

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 423 793**

51 Int. Cl.:

C07D 213/64 (2006.01)
C07D 213/70 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01)
C07D 213/643 (2006.01)
C07D 213/69 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2009 E 09766058 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2013 EP 2310371**

54 Título: **Compuestos agonistas de PPAR, preparación y usos para el tratamiento de la diabetes y/o dislipidemias**

30 Prioridad:

26.05.2008 FR 0853415

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.09.2013

73 Titular/es:

**GENFIT (100.0%)
Parc Eurasanté Lille Métropole 885, Avenue
Eugène Avinée
59120 Loos, FR**

72 Inventor/es:

**MASSON, CHRISTOPHE y
CAUMONT-BERTRAND, KARINE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 423 793 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

Compuestos agonistas de PPAR, preparación y usos para el tratamiento de la diabetes y/o dislipidemias.

La presente invención se refiere a compuestos de interés terapéutico, destinados en particular al tratamiento de la diabetes y/o dislipidemias. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos.

La diabetes y las dislipidemias (niveles plasmáticos elevados de colesterol LDL y triglicéridos, colesterol HDL bajo, etc.) se incluyen entre los factores de riesgo cardiovascular claramente identificados, que predisponen a un individuo a desarrollar una patología cardiovascular (The Atlas of Heart Disease and Stroke, editado por Mackay J y Mensah M, publicado por la Organización Mundial de la Salud, 2004). Estos factores de riesgo se suman a los factores de riesgo asociados a estilos de vida tales como el tabaquismo, el sedentarismo y los regímenes alimentarios desequilibrados. Existe un efecto sinérgico entre estos diferentes factores: la presencia simultánea de varios de ellos conduce a un empeoramiento grave del riesgo cardiovascular y entonces conviene hablar de riesgo global ("global risk") de enfermedades cardiovasculares. La prevalencia de las dislipidemias alcanzó el 43,6% de la población en el año 2004, en los principales países desarrollados. La prevalencia de la diabetes, que actualmente muestra un marcado incremento, será cada vez más importante en la epidemiología de las enfermedades cardiovasculares. Se estima en el 7,6% de la población para el año 2010 (Fox-Tucker J, The Cardiovascular Market Outlook to 2010, Business Insights Reports, 2005).

De acuerdo con la Sociedad Internacional de Aterosclerosis, las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de mortalidad en los países industrializados y se están volviendo cada vez más frecuentes en los países en desarrollo. Estas enfermedades son en particular enfermedades coronarias, isquemia cerebral y enfermedades arteriales periféricas. Estos datos justifican la adopción de medidas enérgicas para reducir significativamente la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares. Igualmente, la necesidad de encontrar tratamientos eficaces, capaces de actuar sobre los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares y sobre sus consecuencias, se vuelve ahora una urgencia mundial, también de cara a los últimos resultados decepcionantes con fármacos candidatos (Krause B, 2008).

Entre los distintos receptores nucleares que pueden ser dianas terapéuticas (Hansen MK y Connolly TM, 2008), la participación de los Receptores Activados por Proliferadores de Peroxisomas (PPAR, del inglés "Peroxisome Proliferator-Activated Receptors") en patologías de este tipo, está ahora muy bien establecida (Blaschke F et al., 2006; Gilde AJ et al., 2006; Gervois P et al., 2007). La familia de los PPARs comprende tres isoformas, designadas α , γ y δ (también denominada β), cada una codificada por un gen diferente. Estos receptores, que forman parte de la superfamilia de los receptores nucleares y de los factores de transcripción, tienen un papel importante en la regulación del metabolismo de lípidos y glúcidos.

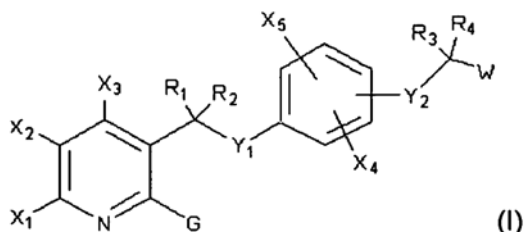
PPAR α controla el metabolismo lipídico (hepático y muscular) y la homeostasis de la glucosa, e influye en el metabolismo intracelular de los lípidos y los azúcares mediante un control directo de la transcripción de genes que codifican proteínas implicadas en la homeostasis lipídica. PPAR α también ejerce unos efectos antiinflamatorios y antiproliferativos y evita los efectos proaterogénicos de la acumulación de colesterol en los macrófagos mediante la estimulación del flujo de salida del colesterol (Lefebvre P et al., 2006). PPAR γ es un regulador clave de la adipogénesis. También está implicado en el metabolismo lipídico de los adipocitos maduros, en la homeostasis de la glucosa, en la resistencia a la insulina, en la inflamación, en la acumulación de colesterol a nivel de macrófagos y en la proliferación celular (Lehrke M y Lazar MA, 2005). PPAR γ tiene por tanto un papel en la patogénesis de la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes. PPAR δ está involucrado en el control del metabolismo lipídico y glucídico, en el equilibrio energético, en la neurodegeneración, en la obesidad, en la formación de células espumosas y en la inflamación (Gross B et al., 2005).

Estas propiedades múltiples hacen que los PPARs sean dianas terapéuticas de interés para el tratamiento de la diabetes y las dislipidemias, y para la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Los ligandos de los PPARs ya se conocen, algunos se comercializan y se prescriben en el tratamiento de algunas de las patologías mencionadas anteriormente, y se ha investigado su toxicología (Peraza M et al., 2006). Podemos mencionar activadores de PPAR α , tales como los fibratos (fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, gemfibrozilo), que se utilizan en la práctica clínica para el tratamiento de ciertas dislipidemias, aumentando los niveles plasmáticos de HDL (lipoproteína de alta densidad) y disminuyendo los triglicéridos (Hourton D et al. 2001). Por otra parte, las tiazolidinedionas (rosiglitazona y pioglitazona), unos ligandos de PPAR γ , se utilizan en el tratamiento de la diabetes de tipo 2. Los ligandos de PPAR δ también son conocidos (tales como L-165041, GW501516 y KD3010). Entre los documentos de la técnica anterior que citan compuestos similares, las solicitudes de patente WO 03/084916, WO 08/152333, WO 05/041959, WO 08/066356, EP 1.266.888 y US 2005096336, describen agonistas de los receptores PPAR.

La invención propone nuevos compuestos agonistas de PPAR (PPAR α y/o PPAR γ y/o PPAR δ), en particular que están adaptados para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes, las dislipidemias, la resistencia a la insulina, las patologías asociadas con el síndrome metabólico, la aterosclerosis, la obesidad, la hipertensión y/o las enfermedades inflamatorias. Estos compuestos agonistas de PPAR también pueden ser particularmente eficaces

para reducir el riesgo cardiovascular, y para prevenir enfermedades cardiovasculares, en particular las asociadas con trastornos del metabolismo lipídico y/o glucídico.

Estos y otros objetivos se consiguen mediante los compuestos de la siguiente Fórmula General (I):



5 en la que,

G representa:

- un radical $-OR_a$, $-SR_a$; o

- un radical $-NR_aR_b$;

10 seleccionándose R_a entre un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, un anillo de 3 a 14 átomos, un radical fenilo, un radical fenilalquilo en donde el resto alquilo tiene 1 a 3 átomos de carbono;

seleccionándose R_b entre un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, un anillo de 3 a 14 átomos, un radical fenilo o un radical fenilalquilo en donde el resto alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono;

15 R_a y R_b pueden formar juntos y con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 3 a 8 átomos;

R_1 y R_2 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alqueno de 2 a 6 átomos de carbono;

pudiendo formar R_1 y R_2 juntos y con el átomo de carbono al que están unidos, un carbociclo de 3 a 6 átomos de carbono;

20 Y_1 representa:

- un átomo de oxígeno o de azufre, o

- un grupo $-NR-$, en el que R tiene la misma definición que R_b ;

Y_2 representa:

- un átomo de oxígeno o de azufre, o

25 - un radical $-CR_5R_6-$; con R_5 y R_6 , que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un radical alqueno o alquino de 2 a 6 átomos de carbono, un anillo de 3 a 6 átomos, un radical fenilalquilo en donde el resto alquilo tiene 1 a 3 átomos de carbono,

30 X_1 , X_2 , X_3 representan independientemente un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo $-OR'_a$, $-SR'_a$, $-NR'_aR'_b$, un anillo de 5 a 14 átomos, o un radical fenilalquilo en donde el resto alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono,

con al menos uno de los grupos X_1 , X_2 y X_3 diferente de un átomo de hidrógeno y de un átomo de halógeno,

teniendo R'_a y R'_b , idénticos o diferentes, las mismas definiciones que R_a y R_b ;

35 X_4 y X_5 representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo $-OR''_a$, $-SR''_a$ o $-NR''_aR''_b$, un anillo de 3 a 14 átomos, un radical fenilo, o un radical fenilalquilo teniendo el resto alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

teniendo R''_a y R''_b , idénticos o diferentes, las mismas definiciones que R_a y R_b ;

R_3 y R_4 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, un anillo de 3 a 14 átomos, un radical fenilo, o

un radical fenilalquilo en donde el resto alquilo tiene 1 a 3 átomos de carbono;

W representa:

- un radical carboxilo -COON; o

5 - una función derivada de la función ácido carboxílica, seleccionada entre -COOR^a, -COSR^a, -CONR^aR^b, -CSNR^aR^b, -CONH₂; o

- un grupo bioisómero del radical carboxilo, seleccionado entre:

- un radical acilsulfonamida (-CONHSO₂R^a);

- un radical hidrazida (-CONHNR^aR^b);

10 - un radical seleccionado entre los anillos tiazolidinediona, oxazolidinediona, tetrazol, oxadiazolona, triazolona, triazol, 3-alquiltriazol o imidazolidinediona;

teniendo R^a y R^b, que pueden ser idénticos o diferentes, las mismas definiciones que R_a y R_b.

Dentro del alcance de la presente invención, las siguientes definiciones son aplicables:

15 - Por radicales alquilo, alquenoilo o alquinoilo con n átomos de carbono, se entiende de acuerdo con la invención, radicales hidrocarbonados lineales, saturados o insaturados, ramificados o no ramificados, formados por un total de n átomos de carbono (átomos de carbono de la cadena principal y átomos de carbono de las ramificaciones), que comprenden de 1 a 12 átomos de carbono y, más particularmente, de 1 a 6 átomos de carbono. Esta definición también incluye los radicales alquilo, alquenoilo o alquinoilo sustituidos con uno o varios átomos de halógeno. Por radicales alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, se entiende preferiblemente el radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, pentilo, neopentilo, n-hexilo o ciclohexilo. Por radical alquilo que tiene de 7 a 12 átomos de carbono, se entiende preferiblemente el radical octilo, decilo o dodecilo. Por radical alquenoilo de 1 a 6 átomos de carbono, se entiende los radicales hidrocarbonados que tienen al menos un doble enlace entre dos átomos de carbono, de tipo -CH=CH-, por ejemplo, el radical etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, buten-1-ilo, buten-2-ilo, penten-1-ilo, penten-2-ilo, 3-metil-buten-2-ilo. Por radical alquinoilo de 1 a 6 átomos de carbono, se entiende los radicales hidrocarbonados que tienen al menos un triple enlace entre dos átomos de carbono, de tipo -C≡C-, por ejemplo, el radical etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo, butin-1-ilo, butin-2-ilo, pentin-1-ilo o pentin-2-ilo.

- Por átomo de halógeno, se entiende un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

30 - Por "anillo de n átomos", se entiende de acuerdo con la invención, radicales mono o policíclicos cuyo resto cíclico está formado por un total de n átomos (en este caso, n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14) y preferiblemente comprenden de 3 a 7 átomos de carbono. Este radical cíclico puede estar saturado o insaturado, opcionalmente aromático. Puede ser un carbociclo, es decir, un anillo cuya parte cíclica está formada exclusivamente por átomos de carbono. También puede ser un heterociclo, en cuyo caso, al menos uno de los átomos de la parte cíclica es un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno o azufre. Esta definición de los anillos de acuerdo con la invención, que comprende el fenilo, incluye en particular los anillos sustituidos por uno o varios átomos de halógeno (y/o por una o varias funciones hidroxilo, tiol, ciano, nitro, y/o por uno o varios radicales alquilo, alquenoilo, alquiloxi, alquiltio, que tienen 1 a 6 átomos de carbono, y/o por uno o varios radicales fenilo o fenilalquilo en donde el resto alquilo tiene 1 a 3 átomos de carbono, pudiendo estar dichos radicales, ellos mismos halogenados (como los perfluoroalquilo, por ejemplo, -CF₃) y/o sustituidos con grupos alquilo, alquenoilo, alquiloxi, alquiltio, y/o con funciones hidroxilo, ciano, tiol, nitro. Como ejemplos podemos mencionar:

40 - carbociclos saturados tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo, adamantilo o cicloheptilo;

- carbociclos insaturados, aromáticos o parcialmente aromáticos, tales como ciclobutadieno, benceno (o grupo fenilo), pentaleno, heptaleno, naftaleno o antraceno; entre los grupos aromáticos carbocíclicos, el grupo fenilo o naftilo, sustituido o no sustituido, está muy particularmente preferido;

45 - heterociclos saturados tales como pirrolidina, dioxano, morfolina, piperidina, piperazina, 2-oxo-piperidina o 2-oxo-pirrolidina;

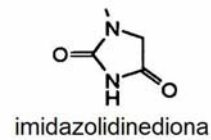
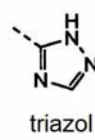
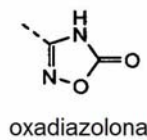
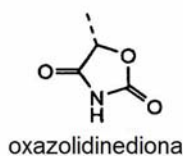
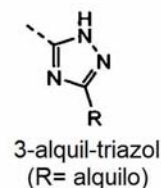
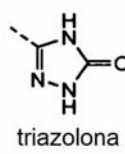
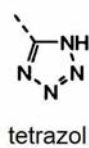
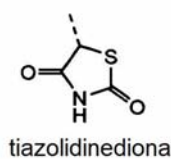
- heterociclos insaturados, aromáticos o no aromáticos, tales como piridina, furano, pirano, pirrol, tiofeno, isoxazol, oxadiazol, oxazol, bencimidazol, indol, benzofurano, hexametilamina, tetrazol, indolina, isoindol, isoindolina, benzotiofeno, quinolina o imidazol.

50 - Los términos "alquiloxi" y "alquiltio" se refieren, respectivamente, a una cadena de alquilo unida al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno (enlace éter) o a una cadena de alquilo unida al resto de la molécula a través de un átomo de azufre (unión tioéter). El término "alquilo" responde a la definición dada anteriormente. Como

ejemplos de alcoxi, podemos mencionar los radicales metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, isopropiloxi, *n*-butiloxi, isobutiloxi, terc-butiloxi, sec-butiloxi o hexiloxi. Como ejemplos de alquiltio, podemos mencionar los radicales metiltio, etiltio, *n*-propiltio, isopropiltio, *n*-butiltio, isobutiltio, terc-butiltio, sec-butiltio o hexiltio.

5 - El término "fenilalquilo" se refiere a un radical de tipo alquilo sustituido con un grupo fenilo, siendo el radical alquilo tal como se ha definido anteriormente. Esta definición incluye, en particular, los radicales fenilalquilo cuyo grupo fenilo está sustituido con uno o varios átomos de halógeno y/o con uno o varios radicales alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o radicales alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, opcionalmente ellos mismos halogenados.

10 - La expresión "bioisómeros del radical carboxilo" se refiere a grupos químicos funcional/biológicamente equivalentes a un radical carboxilo (-COOH), es decir, que pueden sustituir el radical carboxilo de un compuesto sin modificar significativamente la actividad biológica global de dicho compuesto. Los grupos bioisómeros se utilizan generalmente para mejorar la eficacia, la selectividad, la estabilidad o la farmacocinética de las moléculas. Se conocen numerosos grupos de bioisómeros del radical carboxilo y se describen ampliamente en la bibliografía (Burger A, 1991; Lima LM y Barreiro EJ, 2005). Esto se aplica en particular a los siguientes grupos:



15 El radical alquilo R del triazol puede ser un radical alquilo, tal como se ha definido anteriormente.

18 - La expresión "funciones derivadas de la función ácido carboxílica" se refiere a funciones susceptibles a hidrólisis (en particular, a hidrólisis enzimática) conocidas por una persona experta en la técnica como precursores de la función ácido carboxílica. Estas funciones son ampliamente utilizadas para modificar las propiedades farmacocinéticas de moléculas activas carboxiladas. Especialmente se trata de ésteres, tioésteres, amidas y tiomidas.

En general, la invención se refiere a compuestos que responde a la Fórmula General (I) tal como se ha definido anteriormente, en la que, preferentemente:

22 - G se selecciona entre los radicales metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, isopropiloxi, *n*-butiloxi, terc-butiloxi, sec-butiloxi, *n*-pentiloxi, ciclopentiloxi, *n*-hexiloxi, ciclohexiloxi, fenoxi, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, *n*-propilamina, dipropilamina, isopropilamina, diisopropilamina, *n*-butilamina, dibutilamina, terc-butilamina, *n*-hexilamina, dihexilamina, piperidina, pirrolidina, anilina, metiltio, etiltio, *n*-propiltio, isopropiltio, *n*-butiltio, terc-butiltio, sec-butiltio, *n*-pentiltio, ciclopentiltio, *n*-hexiltio, ciclohexiltio, tiofenol; y/o

28 - X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ se seleccionan independientemente entre el átomo de hidrógeno, los radicales metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, isopropiloxi, *n*-butiloxi, terc-butiloxi, sec-butiloxi, *n*-hexiloxi, ciclohexiloxi, fenoxi, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, *n*-propilamina, dipropilamina, isopropilamina, diisopropilamina, *n*-butilamina, dibutilamina, terc-butilamina, *n*-hexilamina, dihexilamina, piperidina, pirrolidina, anilina, metiltio, etiltio, *n*-propiltio, isopropiltio, *n*-butiltio, terc-butiltio, sec-butiltio, *n*-pentiltio, ciclopentiltio, *n*-hexiltio, ciclohexiltio, tiofenol, fenilo, bencilo, fenetilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-yodofenilo, 3-yodofenilo, 4-yodofenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 2-(trifluorometoxi)fenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 2,6-dimetilfenilo, 3,6-dimetilfenilo, 4,6-dimetilfenilo, 5,6-dimetilfenilo 2,6-fluorofenilo, 3,6-fluorofenilo, 4,6-fluorofenilo, 5,6-fluorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,6-diclorofenilo, 4,6-diclorofenilo, 5,6-diclorofenilo, 2,6-bromofenilo, 3,6-bromofenilo, 4,6-bromofenilo, 5,6-bromofenilo, 2,6-yodofenilo, 3,6-yodofenilo, 4,6-yodofenilo, 5,6-yodofenilo, yodo, bromo, cloro, fluoro, nitro, ciano, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, *n*-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, ciclobutilo, pentilo, neopentilo, ciclopentilo, *n*-hexilo, ciclohexilo, piridilo, furilo, tienilo; y/o

34 - R₁ y R₂ se pueden seleccionar independientemente entre el átomo de hidrógeno, los radicales metilo, trifluorometilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, *n*-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, ciclobutilo, pentilo, neopentilo, ciclopentilo, *n*-hexilo, ciclohexilo; R₁ y R₂ también puede formar, juntos y con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de tipo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y/o

- 5 - R₃ y R₄ se pueden seleccionar independientemente entre el átomo de hidrógeno, los radicales yodo, bromo, cloro, fluoro, metilo, trifluorometilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, *n*-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, ciclobutilo, pentilo, neopentilo, ciclopentilo, *n*-hexilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo; R₃ y R₄ también pueden formar, juntos y con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de tipo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y/o
- 10 - Y₁ se puede seleccionar entre un átomo de oxígeno, azufre o selenio, o un -NR, en cuyo caso R se puede seleccionar entre el átomo de hidrógeno, los radicales metilo, trifluorometilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, *n*-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, pentilo, neopentilo, *n*-hexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-yodofenilo, 3-yodofenilo, 4-yodofenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 2,6-dimetilfenilo, 3,6-dimetilfenilo, 4,6-dimetilfenilo, 5,6-dimetilfenilo, 2,6-fluorofenilo, 3,6-fluorofenilo, 4,6-fluorofenilo, 5,6-fluorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,6-diclorofenilo, 4,6-diclorofenilo, 5,6-diclorofenilo, 2,6-bromofenilo, 3,6-bromofenilo, 4,6-bromofenilo, 5,6-bromofenilo, 2,6-yodofenilo, 3,6-yodofenilo, 4,6-yodofenilo y 5,6-yodofenilo; y/o
- 15 - Y₂ se puede seleccionar entre un átomo de oxígeno, azufre o selenio, o un -CR₅R₆, en cuyo caso, R₅ y R₆ se pueden seleccionar independientemente entre el átomo de hidrógeno, los radicales yodo, bromo, cloro, fluoro, metilo, trifluorometilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, *n*-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, ciclobutilo, pentilo, neopentilo, ciclopentilo, *n*-hexilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-yodofenilo, 3-yodofenilo, 4-yodofenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 2,6-dimetilfenilo, 3,6-dimetilfenilo, 4,6-dimetilfenilo, 5,6-dimetilfenilo, 2,6-fluorofenilo, 3,6-fluorofenilo, 4,6-fluorofenilo, 5,6-fluorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,6-diclorofenilo, 4,6-diclorofenilo, 5,6-diclorofenilo, 2,6-bromofenilo, 3,6-bromofenilo, 4,6-bromofenilo, 5,6-bromofenilo, 2,6-yodofenilo, 3,6-yodofenilo, 4,6-yodofenilo, piridilo, furilo, tienilo, metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, isopropiloxi, *n*-butiloxi, terc-butiloxi, sec-butiloxi, *n*-hexiloxi, ciclohexiloxi, fenoxi, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, *n*-propilamina, dipropilamina, isopropilamina, diisopropilamina, *n*-butilamina, dibutilamina, terc-butilamina, *n*-hexilamina, dihexilamina, piperidina, pirrolidina, anilina, metiltio, etiltio, *n*-propiltio, isopropiltio, *n*-butiltio, terc-butiltio, sec-butiltio, *n*-pentiltio, ciclopentiltio, *n*-hexiltio, ciclohexiltio y tiofenol; R₅ y R₆ también pueden formar, juntos y con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de tipo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y/o
- 20 - W es un radical carboxilo, una función derivada (en particular éster metílico, éster etílico, éster propílico, éster isobutílico, éster terc-butílico) o un grupo bioisótero de la función ácido carboxílica.
- 25 La invención se refiere más preferiblemente a compuestos de Fórmula General (I) tal como se han definido anteriormente y en la que se cumple al menos una de las siguientes condiciones:
- 30 - Y₂ se encuentra en meta o en para de Y₁ e incluso más preferiblemente, Y₂ se encuentra en para de Y₁; y/o
- 35 - X₃ designa un átomo de hidrógeno y aún más preferentemente X₃ y X₂ designan simultáneamente un átomo de hidrógeno o X₁ y X₃ designan simultáneamente un átomo de hidrógeno; y/o
- X₄ y X₅ designan independientemente un átomo de hidrógeno, un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo -OR"_a o -SR"_a (siendo R"_a un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono); y/o
- 40 - R₁, R₂, R₃, R₄ designan independientemente un átomo de hidrógeno o un radical metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo o terc-butilo; y/o
- X₃, R₁ y R₂ designan simultáneamente átomos de hidrógeno; y/o
- X₁ y/o X₂ designan un anillo de 5 a 14, preferiblemente de 5 a 10, átomos, no sustituido o sustituido con un grupo -CF₃, y aún más preferiblemente un radical fenilo, furanilo o naftalenilo, no sustituidos o sustituidos con un grupo -CF₃; y/o
- 45 - G designa un radical -OR_a o -SR_a, con R_a seleccionado entre un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un ciclohexilo o un radical fenilo; o bien G designa un radical -NR_aR_b, formando R_a y R_b juntos, y con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 3 a 8 átomos (en particular, un radical piperidinilo); y/o
- G designa un radical -OR_a, con R_a seleccionado entre un radical metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo o terc-butilo.

50 Un primer aspecto particular de la invención se refiere a los compuestos de Fórmula General (I) en la que Y₁, designa un átomo de oxígeno o azufre y, simultáneamente, Y₂ designa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo -CR₅R₆ en el que R₅ y R₆, que pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan entre un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical alqueno o alquino de 2 a 6 átomos de carbono, y un anillo con 3 a 6 átomos, siendo el anillo preferiblemente fenilo.

Un segundo aspecto particular de la invención se refiere a los compuestos de Fórmula General (I) en la que Y₁

designa un grupo amino -NH. De acuerdo con este segundo aspecto particular de la invención, Y₂ representa preferiblemente un átomo de oxígeno, azufre o un radical -CR₅R₆-, en el que R₅ y R₆, que pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan entre un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical alquenilo o alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, y un anillo de 3 a 6 átomos, siendo preferiblemente el anillo fenilo.

- 5 De acuerdo con este primer o segundo aspecto particular de la invención, X₁ designa preferiblemente un radical fenilo no sustituido o un radical fenilo sustituido con un grupo -CF₃, estando dicho grupo -CF₃ preferiblemente en para del radical piridinilo, y/o G designa un grupo -OCH₃ o -OC(CH₃)₃. Más específicamente, X₁ designa ventajosamente un radical fenilo sustituido con un grupo -CF₃ en para del radical piridinilo, G designa un grupo -OCH₃, y X₂ designa un átomo de hidrógeno. De acuerdo con una forma de realización de este primer aspecto particular de la invención, X₁ designa ventajosamente un radical fenilo no sustituido, G designa un grupo -OC(CH₃)₃, y X₂ representa un átomo de hidrógeno. Si son compuestos que pertenecen a dicho primer aspecto particular de la invención o a dicho segundo aspecto particular de la invención, ventajosamente, R₁, R₂, R₃ y R₄ designan simultáneamente átomos de hidrógeno.

Un tercer aspecto particular de la invención se refiere a compuestos de Fórmula General (I) que

- 15 - se identifican y clasifican basándose en características estructurales tal como se definen en las Figuras 7g, 7h y 7i; y/o

- presentan las actividades según lo establecido en los ejemplos 8 a 12, y más específicamente en la Tabla 8-1 y las Figuras 8 a 12.

- 20 La presente invención se refiere a compuestos activadores de los PPARs. Estos compuestos cumplen los criterios farmacológicos indicados en la bibliografía para los compuestos de este tipo, mediante la medición de diversos parámetros tales como las propiedades activadoras de los PPARs humanos *in vitro* y en modelos celulares, y el carácter antidiabético o hipolipemiante *in vivo* en modelos murinos. Estos resultados muestran cómo los compuestos de Fórmula General (I) que tienen grupos específicos, tienen propiedades que son superiores e inesperadas con respecto a los documentos de la técnica anterior que citan compuestos similares, tales como el documento WO 03/084916, WO 08/152333, WO 05/041959, WO 08/066356, EP 1266888 y US 2005096336. Por ejemplo, las propiedades activadoras de PPAR δ fueron confirmadas *in vivo* e *in vitro* para Cpd 24 y Cpd 7 (véase la Tabla 8-1, Ejemplo 11 y la Figura 11), que forman parte del mismo grupo de compuestos de acuerdo con la invención (véase la Figura 7g en la que Cpd 2 fue evaluado en el Ejemplo 9). Por otra parte, las propiedades activadoras de PPAR γ fueron confirmadas *in vivo* e *in vitro* para Cpd 19 y Cpd 36 (véase la Tabla 8-1, Ejemplo 12 y la Figura 12), que forman parte del mismo grupo de compuestos de acuerdo con la invención (véase la Figura 7i).

Preferiblemente, los compuestos de acuerdo con la invención se seleccionan entre:

- Cpd 1: ácido 2-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenoxi)-2-metil-propanoico
 Cpd 2: ácido 2-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenoxi)etanoico
 Cpd 3: ácido 2-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenoxi)propanoico
 35 Cpd 4: ácido 2-(4-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenoxi)etanoico
 Cpd 5: ácido 2-(4-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenoxi)propanoico
 Cpd 6: ácido 2-(4-((2-terc-butiloxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenoxi)-2-metil-propanoico
 Cpd 7: ácido 2-(4-(((2-terc-butiloxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenoxi)etanoico
 Cpd 8: ácido 2-(4-((2-terc-butiloxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenoxi)etanoico
 40 Cpd 9: ácido 2-(4-(((2-terc-butiloxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenoxi)-2-metil-propanoico
 Cpd 10: ácido 2-(4-(((2-terc-butiloxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenoxi)propanoico
 Cpd 11: ácido 2-(4-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)feniltio)-2-metil-propanoico
 Cpd 12: ácido 2-(4-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenoxi)-2-metil-propanoico
 Cpd 13: ácido 2-(3-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenoxi)-2-metil-propanoico
 45 Cpd 14: ácido 2-(3-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenoxi)etanoico
 Cpd 15: ácido 2-(4-((2-hexiloxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenoxi)etanoico
 Cpd 16: ácido 2-(4-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)feniltio)etanoico

- Cpd 17: ácido 2-(4-((2-hexiloxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenoxi)-2-metil-propanoico
- Cpd 18: ácido 2-(4-((2-ciclohexiloxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenoxi)etanoico
- Cpd 19: ácido 3-(4-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoico
- Cpd 20: ácido 2-(4-((6-fenil-2-(piperidin-1-il)piridin-3-il)metoxi)fenoxi)etanoico
- 5 Cpd 21: ácido 2-(4-((2-metoxi-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metoxi)fenoxi)-2-metilpropanoico
- Cpd 22: ácido 2-(4-((2-metoxi-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metil)amino)feniltio)-2-metilpropanoico
- Cpd 23: ácido 2-(4-(((2-metoxi-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metil)amino)feniltio)etanoico
- Cpd 24: ácido 2-(4-((2-metoxi-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metoxi)fenoxi)etanoico
- Cpd 25: ácido 2-(4-((2-feniltio-6-(fenil)piridin-3-il)metoxi)fenoxi)etanoico
- 10 Cpd 26: ácido 2-(4-(((2-metoxi-5-fenilpiridin-3-il)metil)amino)feniltio)etanoico
- Cpd 27: ácido 2-(4-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)feniltio)-2,2-difluoroetanoico
- Cpd 28: ácido 2-(4-(((2-metoxi-5,6-difenilpiridin-3-il)metil)amino)feniltio)etanoico
- Cpd 29: ácido 2-(4-(((2-metoxi-5-bromo-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)feniltio)etanoico
- Cpd 30: ácido 2-(4-(((2-metoxi-6-furilpiridin-3-il)metil)amino)feniltio)etanoico
- 15 Cpd 31: ácido 3-(4-(((2-metoxi-6-furilpiridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoico
- Cpd 32: ácido 2-(4-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)feniltio)-2-fenil-etanoico
- Cpd 33: ácido 3-(4-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)(metil)amino)fenil)propanoico
- Cpd 34: ácido 3-(4-(1-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)propil)amino)fenil)propanoico
- Cpd 35: ácido 2-(4-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)-2,6-dimetil-fenoxi)etanoico
- 20 Cpd 36: ácido 3-(4-(((2-metoxi-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoico
- Cpd 37: ácido 3-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metiltio)fenil)propanoico
- Cpd 38: ácido 3-(4-(((2-(etil)tio)-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoico
- Cpd 39: ácido 3-(4-(((2-metoxi-6-(parabifenil)piridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoico
- Cpd 40: ácido 3-(4-(((2-metoxi-6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoico
- 25 Cpd 41: ácido 3-(4-(((2-metoxi-5-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoico
- Cpd 42: ácido 3-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenil)-3-fenil-propanoico
- Cpd 43: ácido 3-(2-metoxi-4-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoico
- Cpd 44: ácido 3-(3-metoxi-4-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoico
- Cpd 45: ácido 3-(4-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenil)butanoico
- 30 Cpd 46: ácido 3-(4-(((2-metoxi-5-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoico
- Cpd 47: ácido 3-(4-(((2-metoxi-5-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoico
- Cpd 48: ácido 3-(4-(((2,6-dimetoxi-5-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoico
- Cpd 49: ácido 3-(4-(((5-(4-clorofenil)-2-metoxipiridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoico
- Cpd 50: ácido 3-(4-(((2-metoxi-5-(naftalen-2-il)piridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoico
- 35 Cpd 51: ácido 3-(4-(((2-etoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoico
- Cpd 52: ácido 3-(4-((2-metoxi-5-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenil)hex-4-anoico
- Cpd 53: ácido 3-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenil)hex-4-anoico

Cpd 54: ácido 3-(4-(((2-isopropiloxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoico.

Aunque los compuestos de acuerdo con la invención se pueden generar y purificar de acuerdo con procedimientos y con compuestos ya conocidos por una persona experta en la técnica y tales como los descritos en la bibliografía, la invención se refiere a los procedimientos de preparación de los compuestos de Fórmula General (I).

5 De acuerdo con una primera variante del procedimiento de preparación (Figura 7a, 7b y 7c), los compuestos de Fórmula General (I) pueden obtenerse a través de una serie de reacciones que consisten en hacer reaccionar unos compuestos intermedios de tipo fenol, tiofenol o anilina de acuerdo con la invención, con uno de los compuestos intermedios de tipo piridina 3-carboxaldehído o cetona de acuerdo con la invención.

10 De acuerdo con una segunda variante del procedimiento de preparación (Figura 7d, 7e y 7f), los compuestos de Fórmula General (I) pueden obtenerse a través de una serie de reacciones que consisten en hacer reaccionar los compuestos intermedios de tipo fenol, tiofenol o anilina de acuerdo con la invención, con uno de los compuestos intermedios de tipo 3-hidroximetil-, 3-halo-metil- o 3-arsulfonilmetil-piridina de acuerdo con la invención.

