

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 642**

51 Int. Cl.:

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61K 31/425 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/24 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

C07D 207/00 (2006.01)

C07D 209/02 (2006.01)

C07D 215/00 (2006.01)

C07D 233/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2002 E 02773386 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 1435946**

54 Título: **Compuestos de biarilo conectados**

30 Prioridad:

14.09.2001 US 322556 P

30.11.2001 US 335434 P

07.05.2002 US 378627 P

06.06.2002 US 386833 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.02.2014

73 Titular/es:

AMGEN INC. (50.0%)
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320-1799, US y
JAPAN TOBACCO INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

ABE, HIROYUKI;
HOUZE, JONATHAN;
KAWASAKI, HISASHI;
KAYSER, FRANK;
SHARMA, RAJIV y
SPERRY, SAMUEL

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 443 642 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 de biarilo conectados.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que son útiles en el diagnóstico y el tratamiento de alteraciones metabólicas, enfermedades inflamatorias y enfermedades neoplásicas, y complicaciones de las mismas

10 Antecedentes de la invención

Se han asociado varios factores de riesgo independientes con la enfermedad cardiovascular. Éstos incluyen hipertensión, aumento de los niveles de fibrinógeno, aumento de los niveles de triglicéridos, colesterol elevado en las lipoproteínas de baja densidad (LDL), colesterol total elevado y bajos niveles de colesterol en las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los inhibidores de la HMG CoA reductasa (por ejemplo, las estatinas) son útiles para el tratamiento de dolencias caracterizadas por unos elevados niveles de colesterol en las LDL. Se ha demostrado que la disminución del colesterol de las LDL no es suficiente para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en algunos pacientes, particularmente en aquellos con unos niveles normales de colesterol en las LDL. Este grupo poblacional se identifica por el factor de riesgo independiente de bajo colesterol en las HDL. El aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular asociado con unos bajos niveles de colesterol en las HDL todavía no ha sido lo suficientemente abordado por la terapia farmacológica (es decir, actualmente no hay fármacos comercializados que sea útiles para aumentar los niveles de colesterol de las HDL). Véase, por ejemplo, Bisgaier y col. (1998) *Curr. Pharm. Des.* 4: 53 - 70.

25 Los objetivos para el desarrollo de agentes terapéuticos para la enfermedad cardiovascular, enfermedades asociadas con una enfermedad cardiovascular, tales como el síndrome X (incluyendo el síndrome metabólico) y otras patologías tales como diabetes, obesidad y cáncer incluyen factores de transcripción implicados en la regulación del metabolismo lipídico y la homeostasis.

30 Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs) son proteínas transductoras pertenecientes a la superfamilia de receptores esteroideos/tiroideos/retinoideos. Los PPARs fueron originalmente identificados como receptores huérfanos, sin ligandos conocidos, pero fueron nombrados por su capacidad para mediar en los efectos pleotrópicos de los proliferadores de peroxisomas de ácidos grasos. Se han aislado tres PPARs en mamíferos: PPAR γ , PPAR α y PPAR δ (PPAR β , NUC1). Estos receptores funcionan como factores de transcripción regulados por ligando que controlan la expresión de los genes objetivo uniéndose a su secuencia de ADN sensible como heterodímeros con RXR. Los genes objetivo codifican para enzimas implicadas en el metabolismo lipídico y la diferenciación de los adipocitos.

Se ha demostrado que el PPAR γ es expresado en tejido adiposo de forma específica. Su expresión es inducida tempranamente durante el curso de la diferenciación de varias líneas celulares de preadipocitos. Una investigación adicional ha demostrado ahora que el PPAR γ juega un papel esencial en la cascada de señalización adipogénica. El PPAR γ también regula el gen de ob/leptina que está implicado en la regulación de la homeostasis energética y la diferenciación de los adipocitos, que ha demostrado ser una etapa crítica a la que dirigirse en anti-obesidad y dolencias diabéticas.

45 En un esfuerzo por comprender el papel del PPAR γ en la diferenciación de los adipocitos, muchos investigadores se han centrado en la identificación de los activadores del PPAR γ . También se demostró que una clase compuesto, las tiazolidinedionas, que eran conocidas por tener efectos adipogénicos sobre células madre preadipocíticas y mesenquimatosas *in vitro*, y efectos antidiabéticos en modelos animales de diabetes sacarina no insulino dependiente (NTDDM), eran ligandos selectivos del PPAR γ (Lehmann y col. (1995) *J. Biol. Chem.* 270: 12953 - 12956). Más recientemente se ha demostrado que los compuestos que activan selectivamente los PPAR γ murinos poseen una actividad antidiabética *in vivo* en ratones.

Los activadores del PPAR γ , tales como la troglitazona, han demostrado en la clínica mejorar la acción de la insulina, reducir la glucosa sérica y tienen pequeños efectos pero significativos en la reducción de los niveles séricos de triglicéridos en pacientes con diabetes NTDDM. Véanse, por ejemplo, Kelly y col. (1998) *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes* 5 (2): 90 - 96, Johnson y col. (1997) *Ami. Pharmacother.* 32 (3): 337 - 348 y Leutenegger y col. (1997) *Curr. Ther. Res.* 58 (7): 403 - 416. El mecanismo de este efecto de disminución de los triglicéridos parece ser predominantemente un aumento de la eliminación de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) a través de la inducción de la expresión génica de la lipasa de lipoproteínas (LPL). Véase, por ejemplo, B. Staels y col., (1997) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 17 (9): 1756 - 1764.

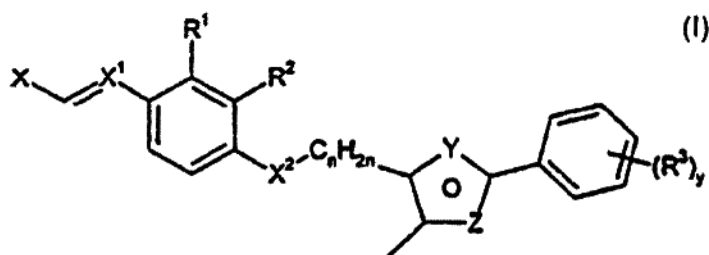
Los fibratos son una clase de fármacos que pueden disminuir los triglicéridos séricos en un 20 - 50%, disminuir el colesterol de las LDL en un 10 - 15%, modificar el tamaño de partícula de las LDL desde las LDL densas pequeñas más aterogénicas hacia las densas normales, y aumentar el colesterol de las HDL en un 10 - 15%.

Pruebas experimentales indican que los efectos de los fibratos sobre los lípidos séricos están mediados por la activación del PPAR α . Véase, por ejemplo, Staels y col. (1997) *Pharm. Des.* 3 (1): 1 - 14. La activación del PPAR α da como resultado la transcripción de enzimas que aumentan el catabolismo de ácidos grasos y disminuyen la síntesis *de novo* de ácidos grasos en el hígado, dando como resultado una disminución en la síntesis de triglicéridos y en la producción/secreción de las VLDL. Además, la activación del PPAR α disminuye la producción de la apoC-III. La reducción en la apoC-III, un inhibidor de la actividad de las LPL, aumenta la eliminación de las VLDL. Véase, por ejemplo, Auwerx y col. (1996) *Atherosclerosis*, (Shannon, Irel.; 124 (Supl.): S29 - S37.

- 10 Las pruebas sugieren que el PPAR δ también controla la vía de beta-oxidación peroxisómica de los ácidos grasos. Se ha demostrado que los activadores del PPAR δ promueven el transporte inverso de colesterol, lo que puede aumentar los niveles de colesterol de las HDL. Véase, Oliver et al., (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 98 (9): 5306 - 5311. También se ha demostrado que los activadores del PPAR δ inhiben la formación de la sintasa de óxido nítrico inducible por mediadores (iNOS) y del factor de necrosis tumoral (TNF). Véase la Publicación Internacional N° WO 02/28434 a favor de Buchan y col. Además, se ha demostrado que el PPAR δ , al contrario que el PPAR γ o el PPAR α , representa un objetivo de β -catenina/Tcf-4, con una particular importancia para la quimioprevención (He y col. (1999) *Cell* 99: 335 - 345).

La identificación de compuestos que modulen el PPAR δ proporciona una oportunidad para probar los procesos mediados por el PPAR δ y para descubrir nuevos agentes terapéuticos para dolencias y enfermedades asociadas a los mismos, tales como la enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, diabetes, obesidad, síndrome X y cáncer.

El documento WO 01/00603 A1 describe compuestos con la siguiente formula, y establece que los compuestos son activadores selectivos del PPAR delta humano:



en la que

- 30 X representa un COOH (o un éster hidrolizable del mismo) o un grupo tetrazol;

X¹ representa NH, NCH₃, O, S, un enlace (es decir está ausente), CH₂ o CH, en la que la línea punteada indica que cuando X¹ es CH, el enlace representado es un doble enlace;

- 35 X² representa O ó S;

R¹ y R² representan independientemente H, CH₃, OCH₃ o halógeno;

n es 1 ó 2;

- 40 uno de Y y Z es N y el otro es S u O;

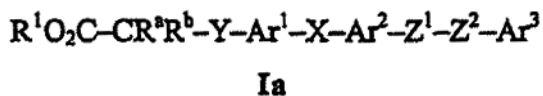
y es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

- 45 Cada R³ representa independientemente CF₃ o halógeno.

