-dicloro-4-[3-(1-etil-propoxi)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acético;
 45 ácido [[4-(3-sec-butil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido [[3,5-dicloro-4-(3-ciclohexilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido [[3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(morfolina-4-sulfonil)-fenoxi]-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido [[3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(3-metil-benzoil)-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acético;
 ácido [[3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(pirrolidin-1-sulfonil)-fenoxi]-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 50 ácido [[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-isobutoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acético;
 ácido [[3,5-dicloro-4-(3-ciclohexilmetoxi-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acético;
 ácido [[3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(3-metil-benzoil)-fenoxi]-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido [[3,5-dibromo-4-[3-(4-cloro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 ácido [[3,5-dibromo-4-[3-(4-cloro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acético;
 55 ácido [[3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(4-metil-benzoil)-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acético;
 ácido [[3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(4-metil-benzoil)-fenoxi]-fenil]-(4-hidroxi-fenoxicarbonil)-amino]-acético;
 {[3,5-dicloro-4-(3-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acetato de etilo;
 {[4-(4-benciloxi-3-isopropil-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acetato de etilo;
 {[4-(3-sec-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acetato de etilo;
 60 {[4-(3-bencil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acetato de etilo;
 {[4-[3-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-4-metoxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acetato de etilo;
 {[3,5-dicloro-4-[4-metoxi-3-(piperidin-1-carbonil)-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acetato de etilo;
 {[3,5-dicloro-4-(3-etil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acetato de etilo;
 {[3,5-dicloro-4-(3-ciclohexilcarbamoil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acetato de etilo;
 65 {[3,5-dicloro-4-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenoxi]-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acetato de etilo;
 {[3,5-dicloro-4-(3-dimetilcarbamoil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino)-acetato de etilo;

- 5 [[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilcarbamoil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 5 [[3,5-dicloro-4-(4-metoxi-3-propil-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 5 [[3,5-dicloro-4-(3-isopropilcarbamoil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 5 [[4-(3-terc-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 5 [[3,5-dicloro-4-(6-metoxi-bifenil-3-iloxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 5 [[3,5-dicloro-4-(3-(4-fluoro-benzoil)-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 5 [[3,5-dicloro-4-(3-dietilcarbamoil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 5 [[3,5-dicloro-4-(3-(5-cloro-tiofen-2-carbonil)-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 10 [[4-(3-sec-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 10 [[3,5-dicloro-4-(4-metoxi-3-fenilcarbamoil-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 10 [[3,5-dicloro-4-(3-(4-cloro-benzoil)-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 10 [[4-(3-sec-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 10 [[3,5-dicloro-4-(3-(2,4-dicloro-benzoil)-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonil-amino]-acetato de etilo;
 15 [[4-(3-sec-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 15 [[4-(3-terc-butil-benzoil)-4-metoxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 15 [[4-(3-terc-butil-benzoil)-4-metoxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 15 [[4-(3-terc-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 15 [[4-(3-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 20 [[3,5-dicloro-4-(3-(4-cloro-benzoil)-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 20 [[3,5-dicloro-4-(4-metoxi-3-(piperidin-1-carbonil)-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 20 [[4-(3-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilsulfamoil)-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 20 [[3,5-dicloro-4-(3-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 20 [[3,5-dicloro-4-(3-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 25 [[3,5-dicloro-4-(3-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 25 [[3,5-dicloro-4-(4-metoxi-3-(piperidin-1-sulfonil)-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 25 [[4-(3-terc-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 25 [[4-(3-terc-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 25 [[3,5-dicloro-4-(3-dimetilcarbamoil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 25 [[3,5-dicloro-4-(3-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-amino]-acetato de etilo;
 30 [[3,5-dicloro-4-(3-dimetilsulfamoil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 30 [[3,5-dicloro-4-(3-dimetilcarbamoil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 30 [[3,5-dicloro-4-(4-metoxi-3-(piperidin-1-carbonil)-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 30 [[3,5-dicloro-4-(4-metoxi-3-(piperidin-1-sulfonil)-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 35 [[4-(3-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 35 [[4-(3-(4-terc-butil-benzoil)-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 35 [[3,5-dicloro-4-(3-(4-cloro-benzoil)-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 35 [[3,5-dicloro-4-(3-isopropilsulfamoil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 35 [[3,5-dicloro-4-(3-etil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 35 [[3,5-dicloro-4-(3-(3-cloro-benzoil)-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 40 [[3,5-dicloro-4-(3-etil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 40 [[3,5-dicloro-4-(6-metoxi-bifenil-3-iloxi)-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 40 [[4-(3-bencil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 40 [[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilsulfamoil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 45 [[4-(3-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilsulfamoil)-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 45 [[4-(3-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilsulfamoil)-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dibromo-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 45 [[3,5-dicloro-4-(4-metoxi-3-(4-metoxi-benzoil)-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 45 [[3,5-dicloro-4-(3-(4-fluoro-benzoil)-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 50 [[4-(3-(azepan-1-sulfonil)-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 50 [[4-(4-benciloxi-3-(1-etil-propoxi)-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 50 [[4-(3-sec-butil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 50 [[3,5-dicloro-4-(3-ciclohexilsulfamoil-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 50 [[3,5-dicloro-4-(4-metoxi-3-(morfolin-4-sulfonil)-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 55 [[3,5-dicloro-4-(4-metoxi-3-(3-metil-benzoil)-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 55 [[3,5-dicloro-4-(4-metoxi-3-(pirrolidin-1-sulfonil)-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 55 [[4-(4-benciloxi-3-isobutoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 55 [[4-(4-benciloxi-3-ciclohexilmetoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 60 [[3,5-dicloro-4-(4-metoxi-3-(3-metil-benzoil)-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 60 [[3,5-dibromo-4-(3-(4-cloro-benzoil)-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 60 [[3,5-dibromo-4-(3-(4-cloro-benzoil)-4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 60 [[3,5-dicloro-4-(4-metoxi-3-(4-metil-benzoil)-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo;
 60 [[3,5-dicloro-4-(4-metoxi-3-(4-metil-benzoil)-fenoxi)-fenil]-etoxicarbonilmetil-amino]-acetato de etilo.

6. Una composición farmacéutica que lleva compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un vehículo, diluyente o excipientes farmacéuticamente aceptables.

65

7. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o de una composición farmacéutica según la reivindicación 6, para elaborar un fármaco destinado al tratamiento o reducción de la dislipidemia o de la obesidad en un paciente.