15 Los detalles de los métodos generales de síntesis y purificación de los productos de reacción crudos obtenidos, se definen en el Ejemplo 1. Más en particular, los Ejemplos 1 a 7 muestran cómo se pueden sintetizar y purificar diferentes series de compuestos de acuerdo con la invención, y los compuestos intermedios de reacción correspondientes, a partir de compuestos que ya se conocen. Un esquema general de síntesis de los compuestos de Fórmula General (I) se presenta en la Figura 1, pero una persona experta en la técnica será capaz de sintetizar dichos compuestos con otros procedimientos y compuestos ya conocidos, en particular para obtener compuestos intermedios de reacción y/o compuestos con grupos G, R, R₁-R₆, R¹/²/³/⁴/⁵/⁶/⁷/⁸/⁹/¹⁰/¹¹/¹²/¹³/¹⁴/¹⁵/¹⁶/¹⁷/¹⁸/¹⁹/²⁰/²¹/²²/²³/²⁴/²⁵/²⁶/²⁷/²⁸/²⁹/³⁰/³¹/³²/³³/³⁴/³⁵/³⁶/³⁷/³⁸/³⁹/⁴⁰/⁴¹/⁴²/⁴³/⁴⁴/⁴⁵/⁴⁶/⁴⁷/⁴⁸/⁴⁹/⁵⁰/⁵¹/⁵²/⁵³/⁵⁴/⁵⁵/⁵⁶/⁵⁷/⁵⁸/⁵⁹/⁶⁰/⁶¹/⁶²/⁶³/⁶⁴/⁶⁵/⁶⁶/⁶⁷/⁶⁸/⁶⁹/⁷⁰/⁷¹/⁷²/⁷³/⁷⁴/⁷⁵/⁷⁶/⁷⁷/⁷⁸/⁷⁹/⁸⁰/⁸¹/⁸²/⁸³/⁸⁴/⁸⁵/⁸⁶/⁸⁷/⁸⁸/⁸⁹/⁹⁰/⁹¹/⁹²/⁹³/⁹⁴/⁹⁵/⁹⁶/⁹⁷/⁹⁸/⁹⁹/¹⁰⁰/¹⁰¹/¹⁰²/¹⁰³/¹⁰⁴/¹⁰⁵/¹⁰⁶/¹⁰⁷/¹⁰⁸/¹⁰⁹/¹¹⁰/¹¹¹/¹¹²/¹¹³/¹¹⁴/¹¹⁵/¹¹⁶/¹¹⁷/¹¹⁸/¹¹⁹/¹²⁰/¹²¹/¹²²/¹²³/¹²⁴/¹²⁵/¹²⁶/¹²⁷/¹²⁸/¹²⁹/¹³⁰/¹³¹/¹³²/¹³³/¹³⁴/¹³⁵/¹³⁶/¹³⁷/¹³⁸/¹³⁹/¹⁴⁰/¹⁴¹/¹⁴²/¹⁴³/¹⁴⁴/¹⁴⁵/¹⁴⁶/¹⁴⁷/¹⁴⁸/¹⁴⁹/¹⁵⁰/¹⁵¹/¹⁵²/¹⁵³/¹⁵⁴/¹⁵⁵/¹⁵⁶/¹⁵⁷/¹⁵⁸/¹⁵⁹/¹⁶⁰/¹⁶¹/¹⁶²/¹⁶³/¹⁶⁴/¹⁶⁵/¹⁶⁶/¹⁶⁷/¹⁶⁸/¹⁶⁹/¹⁷⁰/¹⁷¹/¹⁷²/¹⁷³/¹⁷⁴/¹⁷⁵/¹⁷⁶/¹⁷⁷/¹⁷⁸/¹⁷⁹/¹⁸⁰/¹⁸¹/¹⁸²/¹⁸³/¹⁸⁴/¹⁸⁵/¹⁸⁶/¹⁸⁷/¹⁸⁸/¹⁸⁹/¹⁹⁰/¹⁹¹/¹⁹²/¹⁹³/¹⁹⁴/¹⁹⁵/¹⁹⁶/¹⁹⁷/¹⁹⁸/¹⁹⁹/²⁰⁰/²⁰¹/²⁰²/²⁰³/²⁰⁴/²⁰⁵/²⁰⁶/²⁰⁷/²⁰⁸/²⁰⁹/²¹⁰/²¹¹/²¹²/²¹³/²¹⁴/²¹⁵/²¹⁶/²¹⁷/²¹⁸/²¹⁹/²²⁰/²²¹/²²²/²²³/²²⁴/²²⁵/²²⁶/²²⁷/²²⁸/²²⁹/²³⁰/²³¹/²³²/²³³/²³⁴/²³⁵/²³⁶/²³⁷/²³⁸/²³⁹/²⁴⁰/²⁴¹/²⁴²/²⁴³/²⁴⁴/²⁴⁵/²⁴⁶/²⁴⁷/²⁴⁸/²⁴⁹/²⁵⁰/²⁵¹/²⁵²/²⁵³/²⁵⁴/²⁵⁵/²⁵⁶/²⁵⁷/²⁵⁸/²⁵⁹/²⁶⁰/²⁶¹/²⁶²/²⁶³/²⁶⁴/²⁶⁵/²⁶⁶/²⁶⁷/²⁶⁸/²⁶⁹/²⁷⁰/²⁷¹/²⁷²/²⁷³/²⁷⁴/²⁷⁵/²⁷⁶/²⁷⁷/²⁷⁸/²⁷⁹/²⁸⁰/²⁸¹/²⁸²/²⁸³/²⁸⁴/²⁸⁵/²⁸⁶/²⁸⁷/²⁸⁸/²⁸⁹/²⁹⁰/²⁹¹/²⁹²/²⁹³/²⁹⁴/²⁹⁵/²⁹⁶/²⁹⁷/²⁹⁸/²⁹⁹/³⁰⁰/³⁰¹/³⁰²/³⁰³/³⁰⁴/³⁰⁵/³⁰⁶/³⁰⁷/³⁰⁸/³⁰⁹/³¹⁰/³¹¹/³¹²/³¹³/³¹⁴/³¹⁵/³¹⁶/³¹⁷/³¹⁸/³¹⁹/³²⁰/³²¹/³²²/³²³/³²⁴/³²⁵/³²⁶/³²⁷/³²⁸/³²⁹/³³⁰/³³¹/³³²/³³³/³³⁴/³³⁵/³³⁶/³³⁷/³³⁸/³³⁹/³⁴⁰/³⁴¹/³⁴²/³⁴³/³⁴⁴/³⁴⁵/³⁴⁶/³⁴⁷/³⁴⁸/³⁴⁹/³⁵⁰/³⁵¹/³⁵²/³⁵³/³⁵⁴/³⁵⁵/³⁵⁶/³⁵⁷/³⁵⁸/³⁵⁹/³⁶⁰/³⁶¹/³⁶²/³⁶³/³⁶⁴/³⁶⁵/³⁶⁶/³⁶⁷/³⁶⁸/³⁶⁹/³⁷⁰/³⁷¹/³⁷²/³⁷³/³⁷⁴/³⁷⁵/³⁷⁶/³⁷⁷/³⁷⁸/³⁷⁹/³⁸⁰/³⁸¹/³⁸²/³⁸³/³⁸⁴/³⁸⁵/³⁸⁶/³⁸⁷/³⁸⁸/³⁸⁹/³⁹⁰/³⁹¹/³⁹²/³⁹³/³⁹⁴/³⁹⁵/³⁹⁶/³⁹⁷/³⁹⁸/³⁹⁹/⁴⁰⁰/⁴⁰¹/⁴⁰²/⁴⁰³/⁴⁰⁴/⁴⁰⁵/⁴⁰⁶/⁴⁰⁷/⁴⁰⁸/⁴⁰⁹/⁴¹⁰/⁴¹¹/⁴¹²/⁴¹³/⁴¹⁴/⁴¹⁵/⁴¹⁶/⁴¹⁷/⁴¹⁸/⁴¹⁹/⁴²⁰/⁴²¹/⁴²²/⁴²³/⁴²⁴/⁴²⁵/⁴²⁶/⁴²⁷/⁴²⁸/⁴²⁹/⁴³⁰/⁴³¹/⁴³²/⁴³³/⁴³⁴/⁴³⁵/⁴³⁶/⁴³⁷/⁴³⁸/⁴³⁹/⁴⁴⁰/⁴⁴¹/⁴⁴²/⁴⁴³/⁴⁴⁴/⁴⁴⁵/⁴⁴⁶/⁴⁴⁷/⁴⁴⁸/⁴⁴⁹/⁴⁵⁰/⁴⁵¹/⁴⁵²/⁴⁵³/⁴⁵⁴/⁴⁵⁵/⁴⁵⁶/⁴⁵⁷/⁴⁵⁸/⁴⁵⁹/⁴⁶⁰/⁴⁶¹/⁴⁶²/⁴⁶³/⁴⁶⁴/⁴⁶⁵/⁴⁶⁶/⁴⁶⁷/⁴⁶⁸/⁴⁶⁹/⁴⁷⁰/⁴⁷¹/⁴⁷²/⁴⁷³/⁴⁷⁴/⁴⁷⁵/⁴⁷⁶/⁴⁷⁷/⁴⁷⁸/⁴⁷⁹/⁴⁸⁰/⁴⁸¹/⁴⁸²/⁴⁸³/⁴⁸⁴/⁴⁸⁵/⁴⁸⁶/⁴⁸⁷/⁴⁸⁸/⁴⁸⁹/⁴⁹⁰/⁴⁹¹/⁴⁹²/⁴⁹³/⁴⁹⁴/⁴⁹⁵/⁴⁹⁶/⁴⁹⁷/⁴⁹⁸/⁴⁹⁹/⁵⁰⁰/⁵⁰¹/⁵⁰²/⁵⁰³/⁵⁰⁴/⁵⁰⁵/⁵⁰⁶/⁵⁰⁷/⁵⁰⁸/⁵⁰⁹/⁵¹⁰/⁵¹¹/⁵¹²/⁵¹³/⁵¹⁴/⁵¹⁵/⁵¹⁶/⁵¹⁷/⁵¹⁸/⁵¹⁹/⁵²⁰/⁵²¹/⁵²²/⁵²³/⁵²⁴/⁵²⁵/⁵²⁶/⁵²⁷/⁵²⁸/⁵²⁹/⁵³⁰/⁵³¹/⁵³²/⁵³³/⁵³⁴/⁵³⁵/⁵³⁶/⁵³⁷/⁵³⁸/⁵³⁹/⁵⁴⁰/⁵⁴¹/⁵⁴²/⁵⁴³/⁵⁴⁴/⁵⁴⁵/⁵⁴⁶/⁵⁴⁷/⁵⁴⁸/⁵⁴⁹/⁵⁵⁰/⁵⁵¹/⁵⁵²/⁵⁵³/⁵⁵⁴/⁵⁵⁵/⁵⁵⁶/⁵⁵⁷/⁵⁵⁸/⁵⁵⁹/⁵⁶⁰/⁵⁶¹/⁵⁶²/⁵⁶³/⁵⁶⁴/⁵⁶⁵/⁵⁶⁶/⁵⁶⁷/⁵⁶⁸/⁵⁶⁹/⁵⁷⁰/⁵⁷¹/⁵⁷²/⁵⁷³/⁵⁷⁴/⁵⁷⁵/⁵⁷⁶/⁵⁷⁷/⁵⁷⁸/⁵⁷⁹/⁵⁸⁰/⁵⁸¹/⁵⁸²/⁵⁸³/⁵⁸⁴/⁵⁸⁵/⁵⁸⁶/⁵⁸⁷/⁵⁸⁸/⁵⁸⁹/⁵⁹⁰/⁵⁹¹/⁵⁹²/⁵⁹³/⁵⁹⁴/⁵⁹⁵/⁵⁹⁶/⁵⁹⁷/⁵⁹⁸/⁵⁹⁹/⁶⁰⁰/⁶⁰¹/⁶⁰²/⁶⁰³/⁶⁰⁴/⁶⁰⁵/⁶⁰⁶/⁶⁰⁷/⁶⁰⁸/⁶⁰⁹/⁶¹⁰/⁶¹¹/⁶¹²/⁶¹³/⁶¹⁴/⁶¹⁵/⁶¹⁶/⁶¹⁷/⁶¹⁸/⁶¹⁹/⁶²⁰/⁶²¹/⁶²²/⁶²³/⁶²⁴/⁶²⁵/⁶²⁶/⁶²⁷/⁶²⁸/⁶²⁹/⁶³⁰/⁶³¹/⁶³²/⁶³³/⁶³⁴/⁶³⁵/⁶³⁶/⁶³⁷/⁶³⁸/⁶³⁹/⁶⁴⁰/⁶⁴¹/⁶⁴²/⁶⁴³/⁶⁴⁴/⁶⁴⁵/⁶⁴⁶/⁶⁴⁷/⁶⁴⁸/⁶⁴⁹/⁶⁵⁰/⁶⁵¹/⁶⁵²/⁶⁵³/⁶⁵⁴/⁶⁵⁵/⁶⁵⁶/⁶⁵⁷/⁶⁵⁸/⁶⁵⁹/⁶⁶⁰/⁶⁶¹/⁶⁶²/⁶⁶³/⁶⁶⁴/⁶⁶⁵/⁶⁶⁶/⁶⁶⁷/⁶⁶⁸/⁶⁶⁹/⁶⁷⁰/⁶⁷¹/⁶⁷²/⁶⁷³/⁶⁷⁴/⁶⁷⁵/⁶⁷⁶/⁶⁷⁷/⁶⁷⁸/⁶⁷⁹/⁶⁸⁰/⁶⁸¹/⁶⁸²/⁶⁸³/⁶⁸⁴/⁶⁸⁵/⁶⁸⁶/⁶⁸⁷/⁶⁸⁸/⁶⁸⁹/⁶⁹⁰/⁶⁹¹/⁶⁹²/⁶⁹³/⁶⁹⁴/⁶⁹⁵/⁶⁹⁶/⁶⁹⁷/⁶⁹⁸/⁶⁹⁹/⁷⁰⁰/⁷⁰¹/⁷⁰²/⁷⁰³/⁷⁰⁴/⁷⁰⁵/⁷⁰⁶/⁷⁰⁷/⁷⁰⁸/⁷⁰⁹/⁷¹⁰/⁷¹¹/⁷¹²/⁷¹³/⁷¹⁴/⁷¹⁵/⁷¹⁶/⁷¹⁷/⁷¹⁸/⁷¹⁹/⁷²⁰/⁷²¹/⁷²²/⁷²³/⁷²⁴/⁷²⁵/⁷²⁶/⁷²⁷/⁷²⁸/⁷²⁹/⁷³⁰/⁷³¹/⁷³²/⁷³³/⁷³⁴/⁷³⁵/⁷³⁶/⁷³⁷/⁷³⁸/⁷³⁹/⁷⁴⁰/⁷⁴¹/⁷⁴²/⁷⁴³/⁷⁴⁴/⁷⁴⁵/⁷⁴⁶/⁷⁴⁷/⁷⁴⁸/⁷⁴⁹/⁷⁵⁰/⁷⁵¹/⁷⁵²/⁷⁵³/⁷⁵⁴/⁷⁵⁵/⁷⁵⁶/⁷⁵⁷/⁷⁵⁸/⁷⁵⁹/⁷⁶⁰/⁷⁶¹/⁷⁶²/⁷⁶³/⁷⁶⁴/⁷⁶⁵/⁷⁶⁶/⁷⁶⁷/⁷⁶⁸/⁷⁶⁹/⁷⁷⁰/⁷⁷¹/⁷⁷²/⁷⁷³/⁷⁷⁴/⁷⁷⁵/⁷⁷⁶/⁷⁷⁷/⁷⁷⁸/⁷⁷⁹/⁷⁸⁰/⁷⁸¹/⁷⁸²/⁷⁸³/⁷⁸⁴/⁷⁸⁵/⁷⁸⁶/⁷⁸⁷/⁷⁸⁸/⁷⁸⁹/⁷⁹⁰/⁷⁹¹/⁷⁹²/⁷⁹³/⁷⁹⁴/⁷⁹⁵/⁷⁹⁶/⁷⁹⁷/⁷⁹⁸/⁷⁹⁹/⁸⁰⁰/⁸⁰¹/⁸⁰²/⁸⁰³/⁸⁰⁴/⁸⁰⁵/⁸⁰⁶/⁸⁰⁷/⁸⁰⁸/⁸⁰⁹/⁸¹⁰/⁸¹¹/⁸¹²/⁸¹³/⁸¹⁴/⁸¹⁵/⁸¹⁶/⁸¹⁷/⁸¹⁸/⁸¹⁹/⁸²⁰/⁸²¹/⁸²²/⁸²³/⁸²⁴/⁸²⁵/⁸²⁶/⁸²⁷/⁸²⁸/⁸²⁹/⁸³⁰/⁸³¹/⁸³²/⁸³³/⁸³⁴/⁸³⁵/⁸³⁶/⁸³⁷/⁸³⁸/⁸³⁹/⁸⁴⁰/⁸⁴¹/⁸⁴²/⁸⁴³/⁸⁴⁴/⁸⁴⁵/⁸⁴⁶/⁸⁴⁷/⁸⁴⁸/⁸⁴⁹/⁸⁵⁰/⁸⁵¹/⁸⁵²/⁸⁵³/⁸⁵⁴/⁸⁵⁵/⁸⁵⁶/⁸⁵⁷/⁸⁵⁸/⁸⁵⁹/⁸⁶⁰/⁸⁶¹/⁸⁶²/⁸⁶³/⁸⁶⁴/⁸⁶⁵/⁸⁶⁶/⁸⁶⁷/⁸⁶⁸/⁸⁶⁹/⁸⁷⁰/⁸⁷¹/⁸⁷²/⁸⁷³/⁸⁷⁴/⁸⁷⁵/⁸⁷⁶/⁸⁷⁷/⁸⁷⁸/⁸⁷⁹/⁸⁸⁰/⁸⁸¹/⁸⁸²/⁸⁸³/⁸⁸⁴/⁸⁸⁵/⁸⁸⁶/⁸⁸⁷/⁸⁸⁸/⁸⁸⁹/⁸⁹⁰/⁸⁹¹/⁸⁹²/⁸⁹³/⁸⁹⁴/⁸⁹⁵/⁸⁹⁶/⁸⁹⁷/⁸⁹⁸/⁸⁹⁹/⁹⁰⁰/⁹⁰¹/⁹⁰²/⁹⁰³/⁹⁰⁴/⁹⁰⁵/⁹⁰⁶/⁹⁰⁷/⁹⁰⁸/⁹⁰⁹/⁹¹⁰/⁹¹¹/⁹¹²/⁹¹³/⁹¹⁴/⁹¹⁵/⁹¹⁶/⁹¹⁷/⁹¹⁸/⁹¹⁹/⁹²⁰/⁹²¹/⁹²²/⁹²³/⁹²⁴/⁹²⁵/⁹²⁶/⁹²⁷/⁹²⁸/⁹²⁹/⁹³⁰/⁹³¹/⁹³²/⁹³³/⁹³⁴/⁹³⁵/⁹³⁶/⁹³⁷/⁹³⁸/⁹³⁹/⁹⁴⁰/⁹⁴¹/⁹⁴²/⁹⁴³/⁹⁴⁴/⁹⁴⁵/⁹⁴⁶/⁹⁴⁷/⁹⁴⁸/⁹⁴⁹/⁹⁵⁰/⁹⁵¹/⁹⁵²/⁹⁵³/⁹⁵⁴/⁹⁵⁵/⁹⁵⁶/⁹⁵⁷/⁹⁵⁸/⁹⁵⁹/⁹⁶⁰/⁹⁶¹/⁹⁶²/⁹⁶³/⁹⁶⁴/⁹⁶⁵/⁹⁶⁶/⁹⁶⁷/⁹⁶⁸/⁹⁶⁹/⁹⁷⁰/⁹⁷¹/⁹⁷²/⁹⁷³/⁹⁷⁴/⁹⁷⁵/⁹⁷⁶/⁹⁷⁷/⁹⁷⁸/⁹⁷⁹/⁹⁸⁰/⁹⁸¹/⁹⁸²/⁹⁸³/⁹⁸⁴/⁹⁸⁵/⁹⁸⁶/⁹⁸⁷/⁹⁸⁸/⁹⁸⁹/⁹⁹⁰/⁹⁹¹/⁹⁹²/⁹⁹³/⁹⁹⁴/⁹⁹⁵/⁹⁹⁶/⁹⁹⁷/⁹⁹⁸/⁹⁹⁹/¹⁰⁰⁰/¹⁰⁰¹/¹⁰⁰²/¹⁰⁰³/¹⁰⁰⁴/¹⁰⁰⁵/¹⁰⁰⁶/¹⁰⁰⁷/¹⁰⁰⁸/¹⁰⁰⁹/¹⁰¹⁰/¹⁰¹¹/¹⁰¹²/¹⁰¹³/¹⁰¹⁴/¹⁰¹⁵/¹⁰¹⁶/¹⁰¹⁷/¹⁰¹⁸/¹⁰¹⁹/¹⁰²⁰/¹⁰²¹/¹⁰²²/¹⁰²³/¹⁰²⁴/¹⁰²⁵/¹⁰²⁶/¹⁰²⁷/¹⁰²⁸/¹⁰²⁹/¹⁰³⁰/¹⁰³¹/¹⁰³²/¹⁰³³/¹⁰³⁴/¹⁰³⁵/¹⁰³⁶/¹⁰³⁷/¹⁰³⁸/¹⁰³⁹/¹⁰⁴⁰/¹⁰⁴¹/¹⁰⁴²/¹⁰⁴³/¹⁰⁴⁴/¹⁰⁴⁵/¹⁰⁴⁶/¹⁰⁴⁷/¹⁰⁴⁸/¹⁰⁴⁹/¹⁰⁵⁰/¹⁰⁵¹/¹⁰⁵²/¹⁰⁵³/¹⁰⁵⁴/¹⁰⁵⁵/¹⁰⁵⁶/¹⁰⁵⁷/¹⁰⁵⁸/¹⁰⁵⁹/¹⁰⁶⁰/¹⁰⁶¹/¹⁰⁶²/¹⁰⁶³/¹⁰⁶⁴/¹⁰⁶⁵/¹⁰⁶⁶/¹⁰⁶⁷/¹⁰⁶⁸/¹⁰⁶⁹/¹⁰⁷⁰/¹⁰⁷¹/¹⁰⁷²/¹⁰⁷³/¹⁰⁷⁴/¹⁰⁷⁵/¹⁰⁷⁶/¹⁰⁷⁷/¹⁰⁷⁸/¹⁰⁷⁹/¹⁰⁸⁰/¹⁰⁸¹/¹⁰⁸²/¹⁰⁸³/¹⁰⁸⁴/¹⁰⁸⁵/¹⁰⁸⁶/¹⁰⁸⁷/¹⁰⁸⁸/¹⁰⁸⁹/¹⁰⁹⁰/¹⁰⁹¹/¹⁰⁹²/¹⁰⁹³/¹⁰⁹⁴/¹⁰⁹⁵/¹⁰⁹⁶/¹⁰⁹⁷/¹⁰⁹⁸/¹⁰⁹⁹/¹¹⁰⁰/¹¹⁰¹/¹¹⁰²/¹¹⁰³/¹¹⁰⁴/¹¹⁰⁵/¹¹⁰⁶/¹¹⁰⁷/¹¹⁰⁸/¹¹⁰⁹/¹¹¹⁰/¹¹¹¹/¹¹¹²/¹¹¹³/¹¹¹⁴/¹¹¹⁵/¹¹¹⁶/¹¹¹⁷/¹¹¹⁸/¹¹¹⁹/¹¹²⁰/¹¹²¹/¹¹²²/¹¹²³/¹¹²⁴/¹¹²⁵/¹¹²⁶/¹¹²⁷/¹¹²⁸/¹¹²⁹/¹¹³⁰/¹¹³¹/¹¹³²/¹¹³³/¹¹³⁴/¹¹³⁵/¹¹³⁶/¹¹³⁷/¹¹³⁸/¹¹³⁹/¹¹⁴⁰/¹¹⁴¹/¹¹⁴²/¹¹⁴³/¹¹⁴⁴/¹¹⁴⁵/¹¹⁴⁶/¹¹⁴⁷/¹¹⁴⁸/¹¹⁴⁹/¹¹⁵⁰/¹¹⁵¹/¹¹⁵²/¹¹⁵³/¹¹⁵⁴/¹¹⁵⁵/¹¹⁵⁶/¹¹⁵⁷/¹¹⁵⁸/¹¹⁵⁹/¹¹⁶⁰/¹¹⁶¹/¹¹⁶²/¹¹⁶³/¹¹⁶⁴/¹¹⁶⁵/¹¹⁶⁶/¹¹⁶⁷/¹¹⁶⁸/¹¹⁶⁹/¹¹⁷⁰/¹¹⁷¹/¹¹⁷²/¹¹⁷³/¹¹⁷⁴/¹¹⁷⁵/¹¹⁷⁶/¹¹⁷⁷/¹¹⁷⁸/¹¹⁷⁹/¹¹⁸⁰/¹¹⁸¹/¹¹⁸²/¹¹⁸³/¹¹⁸⁴/¹¹⁸⁵/¹¹⁸⁶/¹¹⁸⁷/¹¹⁸⁸/¹¹⁸⁹/¹¹⁹⁰/¹¹⁹¹/¹¹⁹²/¹¹⁹³/¹¹⁹⁴/¹¹⁹⁵/¹¹⁹⁶/¹¹⁹⁷/¹¹⁹⁸/¹¹⁹⁹/¹²⁰⁰/¹²⁰¹/¹²⁰²/¹²⁰³/¹²⁰⁴/¹²⁰⁵/¹²⁰⁶/¹²⁰⁷/¹²⁰⁸/¹²⁰⁹/¹²¹⁰/¹²¹¹/¹²¹²/¹²¹³/¹²¹⁴/¹²¹⁵/¹²¹⁶/¹²¹⁷/¹²¹⁸/¹²¹⁹/¹²²⁰/¹²²¹/¹²²²/¹²²³/¹²²⁴/¹²²⁵/¹²²⁶/¹²²⁷/¹²²⁸/¹²²⁹/¹²³⁰/¹²³¹/¹²³²/¹²³³/¹²³⁴/¹²³⁵/¹²³⁶/¹²³⁷/¹²³⁸/¹²³⁹/¹²⁴⁰/¹²⁴¹/¹²⁴²/¹²⁴³/¹²⁴⁴/¹²⁴⁵/¹²⁴⁶/¹²⁴⁷/¹²⁴⁸/¹²⁴⁹/¹²⁵⁰/¹²⁵¹/¹²⁵²/¹²⁵³/¹²⁵⁴/¹²⁵⁵/¹²⁵⁶/¹²⁵⁷/¹²⁵⁸/¹²⁵⁹/¹²⁶⁰/¹²⁶¹/¹²⁶²/¹²⁶³/¹²⁶⁴/¹²⁶⁵/¹²⁶⁶/¹²⁶⁷/¹²⁶⁸/¹²⁶⁹/¹²⁷⁰/¹²⁷¹/¹²⁷²/¹²⁷³/¹²⁷⁴/¹²⁷⁵/¹²⁷⁶/¹²⁷⁷/¹²⁷⁸/¹²⁷⁹/¹²⁸⁰/¹²⁸¹/¹²⁸²/¹²⁸³/¹²⁸⁴/¹²⁸⁵/¹²⁸⁶/¹²⁸⁷/¹²⁸⁸/¹²⁸⁹/¹²⁹⁰/¹²⁹¹/¹²⁹²/¹²⁹³/¹²⁹⁴/¹²⁹⁵/¹²⁹⁶/¹²⁹⁷/¹²⁹⁸/¹²⁹⁹/¹³⁰⁰/¹³⁰¹/¹³⁰²/¹³⁰³/¹³⁰⁴/¹³⁰⁵/¹³⁰⁶/¹³⁰⁷/¹³⁰⁸/¹³⁰⁹/¹³¹⁰/¹³¹¹/¹³¹²/¹³¹³/¹³¹⁴/¹³¹⁵/¹³¹⁶/¹³¹⁷/¹³¹⁸/¹³¹⁹/¹³²⁰/¹³²¹/¹³²²/¹³²³/¹³²⁴/¹³²⁵/¹³²⁶/¹³²⁷/¹³²⁸/¹³²⁹/¹³³⁰/¹³³¹/¹³³²/¹³³³/¹³³⁴/¹³³⁵/¹³³⁶/¹³³⁷/¹³³⁸/¹³³⁹/¹³⁴⁰/¹³⁴¹/¹³⁴²/¹³⁴³/¹³⁴⁴/¹³⁴⁵/¹³⁴⁶/¹³⁴⁷/¹³⁴⁸/¹³⁴⁹/¹³⁵⁰/¹³⁵¹/¹³⁵²/¹³⁵³/¹³⁵⁴/¹³⁵⁵/¹³⁵⁶/¹³⁵⁷/¹³⁵⁸/¹³⁵⁹/¹³⁶⁰/¹³⁶¹/¹³⁶²/¹³⁶³/¹³⁶⁴/¹³⁶⁵/¹³⁶⁶/¹³⁶⁷/¹³⁶⁸/¹³⁶⁹/¹³⁷⁰/¹³⁷¹/¹³⁷²/¹³⁷³/¹³⁷⁴/¹³⁷⁵/¹³⁷⁶/¹³⁷⁷/¹³⁷⁸/¹³⁷⁹/¹³⁸⁰/¹³⁸¹/¹³⁸²/¹³⁸³/¹³⁸⁴/¹³⁸⁵/¹³⁸⁶/¹³⁸⁷/¹³⁸⁸/¹³⁸⁹/¹³⁹⁰/¹³⁹¹/¹³⁹²/¹³⁹³/¹³⁹⁴/¹³⁹⁵/¹³⁹⁶/¹³⁹⁷/¹³⁹⁸/¹³⁹⁹/¹⁴⁰⁰/¹⁴⁰¹/¹⁴⁰²/¹⁴⁰³/¹⁴⁰⁴/¹⁴⁰⁵/¹⁴⁰⁶/¹⁴⁰⁷/¹⁴⁰⁸/¹⁴⁰⁹/¹⁴¹⁰/¹⁴¹¹/¹⁴¹²/¹⁴¹³/¹⁴¹⁴/¹⁴¹⁵/¹⁴¹⁶/¹⁴¹⁷

Las sales correspondientes se seleccionan ventajosamente entre ácidos minerales (clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, bórico, nítrico, fosfórico, etc.) o ácidos orgánicos (por ejemplo, ácidos carboxílicos o sulfónicos, tales como ácido fórmico, acético, metilsulfónico, propiónico, toluenosulfónico, valérico, oleico, palmítico, esteárico, láctico, láurico, oxálico, cítrico, maleico, succínico, glicólico, tartárico, etc.) o también sales obtenidas a partir de aminoácidos de carácter ácido, tal como ácido glutámico.

Ciertos compuestos de acuerdo con la invención se pueden aislar en forma de iones dipolares y cada una de estas formas está incluida en la invención, así como mezclas de las mismas. Ciertos compuestos de acuerdo con la invención y sus sales pueden ser estables en varias formas sólidas. La presente invención incluye todas las formas sólidas de los compuestos de acuerdo con la invención, que incluyen las formas amorfas, polimórficas, mono- y policristalinas.

Los compuestos de Fórmula General (I) pueden existir en forma libre o en forma solvatada, es decir, en forma de asociaciones o combinaciones con una o varias moléculas de un disolvente, por ejemplo, con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua (hidratos) o etanol. La presente descripción también incluye profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención que, después de la administración a un sujeto, se transforman en compuestos tales como los descritos en la invención o en sus metabolitos que tienen actividades terapéuticas comparables a los compuestos de acuerdo con la invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención marcados con uno o varios isótopos, también se incluyen en la invención: estos compuestos son estructuralmente idénticos, pero difieren en que al menos un átomo de la estructura se sustituye por un isótopo (radiactivos o no). Ejemplos de isótopos que se pueden incluir en la estructura de los compuestos según la invención, se pueden seleccionar entre hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , respectivamente. Los isótopos radiactivos ^3H y ^{14}C son particularmente preferidos ya que son fáciles de preparar y de detectar en el marco de estudios de biodisponibilidad *in vivo* de sustancias. Los isótopos pesados (tales como ^2H) se prefieren particularmente ya que se utilizan como patrones internos en estudios analíticos.

La presente invención también tiene como objeto compuestos tales como los que se han descrito anteriormente, como medicamentos. En particular la presente invención tiene por objeto el uso de un compuesto de acuerdo con la invención en la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes, dislipidemias, resistencia a la insulina, patologías asociadas con el síndrome metabólico, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares (en particular, las asociadas con trastornos del metabolismo lipídico y/o glucídico), obesidad, hipertensión y/o enfermedades inflamatorias.

La presente invención también tiene como objeto una composición farmacéutica que comprende, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, al menos un compuesto tal como se ha descrito anteriormente, opcionalmente en combinación con uno o varios otros principios activos terapéuticos y/o cosméticos. Ventajosamente, se trata de una composición farmacéutica para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes, dislipidemias, resistencia a la insulina, patologías asociadas con el síndrome metabólico, aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, obesidad, hipertensión, enfermedades inflamatorias, etc. Las patologías inflamatorias designan en particular el asma. Preferiblemente se trata de una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular asociados con trastornos del metabolismo lipídico y/o glucídico (hiperlipidemia, diabetes de tipo 2, obesidad, etc.) que permite la reducción del riesgo global, con compuestos activadores de PPAR, tal como se describe en la bibliografía (Glide AJ et al., 2006; Blaschke F et al., 2006).

La presente descripción se refiere a una composición nutricional que comprende al menos un compuesto tal como se ha descrito anteriormente.

Dentro del alcance de la presente invención y en general, "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa sustancias tales como excipientes, soportes, adyuvantes, tampones que se utilizan convencionalmente, en combinación con el(los) principio(s) activo(s), para la preparación de un medicamento. La elección de tales vehículos depende esencialmente de la vía de administración prevista.

Otro objeto de la invención reside en el uso de al menos un compuesto tal como se ha descrito anteriormente, para la preparación de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de diversas patologías, en particular asociadas con trastornos del metabolismo, entre las cuales podemos mencionar la diabetes (en particular, la diabetes de tipo 2), las dislipidemias, la resistencia a la insulina, las patologías asociadas con el síndrome X, metabólico, la aterosclerosis, las enfermedades cardiovasculares, la obesidad, la hipertensión, las enfermedades inflamatorias.

A título de ejemplo, los compuestos de acuerdo con la invención, como los compuestos que secretan insulina y los compuestos activadores de PPAR, comercializados actualmente para el tratamiento de enfermedades metabólicas, se pueden administrar ventajosamente en combinación con uno o varios otros agentes terapéuticos y/o cosméticos, comercializados o en desarrollo, tales como:

- agentes antidiabéticos: secretores de insulina (como sulfonilureas y glinidas, etc.), inhibidores de la alfa-glucosidasa, agonistas de PPAR γ (como tiazolidinedionas, etc.), agonistas mixtos de PPAR α /PPAR γ , los pan-PPAR

(compuestos que activan simultáneamente las 3 isoformas de PPAR), biguanidas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV, agonistas del péptido 1 similar al glucagón (como exenatida), inhibidores de la alfa-glucosidasa, así como insulina y análogos de insulina;

- 5 - moléculas hipolipemiantes y/o hipocolesterolemiantes: fibratos (tales como fenofibrato y gemfibrozilo), inhibidores de la reductasa de la hidroximetilglutaril coenzima A (por ejemplo, estatinas), inhibidores de la absorción del colesterol (tales como ezetimiba y fitoesteroles), inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol, inhibidores de la acil-CoA:colesterol O-aciltransferasa (ACAT), inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales, agentes secuestrantes de ácidos biliares, vitamina E, ácidos grasos poliinsaturados, ácidos grasos omega 3, derivados de tipo ácido nicotínico (niacina);
- 10 - agentes antihipertensores y agentes hipotensores: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (como captopril y enalapril), antagonistas del receptor de la angiotensina II (como losartán e irbesartán), beta-bloqueantes (como atenolol y propranolol), diuréticos tiazídicos y no tiazídicos, vasodilatadores, bloqueadores de canales de calcio (como nifedipina y verapamilo);
- agentes antiplaquetarios (como aspirina y clopidogrel);
- 15 - agentes anti-obesidad: sibutramina, inhibidores de lipasas (orlistat), agonistas y antagonistas de PPAR δ , antagonistas del receptor cannabinoide CB1, agonistas de la dopamina, agonistas de receptores de leptina, inhibidores de la recaptación de serotonina, agonistas de beta-3, agonistas de CCK-A, inhibidores de NPY, agonistas de los receptores MC4, antagonistas de receptores de la hormona concentradora de melanina, antagonistas de orexina, inhibidores de fosfodiesterasas, inhibidores de la deshidrogenasa 11- β -hidroxi esteroide,
- 20 inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV, antagonistas (o agonistas inversos) de la histamina H3, derivados del factor neurotrófico ciliar, agonistas de receptores de secretagogos de la hormona de crecimiento, moduladores de la ghrelina, inhibidores de la diaciglicerol aciltransferasa;
- agentes antiinflamatorios: corticoides (tales como prednisona e hidrocortisona), antiinflamatorios no esteroideos (derivados de indol, del grupo de los arilcarboxílicos, derivados de oxicam o del grupo de los fenamatos), inhibidores selectivos de la COX2 (tales como celecoxib o rofecoxib);
- 25 - agentes antioxidantes: por ejemplo probucol;
- agentes utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: los diuréticos tiazídicos o no tiazídicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, digitálicos, betabloqueantes, inhibidores de fosfodiesterasas;
- 30 - agentes utilizados para el tratamiento de la insuficiencia coronaria: betabloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio, donantes de NO, amiodarona;
- agentes antiasmáticos: broncodilatadores (agonistas de los receptores beta 2), corticoides, cromoglicato, antagonistas del receptor de leucotrienos;
- corticoides utilizados en el tratamiento de patologías de la piel tales como psoriasis y dermatitis;
- vasodilatadores y/o agentes antiisquémicos.
- 35 La presente descripción se refiere también a un método de tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes, dislipidemias, resistencia a la insulina, patologías asociadas con el síndrome metabólico, aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares (en particular las asociadas con trastornos del metabolismo lipídico y/o glucídico), obesidad, hipertensión y/o enfermedades inflamatorias que comprenden la administración a un sujeto, en particular
- 40 humano, de una cantidad eficaz de un compuesto o de una composición farmacéutica tales como se han definido anteriormente. En el sentido de la invención, la expresión "una cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de compuesto suficiente para producir el resultado biológico deseado, preferiblemente no tóxico. En el sentido de la invención, el término "sujeto" se refiere a un mamífero, y más particularmente a un ser humano.
- El término "tratamiento" se refiere al tratamiento curativo, sintomático y/o profiláctico. Los compuestos de la invención, por lo tanto, se pueden utilizar en sujetos (en particular humanos) afectados por una enfermedad
- 45 declarada. Los compuestos de la invención también pueden usarse para retrasar o frenar la progresión o prevenir una progresión adicional de la enfermedad, mejorando así el estado de los sujetos. Los compuestos de la invención, finalmente, se pueden administrar a personas que no están enfermas, pero que normalmente podrían desarrollar la enfermedad o que tienen un alto riesgo de desarrollar la enfermedad.
- 50 De acuerdo con otro aspecto de la invención, el compuesto de Fórmula General (I), o una de sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable o uno de sus solvatos o hidratos, y otro agente terapéutico, se pueden administrar simultáneamente (en una sola y la misma forma farmacéutica), por separado (con la administración, al mismo tiempo, de ambos compuestos, pero cada uno comprendido en una forma farmacéutica distinta) o de forma escalonada en el tiempo (con administración, en diferentes momentos, de los dos compuestos, generalmente durante un intervalo de tiempo no superior a 24 horas).

Las composiciones farmacéuticas según la invención comprenden ventajosamente uno o varios excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Podemos mencionar, por ejemplo, soluciones salinas, fisiológicas, isotónicas, tamponadas, etc., compatibles con un uso farmacéutico y conocidas por una persona experta en la técnica. Las composiciones pueden contener uno o varios agentes o vehículos seleccionados entre agentes dispersantes, solubilizantes, estabilizantes, conservantes, emulsionantes, antioxidantes, emolientes, hidratantes, humectantes, para mejorar el sabor, para la regulación de la hidratación o el pH, etc. Los agentes o vehículos utilizables en las formulaciones (líquidas y/o inyectables y/o sólidas) son especialmente metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulosa, polisorbato 80, manitol, gelatina, lactosa, ciertos aceites vegetales o animales, goma arábica, dextrosa, sacarosa, gelatina, agar, ácido esteárico, liposomas, etc. Las composiciones se pueden formular en forma de suspensiones inyectables, geles, aceites, comprimidos, supositorios, polvos, cápsulas duras, cápsulas blandas, aerosoles, etc., opcionalmente por medio de formas galénicas o dispositivos que aseguran una liberación prolongada y/o retardada. Para este tipo de formulación, se utiliza ventajosamente un agente tal como celulosa, carbonatos o almidones. A título de ejemplo, una forma de administración unitaria de un compuesto de acuerdo con la invención en forma de comprimido, puede comprender los siguientes componentes: manitol, croscarmelosa sódica, almidón de maíz, hidroxipropil-metilcelulosa, estearato de magnesio.

Los compuestos o composiciones según la invención se pueden administrar de diversas maneras y en diferentes formas. Por lo tanto, se pueden administrar, por ejemplo, sistémicamente, por vía oral, parenteral, tópica, ocular, rectal, perlingual, por inhalación o por inyección, como por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, transdérmica, intraarterial, etc. Para las inyecciones, los compuestos se envasan generalmente en forma de suspensiones líquidas, que se pueden inyectar por medio de jeringas o por perfusión. Para la vía oral, la composición puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, grageas, jarabes, suspensiones, soluciones, polvos, gránulos, emulsiones, suspensiones de microesferas o nanoesferas o de vesículas lipídicas o poliméricas que permiten una liberación controlada. Para la vía parenteral, la composición puede estar en forma de soluciones o suspensiones para perfusión o para inyección.

Por supuesto, una persona experta en la técnica se encargará de seleccionar el compuesto o los posibles compuestos que se van a añadir a estas composiciones, de tal manera que las propiedades ventajosas ligadas intrínsecamente a la presente invención no se alteren o no se alteren sustancialmente por la adición que se trate, tal como se explica también en la bibliografía, por ejemplo, en el libro " Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery " (2007; editado por Mahato R; publicado por CRC Press).

Se entiende que el caudal y/o la dosis inyectada las puede adaptar una persona experta en la técnica en función del sexo, la edad y el peso del paciente, la patología, el modo de administración o los tratamientos eventualmente asociados. Típicamente, los compuestos se administran en dosis que pueden variar entre 1 µg y 2 g por administración, preferiblemente de 0,1 mg a 1 g por administración. Las administraciones pueden ser diarias o incluso repetidas varias veces al día, si es necesario. Además, las composiciones de acuerdo con la invención pueden comprender adicionalmente otros agentes o principios activos. Los compuestos se utilizan a una concentración comprendida generalmente entre 0,001% y 10% en peso, preferiblemente entre 0,01 y 1% en peso, en relación con el peso de la composición.

Abreviaturas

- ACO: Oxidasa de acil-coenzima A
- 40 - ApoCIII: Apolipoproteína CIII
- Cpd: Compuesto
- CPT1b: Carnitina palmitoil transferasa 1b
- Ctrl: Testigo
- Et: Etilo
- 45 - Etp.: Etapa
- Ex.: Ejemplo
- G: Grupo en la Fórmula General (I)
- Colesterol HDL: Colesterol de lipoproteínas de alta densidad
- HOMA: Determinación del modelo homeostático
- 50 - Int.: Compuesto intermedio
- mpk: mg/kg/día

- OMe: O-metilo
- OtBu: O-terc-butilo
- PDK4: Cinasa de piruvato deshidrogenasa, isoforma 4
- Ph: Fenilo
- 5 - Prot.: Protocolo
- PPAR: Receptor activado por proliferador de peroxisomas
- R, R₁-R₆, R¹/²/³/⁴/⁵/⁶/^a, R¹/²/³/⁴/⁵/⁶/^b: Grupos en la Fórmula General (I)
- SEt: S-Etilo
- tBu: terc-butilo
- 10 - TG: Triglicéridos
- UCP2: Proteína 2 de desacoplamiento
- X₁-X₆: Grupos en la Fórmula General (I)
- Y₁, Y₂: Grupos en la Fórmula General (I)

Análisis estadísticos

- 15 Los análisis estadísticos de los distintos experimentos farmacológicos consisten en una prueba t de Student. Los resultados se expresan en relación con el grupo testigo de acuerdo con el valor del parámetro p: p<0,05 (marcado *), p<0,01 (marcado **), p <0,001 (marcado ***).

Leyendas de las Figuras

Figura 1 - Esquema general para la síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención.

- 20 A excepción de los compuestos específicos que se indican en los Ejemplos 1 a 7, los compuestos intermedios generados en el Ejemplo 2 (Figura 2) se han utilizado para sintetizar los compuestos intermedios en el Ejemplo 3 (Figura 3). Estos últimos se han utilizado para la síntesis de los compuestos intermedios del Ejemplo 4 (Figura 4), que a continuación se han utilizado para la síntesis de los compuestos intermedios del Ejemplo 5 (Figura 5). Los compuestos intermedios del Ejemplo 6 (Figura 6) se han generado por separado. Como se describe en el Ejemplo 7 (Figura 7), los compuestos de acuerdo con la invención se han sintetizado utilizando los compuestos intermedios del Ejemplo 4 y del Ejemplo 6, o los compuestos intermedios del Ejemplo 5 y del Ejemplo 6.

Figura 2 - Compuestos intermedios de tipo 2-oxo-1,2-dihidropiridina.

- 30 Esquema de reacción para la síntesis de los compuestos intermedios del Ejemplo 2: Ex. 2-1, 2-2 y 2-5 a 2-7 (Figura 2a); 2-3 (Figura 2b); 2-4 (Figura 2c). Estos compuestos intermedios se pueden clasificar de acuerdo con sus grupos X₁, X₂ y X₃ (Figura 2d).

Figura 3 - Compuestos intermedios de tipo alcoxi, alquiltio-, alquilamino-, halo-piridina.

- 35 Esquema de reacción para la síntesis de los compuestos intermedios del Ejemplo 3: Ex. 3-1 a 3-4, 3-7, 3-9, 3-12, 3-13, 3-15, 3-16, 3-24 y 3-25 (Figura 3a); 3-10, 3-11, 3-17, 3-18, 3-19 a 3-23 (Figura 3b); 3-5, 3-6, 3-8 y 3-14 (Figura 3c). Estos compuestos intermedios se pueden clasificar de acuerdo con sus grupos X₁, X₂ y X₃ (Figuras 3d y 3e).

Figura 4 - Compuestos intermedios de tipo 3-hidroximetil-, 3-halometil- y 3-arilsulfonilmetil-piridina.

- 40 Esquema de reacción para la síntesis de los compuestos intermedios del Ejemplo 4: Ex. 4-1 a 4-10, 4-12, 4-13, 4-14, 4-17 a 4-23 (Figura 4a); 4-15 (Figura 4b); 4-11 (Figura 4c); 4-16 (Figura 4d). Estos compuestos intermedios se pueden clasificar de acuerdo con sus grupos X₁, X₂ y X₃ (Figuras 4e y 4f).

Figura 5 - Compuestos intermedios de tipo piridina 3-carboxaldehído y cetona.

- 40 Esquema de reacción para la síntesis de los compuestos intermedios del Ejemplo 5: Ex. 5-1, 5-3, 5-4, 5-6 a 5-18 (Figura 5a); 5-2 (Figura 5b); 5-5 (Figura 5c). Estos compuestos intermedios se pueden clasificar de acuerdo con sus grupos X₁, X₂ y X₃ (Figuras 5d y 5e).

Figura 6 - Compuestos intermedios de tipo fenol, tiofenol y anilina.

Esquema de reacción para la síntesis de los compuestos intermedios del Ejemplo 6: Ex. 6-1 a 6-6, 6-11 a 6-13 y 6-

20 (Figura 6a); 6-10, 6-14, 6-16 a 6-19 (Figura 6b); 6-7 a 6-9 (Figura 6c); 6-15 (Figura 6d); 6-21 a 6-24 (Figura 6e). Estos compuestos intermedios se pueden clasificar de acuerdo con sus grupos Y₁ e Y₂ (Figuras 6f y 6g).

Figura 7 - Compuestos de acuerdo con la invención.

5 Esquema de reacción para la síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención: Cpd 4, Cpd 8-12, Cpd 16, Cpd 19, Cpd 22, Cpd 23, Cpd 26-32, Cpd 35, Cpd 36, Cpd 38-51 y Cpd 54 (Figura 7a); Cpd 13 y Cpd 14 (Figura 7b); Cpd 34 (Figura 7c); Cpd 2, Cpd 6, Cpd 7, Cpd 15, Cpd 17, Cpd 18, Cpd 20, Cpd 21, Cpd 24, Cpd 25, Cpd 52, Cpd 53 (Figura 7d); Cpd 1, Cpd 3, Cpd 5, Cpd 33 (Figura 7e); Cpd 37 (Figura 7f). Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden clasificar en función de sus grupos X₁, X₂, X₃, Y₁ e Y₂ (Figuras 7g, 7h y 7i).

Figura 8 – Carácter antidiabético de los compuestos de acuerdo con la invención.

10 Se evaluó el efecto de Cpd 24 *in vivo* en el ratón db/db. Se midieron los niveles plasmáticos de glucosa (Figura 8a), de insulina (Figura 8b) y el índice HOMA (Figura 8c) después de 8 días de tratamiento con Cpd 24, administrado a 30 mpk en el ratón db/db. La diferencia medida proporciona una evidencia del efecto de Cpd 24 sobre los parámetros de resistencia a la insulina. Una disminución en el índice HOMA, calculado a partir de estos parámetros plasmáticos, también refleja una mejora de la sensibilidad a la insulina.