Resumen de la invención

- La presente invención proporciona compuestos que son útiles en el tratamiento de alteraciones metabólicas, enfermedades cardiovasculares, dolencias inflamatorias y enfermedades neoplásicas. Aunque no se requiere una comprensión completa del mecanismo de acción de los compuestos con objeto de llevar a la práctica la presente invención, los compuestos han demostrado ejercer su efecto a través de la modulación del PPAR δ . La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y composiciones para el tratamiento de alteraciones metabólicas, enfermedad cardiovascular, dolencias inflamatorias o enfermedades neoplásicas.

Los compuestos proporcionados en este documento tienen la fórmula (Ia):



5 en la que

X es S(O)_m ;

Y es O;

10 $-\text{Z}^1-\text{Z}^2-$ es $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-(\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$ ó $-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-$;

Ar^1 Y Ar^2 son independientemente benceno-1,4-diilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes elegidos
15 independientemente de entre halógeno o alquilo C_{1-4} , o con dos sustituyentes adyacentes que, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo aromático fusionado o un cicloalcano;

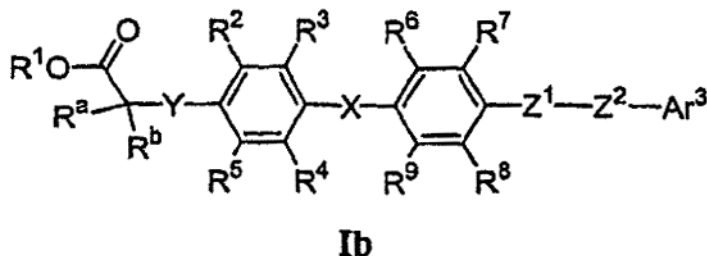
Ar^3 es fenilo sustituido por al menos un fluoroalquilo C_{1-4} ;

20 R^1 es hidrógeno;

R^a y R^b son cada uno hidrógeno; y

el subíndice m es un número entero entre 0 y 2.

25 En este documento también se proporcionan compuestos con la fórmula (Ib):



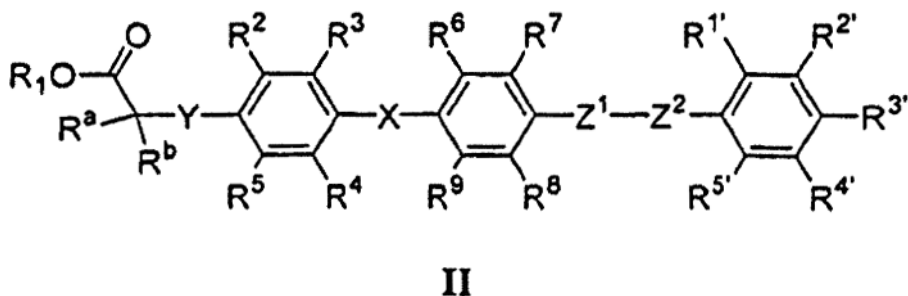
30 en la que

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 se eligen independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-4} ; y

35 opcionalmente, dos grupos R cualesquiera adyacentes elegidos de entre el grupo que consiste en R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 pueden estar combinados con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo aromático fusionado o un cicloalcano.

Adicionalmente se desvelan compuestos de fórmula (II):

40



en la que

R^{1'}, R^{2'}, R³, R^{4'} y R^{5'} se eligen independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno y fluoroalquilo C₁₋₄, en los que al menos uno de R^{1'}, R^{2'}, R^{3'}, R^{4'} y R^{5'} es fluoroalquilo C₁₋₄.

- 5 La presente invención también proporciona sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, así como el uso de los compuestos de la invención o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una alteración metabólica, una enfermedad cardiovascular, una dolencia inflamatoria, una enfermedad neoplásica, una alteración inmunitaria, un estado de choque, un trastorno de la motilidad gastrointestinal o una enfermedad del sistema nervioso central.

Breve descripción de los dibujos

- 15 Las FIGS. 1a y 1b proporcionan estructuras ejemplares de los compuestos preferidos de la invención.

Descripción detallada de la invención

Abreviaturas y definiciones

20

Las abreviaturas usadas en este documento son convencionales, salvo que se indique de otro modo.

Los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento", según se usan en este documento, se entiende que incluyen:

- 25 (1) aliviar o anular una enfermedad y/o los síntomas que la acompañan;

(2) eliminar de un sujeto una enfermedad adquirida;

(3) reducir el riesgo de un sujeto de adquirir una enfermedad;

30

(4) disminuir la probabilidad o eliminar la posibilidad de contraer una enfermedad;

- (5) prevenir la enfermedad, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un mamífero que puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad pero que aún no ha experimentado o mostrado los síntomas de la enfermedad;

35

(6) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o de sus síntomas clínicos; o

(7) aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de la enfermedad o de sus síntomas clínicos.

40

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto que se va a administrar suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar hasta cierto punto, uno o más de los síntomas de la dolencia o del trastorno que se va a tratar, así como para aliviar o erradicar la causa de la propia enfermedad.

- 45 El término "modular" se refiere a la capacidad de un compuesto para aumentar o disminuir la función y/o la expresión del PPAR δ , en la que la función del PPAR δ puede incluir la transcripción de la actividad reguladora y/o de la unión a proteínas. La modulación puede producirse *in vitro* o *in vivo*. La modulación, según se describe en este documento, incluye el antagonismo, el agonismo, el antagonismo parcial y/o el agonismo parcial de una función o característica asociada con el PPAR δ , tanto directa como indirectamente, y/o la regulación por aumento o por disminución de la expresión del PPAR δ , tanto directa como indirectamente. Los agonistas son compuestos que, por ejemplo, se unen, estimulan, aumentan, abren, activan, facilitan, mejoran la activación, activan, sensibilizan o regulan por aumento la transducción de señales. Los antagonistas son compuestos que, por ejemplo, se unen, bloquean parcial o totalmente la estimulación, disminuyen, evitan, inhiben, retrasan la activación, inactivan, desensibilizan o regulan por disminución la transducción de señales. Un modulador inhibe preferiblemente la función del PPAR δ y/o regula por disminución la expresión del PPAR δ . Más preferiblemente, un modulador inhibe o activa la función del PPAR δ y/o regula por disminución o por aumento la expresión del PPAR δ . Más preferiblemente, un modulador activa la función del PPAR δ y/o regula por aumento la expresión del PPAR δ . Además, en una forma de realización preferida, la modulación es directa. La capacidad de un compuesto para inhibir la función del PPAR δ puede demostrarse en un ensayo de unión o en un ensayo basado en células, por ejemplo, en un ensayo de transfección transitoria.

60

Según se usa en este documento, "diabetes" se refiere a la diabetes sacarina de tipo I (diabetes de inicio juvenil, diabetes sacarina dependiente de insulina o EDDM) o a la diabetes sacarina de tipo II (diabetes sacarina no dependiente de insulina o NTDDM), preferiblemente, la NIDDM.

- 65 Según se usa en este documento, "síndrome X" se refiere a un conjunto de anomalías que incluyen hiperinsulinemia,

obesidad, elevados niveles de triglicéridos, de ácido úrico, de fibrinógeno, de pequeñas partículas densas de LDL y de inhibidor 1 del activador de plasminógeno (PAI-1), y unos niveles disminuidos de colesterol de las HDL. El síndrome X adicionalmente pretende incluir el síndrome metabólico.

- 5 Según se usa en este documento, el término "trastorno alimentario" se refiere a una perturbación emocional y/o del comportamiento asociada con una disminución excesiva en el peso corporal y/o unos esfuerzos inapropiados para evitar la ganancia de peso, por ejemplo, ayuno, autoinducción del vómito, abuso de laxantes o de diuréticos. Algunos ejemplos de trastornos alimentarios incluyen anorexia nerviosa y bulimia.
- 10 Según se usa en este documento, el término "obesidad" se refiere a la excesiva acumulación de grasa corporal. La obesidad puede tener unos determinantes genéticos, medioambientales (por ejemplo, gastar menos energía de la que se consume) y reguladores. La obesidad incluye la obesidad exógena, hiperinsulinoide, hiperplásmica, hipotiroidea, hipotalámica, sintomática, infantil, de la parte superior del cuerpo, alimentaria, hipogonadal, simple y central, hipofisaria e hiperfagia. Los trastornos cardiovasculares, tales como la hipertensión y la enfermedad arterial coronaria, y los trastornos metabólicos tales como la hiperlipidemia y la diabetes, están habitualmente asociados con la obesidad.