15 El efecto de Cpd 24 también se evaluó midiendo la tolerancia a la glucosa. La glucemia se midió en el ratón db/db tratado con Cpd 24, administrado a 30 mpk durante 9 días, después de la administración oral de una sola dosis de glucosa (día 0), para obtener las curvas cinéticas de glucemia (Figura 8d; las áreas bajo las curvas de la prueba de tolerancia a la glucosa se muestran en la Figura 8e). La acción correctora de Cpd 24 sobre la resistencia a la insulina se refleja en una mejora de la tolerancia a la glucosa. Los niveles se comparan con los obtenidos en los animales testigos (sin tratar).

20 Figura 9 - Propiedades hipolipemiantes y estimuladoras de la síntesis de colesterol HDL de los compuestos de acuerdo con la invención.

25 Los niveles plasmáticos de colesterol total (Figura 9a) y de colesterol HDL (Figura 9b) se midieron en el ratón dislipidémico ApoE2/E2 después de 7 días de tratamiento por vía oral con Cpd 2 o Cpd 4, administrados a 10 y 100 mpk. Estos parámetros se comparan con los obtenidos en los animales testigos (sin tratar): la diferencia medida proporciona una evidencia del efecto hipolipemiante de los compuestos de acuerdo con la invención.

30 El efecto del Cpd 2 y Cpd 4 también se evaluó en el tejido hepático de ratón ApoE2/E2 midiendo la expresión de genes implicados en el metabolismo lipídico y/o glucídico, tales como ACO (Figura 9c), PDK4 (Figura 9d) y Apo CIII (Figura 9e). Los niveles de expresión de cada gen se normalizan en relación con el nivel de expresión del gen de referencia 36B4. Estos parámetros se comparan con los obtenidos en los animales testigos (sin tratar): el factor de inducción, es decir, la proporción entre la señal relativa (inducida por el compuesto de acuerdo con la invención) y la media de los valores relativos del grupo testigo, se calcula a continuación. Cuanto más alto sea este factor, mayor es el carácter activador de la expresión génica del compuesto. El resultado final se representa como la media de los valores de inducción en cada grupo experimental.

35 Figura 10 - Propiedades hipolipemiantes de los compuestos de acuerdo con la invención.

Los niveles plasmáticos de colesterol total (Figura 10a) y de ácidos grasos libres (Figura 10b) se midieron en el ratón dislipidémico E2/E2 después de 7 días de tratamiento por vía oral con Cpd 19, administrado a 100 mpk. Estos parámetros se comparan con los obtenidos con los animales testigos (sin tratar): la diferencia medida proporciona una evidencia del efecto hipolipemiante de los compuestos de acuerdo con la invención.

40 Figura 11 – Propiedades activadoras de PPAR δ de los compuestos de acuerdo con la invención.

45 Los efectos estimuladores del metabolismo lipídico, glucídico y del gasto energético en el músculo esquelético de los compuestos de acuerdo con la invención, se evaluaron midiendo la expresión de PDK4 (Figura 11a), CPT1b (Figura 11b) y UCP2 (Figura 11c) en miocitos murinos tratados durante 24 horas con Cpd 7 o Cpd 24 a diferentes concentraciones (0,1, 1, 10 μ M y 0,2, 2 y 20 μ M, respectivamente). La expresión de estos genes en este tipo de células es una consecuencia directa de la activación de PPAR δ por los compuestos de acuerdo con la invención. A medida que se aumentaba la expresión de los genes, mayor era el efecto activador de PPAR δ del compuesto de acuerdo con la invención y, por lo tanto, el efecto estimulador del metabolismo en las células musculares. Los niveles de expresión presentados se normalizaron en relación con el nivel de expresión del gen de referencia 36B4.

Figura 12 – Propiedades activadoras de PPAR γ de los compuestos de acuerdo con la invención.

50 Los efectos estimuladores de la adipogénesis de Cpd 19, Cpd 24 y Cpd36 se evaluaron mediante la medición de la acumulación de TG (Figuras 12a y 12c) y de la secreción de adiponectina (Figuras 12b y 12d) en un modelo *in vitro* de pre-adipocitos murinos. Después de 9 días de tratamiento con los compuestos en dosis-respuesta de 30 nM a 30 μ M, los niveles se compararon con los medidos en las células no tratadas: a medida que se incrementan las concentraciones de TG y de adiponectina, mayor es el carácter adipogénico de los compuestos y, por lo tanto, son

activadores de PPAR γ . La actividad de los compuestos de acuerdo con la invención también se compara con los efectos de una molécula de referencia agonista de PPAR γ (rosiglitazona). A medida que se aumenta la acumulación de triglicéridos y la secreción de adiponectina, mayor es el efecto activador de PPAR γ del compuesto según la invención y, por lo tanto, estimulador del metabolismo en los adipocitos.

5 Ejemplos

Ejemplo 1: Protocolos generales

Los compuestos de la invención se preparan de acuerdo con los métodos generales y los protocolos generales de síntesis SA a SY que se indican a continuación. Los compuestos de acuerdo con la invención y los compuestos intermedios de reacción correspondientes se han caracterizado estructuralmente mediante RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$, o DMSO-d_6 , la última condición en particular para los compuestos de acuerdo con la invención; δ en ppm).

Protocolo SA:

La cetona apropiada (acetofenona para Ex. 2-1; 4-trifluoroacetofenona para Ex. 2-2; 2-fenilacetofenona para Ex. 2-3; 2-acetilfurano para Ex. 2-5; para-acetilbifenilo para el Ejemplo 2-6; 3-trifluorometilacetofenona 2.7) se disuelve en dimetil acetal de N,N-dimetilformamida (1,2 a 1,5 eq.). La mezcla se agita a reflujo. El tiempo de reacción estimado varía entre 24 y 48 horas. Se obtuvieron resultados satisfactorios en 24 horas.

Protocolo SB:

La prop-2-en-1-ona de la etapa anterior (véanse los Ejemplos 2-1, 2-2, 2-5, 2-6 y 2-7) se disuelve en metanol (0,3 a 1,5 mol/L). La mezcla se agita a reflujo. El tiempo de reacción estimado varía entre 18 y 48 horas. Se obtuvieron resultados satisfactorios en 18 horas.

Protocolo SC:

El éster metílico de la etapa anterior (véanse los Ejemplos 2-1, 2-2, 2-5, 2-6, 2-7) se disuelve en tolueno (0,15 a 0,5 mol/L), a continuación se añade ácido acético (1 a 1,5 eq.). La mezcla se agita a reflujo. El tiempo de reacción estimado varía entre 12 y 48 horas. Se obtuvieron resultados satisfactorios a las 18 horas. Después de volver a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfría a 0°C y el precipitado formado se filtra y después se lava con acetona.

Protocolo SD:

La aminopropenona de la etapa anterior, cianoacetamida (1,1 eq.) y metanol (2 eq.) se disuelven en N,N-dimetilformamida (0,3 mol/L). Esta solución se añade a una suspensión de NaH (2 eq.) en N,N-dimetilformamida (3 mol/L). El conjunto se agita a 95°C durante 18 horas.

Protocolo SE:

La piridinona de la etapa anterior (Ex. 3-9 para Ex. 3-10; Ex. 3-19 para Ex. 3-20) y N-bromosuccinimida (1 a 1,1 eq.) se disuelven en N,N-dimetilformamida (0,1 a 0,4 mol/L). La mezcla de reacción se agita a reflujo. Para un rendimiento de al menos 30-80%, el tiempo de reacción estimado varía entre 4 y 16 horas. Se obtuvieron resultados satisfactorios a las 4 horas. Después de volver a la temperatura ambiente, el precipitado formado se escurre y se lava con agua y/o heptano.

Protocolo SF:

La 2-oxo-1,2-dihidropiridina (Ex. 2-1 para Ex. 3-1 a 3-4, 3-24, 3-25; Ex. 2-2 para Ex. 3-7; Ex. 2-4 para Ex. 3-12; Ex. 2-5 para Ex. 3-13; Ex. 2-6 para Ex. 3-15; Ex. 2-7 para Ex. 3-16; 3-18 ; ácido 2-hidroxinicotínico para Ex. 3-9) se disuelve en tolueno (0,06 a 0,4 mol/L), a continuación, óxido de plata (1 a 1,2 eq.) y el derivado halogenado (por ejemplo, 1 a 1,2 eq.; yoduro de metilo para Ex. 3-1, 3-7, 3-9, 3-12, 3-15, 3-16, 3-19, 5-5; yoduro de etilo para Ex. 3-24; yoduro de isopropilo para Ex. 3-25; bromuro de terc-butilo para Ex. 3-2; 1-yodohexano para Ex. 3-3; yodociclohexano para Ex. 3-4) se añaden sucesivamente. La mezcla de reacción se agita a reflujo a una temperatura que varía entre 50°C y 70°C , y las sales se eliminan por filtración. Para obtener un rendimiento de al menos 40-80% después de la purificación de acuerdo con el protocolo de purificación de PA, el tiempo de reacción estimado varía entre 1 y 48 horas. Se obtuvieron resultados satisfactorios a las 16 horas. La reacción se puede llevar a cabo ventajosamente a reflujo de acetonitrilo para mejorar la solubilidad de la mezcla de reacción.

Protocolo SG:

La 2-oxo-1,2-dihidropiridina (Ex. 2-1 para Ex. 3-5) se disuelve en tricloruro de fosforilo (10 eq.) en presencia de una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 16 horas.

Protocolo SH:

La halopiridina (Ex. 3-5 para Ex. 3-8, 3-14) se disuelve en acetonitrilo (0,06 a 0,4 mol/L) y se añade carbonato de potasio (2 a 3 eq.). Se añade tiorol gota a gota (por ejemplo, 1,2 a 3 eq.; tiofenol para Ex. 3-8; etanotiorol para Ex. 3-14) y el conjunto se agita a reflujo. Para obtener un rendimiento de al menos el 80%, el tiempo de reacción estimado varía entre 18 y 48 horas. Se obtuvieron resultados satisfactorios a las 18 horas.

5 Protocolo SI:

El compuesto intermedio (0,15 mol/L; Ex. 3-1 para Ex. 3-11; Ex. 3-10 para Ex. 3-17, Ex. 3-18, Ex. 3-22, Ex. 3-23; Ex. 3-20 para 3-21), carbonato de potasio (3 eq.) y agua (11 eq.) se disuelven en N,N-dimetilformamida bajo una atmósfera inerte. Se añade acetato de paladio (0,1 eq.), a continuación, la solución de ácido borónico (ácido fenilborónico para Ex. 3-11 y 3-21; ácido 4-trifluorometilborónico para Ex. 3-17; ácido 3-trifluorometilfenilborónico para Ex. 3-18; ácido 4-clorofenilborónico para Ex. 3-22; ácido naftalen-2-ilborónico para Ex. 3-23) en N,N-dimetilformamida (1,5 eq., 1 mol/L) se añade gota a gota. El tiempo de reacción estimado varía entre 16 y 48 horas. La mezcla se agita bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente.

Protocolo SJ:

El éster de 2-alcoxi-1,2-dihidropiridina (Ex. 3-1 para Ex. 4-1; Ex. 3-2 para Ex. 4-2; Ex. 3-3 para Ex. 4-3; Ex. 3-4 para Ex. 4-4; Ex. 3-6 para Ex. 4-5; Ex. 3-7 para Ex. 4-6; Ex. 3-8 para Ex. 4-7; Ex. 3-11 para Ex. 4-8; Ex. 3-12 para Ex. 4-9; Ex. 3-13 para Ex. 4-10; Ex. 3-14 para Ex. 4-12; Ex. 3- para Ex. 4- ; Ex. 3-15 para Ex. 4-13; Ex. 3-16 para Ex. 4-14, Ex. 3-17 para Ex. 4-17; Ex. 3-18 para Ex. 4-18; Ex. 3-21 para Ex. 4-19; Ex. 3-22 para Ex. 4-20; Ex.3-23 para Ex. 4-21; Ex. 3-24 para Ex. 4-22; Ex. 3-25 para Ex. 4-23) se disuelve en tetrahidrofurano (0,05 a 1,1 mol/L) y la solución se enfría a 0°C. Se añade tetrahidruroaluminato de litio (1 a 2 eq.) en porciones y se agita el conjunto a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trata con agua (2,5 eq.), sosa al 15% (17 eq.), después se diluye con agua (7,5 eq.) y se mantiene la agitación. El tiempo de reacción estimado varía entre 1 y 24 horas.

Protocolo SK:

La piridina carboxaldehído (Ex. 5-1 para Ex. 4-11) se disuelve en tetrahidrofurano (0,45 mol/L) y la solución se enfría a -78°C. Una solución de bromuro de etilmagnesio (3,4 eq., 2 M) se añade gota a gota. El conjunto se agita durante 18 horas a temperatura ambiente.

Protocolo SL:

La hidroximetilpiridina (Ex. 4-1 para Ex. 4-15) y trietilamina (1,5 eq.) se disuelven en tetrahidrofurano (1 mol/L), a continuación, se añade cloruro de paratoluensulfonilo (1,5 eq.). El conjunto se agita a reflujo durante 16 horas.

Protocolo SM:

30 La hidroximetilpiridina (Ex. 4-1 para Ex. 4-16) se disuelve en diclorometano (0,2 mol/L), a continuación, la solución se enfría a 0°C. Se añade tribromuro de fósforo (1 eq.). El conjunto se agita a 0°C. Después de 0,2 horas, la mezcla de reacción se vierte sobre hielo triturado y después se extrae con diclorometano.

Protocolo SN:

35 La hidroximetilpiridina (Ex. 4-1 para Ex. 5-1; Ex. 4-6 para Ex. 5-3; Ex. 4-8 para Ex. 5-4; Ex. 4-9 para Ex. 5-6; Ex. 4-10 para Ex. 5-7; Ex. 4-11 para Ex. 5-8; Ex. 4-12 para Ex. 5-9; Ex. 4-13 para Ex. 5-10; Ex. 4-14 para Ex. 5-11; Ex. 4.17 para Ex. 5-12; Ex. 4-18 para Ex. 5-13; Ex. 4-19 para Ex. 5-14; Ex. 4-20 para Ex. 5-15; Ex. 4-21 para Ex. 5-16; Ex. 4-22 para Ex. 5-17; Ex. 4-23 para Ex. 5-18) se disuelve en diclorometano (0,06 a 0,5 mol/L), a continuación, se añade clorocromato de piridinio (PCC; 1,2 a 2 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. El tiempo de reacción estimado varía entre 2 y 48 horas.

40 Protocolo SO:

La hidroximetilpiridina (Ex. 4-2 para Ex. 5-2) se disuelve en diclorometano (1,5 mol/L), a continuación, la solución se enfría a 0°C. El reactivo de Dess-Martin (1,1 eq.) se añade gota a gota y el conjunto se agita a 0°C.

Protocolo SP:

45 El 1,2-dihidropiridin-carbonitrilo (Ex. 2-3 para Ex. 5-5) se disuelve en ácido fórmico (1,1 mol/L) y se añade níquel Raney (50% en peso) (1,5 eq.). El conjunto se agita durante 2 horas a reflujo antes de volver a la temperatura ambiente.

Protocolo SQ:

50 El fenol (4-benciloxifenol para Ex. 6-1 a 6-5; 3-nitrofenol para Ex. 6-12, 6-13; 4-nitrofenol para Ex. 6-6, 6-11; 4-nitro-2,6-dimetilfenol para Ex. 6-20), tiofenol (4-aminotiofenol para Ex. 6-10, 6-14, 6-16 a 6-19), anilina (4-hidroxi-10-terc-butoxicarbonilanilina para Ex. 6-7, 6-8, 6-9,) o ácido (ácido 2,6-dimetoxinicotínico para Ex. 3-19) se disuelve en el disolvente apropiado (0,2 a 1,2 mol/L) a continuación, se añade el derivado halogenado o el tosilato (1,2 a 3 eq.;

5 bromodifluoroacetato de etilo para Ex. 6-18; yoduro de metilo para Ex. 3-19; 2-bromopropanoato de etilo para Ex. 6-3, 6-7; bromoisobutirato de etilo para Ex. 6-1, 6-9, 6-10; bromoisobutirato de terc-butilo para Ex. 6-2, 6-5, 6-11, 6-12, 6-16; bromoacetato de terc-butilo para Ex. 6-13, 6-14; bromoacetato de etilo para Ex. 6-4, 6-8, 6-17, 6-20; bromoacetato de terc-butilo para Ex. 6-6; 2-bromo-2-fenilacetato de etilo para Ex. 6-19) y carbonato de potasio (2,5 a 6 eq.). La mezcla de reacción se agita vigorosamente a la temperatura adecuada y, si es necesario, a reflujo de acetoniitrilo, N,N-dimetilformamida, acetoniitrilo de una mezcla de acetoniitrilo/N,N-dimetilformamida (6%), o en presencia de bromuro de tetrabutilamonio (0,3 eq.). Para los compuestos de acuerdo con la invención, el fenol, el tiofenol, la anilina o el ácido se prepara en el Ejemplo 6, y el derivado halogenado o el tosilato se prepara en el Ejemplo 4 o 5. El tiempo de reacción estimado varía entre 0,1 y 48 horas y la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente.

Protocolo SR:

15 El éster de la etapa anterior se disuelve en el disolvente apropiado (0,3 a 1,2 mol/L de metanol, etanol, diclorometano o mezcla de metanol/diclorometano 1/1 o 2/1), a continuación, se añade paladio sobre carbono (10% en peso) en cantidades catalíticas. El conjunto se agita, bajo una atmósfera de hidrógeno a presión adecuada. El tiempo de reacción estimado varía entre 4 y 120 horas de agitación a temperatura ambiente. El catalizador se elimina por filtración.

Protocolo SS:

20 La amina protegida (ácido 3-(4-aminofenil)propanoico para Ex. 6-15) se disuelve en etanol (0,3 a 0,6 mol/L), a continuación, se añade una solución etanólica de ácido clorhídrico (2 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. El tiempo de reacción estimado varía entre 2 y 16 horas.

Protocolo ST:

25 Se añade trietilfosfonacetato (0,5 mol, L) gota a gota a una suspensión de hidruro de sodio (1eq.) en tetrahidrofurano a 0°C. Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, se añade el derivado carbonilado (1 eq.; 4-nitrobenzofenona para Ex. 6-21; 4-nitroacetofenona para Ex. 6-24; 3-metoxi-4-nitro-benzaldehído para Ex. 6-23; 2-metoxi-4-nitro-benzaldehído para Ex. 6-22) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 16 horas.

Protocolo SU:

30 El éster de la etapa anterior se disuelve en etanol (0,03 a 1 mol/L), a continuación, se añade una solución de sosa 1 N o 2 N (1 a 84 eq., preferiblemente de 2 a 20 eq.). El conjunto se agita a temperatura ambiente. Para obtener un rendimiento de al menos 30-85% después de la purificación de acuerdo con una de las alternativas que se presentan en el ejemplo 2, el tiempo de reacción estimado varía entre 1 y 96 horas. Se obtuvieron resultados satisfactorios en 16 horas. Si es necesario, se puede añadir ventajosamente tetrahidrofurano para mejorar la solubilidad de la mezcla de reacción.

Protocolo SV:

35 El fenol (0,1 a 0,9 mol/L) y la trifetilfosfina (1,05 eq.) se disuelven en tetrahidrofurano bajo atmósfera inerte. El azodicarboxilato de diisopropilo (1,05 eq.) y la solución de alcohol en tetrahidrofurano (1,05 eq., 0,1 a 0,9 mol/L) se añaden gota a gota sucesivamente. El conjunto se agita a temperatura ambiente. Para un rendimiento de al menos 30-80%, el tiempo de reacción estimado varía entre 16 y 72 horas. Se obtuvieron resultados satisfactorios en 16 horas. Si es necesario, se puede utilizar ventajosamente diclorometano para mejorar la solubilidad de la mezcla de reacción; el uso de un horno de microondas (por ejemplo 0,1 horas a 50°C) puede mejorar en gran medida el rendimiento de la reacción.

Protocolo SW:

45 El éster de terc-butilo de la etapa anterior se disuelve en diclorometano (0,08 a 0,2 mol/L), y se añade ácido trifluoroacético (10 a 72 eq., preferiblemente 10 eq.). Se mantiene la agitación a temperatura ambiente. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente con agitación. El precipitado se filtra, se recoge en agua (0,2 L/mol) y se trata con una solución de sosa 2 N (3 eq.) durante 0,5 horas. El conjunto se acidifica con una solución de ácido cítrico 1 N, se agita vigorosamente y después se filtra. Para un rendimiento de al menos 30-80%, el tiempo de reacción estimado varía entre 16 y 24 horas. Se obtuvieron resultados satisfactorios en 16 horas. La mezcla de reacción se puede tratar, mientras que se agita vigorosamente, con una solución al 10% de carbonato de potasio durante 0,5 horas (pH = 8-9) antes de ser acidificada.

50 Protocolo SX:

El aldehído y la anilina (1 a 1,5 eq.) se disuelven en diclorometano (0,1 a 0,4 mol/l), bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El triacetoxiborohidruro de sodio (1,2 a 1,5 eq.) se añade en porciones, a continuación, el conjunto se agita vigorosamente a temperatura ambiente. Cuando la anilina requerida está disponible en su forma de clorhidrato, se extrae primero la sal por un tratamiento básico. Para obtener

un rendimiento de al menos 40-85% después de la purificación de acuerdo con una de las alternativas que se presentan en el ejemplo 2, el tiempo de reacción estimado varía entre 2,5 y 72 horas. Se obtuvieron resultados satisfactorios en 16 horas. Trabajar con un disolvente anhidro y/o en presencia de un tamiz molecular 3Å, puede mejorar en gran medida el rendimiento de la reacción.

5 Protocolo SY:

La cetona y la anilina (1,2 eq.) se disuelven en tolueno (0,03 mol/l), en presencia de ácido paratoluensulfónico (1 eq.) y el tamiz molecular 3Å, en un aparato Dean-Stark. La mezcla de reacción se agita a 110°C durante 16 horas. Después de enfriar, la materia insoluble se filtra y el material filtrado se concentra a presión reducida. El residuo de evaporación se recoge en diclorometano. Se añade triacetoxiborohidruro de sodio (1,5 eq.) en porciones, a continuación, el conjunto se agita vigorosamente a temperatura ambiente en presencia de tamiz molecular 3Å durante 48 horas. Cuando la anilina requerida está disponible en su forma de clorhidrato, primero se elimina la sal por un tratamiento básico.

Los productos de reacción en bruto obtenidos se pueden purificar siguiendo uno o varios de los protocolos generales de purificación PA a PE. Para este fin, las etapas preliminares convencionales, de hidrólisis (con o sin dilución, por ejemplo, con acetato de etilo) o de lavado (neutro, ácido o básico, por ejemplo, con agua, de una solución saturada de cloruro de sodio, una solución de ácido cítrico 1 N, de una solución saturada de cloruro de amonio, de una solución al 10% de carbonato de potasio, de una solución de hidróxido de sodio 1 N), a continuación, de extracción de la mezcla de reacción con un disolvente adecuado (éter dietílico o diclorometano, por ejemplo), de secado de las fases orgánicas (por ejemplo, sobre sulfato de magnesio), de concentración (en particular, de la mezcla de reacción, en particular por evaporación a presión reducida), y/o de eliminación de la materia insoluble, pueden llevarse a cabo ventajosamente (las sales se eliminan por filtración, por ejemplo).

En el caso del protocolo PA, la cromatografía rápida en gel de sílice (40-63 µm) se ha realizado con diferentes condiciones de elución (fase móvil), tal como se resume en la Tabla 1-1.

Tabla 1-1

Fase móvil	Ejemplos
diclorometano/metanol (9/1 a 98/2)	Etp. 1 para Ex. 2-5, 4-1, 4-7, 5-5; Cpd 33; Etp. 2 para Cpd 1, Cpd 8, Cpd 10, Cpd 11, Cpd 15, Cpd 21, Cpd 22, Cpd 24, Cpd 28, Cpd 29, Cpd 32-36, Cpd 38-48, Cpd 50, Cpd 51, Cpd 53, Cpd 54 Etp. 3 para 2-7,
diclorometano/ciclohexano (8/2)	Etp. 2 para 5-5
diclorometano/acetato de etilo o ciclohexano/acetato de etilo (95/5 o 98/2)	Etp. 1 para Ex. 3-3, 3-4, 3-12, 5-1, 5-12, 5-13, 5-15, 5-175-6, 5-18, y 6-5; Cpd 3, Cpd 6, Cpd 7, Cpd 13-18, Cpd 32, Cpd 34, Cpd 36, Cpd 38, Cpd 42, Cpd 43, Cpd 46-48 Etp. 2 para Cpd 15
diclorometano/acetato de etilo o ciclohexano/acetato de etilo (9/1 o 85/15)	Etp. 1 para Ex. 2-3, 3-2, 3-5, 3-7, 3-8, 3-11, 3-13, 3-14, 3-22, 3-23, 3-24, 4-5, 4-9, 4-11, 4-21, 5-2, 5-4, 5-7, 5-8, 5-9, 5-14, 5-16, 6-1, 6-3, 6-4, 6-12, 6-14, 6-18, 6-22; Cpd 1, Cpd 2, Cpd 4, Cpd 5, Cpd 8, Cpd 9, Cpd 10, Cpd 11, Cpd 12, Cpd 16, Cpd 19-26, Cpd 30, Cpd 31, Cpd 39, Cpd 40, Cpd 41, Cpd 44, Cpd 45, Cpd 49-54 Etp. 2 para Ex. 6-3, 6-12
diclorometano/acetato de etilo o ciclohexano/acetato de etilo (7/3, 8/2 o 6/4)	Etp. 1 para Ex. 3-1, 3-9, 3-15, 3-16, 3-19, 3-25, 4-2, 4-6, 4-10, 4-12, 4-13, 4-14, 4-15, 4-19, 5-3, 5-10, 5-11, 6-10, 6-11, 6-13, 6-16, 6-17, 6-19, 6-21, 6-23, 6-24; Cpd 27, Cpd 28, Cpd 29, Cpd 35; Etp. 2 para Ex. 6-5, 6-21, 6-24

En el caso del protocolo PB, una cromatografía sobre gel de sílice se lleva a cabo mediante HPLC preparativa (lichrospher, Merck; RP18 12 µm 100A, columna: 25*250 mm; Etp. 2 para Cpd 5, Cpd 13, Cpd 14, Cpd 17, Cpd 18, Cpd 20, Cpd 23, Cpd 52; Etp. 1 para Cpd 37).

En el caso del protocolo PC, se lleva a cabo una precipitación en una mezcla de disolventes que se seleccionan entre los disolventes habituales para una persona experta en la técnica, tales como en particular diclorometano, heptano, ciclohexano, tolueno, por ejemplo, diclorometano/heptano 4/6 (Etp. 1 para Ex. 2-1, 2-2, 2-6; Etp. 2 para Cpd 12, Cpd 16, Cpd 19, Cpd 22, Cpd 27, Cpd 30, Cpd 31, Cpd 49; Etp. 3 para Cpd 46, Cpd 47, Cpd 48, Cpd 51, Cpd 53), diclorometano/tolueno 4/6 (Etp. 2 para Ex. 2-5), o diclorometano/ciclohexano 4/6 (Etp. 3 para Cpd 45, Cpd 54).

5 En el caso del protocolo PD, la (re)cristalización se lleva a cabo en un disolvente seleccionado entre los disolventes habituales para una persona experta en la técnica, tales como isopropanol (Etp. 2 para Cpd 9), etanol (Etp. 2 para Ex. 2-1, Cpd 25), acetona (Etp. 2 para Ex. 2-2), metanol (Etp. 2 para Ex. 2-6, Cpd 3, Cpd 6, Cpd 7), éter de petróleo (Etp. 1 para Ex. 6-2, 6-13), diclorometano, heptano (Etp. 1 para Ex. 6-11, 6-20), ciclohexano (Etp. 1 para Ex. 6-6, 6-7, 6-9) o una mezcla, por ejemplo, con diclorometano/heptano (Cpd 15, Cpd 21, Cpd 24, Cpd 28, Cpd 29, Cpd 32, Cpd 42, Cpd 43, Cpd 44).

10 En el caso del protocolo PE, la filtración del producto que precipita se realiza al final de la reacción. El tiempo de reacción estimado varía entre 12 y 24 horas. Después de que la mezcla de reacción se ha enfriado a 0°C, se realiza una hidrólisis o una hidrólisis ácida de la mezcla de reacción (Etp. 3 para Ex. 2-1, 2-2, 2-5 a 2-7, Etp. 3 para Ex. 2-3, 2-4; Cpd 2, Cpd 4, Cpd 26; Etp. 1 para Ex. 3-20) o una secuencia de hidrólisis básica/filtración/trituración de la torta de filtración en un medio acuoso ácido (por ejemplo, en etanol; Etp. 2 para Ex. 6-7, 6-8, 6-9; Etp. 1 para Ex. 6-15).

Ejemplo 2: Síntesis de los compuestos intermedios de tipo 2-oxo-1,2-dihidropiridina tipo de acuerdo con la invención

La síntesis de estos compuestos intermedios (Figura 2) requiere 2 o 3 etapas, tal como se resume en la Tabla 2-1:

Tabla 2-1

Ex.	Nº y tipo de Etapa (Protocolo)	Detalles
2-1	1: Preparación de 3-dimetilamino-1-fenilprop-2-en-1-ona (Protocolo SA y PC)	Rendimiento: 92%. Aspecto: sólido amarillo. RMN ¹ H: 2,93-3,14 (m, 6H); 5,73 (d, 1H, J=12,4 Hz); 7,38-7,49 (m, 3H); 7,82 (d, 1H, J=12,4 Hz); 7,89 (d, 2H, J=7,9 Hz).
	2: Preparación de 2-carbamoil-5-dimetilamino-5-fenilpentan-2,4-dienoato de metilo (Protocolo SB y PD)	Rendimiento: 63%
	3: Obtención de 2-oxo-6-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (Protocolo SC y PE)	Rendimiento: 66%. Aspecto: sólido amarillo. RMN ¹ H: 3,77 (s, 3H); 6,79 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,51-7,53 (m, 3H); 7,82-7,85 (m, 2H); 8,14 (d, 1H, J=7,6 Hz).
2-2	1: Preparación de 3-dimetilamino-1-(4-trifluorometilfenil)prop-2-en-1-ona (Protocolo SA y PC)	Rendimiento: 81%. Aspecto: sólido amarillo. RMN ¹ H: 2,94 (s, 3H); 3,17 (s, 3H); 5,69 (d, 1H, J=12,3 Hz); 7,66 (d, 2H, J=8,2 Hz); 7,83 (d, 1H, J=12,3 Hz); 7,97 (d, 2H, J=8,2 Hz).
	2: Preparación de 2-carbamoil-5-dimetilamino-5-(4-trifluorometilfenil)pentan-2,4-dienoato de metilo (Protocolo SB y PD)	Rendimiento: 37%. Aspecto: sólido amarillo.
	3: Obtención de 2-oxo-6-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (Protocolo SC y PE)	Rendimiento: 38%. Aspecto: sólido amarillo. RMN ¹ H: 4,02 (s, 3H); 7,35 (d, 1H, J=8,3 Hz); 7,75 (d, 2H, J=8,3 Hz); 8,17 (d, 2H, J=8,3 Hz); 8,31 (d, 1H, J=8,3 Hz).
2-3	1: Preparación de 1,2-difenilprop-2-en-1-ona (Protocolo SA y PE)	Rendimiento: 68%. Aspecto: sólido amarillo. RMN ¹ H: 2,72 (s, 6H); 7,09-7,46 (m, 11H).
	2: Obtención de 2-oxo-5,6-difenil-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (Protocolo SD y PE)	Rendimiento: 73%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 7,03-7,06 (m, 2H); 7,19-7,40 (m, 8H); 8,23 (s, 1H); 12,76 (s, 1H).
2-4	5-bromo-2-oxo-6-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (Protocolo SE y PE)	Rendimiento: 37%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 3,79 (s, 3H); 7,50-7,57 (m, 5H); 8,23 (s, 1H); 12,49 (s(l), 1H).
2-5	1: Preparación de 3-dimetilamino-1-furil-prop-2-en-1-ona (Protocolo SA y PA)	Rendimiento: 69%. Aspecto: sólido amarillo. RMN ¹ H: 2,93 (s, 3H); 3,14 (s, 3H); 5,68 (d, 1H, J=12,6 Hz); 6,48 (m, 1H); 7,06 (m, 1H); 7,49 (m, 1H); 7,80 (d, 1H, J=2,6 Hz).
	2: Preparación de 2-carbamoil-5-dimetilamino-5-furil-pentan-2,4-dienoato de metilo (Protocolo SB y PC)	Rendimiento: 24%. Aspecto: sólido amarillo.
	3: Obtención de 6-furil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (Protocolo SC y PE)	Rendimiento: 47%. Aspecto: sólido amarillo. RMN ¹ H: 3,98 (s, 3H); 6,59-6,60 (m, 1H); 7,15 (m, 1H); 7,40 (m, 1H); 7,59 (d, 1H, J=1,1 Hz); 8,26 (d, 1H, J=7,9 Hz).
2-6	1: Preparación de 3-dimetilamino-1-parabifenilprop-2-en-1-ona (Protocolo SA y PC)	Rendimiento: 40%. Aspecto: sólido amarillo. RMN ¹ H: 2,97-3,16 (m, 6H); 5,79 (d, 1H, J=12,3 Hz); 7,35-7,40 (m, 1H); 7,46-7,49 (m, 2H); 7,63-7,67 (m, 4H); 7,85 (d, 1H, J=12,3 Hz); 7,89 (d, 2H, J=8,2 Hz).
	2: Preparación de 2-carbamoil-5-dimetilamino-5-(parabifenil)pentan-2,4-dienoato de metilo (Protocolo SB y PD)	Rendimiento: 43%. Aspecto: sólido amarillo.

Ex.	Nº y tipo de Etapa (Protocolo)	Detalles
	3: Obtención de 2-oxo-6-parabifenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (Protocolo SC y PE)	Rendimiento: 59%. Aspecto: sólido amarillo. RMN ¹ H: 4,00 (s, 3H); 7,17-7,24 (m, 1H); 7,38-7,42 (m, 1H); 7,46-7,51 (m, 2H); 7,66 (d, 2H, J=7,3 Hz); 7,74 (d, 2H, J=8,5 Hz); 8,09 (d, 2H, J=8,5 Hz); 8,29 (d, 1H, J=7,9 Hz).
2-7	1: Preparación de 3-dimetilamino-1-(3-trifluorometilfenil)prop-2-en-1-ona (Protocolo SA y PA)	Rendimiento: 53%. Aspecto: aceite marrón. RMN ¹ H: 2,88 (s, 3H); 3,10 (s, 3H); 5,64 (d, 1H, J=12,3 Hz); 7,48 (m, 1H); 7,64 (d, 1H, J=7,9 Hz); 7,80 (d, 1H, J=12,3 Hz); 8,03 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,11 (s, 1H).
	2: Preparación de 2-carbamoil-5-dimetilamino-5-(3-trifluorometilfenil)pentan-2,4-dienoato de metilo (Protocolo SB y PA)	Rendimiento: 23%. Aspecto: sólido amarillo.
	3: Obtención de 2-oxo-6-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (Protocolo SC y PE)	Rendimiento: 58%. Aspecto: sólido beis. RMN ¹ H: 4,02 (s, 3H); 7,36 (d, 1H, J=8,2 Hz); 7,62 (t, 1H, J=7,9 Hz); 7,73 (d, 1H, J=7,9 Hz); 8,25 (d, 1H, J=7,9 Hz); 8,30-8,32 (m, 2H).

Ejemplo 3: Síntesis de los compuestos intermedios de tipo alcoxi, alquiltio, alquilamino, halo-piridina de acuerdo con la invención

La síntesis de los compuestos intermedios de la Figura 3a se resumen en la Tabla 3-1.

5

Tabla 3-1

Ex.	Compuestos intermedios (Protocolo)	Detalles
3-1	2-metoxi-6-fenil-piridin-3-carboxilato de metilo (Protocolo SF y PA)	Rendimiento: 73%. Aspecto: aceite incoloro. RMN ¹ H: 3,94 (s, 3H); 4,19 (s, 3H); 7,42-7,54 (m, 4H); 8,11 (dd, 2H, J=1,7 Hz J=7,9 Hz); 8,27 (d, 1H, J=7,9 Hz).
3-2	2-terc-butoxi-6-fenil-piridin-3-carboxilato de metilo (Protocolo SF y PA)	Rendimiento: 56%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,74 (s, 9H); 3,91 (s, 3H); 7,38 (d, 1H, J=7,9 Hz); 7,45-7,52 (m, 3H); 8,06 (m, 2H); 8,19 (d, 1H, J=7,9 Hz).
3-3	2-hexiloxi-6-fenil-piridin-3-carboxilato de metilo (Protocolo SF y PA)	Rendimiento: 80%. Aspecto: aceite incoloro. RMN ¹ H: 0,93 (t, 3H, J=6,7 Hz); 1,34-1,42 (m, 4H); 1,50-1,57 (m, 2H); 1,85-1,94 (m, 2H); 3,93 (s, 3H); 4,58 (t, 2H, J=6,7 Hz); 7,41 (d, 1H, J=7,9 Hz); 7,43-7,53 (m, 3H); 8,09 (dd, 2H, J=1,9 Hz, J=8,1 Hz); 8,26 (d, 1H, J=7,9 Hz).
3-4	2-ciclohexiloxi-6-fenil-piridin-3-carboxilato de metilo (Protocolo SF y PA)	Rendimiento: 12%. Aspecto: aceite incoloro. RMN ¹ H: 1,46-2,09 (m, 10H); 3,92 (s, 3H); 5,41-5,46 (m, 1H); 7,38 (d, 1H, J=7,9 Hz); 7,45-7,53 (m, 3H); 8,06 (dd, 2H, J=1,9 Hz, J=8,2 Hz); 8,24 (d, 1H, J=7,9 Hz).
3-7	2-metoxi-6-(4-(trifluorometil)fenil)-piridin-3-carboxilato de metilo (Protocolo SF y PA)	Rendimiento: 67%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 3,94 (s, 3H); 4,18 (s, 3H); 7,46 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,75 (d, 2H, J=8,2 Hz); 8,21 (d, 2H, J=8,2 Hz); 8,29 (d, 1H, J=7,6 Hz).
3-9	2-metoxi-piridin-3-carboxilato de metilo (Protocolo SE y PA)	Rendimiento: 38%. Aspecto: aceite incoloro. RMN ¹ H: 3,90 (s, 3H); 4,04 (s, 3H); 6,95 (dd, 1H, J=4,8 Hz, J=7,5 Hz); 8,15 (dd, 1H, J=2,0 Hz J=7,5 Hz); 8,31 (dd, 1H, J=2,0 Hz J=4,8 Hz).
3-12	5-bromo-2-metoxi-6-fenil-piridin-3-carboxilato de metilo (Protocolo SF y PA)	Rendimiento: 48%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 3,94 (s, 3H); 4,07 (s, 3H); 7,45-7,50 (m, 3H); 7,78-7,82 (m, 2H); 8,43 (s, 1H).
3-13	2-metoxi-6-furil-piridin-3-carboxilato de metilo (Protocolo SF y PA)	Rendimiento: 70%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 3,91 (s, 3H); 4,11 (s, 3H); 6,55-6,57 (m, 1H); 7,15 (d, 1H, J=3,5 Hz); 7,33 (d, 1H, J=7,9 Hz); 7,56 (m, 1H); 8,23 (d, 1H, J=7,9 Hz).
3-15	2-metoxi-6-(parabifenil)-piridin-3-carboxilato de metilo (Protocolo SF y PA)	Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 3,94 (s, 3H); 4,20 (s, 3H); 7,34-7,40 (m, 1H); 7,46-7,51 (m, 3H); 7,67 (d, 2H, J=7,6 Hz); 7,73 (d, 2H, J=8,2 Hz); 8,19 (d, 2H, J=8,2 Hz); 8,28 (d, 1H, J=7,6 Hz).
3-16	2-metoxi-6-(3-(trifluorometil)fenil)-piridin-3-carboxilato de metilo (Protocolo SF y PA)	Rendimiento: 30%. Aspecto: sólido blanco RMN ¹ H: 3,93 (s, 3H); 4,17 (s, 3H); 7,43 (d, 1H, J=7,7 Hz); 7,59 (m, 1H); 7,69 (d, 1H, J=7,9 Hz); 8,24-8,26 (m, 1H); 8,27 (d, 1H, J=7,7 Hz); 8,33 (s, 1H).

3-24	2-etoxi-6-fenil-piridin-3-carboxilato de metilo (Protocolo SF y PA)	Rendimiento: 86%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,51 (t, 3H, J=7,0 Hz); 3,92 (s, 3H); 4,65 (q, 2H, J=7,0 Hz); 7,40 (d, 1H, J=7,9 Hz); 7,43-7,52 (m, 3H); 8,08 (dd, 2H, J=2,1 Hz J=8,2 Hz); 8,24 (d, 1H, J=7,9 Hz).
3-25	2-isopropoxi-6-fenil-piridin-3-carboxilato de metilo (Protocolo SF y PA)	Rendimiento: 74%. Aspecto: aceite incoloro. RMN ¹ H: 1,47 (s, 3H); 1,49 (s, 3H); 3,91 (s, 3H); 5,58-5,66 (m, 1H); 7,37 (d, 1H, J=7,9 Hz); 7,42-7,52 (m, 3H); 8,07 (dd, 2H, J=2,0 Hz, J=8,2 Hz); 8,22 (d, 1H, J=7,9 Hz).

La introducción de grupos en la posición 5 y, en particular, de grupos de tipo arilo o alquilo, se puede realizar por acoplamiento de tipo Suzuki entre el ácido borónico precursor apropiadamente seleccionado y la 5-halopiridina adecuada. Los compuestos intermedios 3-11, 3-17, 3-18, 3-21 a 3-23 se preparan a partir de las 5-bromopiridinas 3-10 y 3-20. La síntesis de estos compuestos intermedios (Figura 3b) se resume en la Tabla 3-2.