- Según se usa en este documento, el término "dolencia o trastorno sensible al PPAR δ " se refiere a una dolencia o a un trastorno que responde favorablemente a una modulación de la actividad del PPAR δ . Las respuestas favorables a una modulación del PPAR δ incluyen el alivio o la anulación de la enfermedad y/o de los síntomas que la acompañan, la inhibición de la enfermedad, es decir, una detención o una reducción en el desarrollo de la enfermedad o de sus síntomas clínicos, y la regresión de la enfermedad o de sus síntomas clínicos. Una dolencia o una enfermedad sensible al PPAR δ puede ser completamente o parcialmente sensible a la modulación del PPAR δ . Una dolencia o una enfermedad sensible al PPAR δ puede estar asociada con una actividad inapropiada del PPAR δ , por ejemplo, menor o mayor de lo normal. Una actividad funcional inapropiada del PPAR δ podría aparecer como resultado de la expresión del PPAR δ en células que normalmente no expresan el PPAR δ , por una disminución en la expresión del PPAR δ (que da lugar, por ejemplo, a trastornos y enfermedades lipídicos y metabólicos) o por un aumento en la expresión del PPAR δ . Una dolencia o una enfermedad sensible al PPAR δ puede incluir una dolencia o una enfermedad mediada por el PPAR δ .
- 20
- 25 Según se usa en este documento, el término "dolencia o trastorno mediado por el PPAR δ " y los términos y frases relacionados se refieren a una dolencia o a un trastorno caracterizado por una actividad inapropiada del PPAR δ , por ejemplo, menor o mayor de lo normal. Una actividad funcional inapropiada del PPAR δ podría aparecer como resultado de la expresión del PPAR δ en células que normalmente no expresan el PPAR δ , por una disminución en la expresión del PPAR δ (que da lugar, por ejemplo, a trastornos y enfermedades metabólicos e inflamatorios) o por un aumento en la expresión del PPAR δ . Una dolencia o una enfermedad mediada por el PPAR δ Puede estar completamente o parcialmente mediada por una actividad funcional inapropiada del PPAR δ . Sin embargo, una dolencia o una enfermedad mediada por el PPAR δ es aquella en la que la modulación del PPAR δ da como resultado algún efecto sobre la dolencia o la enfermedad subyacente (por ejemplo, un agonista del PPAR δ da como resultado una cierta mejoría en el bienestar de los pacientes al menos en algunos pacientes).
- 30
- 35
- 40

- Según se usa en este documento, los términos "dolencia o trastorno sensible a la iNOS", "dolencia o trastorno sensible al TNF" y los términos y frases relacionados se refieren a una dolencia o a un trastorno que responde favorablemente a una modulación de la actividad de la iNOS o del TNF, respectivamente. Las respuestas favorables a la modulación de la iNOS o del TNF incluyen el alivio o la anulación de la enfermedad y/o de los síntomas que la acompañan, la inhibición de la enfermedad, es decir, la detención o la reducción del desarrollo de la enfermedad o de sus síntomas clínicos, y la regresión de la enfermedad o de sus síntomas clínicos. Una dolencia o una enfermedad sensible a la iNOS o a la TNF puede ser completamente o parcialmente sensible a la modulación de la iNOS o del TNF. Una dolencia o un trastorno sensible a la iNOS o al TNF puede estar asociado con una actividad inapropiada de la iNOS o del TNF, por ejemplo, menor o mayor de lo normal. Una actividad funcional inapropiada de la iNOS o del TNF podría aparecer como resultado de la sobreproducción de óxido nítrico (NO), de la expresión de la iNOS o del TNF en células que normalmente no expresan la iNOS o el TNF, una disminución en la expresión de la iNOS o del TNF (que da lugar, por ejemplo, a trastornos y enfermedades lipídicos y metabólicos) o por un aumento en la expresión de la iNOS o del TNF. Una dolencia o una enfermedad sensible a la iNOS o al TNF puede incluir una dolencia o una enfermedad mediada por la iNOS o por el TNF.
- 45
- 50
- 55

- Según se usa en este documento, los términos "dolencia o trastorno mediado por la iNOS", "dolencia o trastorno mediado por el TNF" y los términos y frases relacionados se refieren a una dolencia o a un trastorno caracterizado por una actividad inapropiada de la iNOS o del TNF, respectivamente, por ejemplo, menor o mayor de lo normal. Una actividad funcional inapropiada de la iNOS o del TNF podría aparecer como resultado de la sobreproducción de NO por parte de la iNOS, por una expresión de la iNOS o del TNF en células que normalmente no expresan la iNOS o el TNF, por una disminución en la expresión de la iNOS o del TNF, por un aumento en la expresión de la iNOS o del TNF. Una dolencia o una enfermedad mediada por la iNOS o por el TNF puede estar completamente o parcialmente mediada por una actividad funcional inapropiada de la iNOS o del TNF. Sin embargo, una dolencia o una enfermedad mediada por la iNOS o por el TNF es aquella en la que la modulación de la iNOS o del TNF da
- 60
- 65

como resultado algún efecto sobre la dolencia o la enfermedad subyacente (por ejemplo, un inhibidor de la iNOS o del TNF da como resultado una cierta mejoría en el bienestar de los pacientes al menos en algunos pacientes).

- El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, salvo que se indique de otro modo, una cadena lineal o ramificada completamente saturada con el número designado de átomos de carbono (es decir, C₁-C₁₀ significa de uno a diez carbonos). Algunos ejemplos de radicales hidrocarbonados saturados incluyen grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. El término "alquilenos" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente derivado de un alcano, según se ejemplifica mediante -CH₂CH₂CH₂CH₂-.
- 10 Típicamente, un grupo alquilo tendrá entre 1 y 24 átomos de carbono, siendo preferidos en la presente invención aquellos grupos con 10 o menos átomos de carbono. Un "alquilo inferior" o un "alquilenos inferior" es un grupo alquilo o alquilenos de cadena más corta, generalmente con ocho o menos átomos de carbono.

- El término "heteroalquilo," por sí mismo o junto con otro terminal, significa, salvo que se indique de otro modo, una cadena lineal o ramificada estable, o un radical hidrocarbonado cíclico, o combinaciones de los mismos, que consisten en el número establecido de átomos de carbono y entre uno y tres heteroátomos elegidos de entre el grupo que consiste en O, N, Si y S, y en los que los átomos de nitrógeno y de azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El (los) heteroátomo(s) de O, N y S puede(n) estar ubicado(s) en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. El heteroátomo de Si puede estar ubicado en cualquier posición del grupo heteroalquilo, incluyendo la posición en la que el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Algunos ejemplos incluyen -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -GH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃ y -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃ y -CH₂-O-Si(CH₃)₃. También están incluidos en el término "heteroalquilo" aquellos radicales descritos con más detalle a continuación, como "heteroalquilenos" y "heterocicloalquilo." El término "heteroalquilenos" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de heteroalquilo, según se ejemplifica mediante -CH₂-CH₂-S-CH₂CH₂- y -CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-. Para los grupos heteroalquilenos, los heteroátomos también pueden ocupar cualquiera o ambos de los terminales de la cadena. Aun más, para los grupos conectores de alquilenos y heteroalquilenos, no hay implicada ninguna orientación del grupo conector.

- Los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo", por sí mismos o junto con otros términos, representan, salvo que se indique de otro modo, versiones cíclicas de "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente. Por lo tanto, se entiende que los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo" están incluidos en los términos "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente. Adicionalmente, para el heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo se une al resto de la molécula. Algunos ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares. Algunos ejemplos de heterocicloalquilo incluyen 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperacinilo, 2-piperacinilo, y similares.

- Los términos "halo" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otros sustituyente, significan, salvo que se indique de otro modo, un átomo de flúor, de cloro, de bromo o de yodo. Adicionalmente, se entiende que términos tales como "haloalquilo", incluyen un alquilo sustituido con átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, en un número que varía entre uno y (2m' + 1), en la que m' es el número total de átomos de carbono en el grupo alquilo. Por ejemplo, se entiende que el término "haloalquilo (C₁-C₄)" incluye trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares. Por lo tanto, el término "haloalquilo" incluye monohaloalquilo (alquilo sustituido con un átomo de halógeno) y polihaloalquilo (alquilo sustituido con átomos de halógeno en un número que varía entre dos y (2m' + 1) átomos de halógeno, en la que m' es el número total de átomos de carbono en el grupo alquilo). El término "perhaloalquilo" significa, salvo que se indique de otro modo, un alquilo sustituido con (2m' + 1) átomos de halógeno, en la que m' es el número total de átomos de carbono en el grupo alquilo. Por ejemplo, se entiende que el término "perhaloalquilo (C₁-C₄)" incluye trifluorometilo, pentacloroetilo, 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetilo, y similares.

- El término "arilo", empleado solo o junto con otros términos (por ejemplo, ariloxi, ariltioxi, arilalquilo) significa, salvo que se indique de otro modo, un sustituyente aromático que puede ser un anillo individual o múltiples anillos (hasta tres anillos) que están fusionados entre sí o unidos covalentemente. Los anillos pueden contener cada uno entre cero y cuatro heteroátomos elegidos de entre N, O y S, en los que los átomos de nitrógeno y de azufre están opcionalmente oxidados, y el (los) átomo(s) de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Los grupos arilo que contienen heteroátomos pueden denominarse "heteroarilo" y pueden estar unidos al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Algunos ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, piracinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo. Los sustituyentes para cada uno de los anteriormente mencionados sistemas anulares de arilo se eligen de entre el grupo de los sustituyentes aceptables descritos a continuación.

- Se entiende que el término "arilalquilo" incluye aquellos radicales en los que un grupo arilo está unido a un grupo

alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares) o a un grupo heteroalquilo (por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi) propilo, y similares).

Según se usa en este documento, se entiende que el término "heteroátomo" incluye oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).

Se entiende que el término "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases que son relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes en particular encontrados en los compuestos descritos en este documento. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, pueden obtenerse sales de adición básica poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, tanto pura como en un disolvente inerte adecuado. Algunos ejemplos de sales de adición básica farmacéuticamente aceptables incluyen una sal de sodio, de potasio, de calcio, de amonio, de aminas orgánicas o de magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición ácida poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, tanto puro como en un disolvente inerte adecuado. Algunos ejemplos de sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso, y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, oxálico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencensulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metansulfónico, y similares. También están incluidas las sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y las sales de ácidos orgánicos como el ácido glucurónico o galactunónico, y similares (véase, por ejemplo, Berge y col. (1977) *J. Pharm. Sci.* 66: 1-19). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen ambas funcionalidades ácida y básica que permiten que los compuestos sean convertidos en sales de adición básica o ácida.

Las formas neutras de los compuestos pueden generarse poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando el compuesto parental de la forma convencional. La forma parental del compuesto difiere de las diversas formas salinas en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a la forma parental del compuesto para los fines de la presente invención.

Los profármacos de los compuestos descritos en este documento son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, los profármacos pueden ser convertidos en los compuestos de la presente invención mediante procedimientos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden ser convertidos lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en el depósito de un parche transdérmico con una enzima o un reactivo químico adecuado. Los ésteres hidrolizables son profármacos particularmente preferidos.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y pretenden estar englobadas en el ámbito de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y pretenden estar en el ámbito de la presente invención.

Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; todos los racematos, enantiómeros, diastereómeros, isómeros geométricos de isómeros individuales pretenden estar englobados en el ámbito de la presente invención. Estos isómeros pueden ser resueltos o sintetizados asimétricamente mediante el uso de procedimientos convencionales para producir los isómeros "ópticamente puros", es decir, sustancialmente exentos de sus demás isómeros; preferiblemente, un 85%, un 90%, un 95% o un 97% de ee.

Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radioactivos, tales como, por ejemplo, tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes terapéuticos en el cáncer, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo, y agentes diagnósticos, por ejemplo, agentes de imagen *in vivo*. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, tanto radioactivas como no radioactivas, pretenden estar englobadas en el ámbito de la presente invención.

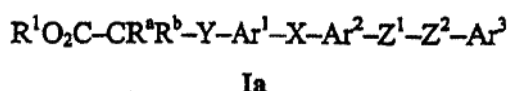
Formas de realización de la invención

Se ha descubierto una clase de compuestos que interactúan con el PPAR δ . Dependiendo del entorno biológico (por ejemplo, del tipo celular, del estado patológico del hospedador, etc.), estos compuestos pueden activar o bloquear las acciones del PPAR δ . Mediante la activación del receptor PPAR δ , los compuestos hallarán uso como agentes

terapéuticos capaces de modular las dolencias y los trastornos mediados por el PPAR δ o sensibles a la modulación del PPAR δ . Según se mencionó anteriormente, algunos ejemplos de dichas enfermedades y trastornos incluyen trastornos metabólicos, enfermedades cardiovasculares, dolencias inflamatorias y enfermedades neoplásicas. Adicionalmente, los compuestos son útiles en el tratamiento de complicaciones de estas enfermedades y trastornos (por ejemplo, neuropatía, retinopatía y glomeruloesclerosis). Aunque se cree que los compuestos de la presente invención ejercen su efecto mediante la modulación del PPAR δ , el mecanismo de acción por el que actúan los compuestos no es una limitación de todas las formas de realización de la presente invención. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden interactuar con otros isotipos del receptor PPAR, por ejemplo, el PPAR α .

10 Compuestos

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos con la fórmula (Ia):



15

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que X es S(O) $_m$, Y es O.

Ar 3 es fenilo sustituido por al menos un fluoroalquilo (C $_{1-4}$). Algunos ejemplos de Ar 3 incluyen, pero no se limitan a, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo y 4-trifluorometilfenilo.

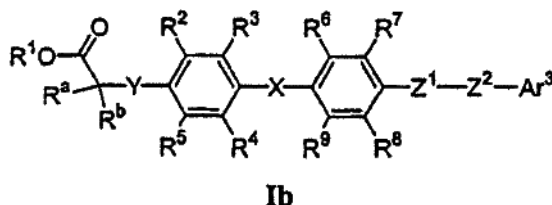
20

R 1 es hidrógeno.

R a y R b son hidrógeno.

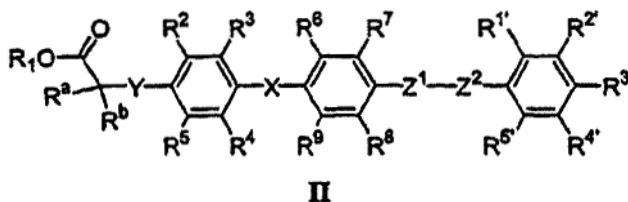
25 Ar 1 y Ar 2 son independientemente benceno-1,4-diilo que no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno o alquilo C $_{1-4}$, o con dos sustituyentes adyacentes que, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo aromático fusionado o un cicloalcano.

30 Un grupo de formas de realización preferidas está representado por la fórmula (Ib):



en la que R 2 , R 3 , R 4 , R 5 , R 6 , R 7 , R 8 y R 9 se eligen independientemente de entre hidrógeno, halógeno y alquilo C $_{1-4}$, o dos grupos R adyacentes cualesquiera elegidos de entre R 2 , R 3 , R 4 , R 5 , R 6 , R 7 , R 8 y R 9 (por ejemplo, R 2 y R 3 , R 4 y R 5 , R 6 y R 7 o R 8 y R 9) pueden combinarse con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo aromático fusionado o un cicloalcano.

También son particularmente preferidas aquellas formas de realización que combinan cada uno de estos grupos 40 preferidos. Consecuentemente, un grupo de formas de realización particularmente preferidas está representado por la fórmula (II):



45 en la que R $^{1'}$, R $^{2'}$, R $^{3'}$, R $^{4'}$ y R $^{5'}$ se eligen independientemente de entre hidrógeno y fluoroalquilo (C $_{1-4}$), en la que al menos uno de R $^{1'}$, R $^{2'}$, R $^{3'}$, R $^{4'}$ y R $^{5'}$ es fluoroalquilo (C $_{1-4}$). Preferiblemente, R $^{3'}$ es CF $_3$, R $^{4'}$ es CF $_3$ o R $^{5'}$ es CF $_3$.

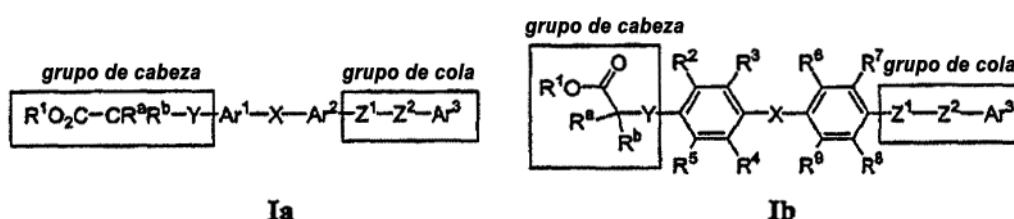
Algunos compuestos ejemplares preferidos se proporcionan en la FIG. 1.

En resumen, la invención engloba nuevos compuestos y/o nuevas composiciones farmacéuticas. Aunque algunos compuestos desvelados en este documento están disponibles en fuentes comerciales, las composiciones farmacéuticas son nuevas. Salvo que se indique de otro modo, debe entenderse que la invención incluye aquellos compuestos que son nuevos así como las composiciones farmacéuticas que incluyen tanto los nuevos compuestos de la invención como los compuestos que ya están disponibles comercialmente.

Preparación de los compuestos

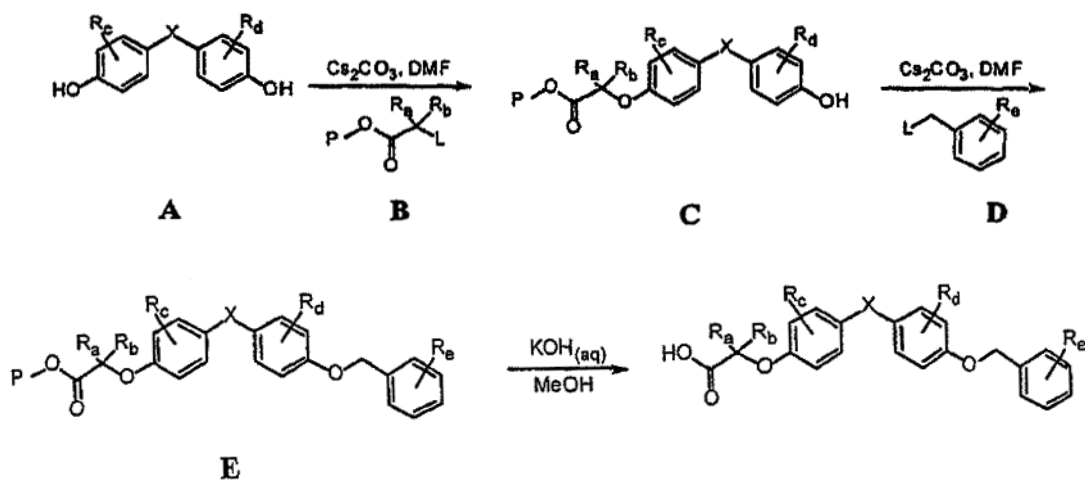
Los siguientes esquemas 1 - 7 y 13 proporcionan procedimientos sintéticos ejemplares para la preparación de los compuestos de la presente invención. El experto en la técnica comprenderá que también son útiles procedimientos adicionales. En otras palabras, los compuestos de la invención pueden elaborarse mediante el uso de una síntesis orgánica convencional utilizando materiales de partida, reactivos y reacciones bien conocidos en la técnica.