5

Tabla 3-2

Ex.	Compuesto intermedio (Protocolo)	Detalles
3-10	5-bromo-2-metoxi-piridin-3-carboxilato de metilo (Protocolo SE y PE)	Rendimiento: 33%. Aspecto: sólido gris. RMN ¹ H: 3,81 (s, 3H); 3,91 (s, 3H); 8,24 (d, 1H, J=2,3 Hz); 8,50 (d, 1H, J=2,3 Hz).
3-11	2-metoxi-5-fenil-piridin-3-carboxilato de metilo (Protocolo SI y PA)	Rendimiento: 71%. Aspecto: aceite incoloro. RMN ¹ H: 3,94 (s, 3H); 4,11 (s, 3H); 7,36-7,42 (m, 1H); 7,45-7,50 (m, 2H); 7,55-7,58 (m, 2H); 8,39 (d, 1H, J=2,6 Hz); 8,55 (d, 1H, J=2,6 Hz).
3-17	2-metoxi-5-(4-(trifluorometil)fenil)-piridin-3-carboxilato de metilo (Protocolo SI y PA)	Rendimiento: 21%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 3,96 (s, 3H); 4,12 (s, 3H); 7,67 (d, 2H, J=8,3 Hz); 7,74 (d, 2H, J=8,3 Hz); 8,40 (d, 1H, J=2,6 Hz); 8,57 (d, 1H, J=2,6 Hz).
3-18	2-metoxi-5-(3-(trifluorometil)fenil)-piridin-3-carboxilato de metilo (Protocolo SI y PA)	Rendimiento: 30%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 3,92 (s, 3H); 4,12 (s, 3H); 7,57-7,67 (m, 2H); 7,73-7,75 (m, 1H); 7,80 (s, 1H); 8,39 (d, 1H, J=2,6 Hz); 8,56 (d, 1H, J=2,6 Hz).
3-19	2,6-dimetoxi-piridin-3-carboxilato de metilo (Protocolo SQ y PA)	Rendimiento: 69%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 3,86 (s, 3H); 3,98 (s, 3H); 4,05 (s, 3H); 6,33 (d, 1H, J=8,2 Hz); 8,14 (d, 1H, J=8,2 Hz).
3-20	5-bromo-2,6-dimetoxi-piridin-3-carboxilato de metilo (Protocolo SE y PE)	Rendimiento: 81%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 3,76 (s, 3H); 3,96 (s, 3H); 4,01 (s, 3H); 8,24 (s, 1H).
3-21	5-fenil-2,6-dimetoxi-piridin-3-carboxilato de metilo (Protocolo SI y PA)	Rendimiento: 76%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 3,88 (s, 3H); 4,03 (s, 3H); 4,11 (s, 3H); 7,31-7,36 (m, 1H); 7,39-7,44 (m, 2H); 7,52-7,55 (m, 2H); 8,26 (s, 1H).
3-22	5-(4-clorofenil)-2-metoxi-piridin-3-carboxilato de metilo (Protocolo SI y PA)	Rendimiento: 97%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 3,95 (s, 3H); 4,10 (s, 3H); 7,44 (d, 2H, J=8,8 Hz); 7,49 (d, 2H, J=8,8 Hz); 8,35 (d, 1H, J=2,4 Hz); 8,50 (d, 1H, J=2,4 Hz).
3-23	5-(naftalen-2-il)-2-metoxi-piridin-3-carboxilato de metilo (Protocolo SI y PA)	Rendimiento: 84%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 3,97 (s, 3H); 4,13 (s, 3H); 7,49-7,57 (m, 2H); 7,70 (dd, 1H, J=2,0 Hz J=8,5 Hz); 7,87-7,97 (m, 3H); 8,02 (s, 1H); 8,52 (d, 1H, J=2,5 Hz); 8,68 (d, 1H, J=2,5 Hz).

Los compuestos intermedios sustituidos en la posición 2 con grupos alquiltio, alquilamino son accesibles a partir de la 2-halopiridina v. Los productos compuestos intermedios 3-6, 3-8 y 3-14 se han preparado a partir de 2-cloropiridina 3-5 (Figura 3c), como se resume en la Tabla 3-3.

10

Tabla 3-3

Ex.	Compuesto intermedio (Protocolo)	Detalles
3-5	2-cloro-6-fenil-piridin-3-carboxilato de metilo (Protocolo SG y PA)	Rendimiento: 83%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 3,99 (s, 3H); 7,48-7,53 (m, 3H); 7,75 (d, 1H, J=8,1 Hz); 8,05-8,08 (m, 2H); 8,26 (d, 1H, J=8,1 Hz).
3-6	2-(piperidin-1-il)-6-fenil-piridin-3-carboxilato de metilo (el compuesto intermedio 3-5 se disuelve en piperidina (0,1 mol/L) y el conjunto se agita a reflujo durante 16 horas; Protocolo PA)	Rendimiento: 95%. Aspecto: aceite amarillo. RMN ¹ H: 1,60-1,73 (m, 6H); 3,47-3,49 (m, 4H); 3,91 (s, 3H); 7,18 (d, 1H, J=7,9 Hz); 7,41-7,49 (m, 3H); 8,05 (d, 1H, J=7,9 Hz); 8,06 (dd, 2H, J=1,6 Hz, J=8,2 Hz).
3-8	2-feniltio-6-fenil-piridin-3-carboxilato de metilo (Protocolo SH y PA)	Rendimiento: cuantitativo. Aspecto: aceite incoloro. RMN ¹ H: 4,01 (s, 3H); 7,25-7,35 (m, 3H); 7,46-7,53 (m, 4H); 7,60-7,66 (m, 4H); 8,28 (d, 1H, J=8,2 Hz).
3-14	2-etiltio-6-fenil-piridin-3-carboxilato de metilo (Protocolo SH y PA)	Rendimiento: 90%. Aspecto: sólido beis. RMN ¹ H: 1,47 (t, 3H, J=7,3 Hz); 3,34 (q, 2H, J=7,3 Hz); 3,95 (s, 3H); 7,47-7,54 (m, 4H); 8,11-8,14 (m, 2H); 8,28 (d, 1H, J=8,2 Hz).

Ejemplo 4: Síntesis de compuestos intermedios de tipo 3-hidroximetil-, 3-halo-metil- y 3-arilsulfonilmetil-piridina de acuerdo con la invención

5 La síntesis de los compuestos intermedios de la Figura 4a se resume en la Tabla 4-1.

Tabla 4-1

Ex.	Compuesto intermedio (Protocolo)	Detalles
4-1	(2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metanol (Protocolo SJ y PA)	Rendimiento: 96%. Aspecto: sólido amarillo. RMN ¹ H: 4,12 (s, 3H); 4,71 (s, 2H); 7,36-7,50 (m, 4H); 7,64 (d, 1H, J=7,3 Hz); 8,06 (m, 2H).
4-2	(2-terc-butoxi-6-fenilpiridin-3-il)metanol (Protocolo SJ y PA)	Rendimiento: 91%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,73 (s, 9H); 4,64 (s, 2H); 7,33 (d, 1H, J=7,5 Hz); 7,37-7,50 (m, 3H); 7,58 (d, 1H, J=7,5 Hz); 8,02 (m, 2H).
4-3	(2-hexiloxi-6-fenilpiridin-3-il)metanol (Protocolo SJ)	Rendimiento: cuantitativo. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 0,92 (t, 3H, J=6,7 Hz); 1,27-1,53 (m, 6H); 1,80-1,90 (m, 2H); 4,52 (t, 2H, J=6,7 Hz); 4,70 (d, 2H, J=6,2 Hz); 7,34 (d, 1H, J=7,3 Hz); 7,37-7,49 (m, 3H); 7,62 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,02-8,05 (m, 2H).
4-4	(2-ciclohexiloxi-6-fenilpiridin-3-il)metanol (Protocolo SJ)	Rendimiento: 88%. Aspecto: aceite transparente. RMN ¹ H: 1,37-1,69 (m, 6H); 1,79-1,83 (m, 2H); 2,05 (m, 2H); 4,68 (d, 2H, J=6,4 Hz); 5,32-5,38 (m, 1H); 7,32 (d, 1H, J=7,3 Hz); 7,36-7,49 (m, 3H); 7,60 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,01 (m, 2H).
4-5	(6-fenil-2-(piperidin-1-il)piridin-3-il)metanol (Protocolo SJ y PA)	Rendimiento: 46%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,62-1,83 (m, 6H); 3,18-3,22 (t, 4H, J=5,4 Hz); 4,80 (s, 2H); 4,94 (s, 1H); 7,36-7,49 (m, 4H); 7,57 (d, 1H, J=7,9 Hz); 8,04 (m, 2H).
4-6	(2-metoxi-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metanol (Protocolo SJ y PA)	Rendimiento: 93%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 4,12 (s, 3H); 4,72 (s, 2H); 7,41 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,68-7,73 (m, 3H); 8,16 (d, 2H, J=8,2 Hz).
4-7	(6-fenil-2-(feniltio)piridin-3-il)metanol (Protocolo SJ y PA)	Rendimiento: 39%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 4,84 (s, 2H); 7,31-7,36 (m, 3H); 7,38-7,46 (m, 3H); 7,55-7,63 (m, 3H); 7,73-7,78 (m, 3H).
4-8	(2-metoxi-5-fenilpiridin-3-il)metanol (Protocolo SJ)	Rendimiento: cuantitativo. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 4,05 (s, 3H); 4,73 (s, 2H); 7,34-7,39 (m, 1H); 7,43-7,47 (m, 2H); 7,53-7,56 (m, 2H); 7,83 (d, 1H, J=2,3 Hz); 8,32 (d, 1H, J=2,3 Hz).
4-9	(5-bromo-2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metanol (Protocolo SJ y PA)	Rendimiento: 50%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 4,00 (s, 3H); 4,68 (s, 2H); 7,42-7,50 (m, 3H); 7,74-7,77 (m, 2H); 7,86 (s, 1H).
4-10	(2-metoxi-6-furilpiridin-3-il)metanol (Protocolo SJ y PA)	Rendimiento: 78%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 2,25 (t, 1H, J=6,3 Hz); 4,05 (s, 3H); 4,66 (d, 2H, J=6,3 Hz); 6,51-6,53 (m, 1H); 7,01-7,02 (m, 1H); 7,29 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,5-7,51 (m, 1H); 7,60 (d, 1H, J=7,6 Hz).

4-12	(2-(etiltilio)-6-fenilpiridin-3-il)metanol (Protocolo SJ y PA)	Rendimiento: 75%. Aspecto: aceite amarillo. RMN ¹ H: 1,47 (t, 3H, J=7,3 Hz); 3,39 (q, 2H, J=7,3 Hz); 4,72 (s, 2H); 7,39-7,51 (m, 4H); 7,67 (d, 1H, J=7,9 Hz); 8,07 (d, 2H, J=7,0 Hz).
4-13	(2-metoxi-6(parabifenil)piridin-3-il)metanol (Protocolo SJ y PA)	Rendimiento: 59%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 2,29 (t, 1H, J=6,6 Hz); 4,14 (s, 3H); 4,71 (d, 2H, J=6,6 Hz); 7,36-7,50 (m, 4H); 7,65-7,72 (m, 5H); 8,14 (d, 2H, J=6,7 Hz).
4-14	(2-metoxi-6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metanol (Protocolo SJ y PA)	Rendimiento: 85%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 2,26 (t, 1H, J=6,6 Hz); 4,12 (s, 3H); 4,72 (d, 2H, J=6,6 Hz); 7,41 (d, 1H, J=7,3 Hz); 7,56-7,70 (m, 3H); 8,22 (d, 1H, J=7,9 Hz); 8,31 (s, 1H).
4-17	(2-metoxi-5-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metanol (Protocolo SJ)	Rendimiento: cuantitativo. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 4,02 (s, 3H); 4,72 (d, 2H, J=5,3 Hz); 7,60 (d, 2H, J=8,3 Hz); 7,67 (d, 2H, J=8,3 Hz); 7,86 (d, 1H, J=2,5 Hz); 8,30 (d, 1H, J=2,5 Hz).
4-18	(2-metoxi-5-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metanol (Protocolo SJ)	Rendimiento: 77%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 4,05 (s, 3H); 4,74 (s, 2H); 7,54-7,63 (m, 2H); 7,71-7,73 (m, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,85 (d, 1H, J=2,5 Hz); 8,33 (d, 1H, J=2,5 Hz).
4-19	(2,6-dimetoxi-5-fenilpiridin-3-il)metanol (Protocolo SJ y PA)	Rendimiento: 77%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 3,98 (s, 3H); 4,04 (s, 3H); 4,65 (s, 2H); 7,30-7,33 (m, 1H); 7,38-7,43 (m, 2H); 7,52-7,57 (m, 3H).
4-20	(5-(4-clorofenil)-2-metoxipiridin-3-il)metanol (Protocolo SJ)	Rendimiento: 84%. Aspecto: aceite incoloro. RMN ¹ H: 4,04 (s, 3H); 4,72 (d, 2H, J=6,5 Hz); 7,42 (d, 2H, J=8,8 Hz); 7,47 (d, 2H, J=8,8 Hz); 7,79 (d, 1H, J=2,3 Hz); 8,28 (d, 1H, J=2,3 Hz).
4-21	(2-metoxi-5-(naftalen-2-il)piridin-3-il)metanol (Protocolo SJ y PA)	Rendimiento: 75%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 4,07 (s, 3H); 4,77 (s, 2H); 7,49-7,53 (m, 2H); 7,69 (dd, 1H, J=1,9 Hz, J=8,5 Hz); 7,86-7,99 (m, 5H); 8,45 (d, 1H, J=2,5 Hz).
4-22	(2-etoxi-6-fenilpiridin-3-il)metanol (Protocolo SJ)	Rendimiento: 91%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,47 (t, 3H, J=7,2 Hz); 4,59 (q, 2H, J=7,2 Hz); 4,69 (d, 2H, J=5,6 Hz); 7,34 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,37-7,49 (m, 3H); 7,62 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,01-8,05 (m, 2H).
4-23	(2-isopropoxi-6-fenilpiridin-3-il)metanol (Protocolo SJ)	Rendimiento: cuantitativo. Aspecto: aceite incoloro. RMN ¹ H: 1,43 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 4,67 (d, 2H, J=6,4 Hz); 5,56-5,64 (m, 1H); 7,32 (d, 1H, J=7,5 Hz); 7,36-7,49 (m, 3H); 7,60 (d, 1H, J=7,5 Hz); 8,00-8,04 (m, 2H).

La síntesis de los compuestos intermedios de las Figuras. 4b, 4c y 4d se resumen en la Tabla 4-2

Tabla 4-2

Ex.	Compuesto intermedio (Protocolo)	Detalles
4-11	1-(2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)propan-1-ol (Protocolo SK y PA)	Rendimiento: 66%. Aspecto: sólido beis RMN ¹ H: 0,99 (t, 3H, J=7,3 Hz); 1,86 (m, 2H); 4,10 (s, 3H); 4,77 (t, 1H, J=6,4 Hz); 7,37-7,50 (m, 4H); 7,65 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,06 (d, 2H, J=7,0 Hz).
4-15	(2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil-4-metilbenzosulfonato (Protocolo SL y PA)	Rendimiento: 31%. Aspecto: aceite amarillo. RMN ¹ H: 2,51 (s, 3H); 4,13 (s, 3H); 4,67 (s, 2H); 7,37-7,51 (m, 6H); 7,72 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,95 (d, 2H, J=8,5 Hz); 8,07 (m, 2H).
4-16	3-(bromometil)-2-metoxi-6-fenilpiridina (Protocolo SM)	Rendimiento: 91%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 4,14 (s, 3H); 4,57 (s, 2H); 7,36 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,42-7,53 (m, 3H); 7,68 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,06 (m, 2H).

5 Ejemplo 5: Síntesis de los compuestos intermedios de tipo piridin 3-carboxaldehído y cetona de acuerdo con la invención

La síntesis de los compuestos intermedios de la Figura 5a se resume en la Tabla 5-1.

Tabla 5-1

Ex.	Compuestos intermedios (Protocolo)	Detalles
5-1	2-metoxi-6-fenil-piridin-3-carboxaldehído (Protocolo SN y PA)	Rendimiento: 63%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 4,20 (s, 3H); 7,50 (m, 4H); 8,11 (m, 2H); 8,19 (d, 1H, J=7,9 Hz); 10,40 (s, 1H).
5-3	2-metoxi-6-(4-(trifluorometil)fenil)-piridin-3-carboxaldehído (Protocolo SN y PA)	Rendimiento: 94%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 4,16 (s, 3H); 7,48 (d, 1H, J=7,9 Hz); 7,72 (d, 2H, J=8,2 Hz); 8,16-8,19 (m, 3H); 10,38 (s, 1H).
5-4	2-metoxi-5-fenil-piridin-3-carboxaldehído (Protocolo SN y PA)	Rendimiento: 63%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 4,14 (s, 3H); 7,38-7,43 (m, 1H); 7,46-7,51 (m, 2H); 7,55-7,59 (m, 2H); 8,34 (d, 1H, J=2,6 Hz); 8,63 (d, 1H, J=2,6 Hz); 10,44 (s, 1H).
5-6	5-bromo-2-metoxi-6-fenilpiridin-3-carboxaldehído (Protocolo SN y PA)	Rendimiento: 63%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 4,10 (s, 3H); 7,48-7,51 (m, 3H); 7,77-7,82 (m, 2H); 8,35 (s, 1H); 10,33 (s, 1H).
5-7	2-metoxi-6-furil-piridin-3-carboxaldehído (Protocolo SN y PA)	Rendimiento: 86%. Aspecto: sólido amarillo. RMN ¹ H: 4,07 (s, 3H); 6,73-6,75 (m, 1H); 7,34 (d, 1H, J=3,2 Hz); 7,48 (d, 1H, J=7,9 Hz); 7,97 (m, 1H); 8,14 (d, 1H, J=7,9 Hz); 10,21 (s, 1H).
5-8	1-(2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)propan-1-ona (Protocolo SN y PA)	Rendimiento: 92%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,21 (t, 3H, J=7,2 Hz); 3,09 (q, 2H, J=7,2 Hz); 4,17 (s, 3H); 7,45-7,52 (m, 4H); 8,10 (d, 2H, J=7,9 Hz); 8,22 (d, 1H, J=7,9 Hz).
5-9	2-etiltio-6-fenil-piridin-3-carboxaldehído (Protocolo SN y PA)	Rendimiento: 86%. Aspecto: aceite amarillo. RMN ¹ H: 1,49 (t, 3H, J=7,3 Hz); 3,42 (q, 2H, J=7,3 Hz); 7,51-7,55 (m, 3H); 7,62 (d, 1H, J=7,9 Hz); 8,08 (d, 1H, J=7,9 Hz); 8,12-8,15 (m, 2H); 10,27 (s, 1H).
5-10	2-metoxi-6-(parabifenil)-piridin-3-carboxaldehído (Protocolo SN y PA)	Rendimiento: 79%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 4,22 (s, 3H); 7,41-7,43 (m, 1H); 7,49-7,56 (m, 3H); 7,66-7,69 (m, 2H); 7,73-7,76 (m, 2H); 8,20-8,22 (m, 3H); 10,41 (s, 1H).
5-11	2-metoxi-6-(3-(trifluorometil)fenil)-piridin-3-carboxaldehído (Protocolo SN y PA)	Rendimiento: 68%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 4,21 (s, 3H); 7,53 (d, 1H, J=7,9 Hz); 7,64 (t, 1H, J=7,9 Hz); 7,73 (d, 1H, J=7,9 Hz); 8,23 (d, 1H, J=7,9 Hz); 8,29 (d, 1H, J=7,9 Hz); 8,37 (s, 1H); 10,41 (s, 1H).
5-12	2-metoxi-5-(4-(trifluorometil)fenil)-piridin-3-carboxaldehído (Protocolo SN y PA)	Rendimiento: 70%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 4,15 (s, 3H); 7,68 (d, 2H, J=8,2 Hz); 7,73 (d, 2H, J=8,2 Hz); 8,35 (d, 1H, J=2,7 Hz); 8,65 (d, 1H, J=2,7 Hz); 10,44 (s, 1H).
5-13	2-metoxi-5-(3-(trifluorometil)fenil)-piridin-3-carboxaldehído (Protocolo SN y PA)	Rendimiento: 58%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 4,15 (s, 3H); 7,55-7,68 (m, 2H); 7,74 (d, 1H, J=7,3 Hz); 7,81 (s, 1H); 8,34 (d, 1H, J=2,6 Hz); 8,64 (d, 1H, J=2,6 Hz); 10,45 (s, 1H).
5-14	2,6-dimetoxi-5-fenil-piridin-3-carboxaldehído (Protocolo SN y PA)	Rendimiento: 93%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 4,07 (s, 3H); 4,12 (s, 3H); 7,32-7,45 (m, 3H); 7,50-7,54 (m, 2H); 8,13 (s, 1H); 10,27 (s, 1H).
5-15	2-metoxi-5-(4-clorofenil)-piridin-3-carboxaldehído (Protocolo SN y PA)	Rendimiento: 58%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 4,14 (s, 3H); 7,45 (d, 2H, J=8,8 Hz); 7,49 (d, 2H, J=8,8 Hz); 8,30 (d, 1H, J=2,6 Hz); 8,59 (d, 1H, J=2,6 Hz); 10,43 (s, 1H).
5-16	2-metoxi-5-(naftalen-2-il)-piridin-3-carboxaldehído (Protocolo SN y PA)	Rendimiento: 75%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 4,16 (s, 3H); 7,50-7,57 (m, 2H); 7,70 (dd, 1H, J=1,9 Hz J=8,5 Hz); 7,87-7,97 (m, 3H); 8,03 (d, 1H, J=1,5 Hz); 8,46 (d, 1H, J=2,6 Hz); 8,76 (d, 1H, J=2,6 Hz); 10,47 (s, 1H).
5-17	2-etoxi-6-fenil-piridin-3-carboxaldehído (Protocolo SN y PA)	Rendimiento: 87%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,52 (t, 3H, J=7,0 Hz); 4,67 (q, 2H, J=7,0 Hz); 7,44-7,54 (m, 4H); 8,07-8,11 (m, 2H); 8,18 (d, 1H, J=7,9 Hz); 10,42 (s, 1H).
5-18	2-isopropoxi-6-fenil-piridin-3-carboxaldehído (Protocolo SN y PA)	Rendimiento: 77%. Aspecto: aceite incoloro. RMN ¹ H: 1,48 (s, 3H); 1,50 (s, 3H); 5,64-5,72 (m, 1H); 7,43-7,53 (m, 4H); 8,07-8,10 (m, 2H); 8,17 (d, 1H, J=7,9 Hz); 10,40 (s, 1H).

La síntesis de los compuestos intermedios de las Figuras 5b y 5c se resumen en la Tabla 5-2.

Tabla 5-2

Ex.	Nº y Tipo de Etapa (Protocolo)	Detalles
5-2	2-terc-butoxi-6-fenil-piridin-3-carboxaldehído (Protocolo SO y PA)	Rendimiento: 83%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,76 (s, 9H); 7,42-7,53 (m, 4H); 8,07 (m, 2H); 8,16 (d, 1H, J=8,2 Hz); 10,36 (s, 1H).
5-5	Etapa 1: Preparación de 5,6-difenil-2-oxo-piridin-3-carboxaldehído (Protocolo SP y PA)	Rendimiento: 59%. Aspecto: sólido amarillo. RMN ¹ H: 7,07-7,10 (m, 2H); 7,25-7,43 (m, 8H); 8,23 (s, 1H); 10,27 (s, 1H).
	Etapa 2: Obtención de 2-metoxi-5,6-difenil-piridin-3-carboxaldehído (Protocolo SF y PA)	Rendimiento: 16%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 4,18 (s, 3H); 7,14-7,20 (m, 2H); 7,26-7,34 (m, 6H); 7,44-7,47 (m, 2H); 8,16 (s, 1H); 10,44 (s, 1H).

Ejemplo 6: Síntesis de los compuestos intermedios de tipo fenol, tiofenol, anilina

5 La síntesis de los compuestos intermedios de las Figuras 6a, 6c y 6e requiere 2 etapas y se resume en la Tabla 6-1.

Tabla 6-1

Ex.	Nº y tipo de etapa (Protocolo)	Detalles
6-1	Etapa 1: Preparación de 2-(4-(benciloxi)fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo (Protocolo SQ y PA)	Rendimiento: 70%. Aspecto: aceite incoloro. RMN ¹ H: 1,3 (t, 3H, J=7,3 Hz); 1,56 (s, 6H); 4,26 (q, 2H, J=7,3 Hz); 5,02 (s, 2H); 6,87 (s, 4H); 7,32-7,36 (m, 5H).
	Etapa 2: Obtención de 2-(4-hidroxifenoxi)-2-metilpropanoato de etilo (Protocolo SR)	Rendimiento: 94%. Aspecto: sólido rosa. RMN ¹ H: 1,29 (t, 3H, J=7,0 Hz); 1,53 (s, 6H); 4,26 (q, 2H, J=7,0 Hz); 6,70 (d, 2H, J=9,0 Hz); 6,80 (d, 2H, J=9,0 Hz).
6-2	Etapa 1: Preparación de 2-(4-(benciloxi)fenoxi)etanoato de terc-butilo (Protocolo SQ)	Rendimiento: cuantitativo. Aspecto: aceite incoloro. RMN ¹ H: 1,5 (s, 9H); 4,48 (s, 2H); 5,03 (s, 2H); 6,84-6,94 (m, 4H); 7,33-7,46 (m, 5H).
	Etapa 2: Obtención de 2-(4-hidroxifenoxi)etanoato de terc-butilo (Protocolo SR y PD)	Rendimiento: 97%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,48 (s, 9H); 4,47 (s, 2H); 6,75-6,83 (m, 4H).
6-3	Etapa 1: Preparación de 2-(4-(benciloxi)fenoxi)propanoato de etilo (Protocolo SQ y PA)	Rendimiento: 92%. Aspecto: aceite incoloro. RMN ¹ H: 1,28 (t, 3H, J=7,2 Hz); 1,63 (d, 3H, J=6,9 Hz); 4,24 (q, 2H, J=7,2 Hz); 4,68 (q, 1H, J=6,9 Hz); 5,03 (s, 2H); 6,85-6,94 (m, 4H); 7,32-7,46 (m, 5H).
	Etapa 2: Obtención de 2-(4-hidroxifenoxi)propanoato de etilo (Protocolo SR y PA)	Rendimiento: 86%. Aspecto: aceite amarillo. RMN ¹ H: 1,26 (t, 3H, J=7,0 Hz); 1,59 (d, 3H, J=6,7 Hz); 4,23 (q, 2H, J=7,3 Hz); 4,67 (q, 1H, J=6,7 Hz); 6,71-6,78 (m, 4H).
6-4	Etapa 1: Preparación de 2-(4-(benciloxi)fenoxi)etanoato de etilo (Protocolo SQ y PA)	Rendimiento: 80%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,32 (t, 3H, J=7,0 Hz); 4,28 (q, 2H, J=7,0 Hz); 4,59 (s, 2H); 5,03 (s, 2H); 6,86-6,95 (m, 4H); 7,28-7,50 (m, 5H).
	Etapa 2: Obtención de 2-(4-hidroxifenoxi)etanoato de etilo (Protocolo SR)	Rendimiento: 95%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,31 (t, 3H, J=7,2 Hz); 4,28 (q, 2H, J=7,2 Hz); 4,57 (s, 2H); 5,03 (s, 1H); 6,74-6,83 (m, 4H).
6-5	Etapa 1: Preparación de 2-(4-(benciloxi)fenoxi)2-metilpropanoato de terc-butilo (Protocolo SQ y PA)	Rendimiento: 71%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,47 (s, 9H); 1,53 (s, 6H); 5,02 (s, 2H); 6,87 (s, 4H); 7,33-7,46 (m, 5H).
	Etapa 2: Obtención de 2-(4-hidroxifenoxi)-2-metilpropanoato de terc-butilo (Protocolo SR y PA)	Rendimiento: 64%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,48 (s, 9H); 1,52 (s, 6H); 3,80 (s, 1H); 6,69-6,73 (m, 2H); 6,78-6,83 (m, 2H).
6-6	Etapa 1: Preparación de 2-(4-nitrofenoxi)etanoato de terc-butilo (Protocolo SQ y PD)	Rendimiento: 60%. Aspecto: sólido ocre. RMN ¹ H: 1,5 (s, 9H); 4,63 (s, 2H); 6,96 (d, 2H, J=9,3 Hz); 8,22 (d, 2H, J=9,3 Hz).
	Etapa 2: Obtención de 2-(4-aminofenoxi)etanoato de terc-butilo (Protocolo SR)	Rendimiento: cuantitativo. Aspecto: sólido rosa/rojo RMN ¹ H: 1,49 (s, 9H); 3,35 (s (ancho), 2H); 4,44 (s, 2H); 6,57 (d, 2H, J=8,8 Hz); 6,76 (d, 2H, J=8,8 Hz).
	Etapa 1: Preparación de 2-(4-(terc-butilcarbonilamino)fenoxi)propanoato de etilo (Protocolo SQ y PD)	Rendimiento: 80%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,26 (t, 3H, J=7,3 Hz); 1,52 (s, 9H); 1,62 (d, 3H, J=6,8 Hz); 4,21 (q, 2H, J=7,3 Hz); 4,70 (q, 1H, J=6,8 Hz); 6,37 (s (ancho), 1H); 6,83 (d, 2H, J=9,0 Hz); 7,26 (d, 2H, J=9,0 Hz).

Ex.	Nº y tipo de etapa (Protocolo)	Detalles
6-7	Etapa 2: Obtención de clorhidrato de 2-(4-aminofenoxi)propanoato de etilo (Protocolo SS y PE)	Rendimiento: 99%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,17 (t, 3H, J=7,2 Hz); 1,15 (d, 3H, J=6,7 Hz); 4,13 (q, 2H, J=7,2 Hz); 4,99 (q, 1H, J=6,7 Hz); 6,99 (d, 2H, J=8,8 Hz); 7,31 (d, 2H, J=8,8 Hz); 10,28 (s (ancho), 3H).
6-8	Etapa 1: Preparación de 2-(4-(terc-butilcarbonilamino)fenoxi)etanoato de etilo (Protocolo SQ)	Rendimiento: cuantitativo. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,29 (t, 3H, J=7,0 Hz); 1,51 (s, 9H); 4,27 (q, 2H, J=7,0 Hz); 4,59 (s, 2H); 6,44 (s (ancho), 1H); 6,85 (d, 2H, J=8,8 Hz); 7,28 (d, 2H, J=8,8 Hz).
	Etapa 2: Obtención de clorhidrato de 2-(4-aminofenoxi)etanoato de etilo (Protocolo SS y PE)	Rendimiento: 86%. Aspecto: sólido rosa RMN ¹ H: 1,20 (t, 3H, J=7,0 Hz); 4,16 (q, 2H, J=7,0 Hz); 4,81 (s, 2H); 7,03 (d, 2H, J=8,8 Hz); 7,33 (d, 2H, J=8,8 Hz); 10,26 (s (ancho), 3H).
6-9	6-9 Etapa 1: Preparación de 2-(4-(terc-butilcarbonilamino)fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo (Protocolo SQ y PD)	Rendimiento: 95%. Aspecto: aceite incoloro. RMN ¹ H: 1,28 (t, 3H, J=7,0 Hz); 1,52 (s, 9H); 1,56 (s, 6H); 4,23 (q, 2H, J=7,0 Hz); 6,39 (s (ancho), 1H); 6,83 (d, 2H, J=9,0 Hz); 7,24 (d, 2H, J=9,0 Hz).
	Etapa 2: Obtención de clorhidrato de 2-(4-aminofenoxi)-2-metilpropanoato de etilo (Protocolo SS y PE)	Rendimiento: 89%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,17 (t, 3H, J=7,0 Hz); 1,53 (s, 6H); 4,15 (q, 2H, J=7,0 Hz); 6,88 (d, 2H, J=8,8 Hz); 7,29 (d, 2H, J=8,8 Hz); 10,24 (s (ancho), 3H).
6-11	Etapa 1: Preparación de 2-(4-nitrofenoxi)-2-metilpropanoato de terc-butilo (Protocolo SQ y PA)	Rendimiento: 65%. Aspecto: sólido amarillo. RMN ¹ H: 1,43 (s, 9H); 1,65 (s, 6H); 6,86 (d, 2H, J=7,3 Hz); 8,22 (d, 2H, J=7,3 Hz).
	Etapa 2: Obtención de 2-(4-aminofenoxi)-2-metilpropanoato de terc-butilo (Protocolo SR y PD)	Rendimiento: 91%. Aspecto: sólido marrón. RMN ¹ H: 1,46 (s, 9H); 1,5 (s, 6H); 4,33 (s (ancho), 2H); 6,69 (d, 2H, J=8,8 Hz); 6,78 (d, 2H, J=8,8 Hz).
6-12	Etapa 1: Preparación de 2-(3-nitrofenoxi)-2-metilpropanoato de terc-butilo (Protocolo SQ y PA)	Rendimiento: 11%. Aspecto: sólido verde. RMN ¹ H: 1,47 (s, 9H); 1,62 (s, 6H); 7,17-7,20 (m, 1H); 7,40 (t, 1H, J=8,2 Hz); 7,68 (t, 1H, J=2,3 Hz); 7,83-7,86 (m, 1H).
	Etapa 2: Obtención de 2-(3-aminofenoxi)-2-metilpropanoato de terc-butilo (Protocolo SR y PD)	Rendimiento: 37%. Aspecto: sólido verde. RMN ¹ H: 1,46 (s, 9H); 1,5 (s, 6H); 4,33 (s (ancho), 2H); 6,69 (d, 2H, J=8,8 Hz); 6,78 (d, 2H, J=8,8 Hz).
6-13	Etapa 1: Preparación de 2-(3-nitrofenoxi)etanoato de terc-butilo (Protocolo SQ y PC)	Rendimiento: 96%. Aspecto: sólido rojo-naranja. RMN ¹ H: 1,51 (s, 9H); 4,62 (s, 2H); 7,27 (dd, 1H, J=2,0 Hz, J=8,2 Hz); 7,46 (t, 1H, J=8,2 Hz); 7,71 (t, 1H, J=2,0 Hz); 7,88 (d, 1H, J=8,2 Hz).
	Etapa 2: Obtención de 2-(3-aminofenoxi)etanoato de terc-butilo (Protocolo SR y PA)	Rendimiento: 72%. Aspecto: aceite rosa/rojo. RMN ¹ H: 1,49 (s, 9H); 4,48 (s, 2H); 5,35 (s (ancho), 2H); 6,48 (m, 3H); 7,12 (d, 2H, J=7,9 Hz).
6-20	Etapa 1: Preparación de 2-(4-nitro-2,6-dimetilfenoxi)etanoato de etilo (Protocolo SQ y PD)	Rendimiento: 99%. Aspecto: sólido amarillo. RMN ¹ H: 1,34 (t, 3H, J=7,0 Hz); 2,40 (s, 6H); 4,31 (q, 2H, J=7,0 Hz); 4,47 (s, 2H); 7,93 (s, 2H).
	Etapa 2: Obtención de 2-(4-amino-2,6-dimetilfenoxi)etanoato de etilo (Protocolo SR)	Rendimiento: cuantitativo. Aspecto: aceite incoloro. RMN ¹ H: 1,33 (t, 3H, J=7,0 Hz); 2,22 (s, 6H); 4,30 (q, 2H, J=7,0 Hz); 4,33 (s, 2H); 6,34 (s, 2H).
6-21	Etapa 1: Preparación de 3-(4-nitrofenil)-3-fenilacrilato de etilo (Protocolo ST y PD)	Rendimiento: 57%. Aspecto: aceite amarillo. RMN ¹ H: 1,17 (t, 3H, J=7,3 Hz); 4,08 (q, 2H, J=7,3 Hz); 6,49 (s, 1H); 7,33-7,43 (m, 2H); 7,54 (t, 2H, J=7,9 Hz); 7,64-7,69 (m, 1H); 7,95 (d, 2H, J=8,8 Hz); 8,27 (d, 2H, J=8,8 Hz).
	Etapa 2: Obtención de 3-(4-aminofenil)-3-fenilpropanoato de etilo (Protocolo SR)	Rendimiento: 53%. Aspecto: aceite incoloro. RMN ¹ H: 1,12 (t, 3H, J=7,0 Hz); 2,99 (d, 2H, J=8,2 Hz); 7,03 (q, 2H, J=7,3 Hz); 4,45 (t, 1H, J=7,9 Hz); 6,61 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,02 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,14-7,30 (m, 5H).
6-22	Etapa 1: Preparación de 3-(2-metoxi-4-nitrofenil)acrilato de etilo (Protocolo ST y PA)	Rendimiento: 20%. Aspecto: sólido amarillo. RMN ¹ H: 1,36 (t, 3H, J=7,2 Hz); 4,01 (s, 3H); 4,30 (q, 2H, J=7,2 Hz); 6,64 (d, 1H, J=16,2 Hz); 7,63 (d, 1H, J=8,5 Hz); 7,78 (d, 1H, J=2,0 Hz); 7,85 (dd, 1H, J=2,0 Hz, J=8,5 Hz); 7,95 (d, 1H, J=16,2 Hz).
	Etapa 2: Obtención de 3-(4-amino-2-metoxifenil)propanoato de etilo (Protocolo SR)	Rendimiento: 64%. Aspecto: aceite incoloro. RMN ¹ H: 1,25 (t, 3H, J=7,0 Hz); 2,54 (t, 2H, J=7,3 Hz); 2,83 (t, 2H, J=7,3 Hz); 3,78 (s, 3H); 4,12 (q, 2H, J=7,0 Hz); 6,20-6,24 (m, 2H); 6,92 (d, 1H, J=8,8 Hz).

Ex.	Nº y tipo de etapa (Protocolo)	Detalles
6-23	Etapa 1: Preparación de 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)acrilato de etilo (Protocolo ST y PA)	Rendimiento: 43%. Aspecto: sólido amarillo. RMN ¹ H: 1,36 (t, 3H, J=7,3 Hz); 4,00 (s, 3H); 4,30 (q, 2H, J=7,3 Hz); 6,52 (d, 1H, J=16,1 Hz); 7,18-7,21 (m, 2H); 7,65 (d, 1H, J=16,1 Hz); 7,88 (d, 1H, J=8,8 Hz).
	Etapa 2: Obtención de 3-(4-amino-3-metoxifenil)propanoato de etilo (Protocolo SR)	Rendimiento: 99%. Aspecto: aceite incoloro. RMN ¹ H: 1,25 (t, 3H, J=7,0 Hz); 2,58 (m, 2H); 2,87 (m, 2H); 3,84 (s, 3H); 4,13 (q, 2H, J=7,0 Hz); 6,66-6,64 (m, 3H).
6-24	Etapa 1: Preparación de 3-(4-nitrofenil)but-2-enoato de etilo (Protocolo SQ y PD)	Rendimiento: 84%. Aspecto: sólido amarillo. RMN ¹ H: 1,34 (s, 3H, J=7,2 Hz); 2,59 (d, 3H, J=1,5 Hz); 4,24 (q, 2H, J=7,2 Hz); 6,19 (d, 1H, J=1,5 Hz); 7,62 (d, 2H, J=8,9 Hz); 8,23 (d, 2H, J=8,9 Hz).
	Etapa 2: Obtención de 3-(4-aminofenil)butanoato de etilo (Protocolo SR)	Rendimiento: 59%. Aspecto: aceite incoloro RMN ¹ H: 1,20 (t, 3H, J=7,0 Hz); 1,26 (d, 3H, J=7,0 Hz); 2,44-2,60 (m, 2H); 3,12-3,22 (m, 1H); 3,57 (m, 2H); 4,08 (q, 2H, J=7,0 Hz); 6,64 (d, 2H, J=8,3 Hz); 7,02 (d, 2H, J=8,3 Hz).

La síntesis de los compuestos intermedios de las Figuras 6b y 6d requiere una sola etapa y se resume en la Tabla 6-2.

Tabla 6-2

Ex.	Compuesto Intermedio (Protocolo)	Detalles
6-10	2-(4-aminofeniltio)-2-metilpropanoato de etilo (Protocolo SQ y PA)	Rendimiento: 87%. Aspecto: aceite incoloro. RMN ¹ H: 1,13 (t, 3H, J=7,1 Hz); 1,33 (s, 6H); 4,00 (q, 2H, J=7,1 Hz); 5,47 (s, 2H); 6,51 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,04 (d, 2H, J=8,5 Hz).
6-14	2-(4-aminofeniltio)acetato de terc-butilo (Protocolo SQ y PA)	Rendimiento: 28%. Aspecto: aceite amarillo. RMN ¹ H: 1,40 (s, 9H); 3,37 (s, 2H); 3,77 (s (ancho), 2H); 6,59 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,28 (d, 2H, J=8,5 Hz).
6-15	clorhidrato de 3-(4-aminofenil)propanoato de etilo (Protocolo SS y PE)	Rendimiento: 86%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,12 (t, 3H, J=7,3 Hz); 2,60 (t, 2H, J=7,3 Hz); 2,85 (t, 2H, J=7,3 Hz); 4,00 (q, 2H, J=7,3 Hz); 7,27 (d, H, J=8,2 Hz); 7,33 (d, 2H, J=8,2 Hz).
6-16	2-(4-aminofeniltio)-2-metilpropanoato de terc-butilo (Protocolo SQ y PA)	Rendimiento: 79%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,39 (s, 6H); 1,43 (s, 9H); 3,81 (s (ancho), 2H); 6,60 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,28 (d, 2H, J=8,5 Hz).
6-17	2-((4-amino)feniltio)etanoato de etilo (Protocolo SQ y PA)	Rendimiento: 41%. Aspecto: aceite incoloro. RMN ¹ H: 1,21 (t, 3H, J=7,2 Hz); 3,45 (s, 2H); 3,75 (s, 2H); 4,13 (q, 2H, J=7,2 Hz); 6,61 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,29 (d, 2H, J=8,5 Hz).
6-18	2-(4-aminofeniltio)-2,2-difluoroacetato de etilo (Protocolo SQ y PA)	Rendimiento: 29%. Aspecto: aceite incoloro. RMN ¹ H: 1,29 (t, 3H, J=7,0 Hz); 4,26 (q, 2H, J=7,0 Hz); 6,66 (d, 2H, J=8,8 Hz); 7,37 (d, 2H, J=8,5 Hz).
6-19	2-(4-aminofeniltio)-2-feniletanoato de etilo (Protocolo SQ y PA)	Rendimiento: 37%. Aspecto: aceite amarillo. RMN ¹ H: 1,18 (t, 3H, J=7,3 Hz); 3,75 (s (ancho), 2H); 4,06-4,18 (m, 2H); 4,73 (s, 1H); 6,54 (d, 2H, J=8,8 Hz); 7,21 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,27-7,34 (m, 3H); 7,41-7,44 (m, 2H).

5

Para el Ejemplo 6-25 (5-(1-(4-hidroxifenil)but-2-inil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona), la síntesis de este compuesto requiere 2 etapas. En la primera (preparación de 5-(4-hidroxibenciliden)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona), una solución de 4-hidroxibenzaldehído en agua (1 mol/L) se calienta a 75°C. Se añade ácido de Meldrum (1,05 eq.) en porciones, a continuación, la mezcla de reacción se agita a 75°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría y se agita durante 2 horas a 0°C. El material precipitado se escurre, a continuación, se lava con agua helada y heptano (rendimiento: 90%; Aspecto: sólido amarillo; RMN ¹H: 1,80 (s, 6H); 6,94 (d, 2H, J=8,8 Hz); 8,19 (d, 2H, J=8,8 Hz); 8,39 (s, 1H)). En la segunda (obtención de 5-(1-(4-hidroxifenil)but-2-inil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona), una solución del compuesto intermedio anterior en tetrahidrofurano (0,5 mol/L) se añade gota a gota, en atmósfera inerte (0,25 horas), a una solución de bromuro de 1-propilmagnesio en tetrahidrofurano (0,5 mol/L, 2 eq.). Después de agitar durante 0,25 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con una solución acuosa de cloruro de amonio (0,6 N, 3 eq.), se extrae con ciclohexano y se acidifica (pH = 2) con bisulfato de sodio. El residuo de evaporación se utiliza sin otras formas de purificación (rendimiento: 98%; Aspecto: sólido amarillo; RMN ¹H: 1,64 (s, 3H); 1,82 (s, 3H); 1,83 (s, 3H); 4,46 (d, 1H, J=2,6 Hz); 4,73 (d, 1H, J=2,6 Hz); 6,76 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,39 (d, 2H, J=8,5 Hz); 8,24 (s, 1H)).

10

15

Ejemplo 7: Síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención

La síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención de la Figura 7a requiere 2 o 3 etapas, y se resume en la Tabla 7-1.

Tabla 7-1

Cpd	Nº y tipo de Etapa (Ex.; Protocolo)	Detalles
4	1: Preparación de 2-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metilamino)fenoxi)etanoato de terc-butilo (Ex. 5-1 y Ex. 6-6 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: cuantitativo. Aspecto: aceite amarillo RMN ¹ H: 1,49 (s, 9H); 4,11 (s, 3H); 4,30 (s, 2H); 4,43 (s, 2H); 6,61 (d, 2H, J=8,8 Hz); 6,78 (d, 2H, J=8,8 Hz); 7,31 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,34-7,49 (m, 3H); 7,61 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,02 (m, 2H).
	2: Obtención de ácido 2-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenoxi)etanoico (Protocolo SW y PE)	Rendimiento: 81%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 4,03 (s, 3H); 4,18 (s, 2H); 4,47 (s, 2H); 6,50 (d, 2H, J=8,8 Hz); 6,68 (d, 2H, J=8,8 Hz); 7,55-7,35 (m, 4H); 7,64 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,06 (m, 2H).
8	1: Preparación de 2-(4-((2-terc-butoxi-6-fenilpiridin-3-il)metilamino)-fenoxi)etanoato de etilo (Ex. 5-2 y Ex. 6-8 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: 51%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,29 (t, 3H, J=7,0 Hz); 1,71 (s, 9H); 4,23-4,29 (m, 4H); 4,53 (s, 2H); 6,64 (d, 2H, J=9,1 Hz); 6,80 (d, 2H, J=9,1 Hz); 7,27 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,35-7,47 (m, 3H); 7,57 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,0 (d, 2H, J=7,3 Hz).
	2: Obtención de ácido 2-(4-((2-terc-butiloxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenoxi)etanoico (Protocolo SU y PA)	Rendimiento: 63%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,67 (s, 9H); 4,12 (s, 2H); 4,43 (s, 2H); 6,48 (d, 2H, J=9,1 Hz); 6,67 (d, 2H, J=9,1 Hz); 7,35-7,49 (m, 4H); 7,60 (d, 1H, J=7,9 Hz); 7,99 (d, 2H, J=7,3 Hz).
9	1: Preparación de 2-(4-((2-terc-butoxi-6-fenilpiridin-3-il)metilamino)-fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo (Ex. 5-2 y Ex. 6-9 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: 79%. Aspecto: aceite naranja. RMN ¹ H: 1,28 (t, 3H, J=7,3 Hz); 1,52 (s, 6H); 1,71 (s, 9H); 4,19-4,26 (m, 4H); 6,55 (d, 2H, J=9,0 Hz); 6,77 (d, 2H, J=9,0 Hz); 7,27 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,35-7,48 (m, 3H); 7,56 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,99 (d, 2H, J=7,7 Hz).
	2: Obtención de ácido 2-(4-((2-terc-butiloxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenoxi)-2-metilpropanoico (Protocolo SU y PD)	Rendimiento: 46%. Aspecto: sólido amarillo. RMN ¹ H: 1,36 (s, 6H); 1,66 (s, 9H); 4,11 (s, 2H); 6,46 (d, 2H, J=8,8 Hz); 6,67 (d, 2H, J=8,8 Hz); 7,35-7,49 (m, 4H); 7,61 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,0 (d, 2H, J=7,0 Hz).
10	1: Preparación de 2-(4-((2-terc-butoxi-6-fenilpiridin-3-il)metilamino)-fenoxi)propanoato de etilo (Ex. 5-2 y Ex. 6-7 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: 52%. Aspecto: aceite amarillo. RMN ¹ H: 1,24 (t, 3H, J=7,3 Hz); 1,57 (d, 3H, J=6,7 Hz); 1,71 (s, 9H); 4,17-4,23 (m, 4H); 4,61 (q, 1H, J=6,7 Hz); 6,60 (d, 2H, J=9,0 Hz); 6,77 (d, 2H, J=9,0 Hz); 7,26 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,37-7,47 (m, 3H); 7,56 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,99 (d, 2H, J=7,0 Hz).
	2: Obtención de ácido 2-(4-((2-terc-butiloxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenoxi)-propanoico (Protocolo SU y PA)	Rendimiento: 18%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,4 (d, 3H, J=6,7 Hz); 1,66 (s, 9 Hz); 4,11 (s, 2H); 4,50-4,57 (m, 1H); 6,48 (d, 2H, J=8,8 Hz); 6,64 (d, 2H, J=8,8 Hz); 7,35-7,40 (m, 1H); 7,44-7,49 (m, 3H); 7,6 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,99 (d, 2H, J=7,3 Hz).
11	1: Preparación de 2-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metilamino)-feniltio)-2-metilpropanoato de etilo (Ex. 5-1 y Ex. 6-10 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: 87%. Aspecto: aceite naranja. RMN ¹ H: 1,22 (t, 3H, J=7,3 Hz); 1,45 (s, 6H); 4,04-4,16 (m, 5H); 4,35 (s, 2H); 6,56 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,26 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,31 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,37-7,51 (m, 3H); 7,59 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,19 (d, 2H, J=8,5 Hz).
	2: Obtención de ácido 2-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)feniltio)-2-metilpropanoico (Protocolo SU y PA)	Rendimiento: 57%. Aspecto: sólido beis. RMN ¹ H: 1,29 (s, 6H); 4,04 (s, 3H); 4,24 (d, 2H, J=5,8 Hz); 6,54 (m, 3H); 7,14 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,37-7,54 (m, 4H); 7,64 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,08 (d, 2H, J=7,0 Hz); 12,34 (s, 1H).
12	1: Preparación de 2-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metilamino)fenoxi)-2-metilpropanoato de terc-butilo (Ex. 5-1 y Ex. 6-11 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: 71%. Aspecto: aceite amarillo. RMN ¹ H: 1,44 (s, 9H); 1,49 (s, 6H); 4,09 (s, 3H); 4,32 (s, 2H); 6,61-6,72 (m, 2H); 6,79 (d, 2H, J=9,1 Hz); 7,30 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,36-7,48 (m, 3H); 7,62-7,65 (m, 1H); 8,03 (d, 2H, J=8,2 Hz).
	2: Obtención de ácido 2-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenoxi)-2-metilpropanoico (Protocolo SW y PC)	Rendimiento: 70%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,36 (s, 6H); 4,03 (s, 3H); 4,17 (s, 2H); 5,89 (s (ancho), 1H); 6,47 (d, 2H, J=9,1 Hz); 6,67 (d, 2H, J=9,1 Hz); 7,37-7,54 (m, 4H); 7,66 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,07 (d, 2H, J=7,0 Hz).

Cpd	Nº y tipo de Etapa (Ex.; Protocolo)	Detalles
16	1: Preparación de 2-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metilamino)feniltio)etanoato de terc-butilo (Ex 5-1 y Ex. 6-14 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: 99%. Aspecto: aceite amarillo. RMN ¹ H: 1,40 (s, 9H); 3,38 (s, 2H); 4,12 (s, 3H); 4,34 (s, 2H); 6,58 (d, 2H, J=8,8 Hz); 7,29-7,31 (m, 3H); 7,37-7,48 (m, 3H); 7,58 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,04 (d, 2H, J=8,5 Hz).
	2: Obtención de ácido 2-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)feniltio)-etanoico (Protocolo SW y PC)	Rendimiento: 64%. Aspecto: sólido blanco RMN ¹ H: 3,49 (s, 2H); 4,11 (s, 3H); 4,34 (s, 2H); 6,58 (d, 2H, J=8,0 Hz); 7,30-7,48 (m, 6H); 7,58 (d, 1H, J=7,1 Hz); 8,03 (d, 2H, J=8,0 Hz).
19	1: Preparación de 3-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metilamino)fenil)propanoato de etilo (Ex. 5-1 y Ex. 6-15 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: 53%. Aspecto: aceite amarillo. RMN ¹ H: 1,24 (t, 3H, J=7,3 Hz); 2,56 (t, 2H, J=8,2 Hz); 2,84 (t, 2H, J=8,2 Hz); 4,09-4,16 (m, 5H); 4,33 (s, 2H); 6,64 (d, 2H, J=8,2 Hz); 7,03 (d, 2H, J=8,2 Hz); 7,30 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,36-7,48 (m, 3H); 7,63 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,04 (d, 2H, J=7,3 Hz).
	2: Obtención de ácido 3-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)feniltio)-propanoico (Protocolo SU y PC)	Rendimiento: 73%. Aspecto: sólido amarillo. RMN ¹ H: 2,62 (t, 2H, J=7,6 Hz); 2,85 (t, 2H, J=7,6 Hz); 4,10 (s, 3H); 4,34 (s, 2H); 6,66 (d, 2H, J=8,2 Hz); 7,03 (d, 2H, J=8,2 Hz); 7,30 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,36-7,48 (m, 3H); 7,63 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,04 (m, 2H).
22	1: Preparación de 2-(4-((2-metoxi-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metilamino)feniltio)-2-metilpropanoato de terc-butilo (Ex. 5-3 y Ex. 6-16 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: 92%; Aspecto: aceite amarillo; RMN ¹ H: 1,39 (s, 6H); 1,43 (s, 9H); 4,12 (s, 3H); 4,37 (s, 2H); 6,56 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,30 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,34 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,62 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,71 (d, 2H, J=8,2 Hz); 8,50 (d, 2H, J=8,2 Hz).
	2: Obtención de ácido 2-(4-((2-metoxi-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metil)amino)feniltio)-2-metilpropanoico (Protocolo SW y PB)	Rendimiento: 55%; Aspecto: sólido amarillo. RMN ¹ H: 1,47 (s, 6H); 4,11 (s, 3H); 4,36 (s, 2H); 6,57 (d, 2H, J=8,8 Hz); 7,3-7,35 (m, 3H); 7,61 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,69 (d, 2H, J=8,0 Hz); 8,12 (d, 2H, J=8,0 Hz).
23	1: Preparación de 2-(4-((2-metoxi-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metilamino)feniltio)etanoato de terc-butilo (Ex. 5-3 y Ex. 6-14 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: 96%. Aspecto: aceite amarillo-naranja. RMN ¹ H: 1,41 (s, 9H); 3,37 (s, 2H); 4,12 (s, 3H); 4,42 (s, 2H); 6,57 (d, 2H, J=8,6 Hz); 7,30-7,35 (m, 3H); 7,62 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,71 (d, 2H, J=8,5 Hz); 8,14 (d, 2H, J=7,9 Hz).
	2: Obtención de ácido 2-(4-((2-metoxi-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metil)amino)feniltio)etanoico (Protocolo SW y PB)	Rendimiento: 21%. Aspecto: sólido amarillo. RMN ¹ H: 3,50 (s, 2H); 4,12 (s, 3H); 4,36 (s, 2H); 6,58 (d, 2H, J=8,8 Hz); 7,32-7,36 (m, 3H); 7,61 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,70 (d, 2H, J=8,2 Hz); 8,14 (d, 2H, J=8,2 Hz).
26	1: Preparación de 2-(4-((2-metoxi-5-fenilpiridin-3-il)metilamino)feniltio)etanoato de etilo (Ex. 5-4 y Ex. 6-17 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: 73%. Aspecto: aceite amarillo RMN ¹ H: 1,19 (t, 3H, J=7,3 Hz); 3,48 (s, 2H); 4,03 (s, 3H); 4,12 (q, 2H, J=7,3 Hz); 4,37 (s, 2H); 6,77 (d, 2H, J=7,9 Hz); 7,29-7,50 (m, 8H); 7,84 (d, 1H, J=2,0 Hz); 8,30 (d, 1H, J=2,0 Hz).
	2: Obtención de ácido 2-(4-((2-metoxi-5-fenilpiridin-3-il)metil)amino)feniltio)etanoico (Protocolo SU y PE)	Rendimiento: 66%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 3,44 (s, 2H); 3,97 (s, 3H); 4,24 (d, 2H, J=5,0 Hz); 6,39 (s (ancho), 1H); 6,56 (d, 2H, J=8,6 Hz); 7,17 (d, 2H, J=8,6 Hz); 7,31-7,37 (m, 1H); 7,41-7,46 (m, 2H); 7,54 (d, 2H, J=7,3 Hz); 7,86 (d, 1H, J=2,3 Hz); 8,36 (d, 1H, J=2,3 Hz); 12,44 (s, 1H).
27	1: Preparación de 2-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metilamino)feniltio)-2,2-difluoroetanoato de etilo (Ex. 5-1 y Ex. 6-18 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: 88%. Aspecto: aceite amarillo. RMN ¹ H: 1,26 (t, 3H, J=7,3 Hz); 4,11 (s, 3H); 4,24 (q, 2H, J=7,3 Hz); 4,37 (s, 2H); 6,65 (d, 2H, J=8,8 Hz); 7,32 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,38-7,49 (m, 5H); 7,58 (d, 1H, J=7,3 Hz); 8,04 (d, 2H, J=7,0 Hz).
	2: Obtención de ácido 2-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)feniltio)-2,2-difluoro-etanoico (Protocolo SU y PC)	Rendimiento: 36%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 4,04 (s, 3H); 4,27 (s, 2H); 6,62 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,26 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,37-7,54 (m, 4H); 7,62 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,07 (d, 2H, J=7,3 Hz).
	1: Preparación de 2-(4-((2-metoxi-5-6-difenilpiridin-3-il)metilamino)feniltio)etanoato de etilo (Ex. 5-5 y Ex. 6-17 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: 73%. Aspecto: aceite incoloro. RMN ¹ H: 1,19 (t, 3H, J=7,0 Hz); 3,46 (s, 2H); 4,08 (s, 3H); 4,12 (q, 2H, J=7,0 Hz); 4,38 (s, 2H); 6,66 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,09-7,12 (m, 2H); 7,18-7,25 (m, 6H); 7,34 (d, 2H, J=8,8 Hz); 7,37-7,40 (m, 2H); 7,59 (s, 1H).

Cpd	Nº y tipo de Etapa (Ex.; Protocolo)	Detalles
28	2: Obtención de ácido 2-(4-(((2-metoxi-5,6-difenilpiridin-3-il)metil)amino)feniltio)etanoico (Protocolo SU y PA) 3: Protocolo PC	Rendimiento: 6,56%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 3,38 (s, 2H); 4,00 (s, 3H); 4,26 (d, 2H, J=5,6 Hz); 6,31 (m, 1H); 6,55 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,05 (dd, 2H, J=2,3 Hz J=7,9 Hz); 7,13 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,23-7,32 (m, 8H); 7,59 (s, 1H).
29	1: Preparación de 2-(4-(((2-metoxi-5,6-difenilpiridin-3-il)metil)amino)feniltio)etanoato de etilo (Ex. 5-6 y Ex. 6-17 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: 58%. Aspecto: aceite incoloro. RMN ¹ H: 1,23 (t, 3H, J=7,1 Hz); 3,50 (s, 2H); 4,00 (s, 3H); 4,15 (q, 2H, J=7,1 Hz); 4,34 (s, 2H); 6,72 (m, 2H); 7,31-7,46 (m, 5H); 7,74-7,87 (m, 3H).
	2: Obtención de ácido 2-(4-(((2-metoxi-5-bromo-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)feniltio)etanoico (Protocolo SU y PA) 3: Protocolo PC	Rendimiento: 34%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 3,46 (s, 2H); 3,93 (s, 3H); 4,22 (d, 2H, J=5,8 Hz); 6,45 (t, 1H, J=5,8 Hz); 6,56 (d, 2H, J=8,6 Hz); 7,19 (d, 2H, J=8,6 Hz); 7,42-7,50 (m, 3H); 7,67 (m, 2H); 7,80 (s, 1H); 12,51 (s, 1H).
30	1: Preparación de 2-(4-(((2-metoxi-6-furilpiridin-3-il)metil)amino)feniltio)etanoato de etilo (Ex. 5-e y 6-17 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: 85%. Aspecto: aceite amarillo. RMN ¹ H: 1,21 (t, 3H, J=7,0 Hz); 3,49 (s, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,15 (q, 2H, J=7,0 Hz); 4,32 (s, 2H); 6,50-6,53 (m, 1H); 6,76 (d, 2H, J=8,6 Hz); 7,00 (d, 1H, J=2,9 Hz); 7,20 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,31 (d, 2H, J=8,6 Hz); 7,49-7,54 (m, 1H); 7,60 (d, 1H, J=7,6 Hz).
	2: Obtención de ácido 2-(4-(((2-metoxi-6-furilpiridin-3-il)metil)amino)feniltio)etanoico (Protocolo SU y PC)	Rendimiento: 57%. Aspecto: sólido beis. RMN ¹ H: 3,44 (s, 2H); 3,98 (s, 3H); 4,19 (d, 2H, J=5,6 Hz); 6,39 (t, 1H, J=5,6 Hz); 6,51 (d, 2H, J=8,8 Hz); 6,61-6,63 (m, 1H); 7,02 (d, 1H, J=3,2 Hz); 7,16 (d, 2H, J=8,8 Hz); 7,28 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,59 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,78 (m, 1H).
31	1: Preparación de 3-(4-(((2-metoxi-6-furilpiridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoato de etilo (Ex. 5-6 y Ex. 6-15 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: 68%. Aspecto: aceite amarillo. RMN ¹ H: 1,13 (t, 3H, J=7,1 Hz); 2,46 (t, 2H, J=7,3 Hz); 2,66 (t, 2H, J=7,3 Hz); 3,99 (s, 3H); 4,00 (q, 2H, J=7,1 Hz); 4,17 (d, 2H, J=6,0 Hz); 6,03 (t, 1H, J=6,0 Hz); 6,46 (d, 2H, J=8,3 Hz); 6,61-6,63 (m, 1H); 6,90 (d, 2H, J=8,3 Hz); 7,02 (d, 1H, J=3,2 Hz); 7,26 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,59 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,79 (s, 1H).
	2: Obtención de ácido 3-(4-(((2-metoxi-6-furilpiridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoico (Protocolo SU y PC)	Rendimiento: 24%. Aspecto: sólido beis. RMN ¹ H: 2,41 (t, 2H, J=7,6 Hz); 2,64 (t, 2H, J=7,6 Hz); 3,99 (s, 3H); 4,17 (s, 2H); 6,03 (s (ancho), 1H); 6,47 (d, 2H, J=8,2 Hz); 6,63 (m, 1H); 6,91 (d, 2H, J=8,2 Hz); 7,03 (d, 1H, J=3,2 Hz); 7,26 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,60 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,79 (s, 1H).
32	1: Preparación de 2-(4-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)feniltio)-2-feniletanoato de etilo (Ex. 5-1 y Ex. 6-19 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: 75%. Aspecto: aceite amarillo. RMN ¹ H: 1,16 (t, 3H, J=7,0 Hz); 4,05-4,20 (m, 5H); 4,33 (s, 2H); 4,69 (s, 1H); 6,53 (d, 2H, J=8,6 Hz); 7,22 (d, 2H, J=8,6 Hz); 7,28-7,33 (m, 4H); 7,39-7,49 (m, 5H); 7,56 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,02-8,05 (m, 2H).
	2: Obtención de ácido 2-(4-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)feniltio)-2-feniletanoico (Protocolo SU y PA) 3: Protocolo de PC	Rendimiento: 58%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 4,03 (s, 3H); 4,21 (d, 2H, J=5,6 Hz); 4,71 (s, 1H); 6,43-6,48 (m, 3H); 7,07 (d, 2H, J=8,8 Hz); 7,25-7,59 (m, 10H); 8,07 (d, 2H, J=7,0 Hz).
35	1: Preparación de 2-(4-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)-2,6-dimetilfenoxi)etanoato de etilo (Ex. 5-1 y Ex. 6-20 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: 96%. Aspecto: aceite amarillo. RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ , d en ppm): 1,33 (t, 3H, J=7,0 Hz); 2,23 (s, 6H); 4,11 (s, 3H); 4,26-4,34 (m, H); 6,31 (s, 2H); 7,32 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,38-7,48 (m, 3H); 7,61 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,03-8,07 (d, 2H, J=7,0 Hz).
	2: Obtención de ácido 2-(4-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)-2,6-dimetilfenoxi)etanoico (Protocolo SU y PA)	Rendimiento: 6%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 2,08 (s, 6H); 4,03 (s, 3H); 4,15 (m, 4H); 6,21 (s, 2H); 7,36-7,54 (m, 4H); 7,63 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,06-8,09 (m, 2H).
	1: Preparación de 3-(4-(((2-metoxi-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoato de etilo (Ex. 5-3 y Ex. 6-15 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: 43%. Aspecto: aceite naranja. RMN ¹ H: 1,24 (t, 3H, J=7,1 Hz); 2,56 (t, 2H, J=7,5 Hz); 2,85 (t, 2H, J=7,5 Hz); 4,09 (s, 3H); 4,12 (q, 2H, J=7,1 Hz); 4,37 (s, 2H); 6,73-6,94 (m, 2H); 7,05 (d, 2H, J=8,1 Hz); 7,32 (d, 1H, J=7,5 Hz); 7,66-7,72 (m, 3H); 8,13 (d, 2H, J=8,0 Hz).

Cpd	Nº y tipo de Etapa (Ex.; Protocolo)	Detalles
36	2: Obtención de ácido 3-(4-(((2-metoxi-6-(4-trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoico (Protocolo SU y PA)	Rendimiento: 58%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 2,39 (t, 2H, J=7,3 Hz); 2,63 (t, 2H, J=7,3 Hz); 4,06 (s, 3H); 4,22 (d, 2H, J=5,9 Hz); 6,05 (t, 1H, J=5,9 Hz); 6,48 (d, 2H, J=8,3 Hz); 6,91 (d, 2H, J=8,3 Hz); 7,62-7,69 (m, 2H); 7,83 (d, 2H, J=8,4 Hz); 8,29 (d, 2H, J=8,4 Hz).
38	1: Preparación de 3-(4-((2-etiltio)-6-fenilpiridin-3-il)metilamino)fenil)propanoato de etilo (Ex. 5-9 y Ex. 6-15 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: 84%. Aspecto: sólido amarillo. RMN ¹ H: 1,24 (t, 3H, J=7,3 Hz); 1,50 (t, 3H, J=7,3 Hz); 2,56 (t, 2H, J=7,6 Hz); 2,85 (t, 2H, J=7,6 Hz); 3,41 (q, 2H, J=7,3 Hz); 4,13 (q, 2H, J=7,3 Hz); 4,32 (s, 2H); 6,57 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,02 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,40-7,50 (m, 4H); 7,60 (d, 1H, J=7,9 Hz); 8,04-8,07 (m, 2H).
	2: Obtención de ácido 3-(4-((2-etiltio)-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenil)-propanoico (Protocolo SU y PA)	Rendimiento: 40%. Aspecto: sólido beis. RMN ¹ H: 1,40 (t, 3H, J=7,3 Hz); 2,41 (t, 2H, J=7,3 Hz); 2,64 (t, 2H, J=7,3 Hz); 3,30-3,38 (m, 2H); 4,16 (d, 2H, J=5,9 Hz); 6,15 (t, 1H, J=5,9 Hz); 6,44 (d, 2H, J=8,5 Hz); 6,92 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,39-7,51 (m, 3H); 7,59-7,68 (m, 2H); 8,09 (d, 2H, J=7,0 Hz); 12,00 (s, 1H).
39	1: Preparación de 3-(4-((2-metoxi-6-(parabifenil)piridin-3-il)metil-amino)fenil)-propanoato de etilo (Ex. 5-10 y Ex. 6-15 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: 84%. Aspecto: aceite amarillo. RMN ¹ H: 1,25 (t, 3H, J=7,0 Hz); 2,57 (t, 2H, J=7,3 Hz); 2,86 (t, 2H, J=7,3 Hz); 4,10-4,17 (m, 5H); 4,34 (s, 2H); 6,61 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,03 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,34-7,41 (m, 2H); 7,48 (m, 2H); 7,62-7,72 (m, 5H); 8,13 (d, 2H, J=8,5 Hz).
	2: Obtención de ácido 3-(4-(((2-metoxi-6-parabifenil)piridin-3-il)metil)amino)fenil)-propanoico (Protocolo SU y PA)	Rendimiento: 60%. Aspecto: sólido beis. RMN ¹ H: 2,41 (t, 2H, J=7,3 Hz); 2,64 (t, 2H, J=7,3 Hz); 4,06 (s, 3H); 4,21 (d, 2H, J=5,6 Hz); 6,03 (t, 1H, J=5,6 Hz); 6,49 (d, 2H, J=8,5 Hz); 6,91 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,36-7,41 (m, 1H); 7,49 (t, 2H, J=7,0 Hz); 7,58 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,64 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,72-7,79 (m, 4H); 8,17 (d, 2H, J=8,5 Hz).
40	1: Preparación de 3-(4-((2-metoxi-6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metilamino)fenil)propanoato de etilo (Ex. 5-11 y Ex. 6-15 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: 86%. Aspecto: aceite amarillo. RMN ¹ H: 1,24 (t, 3H, J=7,3 Hz); 2,56 (t, 2H, J=7,3 Hz); 2,85 (t, 2H, J=7,3 Hz); 4,09-4,17 (m, 5H); 4,35 (s, 2H); 6,59 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,02 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,33 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,54-7,66 (m, 3H); 8,20 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,30 (s, 1H).
	2: Obtención de ácido 3-(4-(((2-metoxi-6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoico (Protocolo SU y PA)	Rendimiento: 53%. Aspecto: sólido beis. RMN ¹ H: 2,63 (t, 2H, J=7,6 Hz); 2,86 (t, 2H, J=7,6 Hz); 4,12 (s, 3H); 4,34 (s, 2H); 6,59 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,03 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,34 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,54-7,66 (m, 3H); 8,20 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,30 (s, 1H).
41	1: Preparación de 3-(4-((2-metoxi-5-fenilpiridin-3-il)metilamino)fenil)propanoato de etilo (Ex. 5-4 y Ex. 6-15 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: 72%. Aspecto: aceite incoloro. RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ , d en ppm): 1,22 (t, 3H, J=7,3 Hz); 2,56 (t, 2H, J=7,3 Hz); 2,84 (t, 2H, J=7,3 Hz); 4,05 (s, 3H); 4,11 (q, 2H, J=7,3 Hz); 4,34 (s, 2H); 6,60 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,02 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,31-7,36 (m, 1H); 7,39-7,50 (m, 4H); 7,80 (d, 1H, J=2,4 Hz); 8,29 (d, 1H, J=2,4 Hz).
	2: Obtención de ácido 3-(4-(((2-metoxi-5-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenil)-propanoico (Protocolo SU y PA)	Rendimiento: 57%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 2,39 (t, 2H, J=7,9 Hz); 2,63 (t, 2H, J=7,3 Hz); 3,97 (s, 3H); 4,22 (d, 2H, J=5,0 Hz); 6,00 (m, 1H); 6,51 (d, 2H, J=8,5 Hz); 6,91 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,33 (m, 1H); 7,43 (m, 2H); 7,54 (d, 2H, J=7,3 Hz); 7,86 (d, 1H, J=2,3 Hz); 8,34 (d, 1H, J=2,3 Hz).
42	1: Preparación de 3-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metilamino)fenil)-3-fenilpropanoato de etilo (Ex. 5-1 y Ex. 6-14 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: 75%. Aspecto: aceite incoloro. RMN ¹ H: 1,11 (t, 3H, J=7,0 Hz); 3,00 (d, 2H, J=8,1 Hz); 4,03 (q, 2H, J=7,0 Hz); 4,10 (s, 3H); 4,31 (s, 2H); 4,45 (t, 1H, J=8,1 Hz); 6,57 (d, 2H, J=8,6 Hz); 7,05 (d, 2H, J=8,6 Hz); 7,15-7,32 (m, 6H); 7,36-7,49 (m, 4H); 7,60 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,04 (d, 1H, J=7,0 Hz).
	2: Obtención de ácido 3-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenil)-3-fenilpropanoico (Protocolo SU y PA) 3: Protocolo PC	Rendimiento: 36%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 2,88 (dd, 2H, J=7,9 Hz J=9,4 Hz); 4,03 (s, 3H); 4,17-4,25 (m, 3H); 6,05 (m, 1H); 6,46 (d, 2H, J=8,5 Hz); 6,98 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,08-7,16 (m, 1H); 7,22-7,26 (m, 4H); 7,36-7,50 (m, 4H); 7,61 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,05 (d, 2H, J=7,0 Hz).

Cpd	Nº y tipo de Etapa (Ex.; Protocolo)	Detalles
43	1: Preparación de 3-(2-metoxi-4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metilamino)fenil)propanoato de etilo (Ex. 5-1 y Ex. 6-22 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: 57%. Aspecto: aceite amarillo. RMN ¹ H: 1,24 (t, 3H, J=7,3 Hz); 2,55 (m, 2H); 2,83 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 4,08-4,15 (m, 5H); 4,33 (s, 2H); 6,17-6,20 (m, 2H); 6,94 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,32 (d, 1H, J=7,3 Hz); 7,36-7,49 (m, 3H); 7,63 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,03-8,06 (m, 2H).
	2: Obtención de ácido 3-(2-metoxi-4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metilamino)fenil)propanoico (Protocolo SU y PA) 3: Protocolo PC	Rendimiento: 44%. Aspecto: sólido amarillento. RMN ¹ H: 2,33 (m, 2H); 2,60 (m, 2H); 3,67 (s, 3H); 4,04 (s, 3H); 4,21 (d, 2H, J=5,0 Hz); 6,00 (dd, 1H, J=1,9 Hz J=8,1 Hz); 6,05 (m, 1H); 6,26 (d, 1H, J=1,9 Hz); 6,78 (d, 1H, J=8,1 Hz); 7,37-7,54 (m, 4H); 7,66 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,07 (d, 2H, J=7,3 Hz); 11,97 (s (l), 1H).
44	1: Preparación de 3-(3-metoxi-4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metilamino)fenil)propanoato de etilo (Ex. 5-1 y Ex. 6-23 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: 51%. Aspecto: aceite amarillo. RMN ¹ H: 1,25 (t, 3H, J=7,1 Hz); 2,58 (m, 2H); 2,87 (m, 2H); 3,88 (s, 3H); 4,11 (s, 3H); 4,12 (q, 2H, J=7,1 Hz); 4,35 (s, 2H); 6,48 (d, 1H, J=8,2 Hz); 6,64-6,67 (m, 2H); 7,30 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,35-7,48 (m, 3H); 7,60 (d, 1H, J=7,3 Hz); 8,02-8,05 (m, 2H).
	2: Obtención de ácido 3-(3-metoxi-4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metilamino)fenil)propanoico (Protocolo SU y PA) 3: Protocolo PC	Rendimiento: 46%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 2,44 (t, 2H, J=7,9 Hz); 2,67 (t, 2H, J=7,9 Hz); 3,80 (s, 3H); 4,04 (s, 3H); 4,26 (m, 2H); 5,36 (m, 1H); 6,26 (d, 1H, J=8,1 Hz); 6,53 (dd, 1H, J=1,4 Hz J=8,1 Hz); 6,71 (d, 1H, J=1,4 Hz); 7,36-7,50 (m, 4H); 7,56 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,06 (d, 2H, J=7,7 Hz); 12,01 (s, 1H).
45	1: Preparación de 3-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metilamino)fenil)butanoato de etilo (Ex. 5-1 y Ex. 6-24 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: 56%. Aspecto: aceite amarillo; RMN ¹ H: 1,19 (t, 3H, J=7,2 Hz); 1,26 (d, 3H, J=7,0 Hz); 2,43-2,60 (m, 2H); 3,14-3,22 (m, 1H); 4,08 (q, 2H, J=7,2 Hz); 4,11 (s, 3H); 4,33 (s, 2H); 6,60 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,03 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,31 (d, 1H, J=7,3 Hz); 7,36-7,49 (m, 3H); 7,62 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,04 (d, 2H, J=8,5 Hz).
	2: Obtención de ácido 3-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metilamino)fenil)butanoico (Protocolo SU y PA) 3: Protocolo PC	Rendimiento: 52%; Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,12 (d, 3H, J=6,7 Hz); 2,37 (m, 2H); 2,93-3,00 (m, 1H); 4,04 (s, 3H); 4,20 (d, 2H, J=4,4 Hz); 6,00 (m, 1H); 6,48 (d, 2H, J=8,2 Hz); 6,93 (d, 2H, J=8,2 Hz); 7,37-7,53 (m, 4H); 7,63 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,06 (d, 2H, J=7,3 Hz); 11,93 (s, 1H).
46	1: Preparación de 3-(4-((2-metoxi-5-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metilamino)fenil)propanoato de etilo (Ex. 5-12 y Ex. 6-15 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: 74%. Aspecto: aceite amarillo. RMN ¹ H: 1,22 (t, 3H, J=7,0 Hz); 2,55 (m, 2H); 2,84 (m, 2H); 4,06 (s, 3H); 4,11 (q, 2H, J=7,0 Hz); 4,36 (s, 2H); 6,62 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,02 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,58 (d, 2H, J=8,2 Hz); 7,67 (d, 2H, J=8,2 Hz); 7,81 (d, 1H, J=2,3 Hz); 8,30 (d, 1H, J=2,3 Hz).
	2: Obtención de ácido 3-(4-((2-metoxi-5-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metilamino)fenil)propanoico (Protocolo SU y PA) 3: Protocolo PC	Rendimiento: 44%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 2,39 (t, 2H, J=7,6 Hz); 2,63 (t, 2H, J=7,6 Hz); 3,99 (s, 3H); 4,23 (d, 2H, J=5,7 Hz); 5,99 (t, 1H, J=5,7 Hz); 6,51 (d, 2H, J=8,4 Hz); 6,91 (d, 2H, J=8,4 Hz); 7,75-7,82 (m, 4H); 7,95 (d, 1H, J=2,5 Hz); 8,44 (d, 1H, J=2,5 Hz); 12,00 (s, 1H).
47	1: Preparación de 3-(4-((2-metoxi-5-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metilamino)fenil)propanoato de etilo (Ex. 5-13 y Ex. 6-15 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: 65%. Aspecto: aceite amarillo. RMN ¹ H: 1,22 (t, 3H, J=7,0 Hz); 2,55 (m, 2H); 2,84 (m, 2H); 4,06 (s, 3H); 4,11 (q, 2H, J=7,0 Hz); 4,36 (s, 2H); 6,60 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,02 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,51-7,66 (m, 3H); 7,70 (s, 1H); 7,79 (d, 1H, J=2,5 Hz); 8,29 (d, 1H, J=2,5 Hz).
	2: Obtención de ácido 3-(4-((2-metoxi-5-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metilamino)fenil)propanoico (Protocolo SU y PA) 3: Protocolo PC	Rendimiento: 52%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 2,39 (m, 2H); 2,63 (m, 2H); 3,98 (s, 3H); 4,23 (d, 2H, J=5,7 Hz); 5,98 (t, 1H, J=5,7 Hz); 6,52 (d, 2H, J=8,3 Hz); 6,91 (d, 2H, J=8,3 Hz); 7,67-7,69 (m, 2H); 7,85-7,89 (m, 2H); 7,96 (d, 1H, J=2,3 Hz); 8,44 (d, 1H, J=2,3 Hz); 11,98 (s, 1H).
	1: Preparación de 3-(4-((2,6-dimetoxi-5-fenilpiridin-3-il)metilamino)fenil)propanoato de etilo (Ex. 5-14 y Ex. 6-15 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: 48%. Aspecto: aceite incoloro. RMN ¹ H: 1,23 (t, 3H, J=7,0 Hz); 2,56 (t, 2H, J=7,3 Hz); 2,84 (t, 2H, J=7,3 Hz); 3,97 (s, 3H); 4,00 (s, 3H); 4,12 (q, 2H, J=7,0 Hz); 4,25 (s, 2H); 6,61 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,01 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,28-7,31 (m, 1H); 7,36-7,41 (m, 2H); 7,50 (m, 2H); 7,58 (s, 1H).

Cpd	Nº y tipo de Etapa (Ex.; Protocolo)	Detalles
48	2: Obtención de ácido 3-(4-(((2,6-dimetoxi-5-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenil)-propanoico (Protocolo SU y PA) 3: Protocolo PC	Rendimiento: 46%. Aspecto: sólido beis. RMN ¹ H: 2,39 (t, 2H, J=7,6 Hz); 2,62 (t, 2H, J=7,6 Hz); 3,90 (s, 3H); 3,99 (s, 3H); 4,13 (d, 2H, J=5,7 Hz); 5,87 (t, 1H, J=5,7 Hz); 6,49 (d, 2H, J=8,2 Hz); 6,89 (d, 2H, J=8,2 Hz); 7,24-7,29 (m, 1H); 7,34-7,44 (m, 4H); 7,62 (s, 1H); 12,05 (s, 1H).
49	1: Preparación de 3-(4-((5-(4-clorofenil)-2-metoxipiridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoato de etilo (Ex. 5-15 y Ex. 6-15 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: 68%. Aspecto: aceite incoloro. RMN ¹ H: 1,22 (t, 3H, J=7,2 Hz); 2,55 (m, 2H); 2,84 (m, 2H); 4,05 (s, 3H); 4,11 (q, 2H, J=7,2 Hz); 4,34 (s, 2H); 6,58 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,01 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,39 (m, 4H); 7,75 (d, 1H, J=2,5 Hz); 8,25 (d, 1H, J=2,5 Hz).
	2: Obtención de ácido 3-(4-(((5-(4-clorofenil)-2-metoxipiridin-3-il)metil)amino)fenil)-propanoico (Protocolo SU y PC)	Rendimiento: 32%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 2,62 (m, 2H); 2,85 (m, 2H); 4,05 (s, 3H); 4,33 (s, 2H); 6,59 (d, 2H, J=8,4 Hz); 7,02 (d, 2H, J=8,4 Hz); 7,38 (m, 4H); 7,75 (d, 1H, J=2,4 Hz); 8,25 (d, 1H, J=2,4 Hz).
50	1: Preparación de 3-(4-((2-metoxi-5-(naftalen-2-il)piridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoato de etilo (Ex. 5-16 y Ex. 6-15 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: 80%. Aspecto: aceite incoloro. RMN ¹ H: 1,20 (t, 3H, J=7,2 Hz); 2,56 (m, 2H); 2,84 (m, 2H); 4,08 (s, 3H); 4,10 (q, 2H, J=7,2 Hz); 4,38 (s, 2H); 6,64 (d, 2H, J=8,4 Hz); 7,03 (d, 2H, J=8,4 Hz); 7,45-7,54 (m, 2H); 7,62 (dd, 1H, J=1,8 Hz J=8,5 Hz); 7,84-7,93 (m, 5H); 8,41 (d, 1H, J=2,4 Hz).
	2: Obtención de ácido 3-(4-(((2-metoxi-5-(naftalen-2-il)piridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoico (Protocolo SU y PC)	Rendimiento: 53%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 2,40 (m, 2H); 2,63 (m, 2H); 4,00 (s, 3H); 4,25 (m, 2H); 6,02 (m, 1H); 6,53 (d, 2H, J=8,5 Hz); 6,92 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,47-7,55 (m, 2H); 7,72 (dd, 1H, J=1,5 Hz J=8,5 Hz); 7,90-8,09 (m, 5H); 8,50 (d, 1H, J=2,3 Hz); 11,99 (s, 1H).
51	1: Preparación de 3-(4-((2-etoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoato de etilo (Ex. 5-17 y Ex. 6-15 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: 49%. Aspecto: aceite incoloro. RMN ¹ H: 1,24 (t, 3H, J=7,1 Hz); 1,47 (t, 3H, J=7,0 Hz); 2,56 (m, 2H); 2,84 (m, 2H); 4,12 (q, 2H, J=7,1 Hz); 4,33 (s, 2H); 4,58 (q, 2H, J=7,0 Hz); 6,60 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,02 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,27-7,30 (m, 1H); 7,35-7,48 (m, 3H); 7,60 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,00-8,03 (m, 2H).
	2: Obtención de ácido 3-(4-(((2-etoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoico (Protocolo SU y PA) 3: Protocolo PC	Rendimiento: 77%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,41 (t, 3H, J=7,0 Hz); 2,41 (m, 2H); 2,64 (m, 2H); 4,20 (s, 2H); 4,52 (q, 2H, J=7,0 Hz); 5,99 (s, 1H); 6,48 (d, 2H, J=8,2 Hz); 6,91 (d, 2H, J=8,2 Hz); 7,36-7,50 (m, 4H); 7,62 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,04 (d, 2H, J=7,3 Hz); 12,01 (s, 1H).
54	1: Preparación de 3-(4-((2-isopropoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoato de etilo (Ex. 5-18 y Ex. 6-15 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: 65%. Aspecto: aceite incoloro. RMN ¹ H: 1,24 (t, 3H, J=7,1 Hz); 1,44 (s, 3H); 1,46 (s, 3H); 2,57 (m, 2H); 2,84 (m, 2H); 4,13 (q, 2H, J=7,1 Hz); 4,31 (s, 2H); 5,55-5,63 (m, 1H); 6,59 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,02 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,27 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,35-7,47 (m, 3H); 7,59 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,01 (m, 2H).
	2: Obtención de ácido 3-(4-(((2-isopropiloxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenil)-propanoico (Protocolo SU y PA) 3: Protocolo PC	Rendimiento: 75%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,39 (s, 3H); 1,41 (s, 3H); 2,41 (m, 2H); 2,64 (m, 2H); 4,17 (s, 2H); 5,44-5,52 (m, 1H); 5,97 (m, 1H); 6,48 (d, 2H, J=8,4 Hz); 6,92 (d, 2H, J=8,4 Hz); 7,35-7,47 (m, 4H); 7,62 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,02 (d, 2H, J=7,0 Hz); 12,01 (s, 1H).

La síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención de las Figuras 7b y 7c requiere 2 etapas y se resume en la Tabla 7-2.

Tabla 7-2

Cpd	Nº y tipo de Etapa (Ex.; Protocolo)	Detalles
	1: Preparación de 2-(3-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenoxi)-2-metil-propanoato de terc-butilo (Ex. 5-1 y Ex. 6-12 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: 49%. Aspecto: aceite amarillo. RMN ¹ H: 1,45 (s, 9H); 1,55 (s, 6H); 4,11 (s, 3H); 4,18 (s, 1H); 4,31 (s, 2H); 6,20-6,31 (m, 3H); 7,01 (m, 1H); 7,31 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,37-7,49 (m, 3H); 7,61 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,05 (d, 2H, J=8,8 Hz).

Cpd	Nº y tipo de Etapa (Ex.; Protocolo)	Detalles
13	2: Obtención de ácido 2-(3-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenoxi)-2-metil-propanoico (Protocolo SU y PB)	Rendimiento: 33%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,42 (s, 6H); 4,17 (d, 2H, J=5,5 Hz); 5,98-6,02 (m, 2H); 6,16 a 6,20 (m, 2H); 6,90 (t, 1H, J=7,9 Hz); 7,37-7,53 (m, 4H); 7,62 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,07 (d, 2H, J=7,3 Hz).
14	1: Preparación de 2-(3-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenoxi)-etanoato de terc-butilo (Ex. 5-1 y Ex. 6-13 con Protocolo SX y PA)	Rendimiento: 80%. Aspecto: aceite amarillo. RMN ¹ H: 1,49 (s, 9H); 4,12 (s, 3H); 4,33 (s, 2H); 4,47 (s, 2H); 6,22-6,33 (m, 3H); 7,08 (t, 1H, J=7,6 Hz); 7,31 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,37-7,49 (m, 3H); 7,61 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,05 (d, 2H, J=7,0 Hz).
	2: Obtención de ácido 2-(3-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenoxi)etanoico (Protocolo SU y PB)	Rendimiento: 60%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 4,12 (s, 3H); 4,34 (s, 2H); 4,61 (s, 2H); 6,24-6,37 (m, 3H); 7,09 (m, 1H); 7,31 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,36-7,48 (m, 3H); 7,60 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,04 (d, 2H, J=6,7 Hz).
34	1: Preparación de 3-(4-(1-(2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)propil)amino)fenil)propanoato de etilo (Ex. 5-8 y Ex. 6-15 con Protocolo SY y PA)	Rendimiento: 14%. Aspecto: aceite amarillo
	2: Obtención de ácido 3-(4-(1-(2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)propil)amino)fenil)-propanoico (Protocolo SU y PB)	Rendimiento: 58%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 0,94 (t, 3H, J=7,3 Hz); 1,65-1,78 (m, 2H); 2,35 (t, 2H, J=7,3 Hz); 2,58 (t, 2H, J=7,3 Hz); 4,06 (s, 3H); 4,46 (m, 1H); 5,96 (d, 1H, J=7,9 Hz); 6,39 (d, 2H, J=8,5 Hz); 6,83 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,36-7,51 (m, 4H); 7,66 (d, 1H, J=7,9 Hz); 8,06 (d, 2H, J=7,0 Hz).

La síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención de la Figura 7d requiere 2 o 3 etapas, y se resume en la Tabla 7-3.

Tabla 7-3

Cpd	Nº y tipo de Etapa (Ex.; Protocolo)	Detalles
2	1: Preparación de 2-(4-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenoxi)etanoato de terc-butilo (Ex. 4-1 y Ex. 6-2 con Protocolo SV y PA)	Rendimiento: 54%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,47 (s, 9H); 4,11 (s, 3H); 4,59 (s, 2H); 5,02 (s, 2H); 6,88 (d, 2H, J=9,1 Hz); 6,95 (d, 2H, J=9,1 Hz); 7,34-7,49 (m, 4H); 7,76 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,02 (m, 2H).
	2: Obtención de ácido 2-(4-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenoxi)etanoico (Protocolo SW y PE)	Rendimiento: 83%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 4,03 (s, 3H); 4,60 (s, 2H); 5,03 (s, 2H); 6,84 (d, 2H, J=9,1 Hz); 6,96 (d, 2H, J=9,1 Hz); 7,40-7,55 (m, 3H); 7,58 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,84 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,10 (d, 2H, J=7,0 Hz); 12,83 (s (ancho), 1H).
6	1: Preparación de 2-(4-(((2-terc-butoxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenoxi)-2-metil-propanoato de etilo (Ex. 4-2 y Ex. 6-1 con Protocolo SV y PA)	Rendimiento: 33%. Aspecto: aceite amarillo. RMN ¹ H: 1,29 (t, 3H, J=7,2 Hz); 1,57 (s, 6H); 1,71 (s, 9H); 4,26 (q, 2H, J=7,2 Hz); 5,02 (s, 2H); 6,85-6,92 (m, 4H); 7,34-7,50 (m, 4H); 7,76 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,03 (d, 2H, J=7,3 Hz).
	2: Obtención de ácido 2-(4-(((2-terc-butiloxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenoxi)-2-metil-propanoico (Protocolo SU y PD)	Rendimiento: 67%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,44 (s, 6H); 1,63 (s, 9H); 4,97 (s, 2H); 6,83 (d, 2H, J=9,1 Hz); 6,93 (d, 2H, J=9,1 Hz); 7,42-7,57 (m, 4H); 7,80 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,03 (d, 2H, J=7,3 Hz); 12,94 (s, 1H).
7	1: Preparación de 2-(4-(((2-terc-butoxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenoxi)etanoato de etilo (Ex. 4-2 y Ex. 6-4 con Protocolo SV y PA)	Rendimiento: 80%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,32 (t, 3H, J=7,2 Hz); 1,71 (s, 9H); 4,29 (q, 2H, J=7,2 Hz); 4,59 (s, 2H); 5,02 (s, 2H); 6,88 (d, 2H, J=9,2 Hz); 6,95 (d, 2H, J=9,2 Hz); 7,34-7,49 (m, 4H); 7,76 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,02 (d, 2H, J=7,3 Hz).
	2: Obtención de ácido 2-(4-(((2-terc-butiloxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenoxi)etanoico (Protocolo SU y PD)	Rendimiento: 33%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,64 (s, 9H); 4,59 (s, 2H); 4,97 (s, 2H); 6,85 (d, 2H, J=9,1 Hz); 6,94 (d, 2H, J=9,1 Hz); 7,39-7,56 (m, 4H); 7,79 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,03 (d, 2H, J=7,3 Hz); 12,94 (s, 1H).

Cpd	Nº y tipo de Etapa (Ex.; Protocolo)	Detalles
15	1: Preparación de 2-(4-((2-hexiloxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)-fenoxi)etanoato de terc-butilo (Ex. 4-3 y Ex. 6-2 con Protocolo SV y PA)	Rendimiento: 39%. Aspecto: aceite amarillo. RMN ¹ H: 0,91 (t, 3H, J=7,0 Hz); 1,26-1,55 (m, 6H); 1,49 (s, 9H); 1,84 (m, 2H); 4,47 (s, 2H); 4,51 (t, 2H, J=6,5 Hz); 5,06 (s, 2H); 6,85 (d, 2H, J=9,4 Hz); 6,94 (d, 2H, J=9,4 Hz); 7,34-7,48 (m, 4H); 7,77 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,03 (d, 2H, J=7,0 Hz).
	2: Obtención de ácido 2-(4-((2-hexiloxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenoxi)etanoico (Protocolo SW y PA) 3: Protocolo PC	Rendimiento: 31%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 0,91 (t, 3H, J=6,7 Hz); 1,34-1,49 (m, 6H); 1,79-1,88 (m, 2H); 4,51 (t, 2H, J=6,7 Hz); 4,63 (s, 2H); 5,07 (s, 2H); 6,89 (d, 2H, J=9,2 Hz); 6,95 (d, 2H, J=9,2 Hz); 7,34-7,48 (m, 4H); 7,76 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,03 (d, 2H, J=7,2 Hz).
17	Preparación de 2-(4-((2-hexiloxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)-fenoxi)-2-metil-propanoato de terc-butilo (Ex. 4-3 y Ex. 6-5 con Protocolo SV y PA)	Rendimiento: 37%; Aspecto: aceite amarillo. RMN ¹ H: 0,91 (t, 3H, J=7,0 Hz); 1,30-1,46 (m, 6H); 1,46 (s, 9H); 1,52 (s, 6H); 1,83 (m, 2H); 4,51 (t, 2H, J=6,4 Hz); 5,06 (s, 2H); 6,87 (m, 4H); 7,35-7,49 (m, 4H); 7,78 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,03 (d, 2H, J=7,9 Hz).
	2: Obtención de ácido 2-(4-((2-hexiloxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenoxi)-2-metil-propanoico (Protocolo SW y PB)	Rendimiento: 26%; Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 0,91 (t, 3H, J=7,0 Hz); 1,26-1,56 (m, 12H); 1,79-1,89 (m, 2H); 4,52 (t, 2H, J=6,7 Hz); 5,08 (s, 2H); 6,94 (m, 4H); 7,35-7,48 (m, 4H); 7,78 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,04 (d, 2H, J=8,5 Hz).
18	1: Preparación de 2-(4-((2-ciclohexiloxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)-fenoxi)etanoato de terc-butilo (Ex. 4-4 y Ex. 6-2 con Protocolo SV y PA)	Rendimiento: 39%. Aspecto: aceite amarillo. RMN ¹ H: 1,50 (s, 9H); 1,50-1,72 (m, 6H); 1,80-1,83 (m, 2H); 2,3 a 2,4 (m, 2H); 4,48 (s, 2H); 5,07 (s, 2H); 5,33 (m, 1H); 6,88 (d, 2H, J=9,2 Hz); 6,95 (d, 2H, J=9,2 Hz); 7,34 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,36-7,49 (d, 3H); 7,78 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,02 (d, 2H, J=8,5 Hz).
	2: Obtención de ácido 2-(4-((2-ciclohexiloxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenoxi)etanoico (Protocolo SW y PB)	Rendimiento: 16%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,26 a 2,3 (m, 10H); 4,64 (s, 2H); 5,07 (s, 2H); 5,32-5,36 (m, 1H); 6,88-6,99 (m, 4H); 7,32-7,48 (m, 4H); 7,76 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,01 (d, 2H, J=7,0 Hz).
20	1: Preparación de 2-(4-((6-fenil-2-(piperidin-1-il)piridin-3-il)metoxi)-fenoxi)etanoato de etilo (Ex. 4-5 y Ex. 6-4 con Protocolo SV y PA)	Rendimiento: 60%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 0,84 (m, 3H); 1,34-1,76 (m, 6H); 3,27 (m, 4H); 4,27 (q, 2H, J=7,0 Hz); 4,57 (s, 2H); 5,07 (s, 2H); 6,85-6,94 (m, 4H); 7,39-7,48 (m, 4H); 7,82-7,86 (m, 1H); 8,05 (d, 2H, J=6,7 Hz).
	2: Obtención de ácido 2-(4-((6-fenil-2-(piperidin-1-il)piridin-3-il)metoxi)fenoxi)-etanoico (Protocolo SU y PB)	Rendimiento: 21%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,59-1,67 (m, 6H); 3,17 (m, 4H); 4,49 (s, 2H); 5,00 (s, 2H); 6,82 (d, 2H, J=9,2 Hz); 6,92 (d, 2H, J=9,2 Hz); 7,37-7,49 (m, 3H); 7,57 (d, 1H, J=7,7 Hz); 7,82 (d, 1H, J=7,7 Hz); 8,07 (d, 2H, J=7,0 Hz).
21	1: Preparación de 2-(4-((2-metoxi-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metoxi)-fenoxi)-2-metil propanoato de terc-butilo (Ex. 4-6 y Ex. 6-5 con Protocolo SV y PA)	Rendimiento: 47%; Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,47 (s, 9H); 1,53 (s, 6H); 4,09 (s, 3H); 5,07 (s, 2H); 6,85-6,92 (m, 4H); 7,43 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,72 (d, 2H, J=8,2 Hz); 7,84 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,17 (d, 2H, J=8,2 Hz).
	2: Obtención de ácido 2-(4-((2-metoxi-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metoxi)-fenoxi)-2-metilpropanoico (Protocolo SW y PA) 3: Protocolo de PC	Rendimiento: 34%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,56 (s, 6H); 4,12 (s, 3H); 5,19 (s, 2H); 6,95 (s, 4H); 7,43 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,72 (d, 2H, J=8,2 Hz); 7,84 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,17 (d, 2H, J=8,2 Hz).
24	1: Preparación de 2-(4-((2-metoxi-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metoxi)fenoxi)etanoato de terc-butilo (Ex. 4-6 y Ex. 6-2 con Protocolo SV y PA)	Rendimiento: 53%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,50 (s, 9H); 4,11 (s, 3H); 4,48 (s, 2H); 5,07 (s, 2H); 6,58-6,96 (m, 4H); 7,42 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,71 (d, 2H, J=8,2 Hz); 7,83 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,16 (d, 2H, J=8,2 Hz).
	2: Obtención ácido de ácido 2-(4-((2-metoxi-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metoxi)-fenoxi)etanoico (Protocolo SW y PA) 3: Protocolo de PC	Rendimiento: 12%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 4,12 (s, 3H); 4,64 (s, 2H); 5,09 (s, 2H); 6,92-6,96 (m, 4H); 7,42 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,71 (d, 2H, J=8,2 Hz); 7,82 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,17 (d, 2H, J=8,2 Hz).

Cpd	Nº y tipo de Etapa (Ex.; Protocolo)	Detalles
25	1: Preparación de 2-(4-((2-feniltio-6-(fenil)piridin-3-il)metoxi)-fenoxi)etanoato de etilo (Ex. 4-7 y Ex. 6-4 con Protocolo SV y PA)	Rendimiento: 27%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,31 (t, 3H, J=7,2 Hz); 4,28 (q, 2H, J=7,2 Hz); 4,59 (s, 2H); 5,14 (s, 2H); 6,89 (d, 2H, J=9,4 Hz); 6,96 (d, 2H, J=9,4 Hz); 7,32-7,35 (m, 3H); 7,40-7,45 (m, 3H); 7,56 (d, 1H, J=7,9 Hz); 7,60-7,63 (m, 2H); 7,75-7,81 (m, 3H).
	2: Obtención de ácido 2-(4-((2-feniltio-6-(fenil)piridin-3-il)metoxi)etanoico (Protocolo SU y PD)	Rendimiento: 71%; Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 4,65 (s, 2H); 5,15 (s, 2H); 6,91 (d, 2H, J=9,2 Hz); 6,98 (d, 2H, J=9,2 Hz); 7,33-7,35 (m, 3H); 7,40-7,45 (m, 3H); 7,56 (d, 1H, J=8,2 Hz); 7,59-7,63 (m, 2H); 7,74-7,81 (m, 3H).
52	1: Preparación de 3-(4-((2-metoxi-5-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato de etilo (Ex. 4-8 y Ex. 6-25 con Protocolo SV y PA)	Rendimiento: 18%; Aspecto: aceite amarillo. RMN ¹ H: 1,22 (t, 3H, J=7,3 Hz); 1,84 (d, 3H, J=2,3 Hz); 2,66 (dd, 1H, J=7,0 Hz, J=14,9 Hz); 2,76 (dd, 1H, J=8,2 Hz, J=14,9 Hz); 4,05-4,18 (m, 6H); 5,10 (s, 2H); 6,96 (d, 2H, J=8,8 Hz); 7,30-7,39 (m, 3H); 7,42-7,47 (m, 2H); 7,53-7,56 (m, 2H); 7,98 (d, 1H, J=2,3 Hz); 7,34 (d, 1H, J=2,3 Hz).
	2: Obtención de ácido 3-(4-((2-metoxi-5-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Protocolo SU y PB)	Rendimiento: 26%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H (300 MHz, DMSO d ₆ , en ppm): 1,77 (s, 3H); 2,59 (d, 2H, J=7,6 Hz); 3,96 (m, 4H); 5,07 (s, 2H); 6,99 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,29 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,34-7,39 (m, 1H); 7,47 (m, 2H); 7,65 (d, 2H, J=7,6 Hz); 8,08 (d, 1H, J=1,8 Hz); 8,47 (d, 1H, J=1,8 Hz); 12,24 (s, 1H).
53	1: Preparación de 3-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenil)-hex-4-inoato de etilo (Ex. 4-1 y Ex. 6-25 con Protocolo SV y PA)	Rendimiento: 36%. Aspecto: aceite incoloro. RMN ¹ H: 1,23 (t, 3H, J=7,0 Hz); 1,84 (d, 3H, J=2,3 Hz); 2,66 (dd, 1H, J=7,0 Hz, J=14,9 Hz); 2,76 (dd, 1H, J=8,2 Hz, J=14,9 Hz); 4,07-4,18 (m, 6H); 5,10 (s, 2H); 6,95 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,31 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,37-7,50 (m, 4H); 7,78 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,04-8,08 (m, 2H).
	2: Obtención de ácido 3-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Protocolo SU y PA) 3: Protocolo PC	Rendimiento: 42%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 2,39 (d, 3H, J=2,3 Hz); 3,21 (d, 2H, J=7,6 Hz); 4,54-4,59 (m, 1H); 4,65 (s, 3H); 5,68 (s, 2H); 7,58 (d, 2H, J=8,8 Hz); 7,90 (d, 2H, J=8,8 Hz); 8,01-8,13 (m, 3H); 8,21 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,46 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,71-8,74 (m, 2H); 12,88 (s, 1H).

La síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención de las Figuras 7e y 7f requiere 1 o 2 etapas y se resume en la Tabla 7-4.

Tabla 7-4

Cpd	Nº y tipo de Etapa (Ex.; Protocolo)	Detalles
1	1: Preparación de 2-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenoxi)-2-metil-propanoato de etilo (Ex. 4-15 y Ex. 6-1 con Protocolo SQ y PA)	Rendimiento: 47%. Aspecto: aceite incoloro. RMN ¹ H: 1,30 (t, 3H, J=7,0 Hz); 1,57 (s, 6H); 4,12 (s, 3H); 4,26 (q, 2H, J=7,0 Hz); 5,07 (s, 2H); 6,85-6,92 (m, 4H); 7,38-7,50 (m, 4H); 7,80 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,07 (d, 2H, J=7,3 Hz).
	2: Obtención de ácido 2-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenoxi)-2-metil-propanoico (Protocolo SU y PA)	Rendimiento: 20%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,57 (s, 6H); 4,12 (s, 3H); 5,09 (s, 2H); 6,94 (s, 4H); 7,38-7,50 (m, 4H); 7,79 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,06 (d, 2H, J=7,3 Hz).
3	1: Preparación de 2-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenoxi)-propanoato de etilo (Ex. 4-15 y Ex. 6-3 con Protocolo SQ y PA)	Rendimiento: cuantitativo. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,27 (t, 3H, J=7,0 Hz); 1,62 (m, 3H); 4,11 (s, 3H); 4,23 (q, 2H, J=7,0 Hz); 4,64-4,71 (m, 1H); 5,06 (s, 2H); 6,85 (d, 2H, J=9,3 Hz); 6,93 (d, 2H, J=9,3 Hz); 7,38-7,50 (m, 4H); 7,79 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,06 (d, 2H, J=7,3 Hz).

Cpd	Nº y tipo de Etapa (Ex.; Protocolo)	Detalles
	2: Obtención de ácido 2-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenoxi)propanoico (Protocolo SU y PD)	Rendimiento: 29%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 1,35 (d, 3H, J=6,4 Hz); 4,02 (s, 3H); 4,24 (m, 1H); 4,99 (s, 2H); 6,73 (d, 2H, J=8,8 Hz); 6,87 (d, 2H, J=8,8 Hz); 7,40-7,51 (m, 3H); 7,59 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,82 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,10 (d, 2H, J=7,6 Hz).
5	1: Preparación de 2-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metilamino)fenoxi)propanoato de etilo (Ex. 4-16 y Ex. 6-7 con Protocolo SQ y PA)	Rendimiento: 20%. Aspecto: aceite amarillo. RMN ¹ H: 1,27 (t, 3H, J=7,1 Hz); 1,59 (d, 3H, J=6,8 Hz); 4,11 (s, 3H); 4,22 (q, 2H, J=7,1 Hz); 4,30 (s, 2H); 4,62 (q, 1H, J=6,8 Hz); 6,61 (d, 2H, J=9,0 Hz); 6,79 (d, 2H, J=9,0 Hz); 7,31 (d, 1H, J=7,6 Hz); 7,37-7,49 (m, 3H); 7,61 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,05 (d, 2H, J=7,3 Hz).
	2: Obtención de ácido 2-(4-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenoxi)propanoico (Protocolo SU y PB)	Rendimiento: 52%. Aspecto: sólido amarillo. RMN ¹ H: 1,40 (d, 3H, J=6,7 Hz); 3,36 (m, 1H); 4,03 (s, 3H); 4,17 (s, 2H); 4,53 (q, 1H, J=6,7 Hz); 6,48 (d, 2H, J=8,9 Hz); 6,65 (d, 2H, J=8,9 Hz); 7,37-7,53 (m, 4H); 7,63 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,07 (d, 2H, J=7,3 Hz).
33	1: Preparación de 3-(4-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)(metil)-amino)fenil)propanoato de etilo (Cpd 19 con Protocolo SQ y PA)	Rendimiento: 39%. Aspecto: aceite amarillo. RMN ¹ H: 1,24 (t, 3H, J=7,3 Hz); 2,58 (t, 2H, J=7,3 Hz); 2,87 (t, 2H, J=7,3 Hz); 3,08 (s, 3H); 4,09-4,18 (m, 5H); 4,49 (s, 2H); 6,71 (m, 1H); 7,08 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,29-7,53 (m, 6H); 8,03 (d, 2H, J=7,0 Hz).
	2: Obtención de ácido 3-(4-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)(metil)-amino)fenil)propanoico (Protocolo SU y PA)	Rendimiento: 37%. Aspecto: sólido blanco RMN ¹ H: 2,43 (t, 2H, J=7,3 Hz); 2,67 (t, 2H, J=7,3 Hz); 3,02 (s, 3H); 4,04 (s, 3H); 4,46 (s, 2H); 6,59 (d, 2H, J=8,6 Hz); 8,05 (d, 2H, J=8,6 Hz); 7,32-7,49 (m, 5H); 8,06 (d, 2H, J=7,0 Hz).
37	Obtención de ácido 3-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metiltio)fenil)propanoico (Ex. 4-16 y ácido 3-(4-mercaptofenil)propanoico con Protocolo SQ y PB)	Rendimiento: 9%. Aspecto: sólido blanco. RMN ¹ H: 2,41 (t, 2H, J=7,6 Hz); 2,64 (t, 2H, J=7,6 Hz); 4,03 (s, 3H); 4,21 (s, 2H); 6,50 (d, 2H, J=8,3 Hz); 6,92 (d, 2H, J=8,3 Hz); 7,36-7,53 (m, 4H); 7,63 (d, 1H, J=7,6 Hz); 8,07 (d, 2H, J=7,0 Hz).

Ejemplo 8: Propiedades activadoras de PPAR de los compuestos de acuerdo con la invención

Principio

- 5 La activación de los PPARs se evalúa *in vitro* en una línea de fibroblastos de riñón de mono (COS-7), midiendo la actividad transcripcional de quimeras que consisten en el dominio de unión al ADN del factor de transcripción Gal4 de la levadura y en el dominio de unión al ligando de los diversos PPARs de origen humano (hPPAR). Los compuestos se someten a ensayo en dosis comprendidas entre 0,01 y 100 µM sobre las quimeras Gal4-PPAR α , γ , δ y se determina la CE₅₀.

Protocolo

- 10 a) Cultivo celular

Las células COS-7 provienen de la ATCC y se cultivan en medio DMEM suplementado con 10% (vol/vol) de suero de ternera fetal, 1% de penicilina/estreptomina (Biochrom, AG), 1% de aminoácidos (Gibco) y 1% de piruvato de sodio (Gibco). Las células se incuban a 37°C en una atmósfera húmeda con 5% de CO₂.

b) Descripción de los plásmidos utilizados en la transfección

- 15 Los plásmidos Gal4(RE)_TkpGL3, pGal4-hPPAR α , pGal4-hPPAR γ , pGal4-hPPAR δ y pGal4- ϕ se describen en la bibliografía (Raspe E et al., 1999). Las construcciones pGal4-hPPAR α , pGal4-hPPAR γ y pGal4-hPPAR δ se han obtenido clonando en el vector pGal4- ϕ fragmentos de ADN amplificados por PCR, correspondientes a los dominios DEF (elementos estructurales del promotor de los PPARs: D = bisagra, EF = dominio de fijación del ligando y sitio de fijación de AF2) de los receptores nucleares humanos PPAR α , PPAR γ y PPAR δ .

- 20 c) Transfección

Las células COS-7 adherentes se transfectan con 40 µg de ADN por frasco de 225 cm², con una relación de pGal4-

5 hPPAR / Gal4(RE)_TkpGL3 de 1/10, en presencia de 10% de suero de ternera fetal. Las células se separan a continuación y se siembran en ausencia de suero en placas de 384 pocillos (2×10^4 células/pocillo), después se incuban durante 4 horas a 37°C. Los compuestos se diluyen a continuación en una placa de 96 pocillos y se transfieren a continuación a la placa de 384 pocillos. La activación con los compuestos que se van a someter a ensayo se efectúa durante otras 24 horas a 37°C, en presencia de 1% de suero sintético Ultrosor® (Biosepra). Estas últimas 2 etapas están automatizadas con ayuda de una estación Genesis Freedom 200® (Tecan). Al final del experimento, las células se someten a lisis y la actividad luciferasa se determina utilizando Steady-Lite® HTS (Perkin Elmer) según las recomendaciones del proveedor.

Resultados y Conclusión

10 Los inventores mostraron de este modo un aumento significativo y dependiente de la dosis de la actividad luciferasa en las células transfectadas con los plásmidos pGal4-hPPAR y tratadas con los compuestos de acuerdo con la invención. Los datos experimentales se resumen en la Tabla 8-1 a continuación, que presenta, para cada compuesto, los valores de activación máxima (TOP%) y los valores de CE₅₀ medidos para cada isoforma de PPAR. Los valores de activación máxima se expresan en porcentajes relativos a las activaciones máximas obtenidas con los agonistas de referencia: ácido fenofibrico para PPAR α , rosiglitazona para PPAR γ y ácido 2-metil-4-((4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-1,3-tiazol-5-il)-metilsulfanil)fenoxiacético (también denominado GW501516) para PPAR δ .

15

Tabla 8-1

Compuesto n°	PPAR α		PPAR γ		PPAR δ	
	TOP %	CE50 μ M	TOP %	CE50 μ M	TOP %	CE50 μ M
2	48,29	0,143	39,15	12,4	108,56	2,00
3	68,71	0,432	43,64	3,24	113,83	1,20
4	66,66	1,47	70,47	17,7	114,90	8,67
5	67,52	0,389	57,27	3,72	70,97	6,17
6	30,27	5,43	17,28	11,8	70,72	0,489
7	28,85	39,6	20,65	46,8	96,49	0,550
8	21,94	7,92	13,36	12,2	72,39	2,11
9	33,72	4,50	23,87	6,09	74,16	0,464
10	53,23	6,06	25,65	10,5	96,74	0,754
11	86,19	0,022	54,51	2,45	85,67	3,00
12	78,06	0,195	44,92	2,64	84,16	2,36
13	61,87	1,43	24,15	6,93	96,12	3,22
14	58,41	33,3	53,67	24,3	102,80	16,2
15	78,15	3,24	46,58	12,3	96,55	1,52
16	78,03	0,510	70,03	5,18	85,15	3,37
17	66,84	0,009	75,61	0,583	99,60	0,992
18	35,30	10,7	26,08	14,2	97,12	3,97
19	67,98	2,37	86,95	1,29	95,12	3,13
20	34,19	14,3	42,98	30,2	87,68	5,26
21	70,17	ND	51,48	1,43	99,96	0,276
22	75,94	ND	88,88	1,05	102,03	1,15
23	65,27	0,044	75,58	2,84	85,44	0,501
24	76,78	0,371	65,74	4,49	94,08	0,784
25	53,90	6,96	38,34	8,29	71,03	6,38
26	66,97	20,9	208,15	44,1	137,99	31,1
27	99,78	3,64	98,68	10,6	72,87	41,1
28	55,37	1,74	45,03	11,3	49,14	25,2
29	59,30	3,85	57,71	8,43	85,61	10,11
30	38,70	12,1	7,28	ND	1,13	ND
31	49,52	2,49	62,35	3,36	86,72	16,3
32	70,40	1,48	66,62	2,51	3,59	22,8
33	49,93	4,55	64,95	12,4	74,46	10,5
34	67,58	1,42	80,40	2,33	107,79	0,526
35	26,15	0,647	38,80	6,18	13,16	1,54
36	77,98	0,304	123,27	1,52	93,88	0,595
37	65,47	9,95	98,51	9,17	94,71	12,7
38	36,24	10,8	45,37	7,60	64,54	6,78
39	52,19	0,175	100,29	1,94	95,28	1,39
40	66,70	0,165	87,25	0,955	107,35	0,080
41	35,90	7,36	72,14	27,2	107,40	17,0
42	16,53	5,66	65,78	4,36	86,55	3,04

Compuesto n°	PPAR α		PPAR γ		PPAR δ	
	TOP %	CE50 μ M	TOP %	CE50 μ M	TOP %	CE50 μ M
43	44,93	1,44	85,61	0,402	77,90	1,51
44	55,48	0,929	72,21	2,64	80,64	2,38
45	43,20	6,43	79,38	2,39	97,34	3,36
46	60,00	0,622	69,37	1,94	107,16	0,028
47	58,64	1,90	84,98	1,08	79,17	1,91
48	35,92	26,4	58,17	9,57	68,11	16,7
49	51,13	3,62	73,20	4,04	122,96	0,408
50	46,76	0,771	63,71	1,92	103,28	0,77
51	50,50	1,29	70,94	2,23	93,12	1,93
52	34,31	13,7	54,80	2,76	16,07	19,8
53	48,64	5,14	77,95	1,01	9,86	10,3
54	34,51	7,97	42,17	4,85	92,14	3,20

Las actividades medidas difieren dependiendo del compuesto sometido a ensayo y también se observa entre los compuestos de acuerdo con la invención una selectividad mayor o menor que varía con respecto a las distintas isoformas de hPPAR:

- 5 - Ciertos compuestos de acuerdo con la invención son selectivos para un subtipo de PPAR. Este es el caso, por ejemplo, para Cpd 11, que muestra una gran selectividad hacia hPPAR α ; este último activa hPPAR γ y hPPAR δ con valores de CE₅₀ más de 100 veces superiores que el medido en hPPAR α . Del mismo modo, Cpd 7 parece ser selectivo con respecto a hPPAR δ .
- 10 - Otros compuestos de acuerdo con la invención son simultáneamente activadores de dos o tres subtipos de PPAR. Este es el caso en particular para Cpd19 y Cpd 1 que activa hPPAR α , hPPAR γ y hPPAR δ con CE₅₀ comparables. El compuesto 1 de la invención también se sometió a ensayo para determinar sus propiedades agonistas de PPAR. Como el Cpd 19, muestra selectividades comparables hacia las 3 isoformas de PPAR. Las mediciones obtenidas para el compuesto 1 que se han realizado con un método diferente y con un material diferente, en relación con los otros 53 compuestos ejemplificados, los resultados correspondientes no se presentan en la Tabla 8-1 anterior.
- 15 Los resultados obtenidos muestran que, en general, los compuestos de acuerdo con la invención se unen y activan los receptores hPPAR α , hPPAR γ y/o hPPAR δ de manera significativa.

Ejemplo 9: Carácter antidiabético de los compuestos de acuerdo con la invención

Principio

- 20 El objetivo de este estudio es evaluar *in vivo* el carácter antidiabético de los compuestos de acuerdo con la invención, en el ratón db/db (Berger, J. et al., 1996). El efecto antidiabético de los compuestos se evalúa midiendo la glucemia y la insulinemia después de 8 días de tratamiento. En animales diabéticos (como en el ser humano), la administración de glucosa conduce a un aumento significativo del nivel de insulina plasmática. Esta hiperinsulinemia inducida provoca una disminución de la glucemia, que se retrasa en los animales resistentes a la insulina, por ejemplo, en el ratón db/db. La acción correctora de los compuestos sobre la resistencia a la insulina, debería reflejarse en particular por una mejora de la tolerancia a la glucosa.
- 25

Protocolo

a) Tratamiento de los animales

- 30 Ratonos macho db/db (CERJ - Le Genest St Isle-Francia) se utilizan para realizar este experimento. Después de una aclimatación durante una semana, los ratones se pesan y se agrupan en grupos de 8 animales, seleccionados de tal manera que la distribución de sus pesos corporales y de sus glucemias en ayunas, determinadas por primera vez antes del experimento, son uniformes. El compuesto sometido a ensayo se suspende en carboximetilcelulosa (Sigma C4888) y se administra por sonda gástrica, a razón de una vez al día durante 9 días, a la dosis elegida. Los animales tenían libre acceso a agua y a alimento (dieta estándar) y se alojaron en jaulas ventiladas con un ritmo de luz/oscuridad de 12 horas/12 horas, a una temperatura constante de 20 \pm 3°C. La ingesta de alimentos y el aumento de peso se registran durante todo el experimento. Después de administrar el compuesto durante 8 días, se tomó una muestra de sangre mediante punción en el seno retroorbital de los animales, con anestesia volátil con isoflurano, con el fin de medir las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina.
- 35

- 40 Después de 9 días, los animales se privan de alimentos durante 16 horas antes de realizar la prueba de tolerancia a la glucosa. Esta última consiste en una sola administración de glucosa después de ayunar (administrada por vía oral a una dosis de 1 g/kg). Las muestras de sangre se tomaron luego de vez en cuando para estudiar la evolución de la glucemia plasmática.

b) Medición de la insulinemia plasmática

La dosificación de insulina murina se lleva a cabo por el método ELISA (kit de ELISA de insulina - Crystal Chem. EE.UU.). Un anticuerpo anti-insulina de ratón se fija en una microplaca. El suero en el que se va a analizar la insulina se deposita, a continuación, sobre esta placa. Un anticuerpo anti-insulina de cobaya reconocerá el complejo insulina/anticuerpo monoclonal anti-insulina de ratón y se fijará. Por último, se añade un anticuerpo anti-cobaya marcado con peroxidasa, fijándose al anticuerpo anti-insulina del cobaya. La reacción colorimétrica se lleva a cabo mediante la adición del sustrato de la enzima OPD (orto fenil diamina). La intensidad de la coloración es proporcional a la cantidad de insulina presente en la muestra.

c) Medición de la glucemia plasmática

El ensayo de la glucosa se efectúa mediante ensayos enzimáticos (bioMérieux-Lyon-Francia) de acuerdo con las recomendaciones del proveedor.

Resultados y Conclusión

El objetivo de este estudio es evaluar *in vivo* el carácter antidiabético de un compuesto de acuerdo con la invención (Cpd 24) midiendo la glucemia y la insulinemia después de 8 días de tratamiento por vía oral con el compuesto de acuerdo con la invención. Inesperadamente, los datos experimentales obtenidos muestran que Cpd 24, administrado a 30 mpk durante 8 días, permite una mejora general en los perfiles glucémicos e insulinémicos de los animales diabéticos. Estos resultados también se reflejan en una disminución en el índice HOMA, calculado a partir de estos parámetros plasmáticos, lo que refleja una mejora en la sensibilidad a la insulina (Figuras 8a, 8b y 8c).

En los animales normales y diabéticos (como en el ser humano), la administración de glucosa conduce a un aumento significativo en el nivel plasmático de insulina. Esta hiperinsulinemia inducida provoca una disminución de la glucemia, que se retrasa en los animales resistentes a la insulina. La prueba de tolerancia a la glucosa también muestra una marcada disminución en la resistencia a la insulina en los animales tratados durante 9 días con Cpd 24 (Figuras 8d y 8e).

Los compuestos de acuerdo con la invención poseen propiedades antidiabéticas reduciendo los niveles de glucosa e insulina plasmáticas. Los compuestos de acuerdo con la invención también permiten mejorar la sensibilidad a la insulina. Estos resultados *in vivo* proporcionan pruebas del potencial terapéutico de los compuestos de acuerdo con la invención, con respecto a patologías principales, tal como la diabetes de tipo 2.

Ejemplo 10: Propiedades hipolipemiantes y estimuladoras de la síntesis de colesterol HDL de los compuestos de acuerdo con la invención

30 Principio

Las propiedades hipolipemiantes de los compuestos de acuerdo con la invención se evaluaron *in vivo* mediante la determinación de los lípidos plasmáticos y por el análisis de la expresión génica de los genes diana de los PPARs en el hígado, después de un tratamiento por vía oral de un ratón dislipidémico con los compuestos de acuerdo con la invención.

El modelo murino utilizado es el ratón de tipo ApoE2/E2, un ratón transgénico para la isoforma E2 de la apolipoproteína E humana (Sullivan PM et al., 1998). En los seres humanos, esta apolipoproteína, un constituyente de las lipoproteínas de baja y muy baja densidad (LDL-VLDL), está presente en forma de tres isoformas E2, E3 y E4. La forma E2 tiene una mutación en un aminoácido en la posición 158, lo que reduce en gran medida la afinidad de esta proteína hacia el receptor de las LDL. Debido a esto, el aclaramiento de las VLDL es casi nulo. Entonces se produce una acumulación de las lipoproteínas de baja densidad y una hiperlipidemia mixta, llamada de tipo III (colesterol y triglicéridos elevados).

PPAR α regula la expresión de los genes implicados en el transporte de lípidos (apolipoproteínas, tales como Apo AI, Apo AII y Apo CIII, transportadores de membrana tales como FAT) o en el catabolismo de lípidos (ACO, CPT-I o CPT-II, enzimas de la β -oxidación de ácidos grasos). Por lo tanto, un tratamiento con los activadores de PPAR α se refleja tanto en humanos como en roedores, en una disminución de los niveles de triglicéridos circulantes. La medición de los lípidos plasmáticos después del tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención es por lo tanto, un indicador del carácter agonista de PPAR α y, por ello, de la acción hipolipemiente de los compuestos de acuerdo con la invención.

Las propiedades agonistas de PPAR α previamente medidas *in vitro* deben traducirse a nivel hepático por un cambio en el nivel de expresión de los genes diana, directamente bajo el control del receptor PPAR α : los genes estudiados en estos experimentos son los que codifican ACO (una enzima clave en el mecanismo de la β -oxidación de los ácidos grasos), PDK-4 (una enzima del metabolismo glucídico) y Apo CIII (apolipoproteína implicada en el metabolismo lipídico). Por tanto, este cambio en la expresión génica después del tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención, es también un indicador de su carácter hipolipemiente.