Los términos "grupo de cabeza" y "grupo de cola", según se usan en este documento, se refieren a las regiones indicadas de los compuestos de las fórmulas **Ia** y **Ib**:



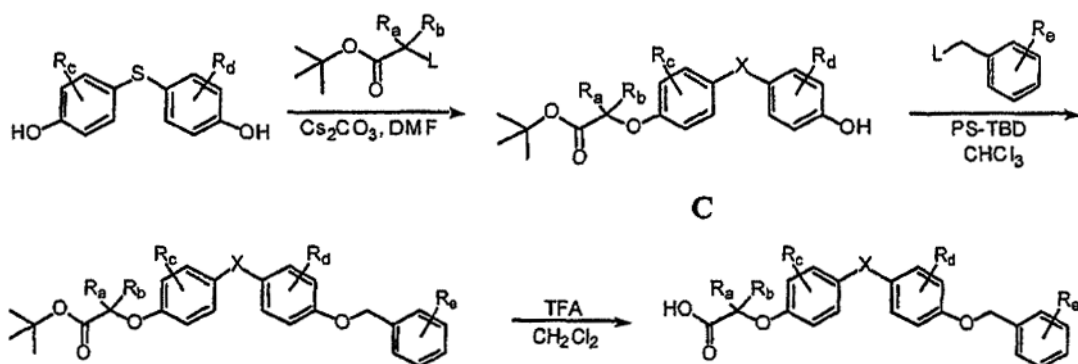
Ciertos compuestos de la invención pueden prepararse convenientemente mediante un proceso general, representado en el Esquema 1, en el que un bis-fenol **A** es sucesivamente alquilado con un α -halo éster **B** en presencia de una base no nucleófila, tal como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaH o Et_3N u otra base de amina, y con un haluro de arilalquilo (C_{1-4}) **D**. Alternativamente, la alquilación puede realizarse a través de una reacción de Mitsunobu de los correspondientes alcoholes en lugar de los haluros **B** y **D**. Los ésteres **E** puede ser fácilmente saponificados al ácido carboxílico, si se desea.

Esquema 1



Una variante del esquema anterior es útil para la generación de una biblioteca de compuestos de la invención. Puede generarse el fenol **C**, en el que R^c es terc-butilo, como en el Esquema 1. La segunda alquilación puede llevarse a cabo usando TBD (1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno) soportado en polímero como la base. El éster de terc-butilo puede ser escindido mediante un tratamiento con TFA y el exceso de reactivos puede eliminarse mediante un tratamiento con N-(2-mercaptoetil) aminometil poliestireno y resinas de MP-carbonato. Las ventajas de esta variación para la síntesis de la biblioteca incluyen la fácil eliminación de los subproductos mediante filtración o evaporación a presión reducida.

Esquema 2

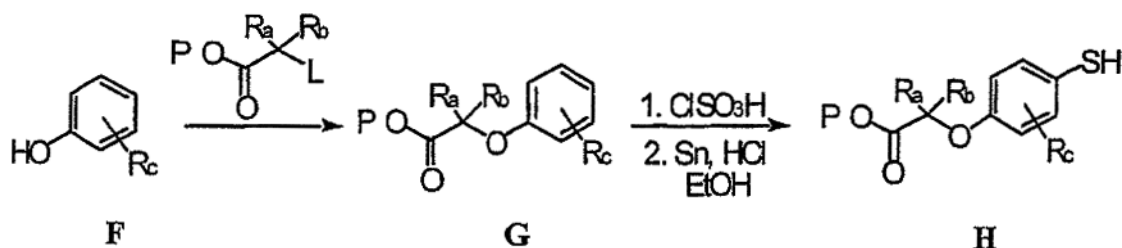


C

En el mercado hay disponibles varios *bis*-fenoles simétricos de fórmula A, es decir, *bis*-fenoles en los que R^c y R^d son iguales. Para los *bis*-fenoles no simétricos, es decir, *bis*-fenoles en los que R^c y R^d son diferentes, los compuestos de la invención pueden prepararse según el siguiente Esquema 3. Puede generarse un grupo de cabeza de ácido ariloxiacético mediante la alquilación de un alcohol arílico F adecuadamente sustituido. Una clorosulfonación seguida de una reducción de la fracción de cloruro de sulfonilo genera el tienofenol H. Los tienofenoles de fórmula H son útiles para generar varios compuestos de la invención.

10

Esquema 3



F

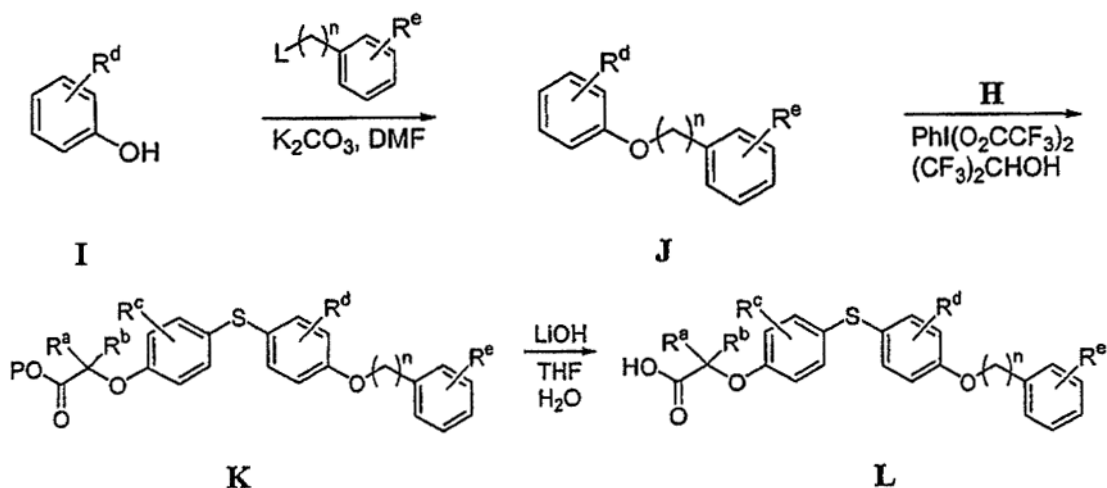
G

H

El grupo de cola también puede derivar de la alquilación de un alcohol arílico adecuadamente sustituido I (véase el Esquema 4). El éter resultante J puede ser directamente acoplado al tiol generado mediante el uso de [bis(trifluoroacetoxi) yodo] benceno en hexafluoroisopropanol (Kite y col. (1995) *J. Org. Chem.* **60**: 7144 - 7148). Si R^a es un halógeno adecuado (por ejemplo, Br, I), pueden prepararse sulfuros de diarilo K mediante un proceso de tipo Ullmann catalizado por cobre (Palomo y col. (2000) *Tetrahedron Lett.* **41**: 1283 - 1286). El profesional experto reconocerá que varios acoplamientos catalizados por paladio, níquel o cobre son útiles en la preparación de intermedios de biarilo conectados tales como K (Esquema 4) o A (Esquema 1); Véase, Hartwig (1998) *Ace. Chem. Res.* **31**: 852 - 860, y las referencias de ese documento. Después del acoplamiento, el éster K puede ser saponificado al ácido carboxílico L.

25

Esquema 4



I

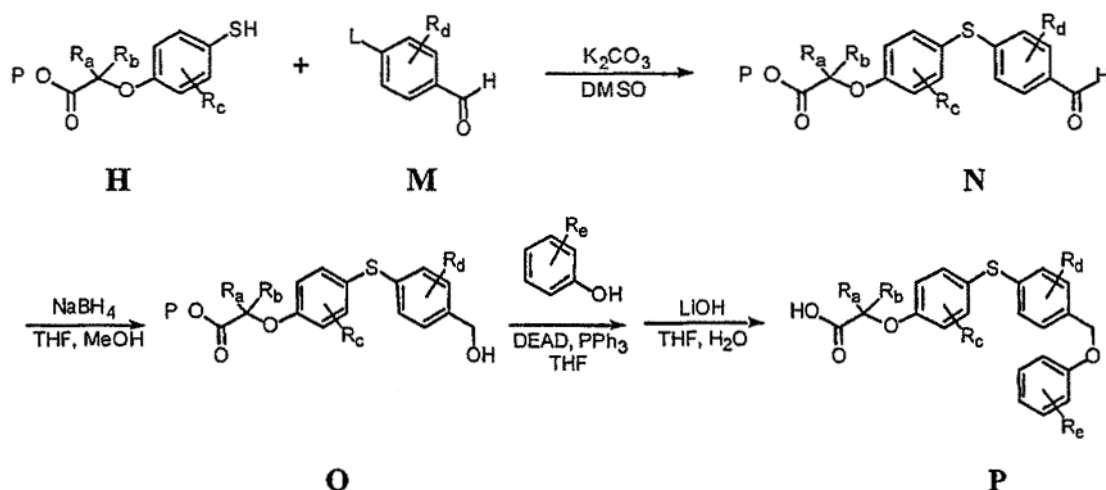
J

K

L

Los compuestos de la invención no conseguidos a través de intermedios de *bis*-fenol tales como **A** pueden ser ensamblados mediante una sustitución aromática nucleófila empleando el sulfuro **H**. La reacción de **H** (véase el Esquema 5) con un aldehído aromático adecuadamente sustituido (**M**) en condiciones básicas en un disolvente dipolar aprótico conduce al sulfuro de diarilo **N**. El aldehído puede ser reducido y el grupo de cola unido mediante una reacción de Mitsunobu (Mitsunobu (1981) *Synthesis* 1 - 28).