Protocolo

a) Tratamiento de los animales

Los ratones transgénicos Apo E2/E2 se mantienen en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas/12 horas a una temperatura constante de $20 \pm 3^\circ\text{C}$. Después de una aclimatación durante una semana, los ratones se pesan y se reúnen en grupos de 6 animales, seleccionados de tal manera que la distribución de sus pesos corporales y de sus niveles de lípidos plasmáticos determinados en primer lugar antes del experimento, sean uniformes. Los compuestos sometidos a ensayo se suspenden en carboximetilcelulosa (Sigma C4888) y se administran con la dosis elegida por sonda gástrica, a una razón de una vez al día durante 7 días, con la dosis elegida. Los animales tuvieron libre acceso a agua y comida. Al final del experimento, los animales se anestesian después de ayunar durante 4 horas, se toma una muestra de sangre en anticoagulante (EDTA), a continuación, los ratones se pesan y se sacrifican. El plasma se separa por centrifugación a 3000 rpm durante 20 minutos, y las muestras se almacenan a 4°C para los ensayos bioquímicos. Las muestras de hígado se toman y se congelan inmediatamente en nitrógeno líquido y después se almacenan a -80°C para su posterior análisis.

b) Medición de los lípidos plasmáticos

Las concentraciones plasmáticas de lípidos (colesterol total, colesterol HDL y ácidos grasos libres) se miden mediante ensayos enzimáticos (bioMérieux-Lyon-Francia) de acuerdo con las recomendaciones del proveedor.

c) Análisis de la expresión génica mediante RT-PCR cuantitativa

El ARN total se extrae a partir de fragmentos de hígado utilizando el kit de ARN NucleoSpin[®] 96 (Macherey Nagel, Hoerd, Francia) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Un μg de ARN total (cuantificado usando el kit de cuantificación de ARN Ribogreen (Molecular Probes)) se transcribe después de forma inversa a ADN complementario mediante una reacción de 1 hora a 37°C , en un volumen total de $20 \mu\text{l}$ que contienen tampón 1X (Sigma), DTT 1,5 mM, dNTPs 0,18 mM (Promega), 200 ng de pDN6 (Amersham), 30 U de inhibidor de ARNasa (Sigma) y $1 \mu\text{l}$ de MMLV-RT (Sigma).

Los experimentos con PCR cuantitativa se realizan utilizando el sistema de detección con PCR de un solo color en tiempo real de MyiQ (Biorad, Marnes-la-Coquette, Francia) y se llevan a cabo utilizando el kit iQ SYBR Green Supermix de acuerdo con las recomendaciones del proveedor, en placas de 96 pocillos, sobre $5 \mu\text{l}$ de reacciones de transcripción inversa diluidas, con una temperatura de hibridación de 55°C . Se utilizan parejas de cebadores específicos de los genes estudiados:

- PDK4: cebador codificante: 5'-TACTCCACTGCTCCAACACCTG-3' (SEQ. ID NO: 1) y cebador no codificante 5'-GTTCTTCGGTTCCCTGCTTG-3' (SEQ. ID NO: 2)

- ACO: cebador codificante: 5'-GAAGCCAGCGTTACGAGGTG-3' (SEQ. ID NO: 3) y cebador no codificante 5'-TGGAGTTCTTGGGACGGGTG-3' (SEQ. ID NO: 4)

- ApoCIII: cebador codificante: 5'-CTCTTGGCTCTCCTGGCATC-3' (SEQ. ID NO: 5) y cebador no codificante 5'-GCATCCTGGACCGTCTTGA-3' (SEQ ID NO: 6)

La cantidad de fluorescencia emitida es directamente proporcional a la cantidad de ADN complementario presente en el inicio de la reacción y que se amplifica durante la PCR. Para cada diana investigada, se prepara una escala de diluciones sucesivas de un grupo integrado por unos pocos μl de diferentes reacciones de transcripción inversa. Los niveles de expresión relativos de cada diana se determinan por lo tanto empleando las curvas de eficacia obtenidas con los puntos de la escala.

Los niveles de expresión de los genes de interés se normalizaron luego en relación con el nivel de expresión del gen de referencia 36B4 (cuyos cebadores específicos son: cebador codificante: 5'-CATGCTCAACATCTCCCCCTTCTCC-3' (SEQ. ID NO: 11) y cebador no codificante: 5'-GGGAAGGTGTAATCCGTCTCCACAG-3' (SEQ. ID NO: 12).

El factor de inducción, es decir, la relación entre la señal relativa (inducida por el compuesto de acuerdo con la invención) y la media de los valores relativos del grupo testigo, se calculó a continuación, para cada muestra. Cuanto más alto sea este factor, el compuesto tiene más carácter activador de la expresión génica. El resultado final se representa como la media de los valores de inducción en cada grupo experimental.

Resultados y Conclusión

a) Medición de los lípidos plasmáticos

Los niveles de colesterol total se redujeron después de 7 días de tratamiento con los compuestos 2 y 4 (administrados a 10 y 100 mpk; Figura 9a) y con el compuesto 19 administrado a 100 mpk (Figura 10a). Además, el tratamiento con el Cpd 2 o con el Cpd 4 condujo a un incremento dependiente de la dosis, del nivel plasmático de colesterol HDL (Figura 9b). El tratamiento con Cpd 19, a 100 mpk, también condujo a una disminución del nivel

plasmático de los ácidos grasos libres (Figura 10b).

b) Análisis de la expresión génica mediante RT-PCR cuantitativa

Cpd 2 y Cpd 4 inducen la hiperexpresión hepática de genes que codifican ACO y PDK-4, y una inhibición significativa de la expresión hepática del gen que codifica ApoCIII ((Figuras 9c, 9d y 9e).

- 5 Los compuestos de acuerdo con la invención tienen propiedades hipolipemiantes, reduciendo los niveles plasmáticos de colesterol y de ácidos grasos libres. Los compuestos de acuerdo con la invención también tienen la propiedad de aumentar la fracción beneficiosa de colesterol HDL. Por otra parte, los compuestos de acuerdo con la invención son reguladores de la expresión de genes que codifican enzimas fuertemente implicadas en el metabolismo lipídico y glucídico. Estos resultados, obtenidos *in vivo*, proporcionan una evidencia del potencial terapéutico de los compuestos de acuerdo con la invención, con respecto a patologías principales, tales como las dislipidemias.

Ejemplo 11: Propiedades activadoras de PPAR δ de los compuestos de acuerdo con la invención mediante la medición de la expresión de genes diana de PPAR δ en miocitos

Principio

- 15 Las propiedades agonistas de PPAR δ previamente medidas *in vitro* se evaluaron mediante la medición, en miocitos murinos, de la expresión de genes implicados en el metabolismo de lípidos e hidratos de carbono y el gasto energético (PDK4, CPT1b, UCP2). La regulación de la expresión de estos genes, en este tipo de células, es una consecuencia directa de la activación de PPAR δ por los compuestos de acuerdo con la invención. Cuanto mayor es el aumento de la expresión de los genes, el compuesto de acuerdo con la invención es mayor estimulador del metabolismo en las células musculares (Dressel U et al., 2003).

Protocolo

a) Diferenciación de las células C2C12 en miocitos

- 25 Las células murinas C2C12 (que provienen del ECACC) se cultivan en medio DMEM (Gibco; 41965-039) suplementado con 1% de L-glutamina (Gibco; 25030), 1% de penicilina/estreptomicina (VWR; BWSTL0022/100) y 10% de suero de ternera fetal sin complemento (SVF. Gibco; 10270-106).

Las células se siembran en placas de 24 pocillos con una densidad de 50×10^3 células/pocillo. Al llegar a confluencia, el medio se reemplaza por un medio de diferenciación (medio de cultivo de base suplementado con 2% de suero de caballo (Gibco; 26050-088)), a continuación, el cultivo continúa a 37°C y 5% de CO₂ durante 7 días, a fin de permitir la diferenciación de los mioblastos en miocitos.

30 b) Tratamiento

- Después de 6 días de diferenciación, las células se colocan en un medio de privación (medio de cultivo base sin suero) durante 6 horas. Las células se tratan después con los compuestos de acuerdo con la invención en el medio de privación. Los compuestos de acuerdo con la invención se someten a ensayo con dosis de 0,1, 1, 10 μ M y 0,2, 2 y 20 μ M, respectivamente. Los compuestos de acuerdo con la invención se disuelven en dimetilsulfóxido (DMSO, Sigma; D5879). Las células se tratan durante 24 horas a 37°C, 5% de CO₂. Los efectos de los compuestos sometidos a ensayo se comparan con el efecto de DMSO solo, a una concentración de 0,1%.

c) Extracción de ARN, transcripción inversa y PCR cuantitativa

Estos procedimientos se realizan sobre las células, esencialmente tal y como se describe en el Ejemplo 10 (punto c) de los Protocolos.

- 40 Se utilizaron las siguientes parejas de cebadores específicos de los genes investigados:

- PDK4: cebador codificante: 5'-TACTCCACTGCTCCAACACCTG-3' (SEQ. ID NO: 1) y cebador no codificante 5'-GTTCTTCGTTCCCTGCTTG-3' (SEQ. ID NO: 2)

- CPT1b: cebador codificante: 5'-GGACTGAGACTGTGCGTTCCTG-3' (SEQ. ID NO: 7) y cebador no codificante 5'-AGTGCTTGCGGATGTGGTT-3' (SEQ ID NO: 8)

- 45 - UCP2: cebador codificante: 5'-GTCGGAGATACCAGAGCACTGTGCG-3' (SEQ. ID NO: 9) y cebador no codificante 5'-CACATCAACAGGGGAGGCCGA-3' (SEQ ID NO: 10)

Resultados y Conclusión

- 50 En miocitos murinos *in vitro*, sobre los que los compuestos de la invención, tales como Cpd 7 y Cpd 24 poseen efectos estimuladores significativos sobre la expresión de genes implicados en el metabolismo glucídico y lipídico y en la termorregulación, y conocidos por estar regulados por los agonistas de PPAR δ , tales como PDK4, CPT1b y

UCP2 (Figuras 11a, 11b y 11c).

Los datos experimentales presentados muestran que los compuestos de la invención tienen una acción metabólica sobre los miocitos murinos mediante la activación de PPAR δ .

Ejemplo 12: Propiedades activadoras de PPAR γ de los compuestos de acuerdo con la invención

5 Principio

El efecto funcional de la activación de PPAR γ se evalúa *in vitro* en una línea de células pre-adipocitarias 3T3-L1 (Thompson GM et al., 2004) midiendo la concentración de triglicéridos intracelulares y la concentración de adiponectina secretada en el medio de cultivo después de 9 días de tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención. Este efecto, similar al de los compuestos agonistas de PPAR γ , como las tiazolidinedionas (Kallen CB y Lazar MA, 1996), ha permitido demostrar *in vitro* las propiedades funcionales de estos compuestos.

10 Protocolo

Las células 3T3-L1 (fibroblastos embrionarios de *Mus musculus*, ATCC; CL-173) se cultivan en medio DMEM (4,5 g/L de glucosa, Gibco 41965) suplementado con 10% de suero de ternera fetal (Gibco; 10270), 1% de L-glutamina (Gibco; 25030), 100 unidades/mL de penicilina + 100 μ g/mL de estreptomina (VWR; BWSTL0022/100) hasta confluencia (37°C, 5% de CO₂). Al llegar a confluencia, las células se lavan con PBS (solución salina tamponada con fosfato) y el medio de cultivo se reemplaza con DMEM 4,5 g/L de glucosa (10% de FCS, 1% de L-glutamina, 100 unidades/mL de penicilina y 100 μ g/mL de estreptomina, 0,25 mM) que contiene una mezcla de iniciación de la diferenciación adipocitaria (IBMX (3-isobutil-1-metilxantina Sigma; 17018), dexametasona 0,1 μ M (Sigma; D1756) e insulina 0,4 μ M (Sigma, I2643). Las células también se tratan con los compuestos de acuerdo con la invención (1 μ L de compuesto solubilizado/mL de medio, 200 μ L por pocillo).

Después de 2 días de incubación, las células se lavan con PBS y el medio de diferenciación se reemplaza con DMEM 4,5 g/l de glucosa suplementado con 10% de FCS, 1% de L-glutamina, 100 unidades/mL de penicilina y 100 μ g/mL de estreptomina, insulina 0,4 μ M, y los compuestos de acuerdo con la invención, con el fin de completar la diferenciación celular y obtener los adipocitos. El medio se cambia cada 2 días hasta que la diferenciación total. Después de cultivar durante 9 días, el tratamiento se detiene mediante la retirada del medio de cultivo, que se almacena para el ensayo de la adiponectina secretada. Las células se lavan a continuación 2 veces con PBS y se colocan en isopropanol para la permeabilización de la membrana. El contenido en triglicéridos intracelulares se evalúa inmediatamente.

La cuantificación de los triglicéridos intracelulares se realizó con el kit "Triglyceride Enzymatic PAP1000" (bioMérieux; 61238) de acuerdo con las recomendaciones del proveedor. La adiponectina secretada se mide en el medio de cultivo con el kit "Mouse Adiponectin/Acrp30 Elisa Kit" (R&D Systems; DY1119) de acuerdo con las recomendaciones del proveedor.

30 Resultados y Conclusión

Los datos experimentales muestran que Cpd 19, Cpd 24 y Cpd 36 estimulan *in vitro* de forma dependiente de la dosis, la acumulación de triglicéridos en los adipocitos, y la secreción de adiponectina. Por tanto, estos resultados muestran una capacidad activadora de PPAR γ *in vitro* de los compuestos de acuerdo con la invención, que se refleja en la estimulación de la adipogénesis en el modelo celular de pre-adipocitos murinos 3T3-L1.

Bibliografía

- Berger J et al., *Endocrinology*. 1996, 137(10), 4189-95.
- 40 Blaschke F et al., *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006, 26, 28-40.
- Burger A, *Prog Drug Res*. 1991, 37, 287-371.
- Dressel U et al., *Mol Endocr.*, 2003, 17(12):2477-2493.
- Gervois P et al., *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007, 3(2) 145-156.
- Gilde AJ et al., *J Am Coll Cardiol*. 2006, 48(9), A24-A32.
- 45 Gross B et al., *Drug Disc Today: Therapeutic Strategies*, 2005, 2 (3), 237-243.
- Hansen MK y Connolly TM, *Curr Opin Invest Drugs*. 2008, 9(3), 247-255.
- Hourton D et al. *Biochem J* 2001? 354(Pt1), 225-232.
- Kallen CB y Lazar MA, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996, 93(12), 5793-6.

Krause B, *Curr Opin Invest Drugs*. 2008, 9(9), 945-9.

Lefebvre P et al., *J Clin Invest*, 2006, 116 (3), 571-580.

Lehrke M y Lazar MA, *Cell*, 2005, 123 (6), 993-999.

Lima LM y Barreiro EJ, *Curr Med Chem*. 2005, 12(1), 23-49.

5 Peraza M et al., *Toxicol. Sci.*, 2006, 90(2), 269-295.

Raspe E *J Lipid Res*, 1999, 40 (11), 2099-110.

Sullivan PM et al., *J Clin Invest*. 1998, 102(1), 130-5.

Thompson GM et al., *Anal Biochem*. 2004, 330(1), 21-8.

Lista de secuencias

<110> GENFIT

5 <120> Compuestos agonistas de PPAR, preparación y usos

<130> B724WO00

<160> 12

10 <170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 22

15 <212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador sentido PDK4

20

<400> 1

tactccactg ctccaacacc tg 22

<210> 2

25 <211> 20

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

30 <223> Cebador antisentido PDK4

<400> 2

gttctctcggg tccctgcttg 20

35 <210> 3

<211> 20

<212> ADN

<213> Artificial

40 <220>

<223> Cebador sentido ACO

<400> 3

45 gaagccagcg ttacgaggtg 20

<210> 4

<211> 20

<212> ADN

<213> Artificial

50 <220>

<223> Cebador antisentido ACO

<400> 4

55 tggagttctt gggacgggtg 20

<210> 5

<211> 20

<212> ADN

60 <213> Artificial

<220>

<223> Cebador sentido ApoCIII

<400> 5

65 ctcttgctc tcctggcatc 20

<210> 6
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Artificial
 5
 <220>
 <223> Cebador antisentido ApoCIII
 <400> 6
 10 gcatcctgga ccgtcttgga 20
 <210> 7
 <211> 22
 <212> ADN
 15 <213> Artificial
 <220>
 <223> Cebador sentido CPT1b
 20 <400> 7
 ggactgagac tgtgcgtcc tg 22
 <210> 8
 <211> 20
 25 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 30 <223> Cebador antisentido CPT1b
 <400> 8
 atgcttgcc ggatgtggt 20
 35 <210> 9
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Artificial
 40 <220>
 <223> Cebador sentido UCP2
 <400> 9
 45 gtcggagata ccagagcact gtcg 24
 <210> 10
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Artificial
 50 <220>
 <223> Cebador antisentido UCP2
 <400> 10
 55 cacatcaaca gggaggcga 20
 <210> 11
 <211> 25
 <212> ADN
 60 <213> Artificial
 <220>
 <223> Cebador sentido 36B4
 65 <400> 11
 catgctcaac atctcccct tctcc 25

ES 2 423 793 T3

<210> 12
<211> 25
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Cebador antisentido 36B4

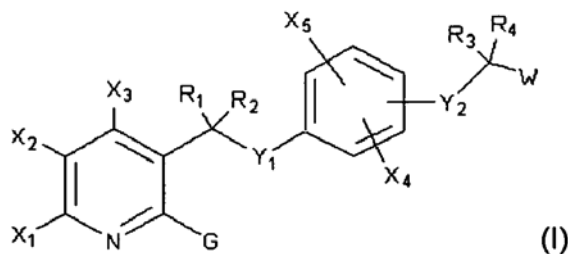
10

<400> 12
gggaagggtg aatccgtctc cacag

25

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de Fórmula General:



en la que,

5 G representa:

- un radical $-OR_a$, $-SR_a$, o

- un radical $-NR_aR_b$,

10 seleccionándose R_a entre un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, un anillo de 3 a 14 átomos, un radical fenilo, un radical fenilalquilo en donde el resto alquilo tiene 1 a 3 átomos de carbono;

seleccionándose R_b entre un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, un anillo de 3 a 14 átomos, un radical fenilo o un radical fenilalquilo en donde el resto alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono;

15 R_a y R_b pueden formar juntos y con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 3 a 8 átomos.

R_1 y R_2 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono;

20 pudiendo formar R_1 y R_2 , juntos y con el átomo de carbono al que están unidos, un carbociclo de 3 a 6 átomos de carbono;

Y_1 representa:

- un átomo de oxígeno o de azufre, o

- un grupo $-NR-$, en el que R tiene la misma definición que R_b ;

Y_2 representa:

- un átomo de oxígeno o de azufre, o

25 - un radical $-CR_5R_6-$; con R_5 y R_6 , que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un radical alquenilo o alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, un anillo de 3 a 6 átomos, un radical fenilo, un radical fenilalquilo en donde el resto alquilo tiene 1 a 3 átomos de carbono;

30 X_1 , X_2 , X_3 representan independientemente un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo $-OR'_a$, $-SR'_a$, $-NR'_aR'_b$, un anillo de 5 a 14 átomos, o un radical fenilalquilo en donde el resto alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono,

con al menos uno de los grupos X_1 , X_2 y X_3 diferente de un átomo de hidrógeno y de un átomo de halógeno;

teniendo R'_a y R'_b , idénticos o diferentes, las mismas definiciones que R_a y R_b ;

35 X_4 y X_5 representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo $-OR''_a$, $-SR''_a$ o $-NR''_aR''_b$, un anillo de 3 a 14 átomos, un radical fenilo, o un radical fenilalquilo teniendo el resto alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

teniendo R''_a y R''_b , idénticos o diferentes, las mismas definiciones que R_a y R_b ;

R₃ y R₄, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, un anillo de 3 a 14 átomos, un radical fenilo, o un radical fenilalquilo en donde el resto alquilo tiene 1 a 3 átomos de carbono;

W representa:

- 5 - un radical carboxilo -COOH; o
- una función derivada de la función ácido carboxílica, seleccionada entre -COOR^{"a"}, -COSR^{"a"}, -CONR^{"a"}R^{"b"}, -CSNR^{"a"}R^{"b"}, -CONH₂; o
- un grupo bioisótero del radical carboxilo, seleccionado entre:
- un radical acilsulfonamida (-CONHSO₂R^{"a"});
- 10 - un radical hidrazida (-CONHNR^{"a"}R^{"b"});
- un radical seleccionado entre los anillos tiazolidinediona, oxazolidinediona, tetrazol, oxadiazolona, triazolona, triazol, 3-alquiltriazol o imidazolidinediona;
- teniendo R^{"a"} y R^{"b"}, que pueden ser idénticos o diferentes, las mismas definiciones que R_a y R_b.
2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque Y₂ se encuentra en para o en meta de Y₁.
- 15 3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que:
- X₃ designa un átomo de hidrógeno, y/o
- X₄ y X₅ designan independientemente un átomo de hidrógeno, un radical alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo -OR^{"a"}, o -SR^{"a"}; siendo R^{"a"} un radical alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono.
4. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R₁, R₂, R₃, R₄ designan independientemente un átomo de hidrógeno o un radical metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo o terc-butilo.
- 20 5. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que X₃, R₁ y R₂ designan átomos de hidrógeno.
6. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que X₁ y/o X₂ designa(n) un anillo de 5 a 10 átomos, no sustituido o sustituido con un grupo -CF₃.
7. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que G designa
- 25 - un radical -OR_a o -SR_a, con R_a seleccionado entre un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un ciclohexilo o un radical fenilo; o
- un radical -NR_aR_b, formando R_a y R_b juntos, y con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 3 a 8 átomos.
8. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que G designa un radical -OR_a, con R_a seleccionado entre un radical metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo o terc-butilo.
- 30 9. Compuesto según la reivindicación 7 u 8, caracterizado porque:
- X₂ y X₃ designan simultáneamente un átomo de hidrógeno; o
- X₃ y X₁ designan simultáneamente un átomo de hidrógeno.
10. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que Y₁ designa un átomo de oxígeno o de azufre, y simultáneamente Y₂ designa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo -CR₅R₆.
- 35 11. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque Y₁ designa un grupo -NR y simultáneamente Y₂ designa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo -CR₅R₆.
12. Compuesto según la reivindicación 10 u 11, en el que X₁ designa un radical fenilo no sustituido o un radical fenilo sustituido con un grupo -CF₃, estando dicho grupo -CF₃ preferiblemente en para del radical piridinilo, y/o G designa un grupo -OCH₃ o -OC(CH₃)₃.
- 40 13. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se selecciona entre:
- Cpd 1: ácido 2-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenoxi)-2-metil-propanoico
- Cpd 2: ácido 2-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenoxi)etanoico

ES 2 423 793 T3

- Cpd 3: ácido 2-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenoxi)propanoico
- Cpd 4: ácido 2-(4-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenoxi)etanoico
- Cpd 5: ácido 2-(4-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenoxi)propanoico
- Cpd 6: ácido 2-(4-((2-terc-butiloxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenoxi)-2-metil-propanoico
- 5 Cpd 7: ácido 2-(4-(((2-terc-butiloxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenoxi)etanoico
- Cpd 8: ácido 2-(4-((2-terc-butiloxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenoxi)etanoico
- Cpd 9: ácido 2-(4-(((2-terc-butiloxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenoxi)-2-metil-propanoico
- Cpd 10: ácido 2-(4-(((2-terc-butiloxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenoxi)propanoico
- Cpd 11: ácido 2-(4-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)feniltio)-2-metil-propanoico
- 10 Cpd 12: ácido 2-(4-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenoxi)-2-metil-propanoico
- Cpd 13: ácido 2-(3-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenoxi)-2-metil-propanoico
- Cpd 14: ácido 2-(3-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenoxi)etanoico
- Cpd 15: ácido 2-(4-((2-hexiloxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenoxi)etanoico
- Cpd 16: ácido 2-(4-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)feniltio)etanoico
- 15 Cpd 17: ácido 2-(4-((2-hexiloxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenoxi)-2-metil-propanoico
- Cpd 18: ácido 2-(4-((2-ciclohexiloxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenoxi)etanoico
- Cpd 19: ácido 3-(4-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoico
- Cpd 20: ácido 2-(4-((6-fenil-2-(piperidin-1-il)piridin-3-il)metoxi)fenoxi)etanoico
- Cpd 21: ácido 2-(4-((2-metoxi-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metoxi)fenoxi)-2-metilpropanoico
- 20 Cpd 22: ácido 2-(4-((2-metoxi-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metil)amino)feniltio)-2-metilpropanoico
- Cpd 23: ácido 2-(4-(((2-metoxi-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metil)amino)feniltio)etanoico
- Cpd 24: ácido 2-(4-((2-metoxi-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metoxi)fenoxi)etanoico
- Cpd 25: ácido 2-(4-((2-feniltio-6-(fenil)piridin-3-il)metoxi)fenoxi)etanoico
- Cpd 26: ácido 2-(4-(((2-metoxi-5-fenilpiridin-3-il)metil)amino)feniltio)etanoico
- 25 Cpd 27: ácido 2-(4-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)feniltio)-2,2-difluoroetanoico
- Cpd 28: ácido 2-(4-(((2-metoxi-5,6-difenilpiridin-3-il)metil)amino)feniltio)etanoico
- Cpd 29: ácido 2-(4-(((2-metoxi-5-bromo-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)feniltio)etanoico
- Cpd 30: ácido 2-(4-(((2-metoxi-6-furilpiridin-3-il)metil)amino)feniltio)etanoico
- Cpd 31: ácido 3-(4-(((2-metoxi-6-furilpiridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoico
- 30 Cpd 32: ácido 2-(4-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)feniltio)-2-fenil-etanoico
- Cpd 33: ácido 3-(4-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)(metil)amino)fenil)propanoico
- Cpd 34: ácido 3-(4-(1-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)propil)amino)fenil)propanoico
- Cpd 35: ácido 2-(4-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)-2,6-dimetil-fenoxi)etanoico
- Cpd 36: ácido 3-(4-(((2-metoxi-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoico
- 35 Cpd 37: ácido 3-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metiltio)fenil)propanoico
- Cpd 38: ácido 3-(4-(((2-(etil)io)-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoico
- Cpd 39: ácido 3-(4-(((2-metoxi-6-(parabifenil)piridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoico

- Cpd 40: ácido 3-(4-(((2-metoxi-6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metil)amino)-fenil)propanoico
- Cpd 41: ácido 3-(4-(((2-metoxi-5-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoico
- Cpd 42: ácido 3-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenil)-3-fenil-propanoico
- Cpd 43: ácido 3-(2-metoxi-4-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenil)-propanoico
- 5 Cpd 44: ácido 3-(3-metoxi-4-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)-fenil)-propanoico
- Cpd 45: ácido 3-(4-(((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenil)butanoico
- Cpd 46: ácido 3-(4-(((2-metoxi-5-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoico
- Cpd 47: ácido 3-(4-(((2-metoxi-5-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoico
- Cpd 48: ácido 3-(4-(((2,6-dimetoxi-5-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoico
- 10 Cpd 49: ácido 3-(4-(((5-(4-clorofenil)-2-metoxipiridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoico
- Cpd 50: ácido 3-(4-(((2-metoxi-5-(naftalen-2-il)piridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoico
- Cpd 51: ácido 3-(4-(((2-etoxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoico
- Cpd 52: ácido 3-(4-((2-metoxi-5-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenil)hex-4-anoico
- Cpd 53: ácido 3-(4-((2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)metoxi)fenil)hex-4-anoico
- 15 Cpd 54: ácido 3-(4-(((2-isopropiloxi-6-fenilpiridin-3-il)metil)amino)fenil)propanoico.

14. Composición farmacéutica que comprende, en un soporte farmacéuticamente aceptable, al menos un compuesto tal como el definido en una de las reivindicaciones 1 a 13, eventualmente asociado con una o varias otras sustancias activas terapéuticas y/o cosméticas.

- 20 15. Composición farmacéutica según la reivindicación 14, para el tratamiento terapéutico, curativo y/o profiláctico de diabetes, dislipidemias, resistencia a la insulina, patologías asociadas con el síndrome metabólico, aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, obesidad, hipertensión y/o enfermedades inflamatorias.

Figura 1

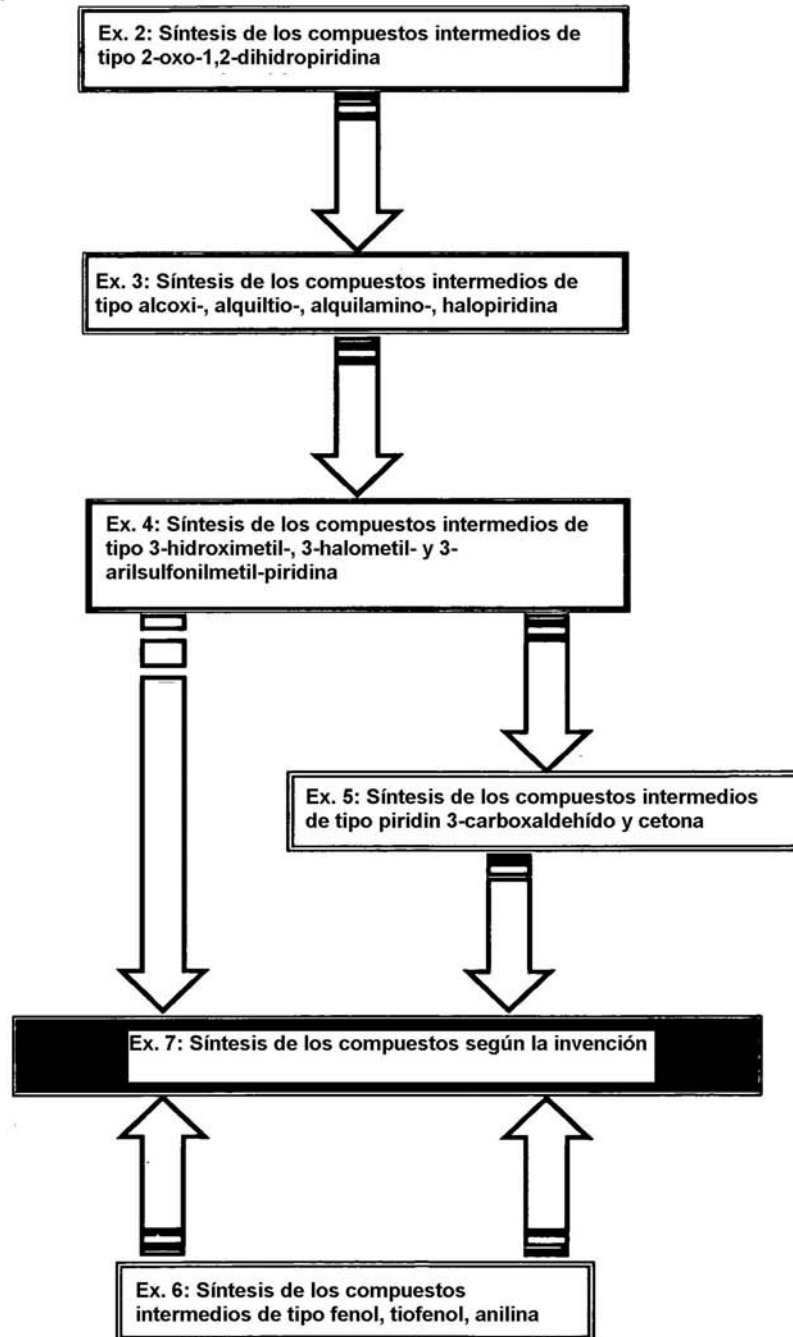


Figura 2a

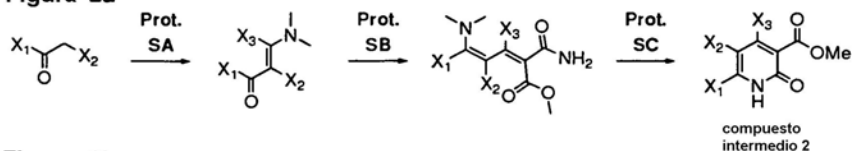


Figura 2b

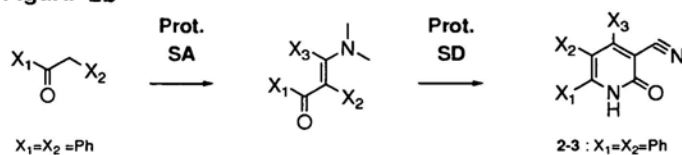


Figura 2c



Figura 2d

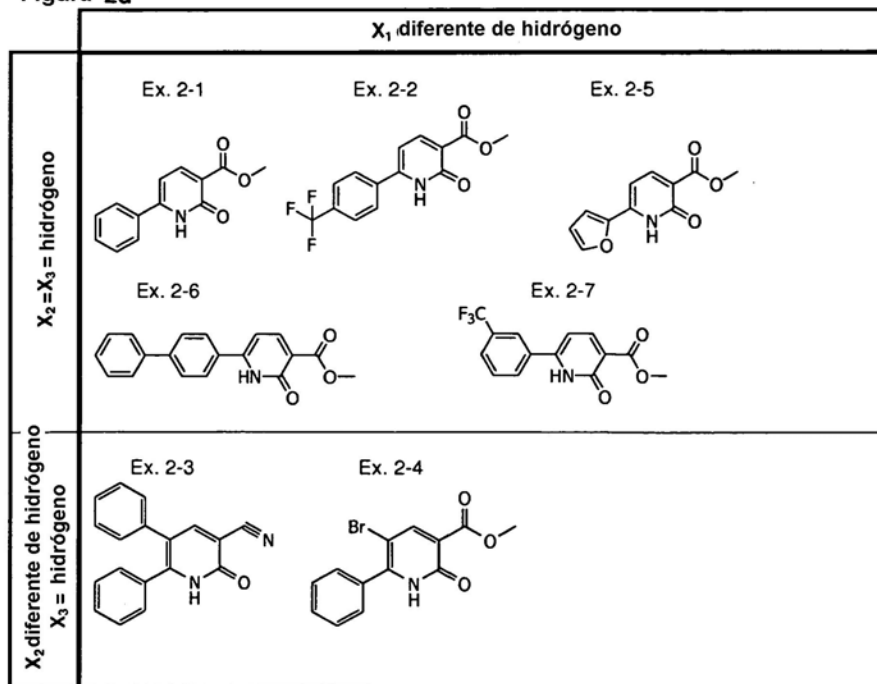


Figura 3a



Figura 3b

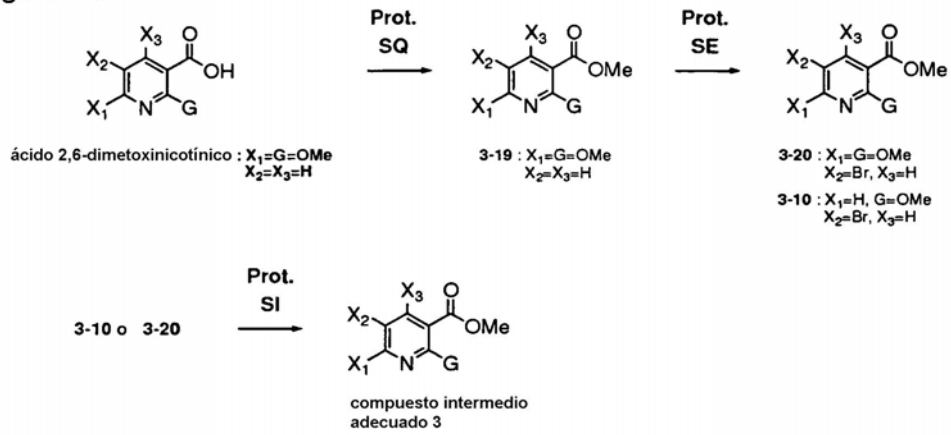


Figura 3c

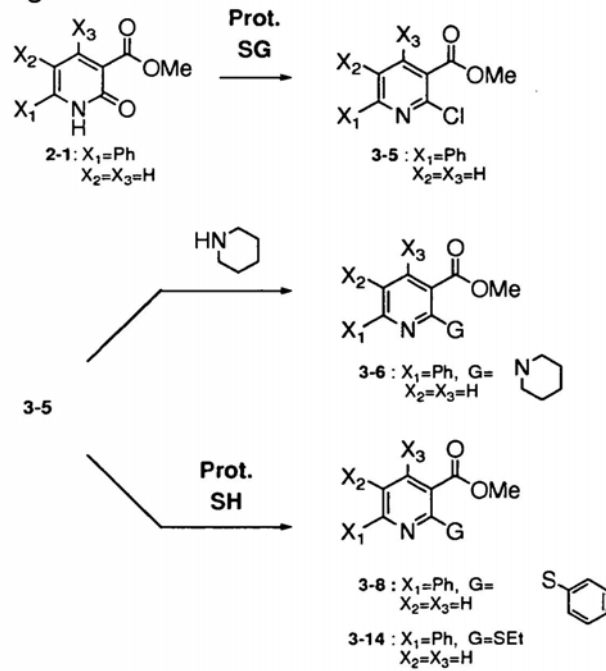


Figura 3d

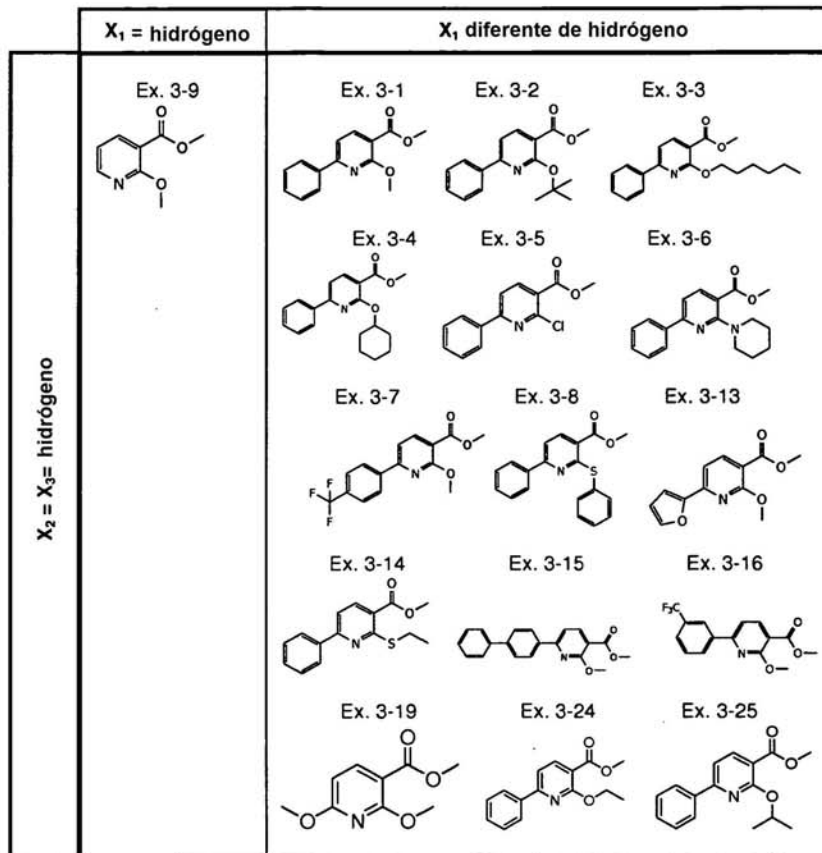


Figura 3e

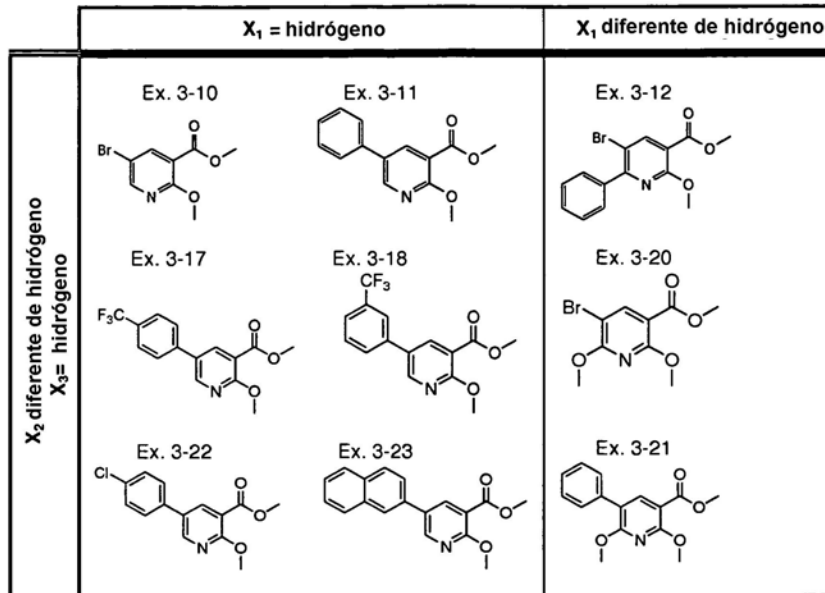


Figura 4e

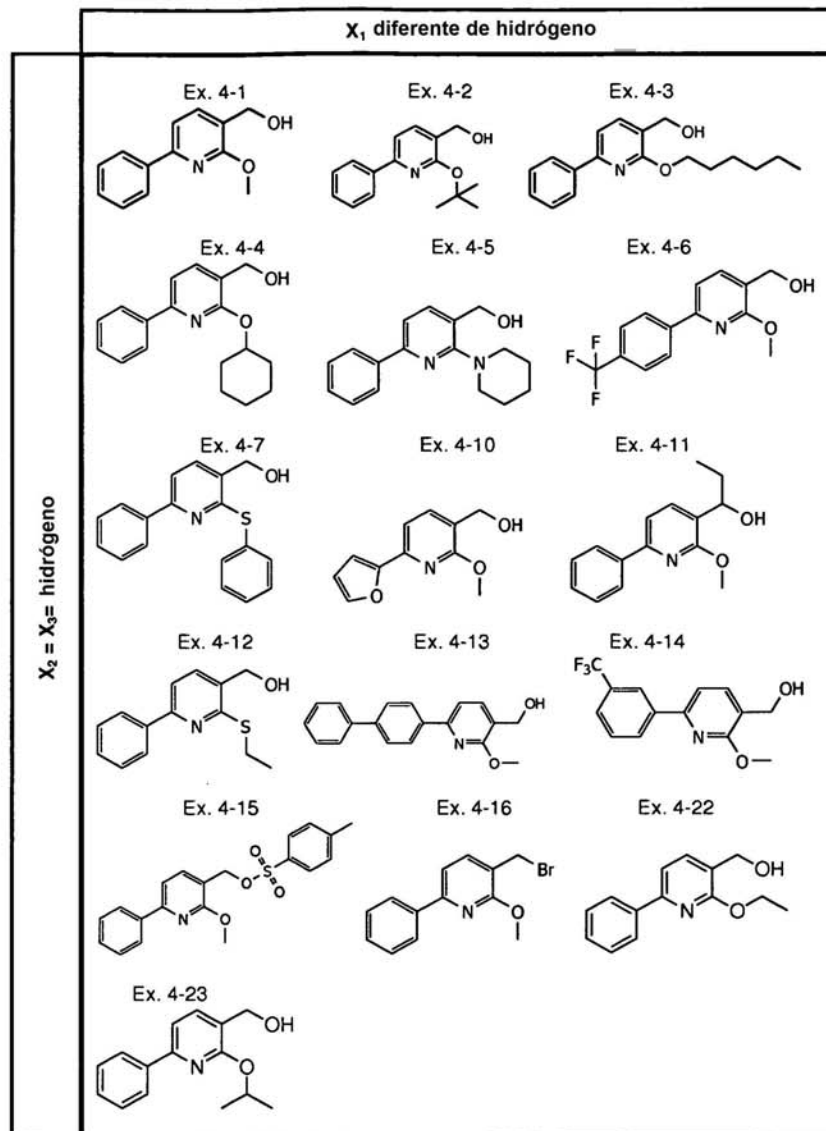


Figura 4f

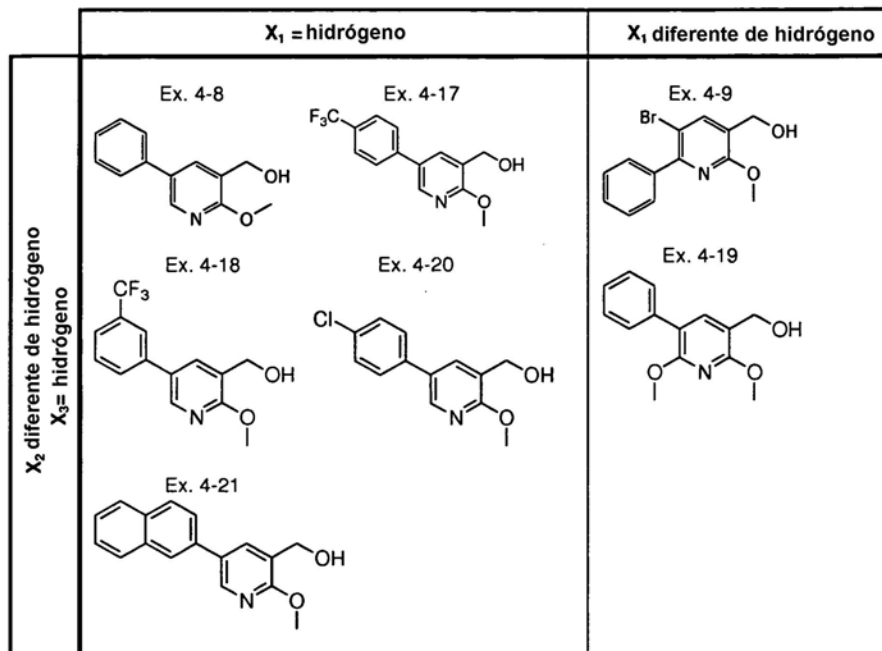


Figura 5a

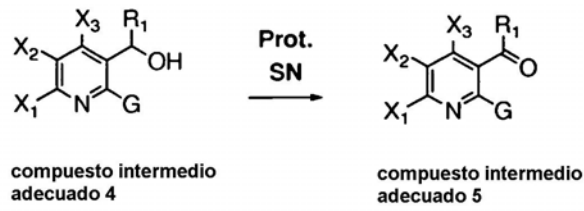


Figura 5b

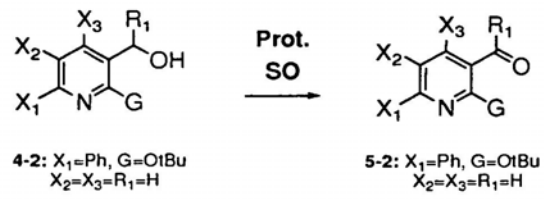


Figura 5c

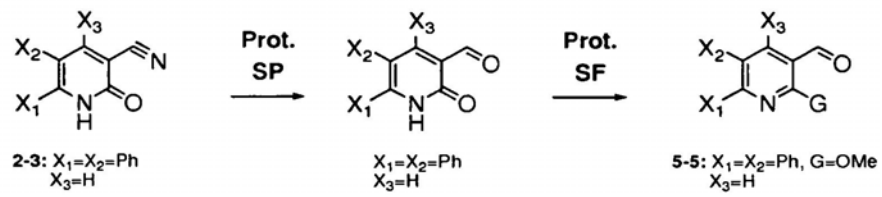


Figura 5d

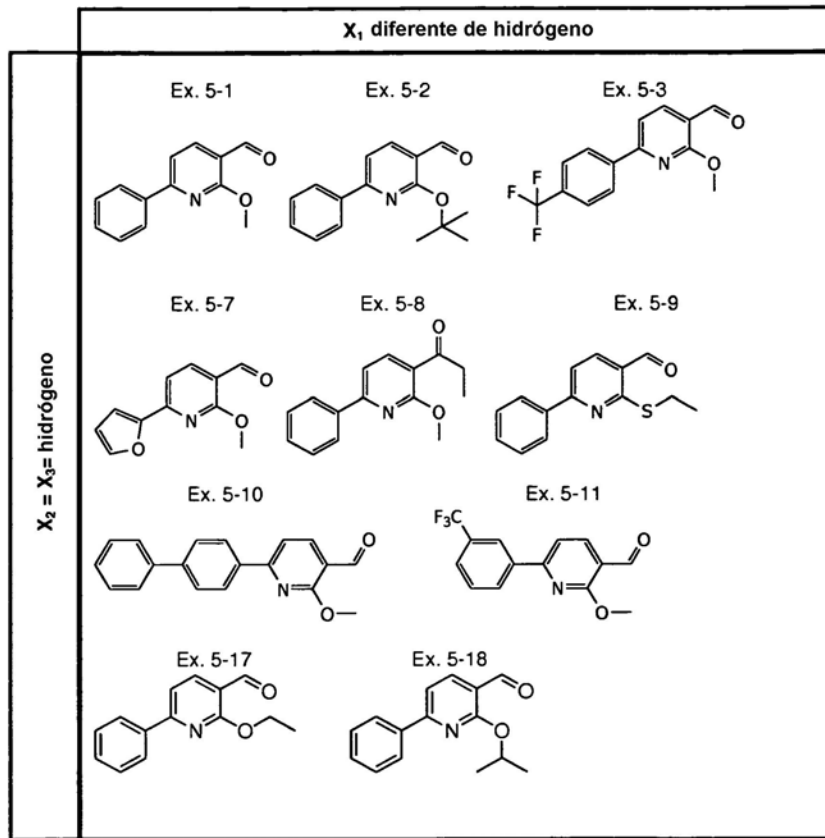


Figura 5e

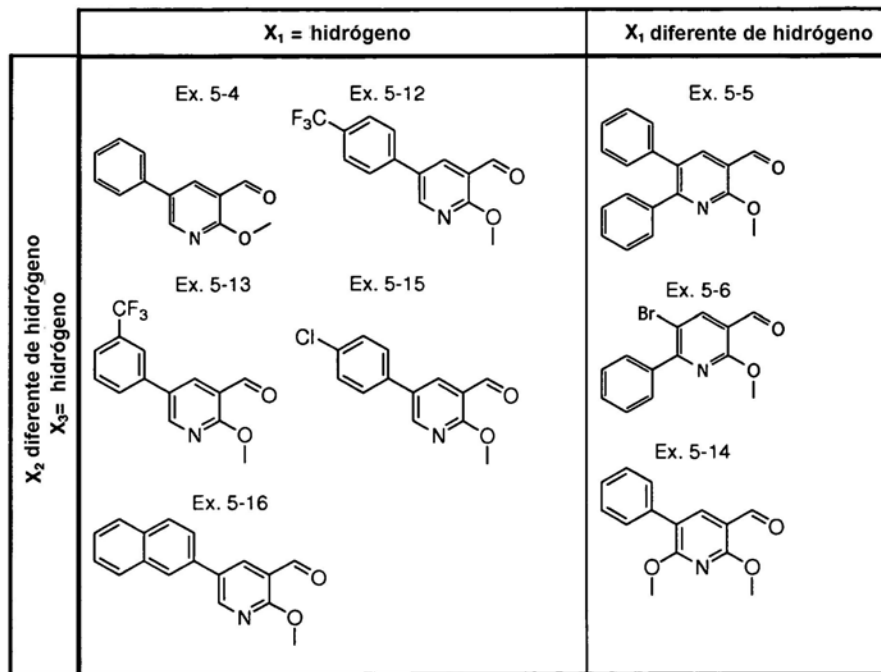


Figura 6a

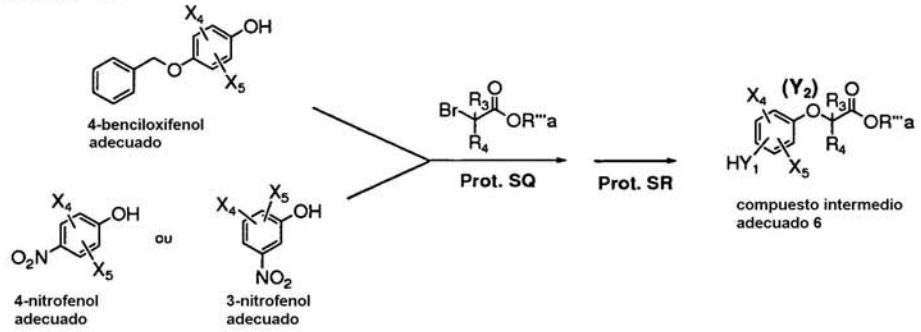


Figura 6b

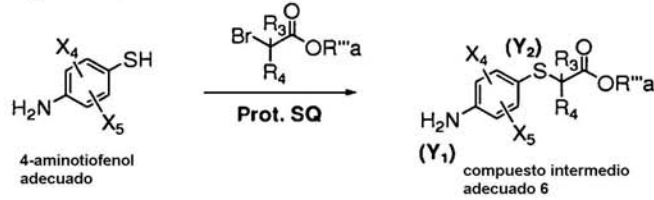


Figura 6c

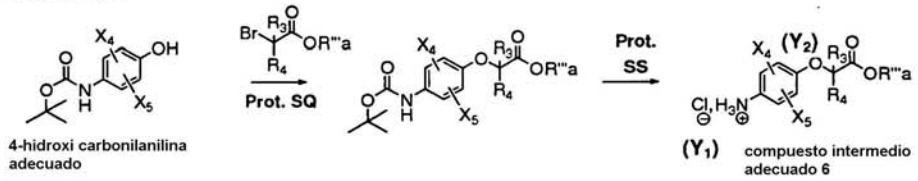


Figura 6d

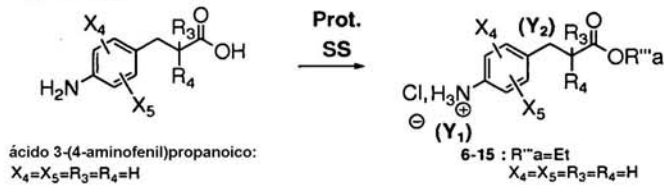


Figura 6e

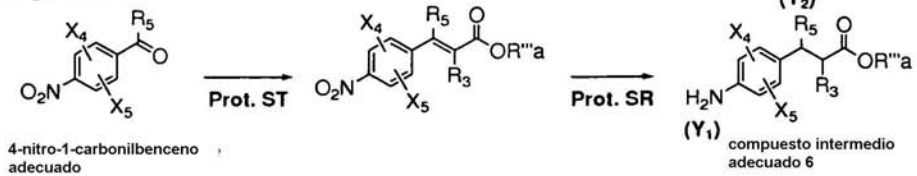


Figura 6f

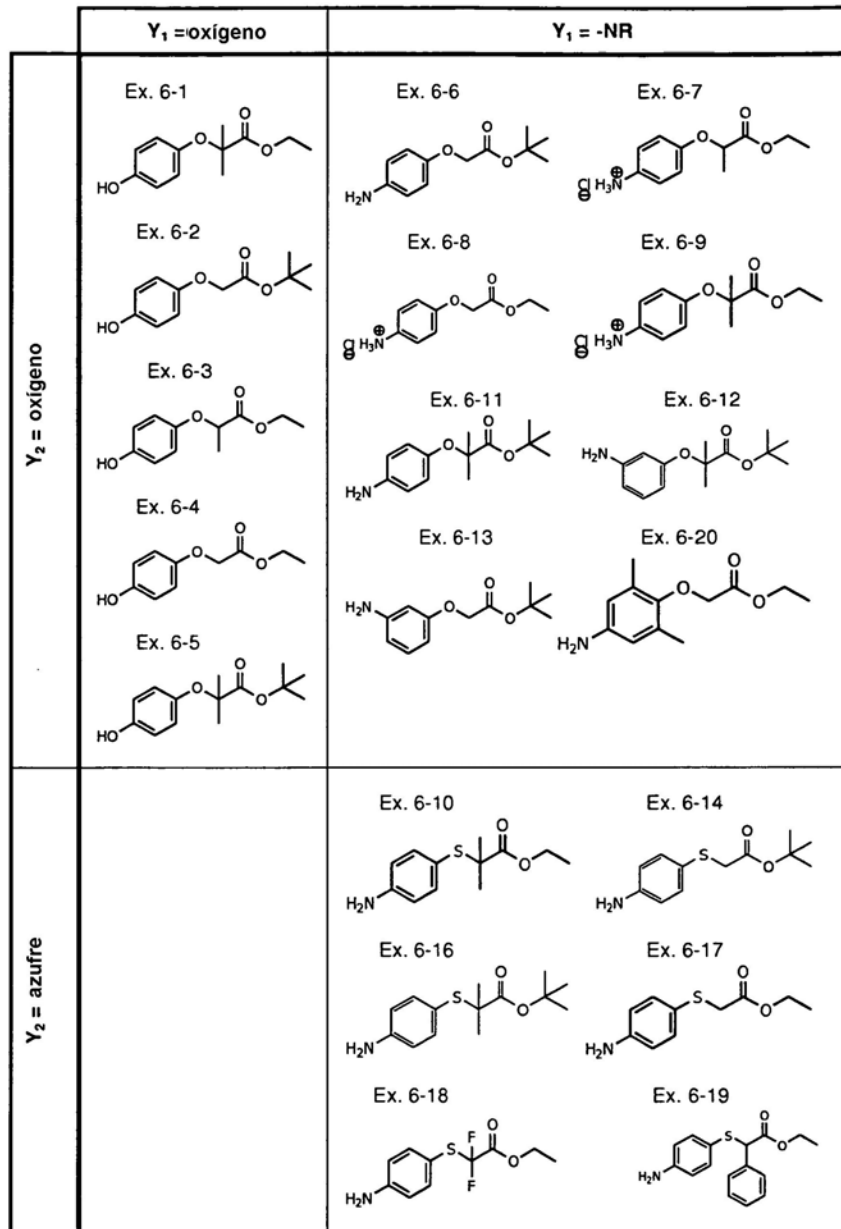


Figura 6g

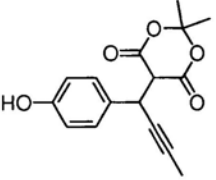
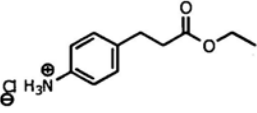
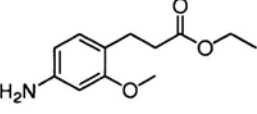
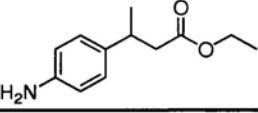
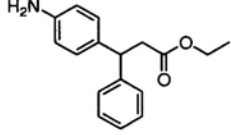
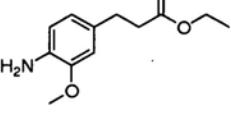
$Y_2 = -CR_5R_6$	$Y_1 = \text{oxígeno}$	$Y_1 = -NR$	
	<p>Ex. 6-25</p> 	<p>Ex. 6-15</p>  <p>Ex. 6-22</p>  <p>Ex. 6-24</p> 	<p>Ex. 6-21</p>  <p>Ex. 6-23</p> 

Figura 7a

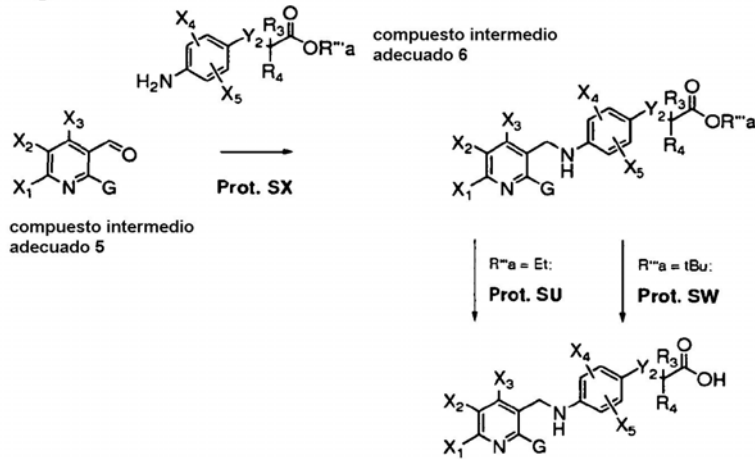


Figura 7b

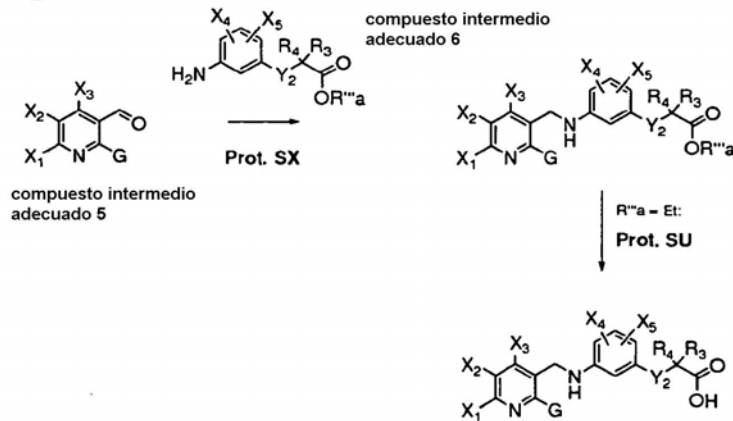


Figura 7c

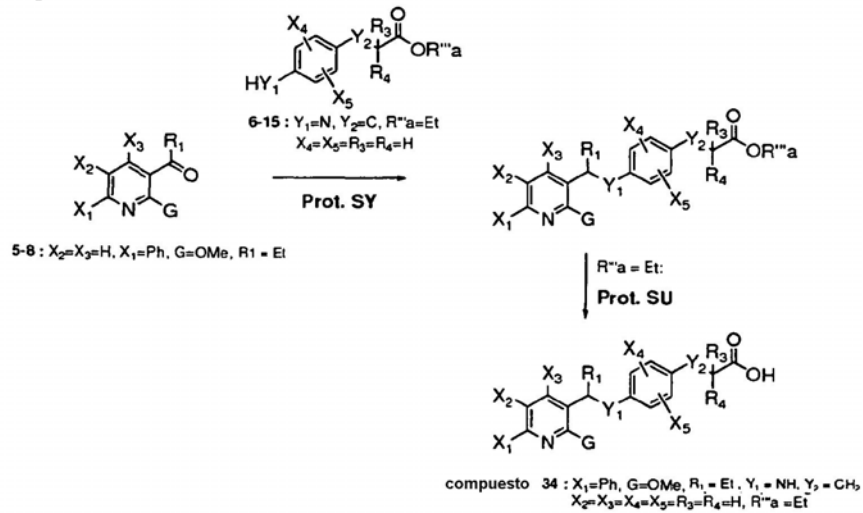


Figura 7d

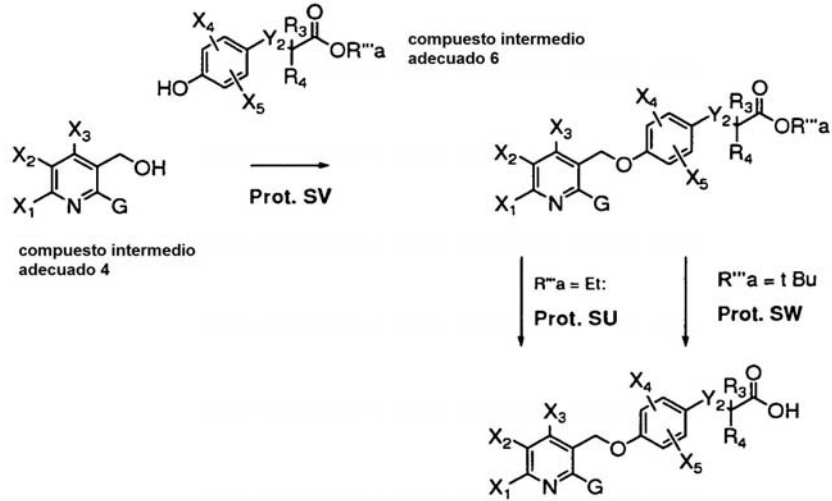


Figura 7e

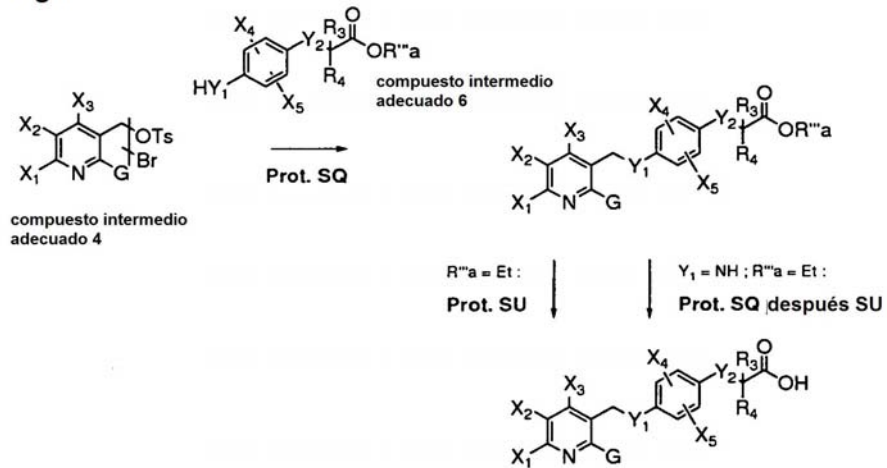


Figura 7f

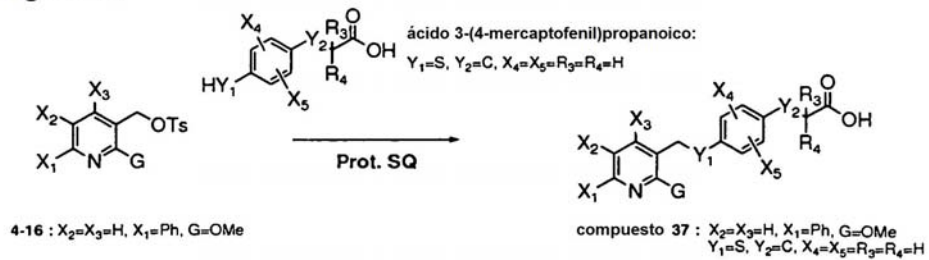


Figura 7g

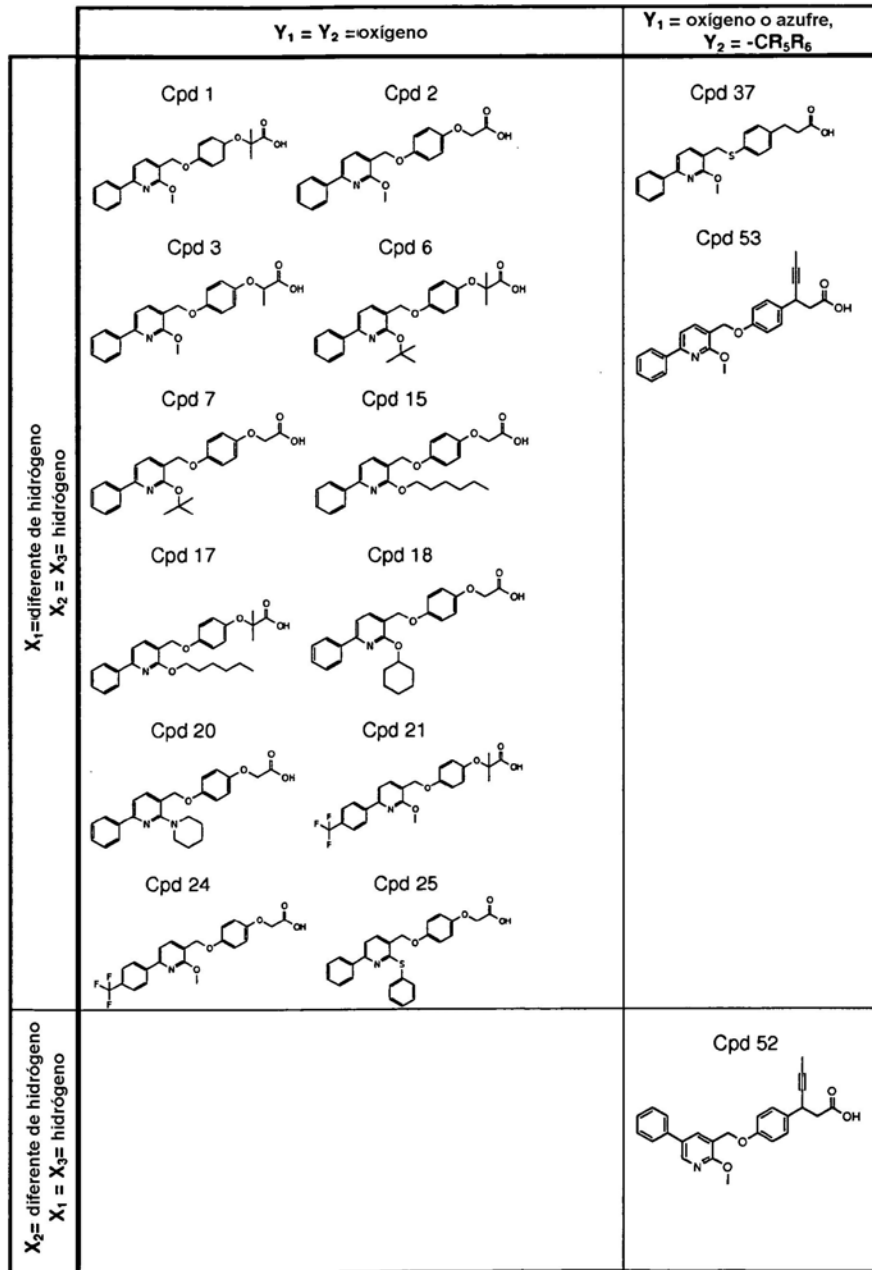


Figura 7h

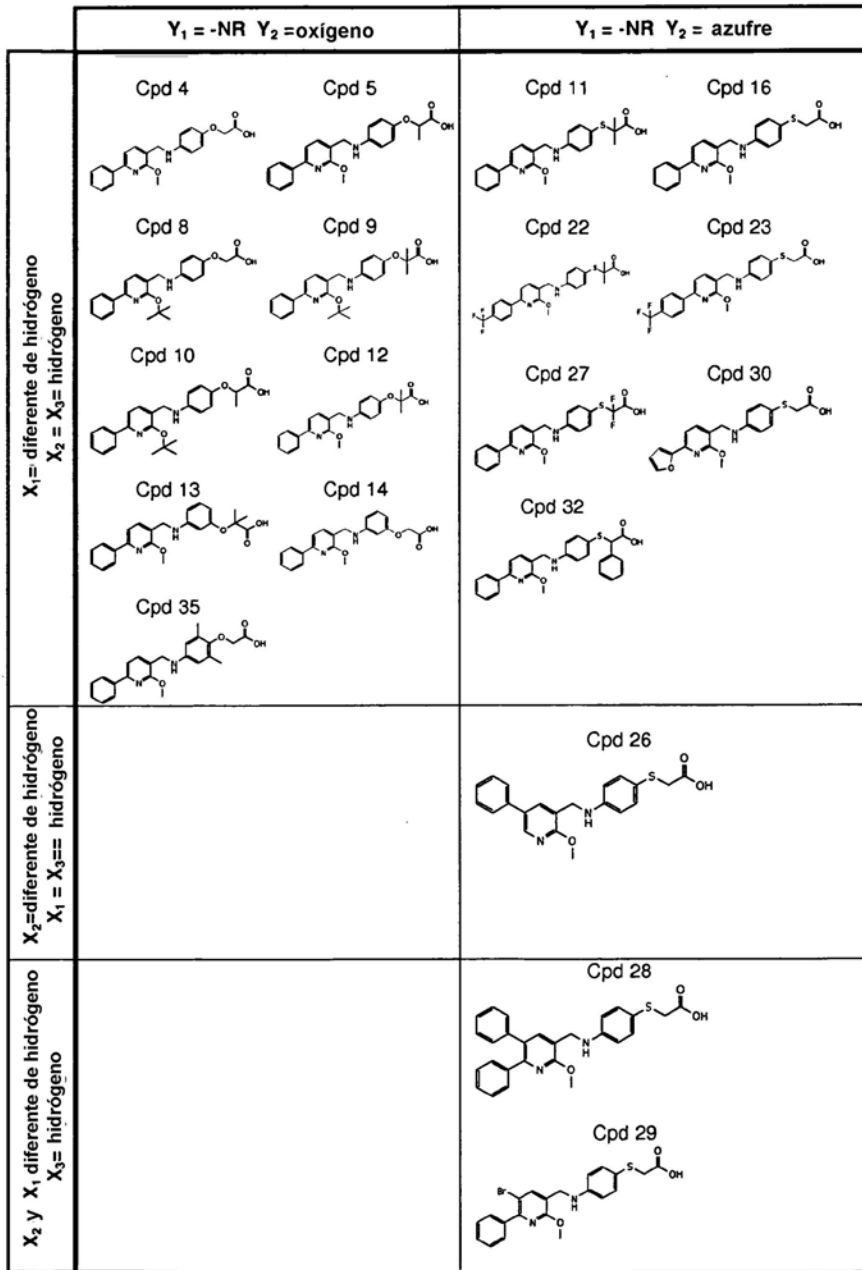
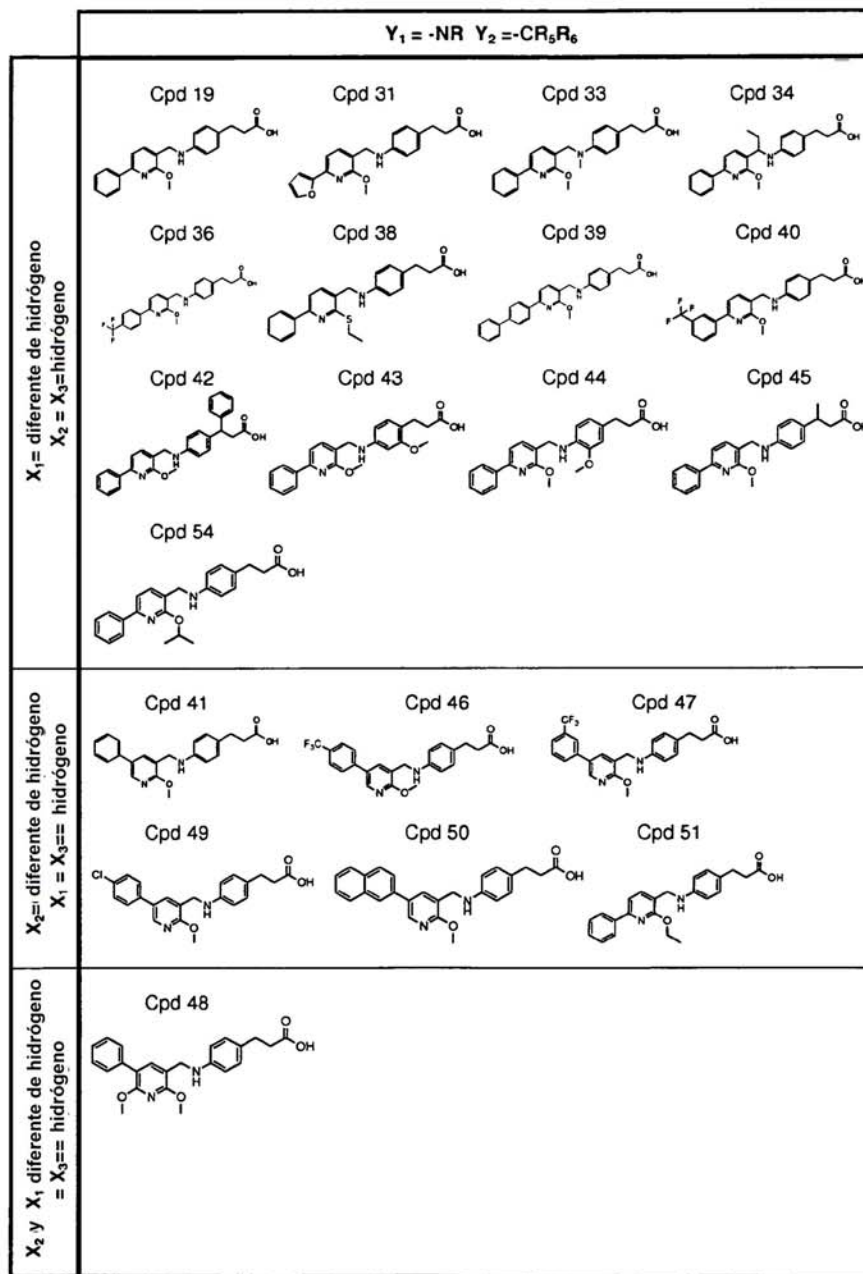
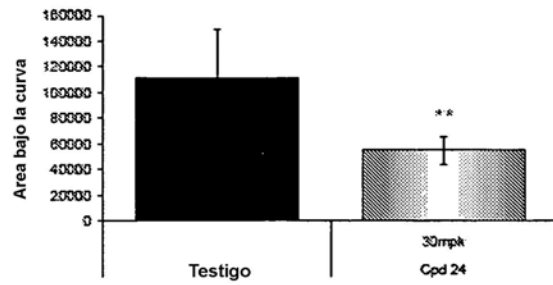
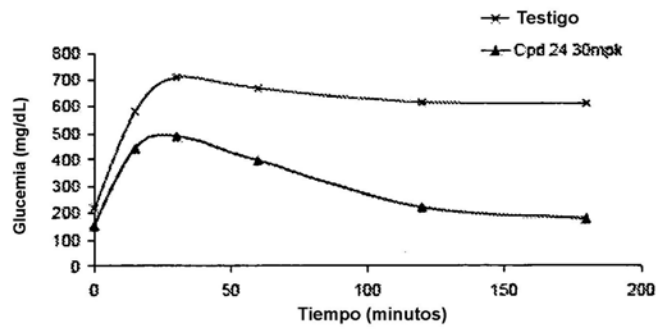
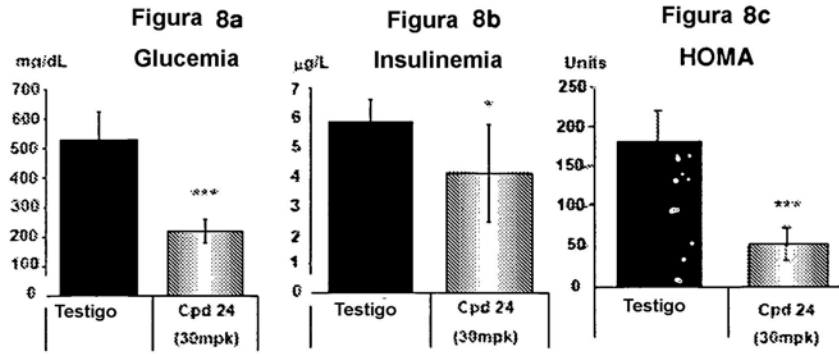
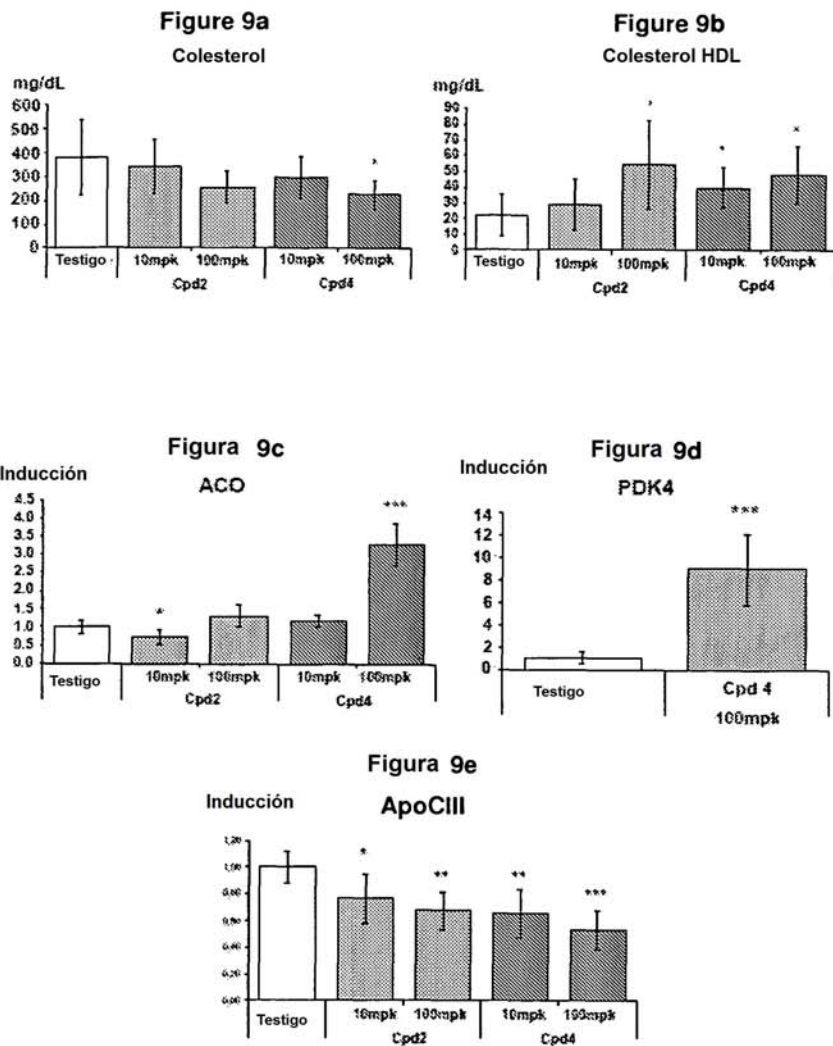


Figura 7i







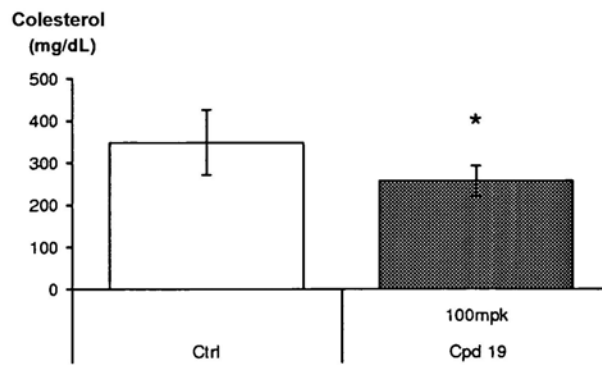


Figura 10a

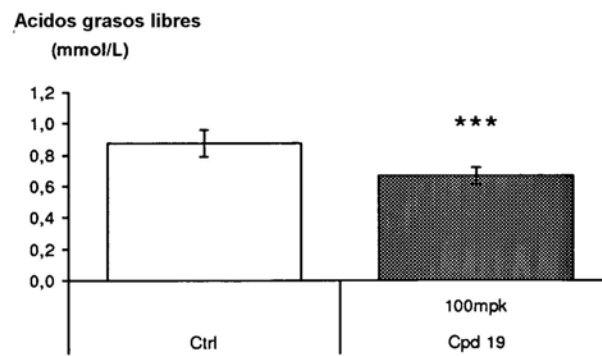


Figura 10b

Figura 11a

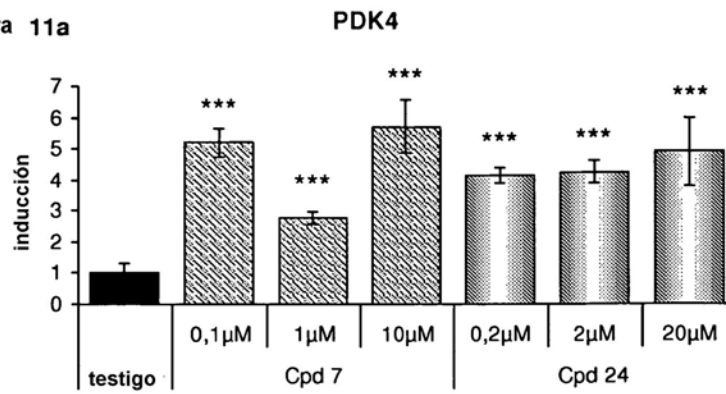


Figura 11b

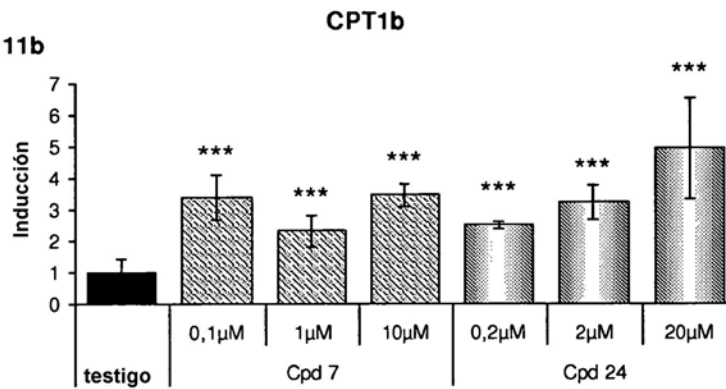


Figura 11c