Esquema 5

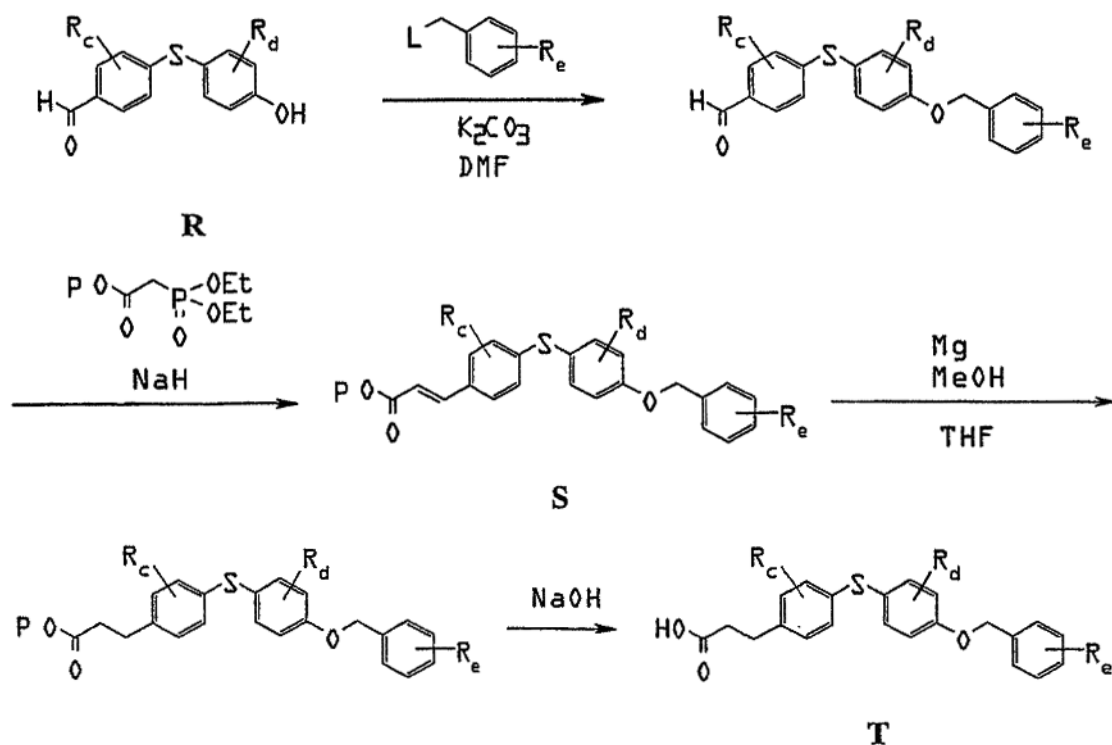


10

Alternativamente, el aldehído **N** puede ser reducido y el grupo de cola unido mediante una reacción de alquilación.

El esquema 6 ejemplifica la preparación de compuestos que incorporan alquileo en el grupo de cabeza, procedentes del aldehído **R**, a través de una reacción con un éster del ácido dietilfosfonoacético y una subsiguiente reducción con Mg.

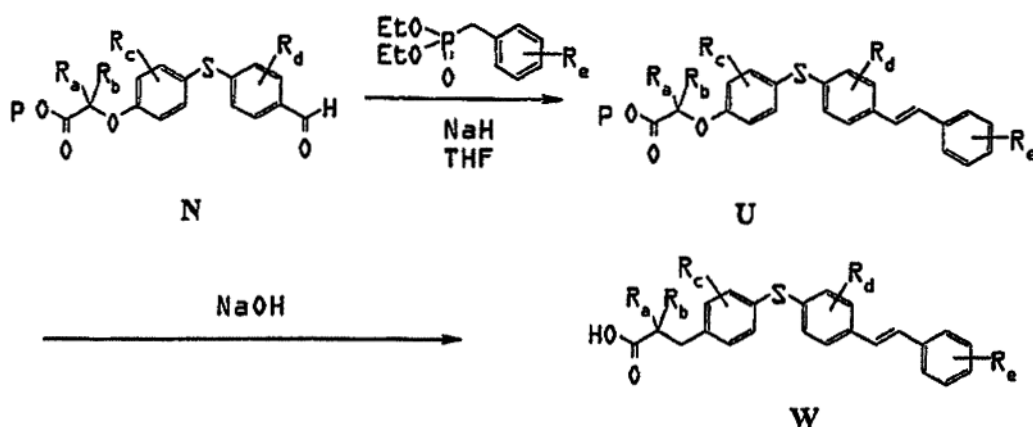
Esquema 6



20

El esquema 7 ejemplifica la preparación de compuestos que incorporan alquileo en el grupo de cola, procedentes del aldehído **N**, a través de una reacción con bencilfosfonato de dietilo.

Esquema 7

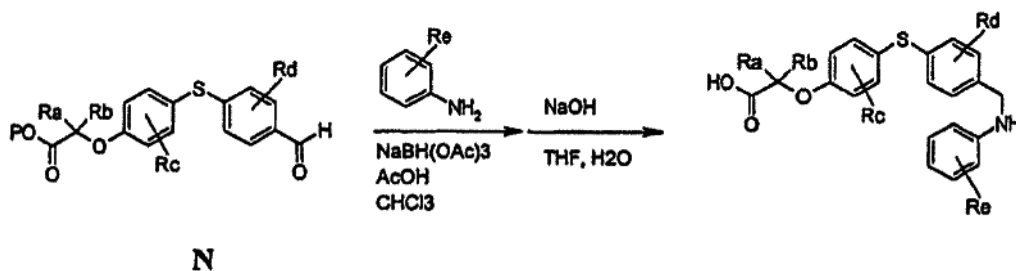


5

El esquema 13 ejemplifica la preparación de compuestos que contienen una unión de aminometilo en el grupo de cola. Una aminación reductora del aldehído **N** (véase el Esquema 5) con una anilina sustituida, seguida de una hidrólisis con un éster, genera estos tipos de compuestos.

10

Esquema 13



Además, se apreciará que los grupos R^c , R^d y R^e indican, en un sentido muy general, sustituyentes de los grupos arilo. R^c , R^d y R^e pueden ser iguales o diferentes. R^c , R^d y R^e pueden representar un único sustituyente o múltiples sustituyentes. Cuando R^c , R^d y/o R^e representen sustituyentes múltiples, cada R^c , R^d y R^e pueden ser iguales o diferentes.

También se apreciará que cada grupo O - P y L indica, en un sentido general, un grupo carboxilo protector que puede ser eliminado en condiciones básicas (por ejemplo, éster de alquilo). Véase, por ejemplo, Greene y col. (1991) *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª Edición, Nueva York: Wiley y Kocienski (1994) *Protecting Groups*, Nueva York: Thieme, págs. 224 - 276, y un grupo saliente (por ejemplo, halógeno, sulfonato, y similares), respectivamente.

Los procedimientos ejemplares y los ejemplos descritos en este documento son ilustrativos de la presente invención y no deben interpretarse como limitantes del ámbito de la misma.

Composiciones

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, y uno o más compuestos de la presente invención.

Una forma de realización proporciona los compuestos en cuestión combinados con un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como disolución salina estéril, disoluciones de metilcelulosa, disoluciones detergentes u otro medio, agua, gelatina, aceites, etc. Los compuestos o las composiciones pueden administrarse solos o junto con cualquier portador, diluyente, etc., conveniente, y dicha administración puede proporcionarse en dosis únicas o múltiples. Las composiciones son estériles, particularmente cuando se usan para una administración parenteral. Sin embargo, las formas de dosificación unitaria orales no necesitan ser estériles. Algunos portadores adecuados incluyen sólidos solubles en agua e insolubles en agua, ácidos grasos, micelas, micelas inversas, liposomas y medios semisólidos o líquidos, incluyendo disoluciones acuosas y disolventes orgánicos no tóxicos. Todas las formulaciones anteriores pueden tratarse con ultrasonidos, agitarse, mezclarse, mezclarse con alto cizallamiento, calentarse, triturarse, molerse, aerosolizarse, pulverizarse, liofilizarse, etc., para formar composiciones farmacéuticamente aceptables.

Para la preparación de composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, obleas, supositorios y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos o material de encapsulación.

En los polvos el portador es un sólido finamente dividido que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo está mezclado con el portador con las propiedades de unión necesarias en unas proporciones adecuadas y compactado con la forma y el tamaño deseados.

Los polvos y los comprimidos contienen preferiblemente desde el 5% o el 10% hasta el 70% del compuesto activo. Algunos portadores adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera con un bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulación como portador proporcionado en una cápsula en la que el componente activo, con o sin otros portadores, está rodeado por un portador, que por lo tanto, está en asociación con él. De forma análoga, se incluyen obleas y pastillas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, obleas y pastillas pueden usarse como formas de dosificación sólidas adecuadas para su administración oral.

Para la preparación de supositorios se funde en primer lugar una cera con un bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y el componente activo se dispersa homogéneamente después en la misma mediante agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte después en los moldes del tamaño conveniente, se dejan enfriar y por lo tanto solidificar.

Las preparaciones en forma líquida incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, disoluciones acuosas o de agua/propilenglicol. Para su inyección parenteral pueden formularse preparaciones líquidas en disolución en una disolución acuosa de polietilenglicol.

Las disoluciones acuosas adecuadas para su uso oral pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los colorantes, saborizantes, estabilizantes y agentes espesantes adecuados, según se desee. Las suspensiones acuosas adecuadas para su uso oral pueden elaborarse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes suspensores bien conocidos.

También están incluidas las preparaciones en forma sólida que están destinadas para ser convertidas, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para su administración oral. Dichas formas líquidas incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.

La preparación farmacéutica está preferiblemente en una forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación está subdividida en dosis unitarias que contienen las cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades individuales de la preparación, tales como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. También, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, un comprimido, una oblea o la propia pastilla, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estos en forma envasada.

La cantidad de componente activo en una preparación de dosificación unitaria puede variar o ajustarse desde 0,1 mg hasta 1.000 mg, preferiblemente desde 1,0 mg hasta 100 mg según la aplicación en particular y la potencia del componente activo. Si se desea, la composición puede contener también otros agentes terapéuticos compatibles.

Las composiciones farmacéuticas y los procedimientos de la presente invención pueden comprender adicionalmente otros compuestos terapéuticamente activos, según se menciona en este documento, útiles en el tratamiento de trastornos metabólicos, enfermedades cardiovasculares, dolencias inflamatorias, enfermedades neoplásicas, y de las patologías asociadas con estos (por ejemplo, neuropatía diabética), u otro coadyuvante. En muchos casos, las composiciones que incluyen un compuesto de la invención y un agente alternativo tienen efectos aditivos o sinérgicos cuando se administran.

60 Compuestos y composiciones para su uso

En otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos y las composiciones farmacéuticas para su uso en los procedimientos para tratar una alteración metabólica, una enfermedad cardiovascular, una dolencia inflamatoria o una enfermedad neoplásica, que comprenden la administración a un sujeto en necesidad de los mismos de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la presente invención.

En otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos y las composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de una dolencia o un trastorno mediado por el PPAR δ . Estos procedimientos comprenden la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. El "sujeto" se define en este documento para incluir animales tales como mamíferos, incluyendo, pero no limitándose a, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares.

En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos y las composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de una dolencia o de un trastorno sensible a la modulación del PPAR δ , que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

La presente invención también proporciona los compuestos y las composiciones farmacéuticas para su uso en procedimientos para elevar los niveles de colesterol de las HDL, procedimientos para reducir los niveles de colesterol de las LDL y procedimientos para reducir los niveles de triglicéridos, cada uno de los cuales comprende la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

La invención proporciona además los compuestos y las composiciones farmacéuticas para su uso en procedimientos para la modulación del PPAR δ , que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de la presente invención. Preferiblemente, el compuesto es un agonista del PPAR δ .

Las enfermedades y las dolencias asociadas con el metabolismo lipídico, la inflamación y la proliferación celular pueden ser tratadas con los presentes compuestos y composiciones. En un grupo de formas de realización, las enfermedades o las dolencias, incluyendo enfermedades crónicas, de seres humanos o de otras especies pueden ser tratadas con los activadores de la función del PPAR δ . Estas enfermedades o dolencias incluyen: (1) trastornos metabólicos, tales como hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia (por ejemplo, colesterol elevado en las LDL, colesterol total elevado, bajo colesterol en las HDL), dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, hiperglicemia, diabetes, obesidad, síndrome X, trastornos alimentarios, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, (2) enfermedades cardiovasculares, que incluyen, pero no se limitan a, aneurisma, aterosclerosis, arteriosclerosis, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial coronaria, hipertensión, isquemia/reperfusión, reestenosis y estenosis vascular, (3) dolencias o enfermedades inflamatorias tales como aterosclerosis, artritis reumatoide, artrosis, fallo de articulaciones protésicas, enfermedades alérgicas (por ejemplo, anafilaxia sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergias a fármacos, alergias a picaduras de insectos y alergias alimentarias), enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, ileítis, enteritis, gastritis e inflamación de la mucosa resultante de una infección, la enteropatía provocada por fármacos antiinflamatorios no esteroideos), vaginitis, psoriasis y dermatosis inflamatorias (por ejemplo, dermatitis, eccema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, urticaria y lesiones por quemaduras), vasculitis, espondiloartropatías, esclerodermia, asma y enfermedades alérgicas respiratorias (por ejemplo, rinitis alérgica, enfermedades de hipersensibilidad pulmonar, síndrome de distrés respiratorio del adulto, fibrosis quística, y similares), (4) enfermedades autoinmunes, (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis psoriática, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, diabetes de tipo I, glomerulonefritis, y similares), (5) rechazo de injertos (incluyendo rechazo de aloinjertos y enfermedad del injerto contra el hospedador) y dolencias asociadas con los mismos, (6) secuelas inflamatorias de infecciones víricas o bacterianas, incluyendo choque séptico, (7) otras enfermedades en las que las respuestas inflamatorias deben ser inhibidas, por ejemplo, aterosclerosis, miositis, enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer), encefalitis, meningitis, hepatitis, nefritis, sepsis, sarcoidosis, conjuntivitis, otitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sinusitis, miocarditis, glaucoma y síndrome de Behcet, (8) enfermedades neoplásicas tales como tumores sólidos, cáncer cutáneo, melanoma, linfoma y cánceres de endotelio, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer de vejiga, cáncer de ovario y cáncer del tracto gastrointestinal, y (9) otras dolencias y enfermedades que son sensibles a la modulación de la función del PPAR δ .

Los activadores de la función del PPAR δ también se pueden usar para tratar enfermedades o dolencias sensibles a la modulación de la iNOS o del TNF o mediadas por la iNOS o por el TNF, incluyendo (1) dolencias inflamatorias y trastornos inmunitarios, por ejemplo, artritis reumatoide, artrosis, fallo de articulaciones protésicas, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y otras enfermedades inflamatorias del intestino, gastritis e inflamación de la mucosa resultantes de una infección, la enteropatía provocada por fármacos antiinflamatorios no esteroideos, síndrome de distrés respiratorio en el adulto, asma, fibrosis quística o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, miocarditis, esclerosis múltiple, diabetes sacarina y complicaciones de la misma, glomerulonefritis, dermatitis, psoriasis, eccema, urticaria, glaucoma, rechazo tras el transplante de órganos, lupus eritematoso sistémico, secuelas inflamatorias de infecciones víricas o bacterianas, aterosclerosis, lesiones posteriores a lesiones tóxicas o isquémicas (con o sin reperfusión), por ejemplo, cerebrales o cardíacas, (2) estados de choque, por ejemplo, choque séptico, choque hemorrágico, choque traumático o choque provocado por un fallo hepático fulminante o por la terapia con citocinas tales como TNF, IL-1 e IL-2 o por la terapia con agentes inductores de citocinas, por ejemplo, el ácido 5,6-dimetilxantenona acético, (3) trastornos en la motilidad gastrointestinal, por ejemplo, del íleo, y (4) enfermedades del sistema nervioso central (SNC), por ejemplo, migraña, psicosis, ansiedad, esquizofrenia, trastornos del sueño,

isquemia cerebral, traumatismo del SNC, epilepsia, esclerosis múltiple, demencia por SIDA, enfermedades neurodegenerativas crónicas tales como demencia de los cuerpos de Lewy, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson o enfermedad de Alzheimer, dolor agudo y crónico y dolencias en las que pueden estar implicados nervios no adrenérgicos y no colinérgicos, tales como priapismo, obesidad e hiperfagia.

5

Dependiendo de la enfermedad que se va a tratar y del estado del sujeto, los compuestos y las composiciones de la presente invención pueden administrarse mediante inyección o infusión oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, intraduodenal, ICV, intracisternal, inyección o implante subcutáneo), por inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual, transdérmica o vías de administración tópicas, y pueden formularse, solos o conjuntamente, en formulaciones de dosis unitarias adecuadas que contienen portadores, coadyuvantes y vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables para cada vía de administración. La presente invención también contempla la administración de los compuestos de la presente invención en una formulación *depot*, en la que el principio activo es liberado durante un periodo de tiempo definido.

10

15 En el uso terapéutico para el tratamiento de trastornos metabólicos, enfermedades cardiovasculares, dolencias inflamatorias, enfermedades neoplásicas, trastornos inmunitarios, estados de choque, trastornos de la motilidad gastrointestinal o enfermedades del SNC descritos en este documento, los compuestos utilizados en el procedimiento farmacéutico de la invención puede ser administrados a la dosis inicial de desde aproximadamente 0,001 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg diariamente. Se prefiere un intervalo de dosis diaria de desde
20 aproximadamente 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg. Sin embargo, las dosis pueden variar se dependiendo de los requisitos del paciente, de la gravedad de la dolencia que se va a tratar y del compuesto que se vaya a emplear. La determinación de la dosis apropiada para la situación en particular está en la pericia del profesional. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis pequeñas que son menores que la dosis óptima de compuesto. A continuación se aumenta la dosis con incrementos pequeños hasta que se alcanza el efecto óptimo en
25 las circunstancias. Por conveniencia, la dosis diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día, si se desea.

Los anteriores compuestos y composiciones pueden combinarse ventajosamente con los átomos de carbono a los que están unidos y/o usarse junto con agentes útiles en el tratamiento de trastornos metabólicos, enfermedades
30 cardiovasculares, dolencias inflamatorias, enfermedades neoplásicas, trastornos inmunitarios, estados de choque, trastornos de la motilidad gastrointestinal o enfermedades del SNC y de patologías asociadas con los mismos (por ejemplo, neuropatía diabética). En muchos casos, la administración de los compuestos o composiciones en cuestión junto con estos agentes alternativos mejora la eficacia de dichos agentes. Consecuentemente, en algunos casos, los presentes compuestos y composiciones, cuando se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos o
35 se administran en combinación con, por ejemplo, agentes antidiabéticos, pueden usarse en unas dosis que son menores de las cantidades esperadas cuando se usan solos, o menores que las cantidades calculadas para una terapia de combinación.

Por ejemplo, en el tratamiento de la inflamación, los presentes compuestos pueden usarse junto con un agente
40 antiinflamatorio o analgésico tal como un agonista opiáceo, un inhibidor de la lipooxigenasa tal como un inhibidor de la 5-lipooxigenasa, un inhibidor de la ciclooxigenasa, tal como un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, un antagonista del receptor de interleucinas, tal como un antagonista del receptor de la interleucina-1, un antagonista del receptor del NMDA, un inhibidor del óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis del óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no esteroideo o un agente antiinflamatorio supresor de citocinas, por ejemplo, con un compuesto tal como paracetamol,
45 ácido acetilsalicílico, codeína, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroideo, sufentanilo, sulindac, tenidap, y similares. De forma análoga, los presentes compuestos pueden administrarse con un analgésico; un potenciador tal como cafeína, un antagonista H₂, simeticona, hidróxido de aluminio o de magnesio; un descongestivo tal como fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudofedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina o levo-desoxiefedrina; un
50 antitusivo tal como codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano o dextrometorfano; un diurético; y un antihistamínico sedante o no sedante. Cada uno de los agentes anteriores puede administrarse, mediante una ruta y en una cantidad usada habitualmente para ello, simultáneamente o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa simultáneamente con uno más de otros fármacos, en algunos casos puede ser preferida una composición farmacéutica que contiene dichos otros fármacos
55 además del compuesto. Consecuentemente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen uno o más de otros principios activos, además de un compuesto de la presente invención. Algunos ejemplos de otros principios activos que pueden combinarse, con los átomos de carbono a los que están unidos, con un compuesto de la presente invención, administrándose por separado o en la misma composición farmacéutica, incluyen, pero no se limitan a: (a) antagonistas VLA-4, (b) corticosteroides, tales como
60 beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, prednisolona, dexametasona, fluticasona e hidrocortisona, y análogos de corticosteroides tales como budesonida; (c) inmunosupresores tales como ciclosporina (ciclosporina A, *Sandimmune*®, *Neoral*®), tacrolimus (FC-506, Prograf®), rapamicina (sirolimus, *Rapamwie*®) y otros inmunosupresores del tipo FC-506, y micofenolato, por ejemplo, micofenolato mofetil (*CellCept*®); (d) antihistamínicos (antagonistas H₁ de la histamina) tales como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina,
65 triprolidina, clemastina, difenidramina, difenilpiralina, tripeleermamina, hidroxicina, metildiacina, prometacina, trimepricina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina, pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina,

cetiricina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina, y similares; (e) antiasmáticos no esteroideos tales como agonistas β_2 (por ejemplo, terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuterol, bitolterol y pirbuterol), teofilina, cromoglicato sódico, atropina, bromuro de ipratropio, antagonistas de leucotrienos (por ejemplo, zafirlucast, montelukast, pranlukast, iralucast, pobilucast y SCB-106,203), inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos (zileuton, BAY-1005); (f) agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) tales como los derivados del ácido propiónico (por ejemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, mioprofeno, naproxeno, oxaprocina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofen, ácido tiaprofenoico y tioxaprofeno), derivados del ácido acético (por ejemplo, indometacina, acoemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclozico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina y zomepiraco), derivados del ácido fenámico (por ejemplo, ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados del ácido bifenilcarboxílico (por ejemplo, diflunisal y flufenisal), oxicams (por ejemplo, isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico y sulfasalacina) o las pirazolonas (por ejemplo, apazona, bezpiperilon, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona y fenilbutazona); (g) inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) tales como celecoxib (*Celebrex*®) y rofecoxib (*Vioxx*®); (h) inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo IV (PDE-IV); (i) otros agonistas de los PPARs, especialmente del PPAR α y del PPAR γ ; (j) agentes reductores del colesterol tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y otras estatinas), secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina y colestipol), ácido nicotínico (niacina), derivados del ácido fibrótico (gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benzaifibrato), probucol y nitroglicerina; (k) agentes antidiabéticos tales como insulina, sulfonilureas (por ejemplo, gliburida, meglinitida), biguanidas, por ejemplo, metformina (*Glucophage*®), inhibidores de la α -glucosidasa (acarbose), compuestos de tiazolidindiona, por ejemplo, rosiglitazona (*Avandia*®), troglitazona (*Rezulin*®), ciglitazona, pioglitazona (*Ados*®) y englitazona; (l) preparaciones de interferón beta (interferón β -1 α , interferón β -1 β); (m) etanorcept, (n) terapias con anticuerpos tales como ortoclone (OKT3), daclizumab (*Zenapax*®), basiliximab (*Simulect*®) e infliximab (*Remicade*®), (o) agentes terapéuticos de la esclerosis múltiple tales como interferón β -1 β (*Betaseron*®), interferón β -1 α (*Avonex*®), azatioprina (*Imurek*®, *Imuran*®), acetato de glatiramer (*Capoxone*®), un glucocorticoide (por ejemplo, prednisolona) y ciclofosfamida, (p) agonistas del receptor adrenérgico β_3 , leptina o derivados de la misma, y antagonistas del neuropéptido Y (por ejemplo, NPY5); (q) otros compuestos tales como el ácido 5-aminosalicílico y profármacos de los mismos, (r) agentes quimioterapéuticos tales como agentes alquilantes del ADN (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida), antimetabolitos (por ejemplo, azatiopreno, 6-mercaptopurina, metotrexato, un antagonista del folato, y 5-fluorouracilo, un antagonista de pirimidina), disruptores de los microtúbulos (por ejemplo, vincristina, vinblastina, paclitaxel, docetaxel, colchicina, nocodazol y vinorelbina), intercalantes del ADN (por ejemplo, doxorubicina, daunomicina y cisplatino), inhibidores de la síntesis del ADN tales como hidroxiaurea, agentes de reticulación del ADN, por ejemplo, mitomicina C, (s) terapia hormonal (por ejemplo, tamoxifeno y flutamida), (t) un inhibidor de la sintasa de óxido nítrico (NOS) (por ejemplo, un inhibidor de la iNOS o un inhibidor de la nNOS), y (u) un inhibidor de la liberación o de la acción del factor de necrosis tumoral α (TNF α). La proporción ponderal entre el compuesto de la presente invención y el segundo principio activo puede variar, y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno. Por lo tanto, por ejemplo, cuando se combina un compuesto de la presente invención con los átomos de carbono a los que está unido, con un AINE, la proporción ponderal entre el compuesto de la presente invención y el AINE estará generalmente en el intervalo de aproximadamente 1.000:1 hasta aproximadamente 1:1.000, preferiblemente de aproximadamente 200:1 hasta aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y de otros principios activos también estarán generalmente en el intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso debería usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración y no pretenden ser limitantes del ámbito de la invención.

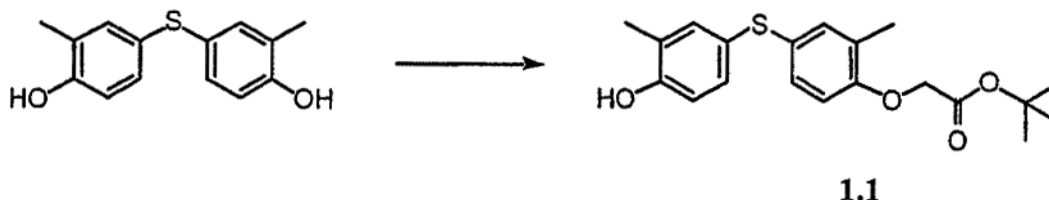
EJEMPLOS

Los reactivos y los disolventes usados a continuación pueden obtenerse en proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE.UU.). Los espectros de RMN- ^1H fueron registrados con un espectrómetro Bruker DPX 300 MHz NMR, un espectrómetro JEOL JNM-A 300 MHz WB NMR, un espectrómetro Varian Gemini 400 MHz NMR, un espectrómetro Bruker ARX 400 MHz NMR o un espectrómetro Varian INNOVA 400 MHz NMR. Los picos significativos están tabulados en el orden: número de protones, multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; br s, singlete ancho) y la(s) constante(s) de acoplamiento en Hercios (Hz). Los espectros de masas por ionización electrónica (EI) fueron registrados con un espectrómetro de masas Hewlett Packard 5989A. Los resultados de la espectrometría de masas se presentan como la proporción de la masa sobre la carga, seguido de la abundancia relativa de cada ión (entre paréntesis). En las tablas se presenta un único valor de m/e para el ión M + H (o como se indica M - H) que contiene los isótopos atómicos más habituales. Los patrones isotópicos se corresponden con las fórmulas esperadas en todos los casos. El análisis por espectrometría de masas por ionización con electronebulización (ESI) se realizaron con un espectrómetro de masas por electronebulización Hewlett-Packard 1100 MSD usando la HPLC HP 1100 para el suministro de las muestras. Normalmente, el analito se disolvió en metanol a 0,1 mg/ml y se infundió 1 microlitro (μl) con el disolvente de suministro en el espectrómetro de masas, que se escaneó desde 100 hasta 1.500 daltons. Todos los compuestos pudieron ser analizados en el modo positivo de ESI, usando acetonitrilo/agua 1:1 con un 1% de ácido acético, el disolvente de suministro. Los compuestos proporcionados a continuación también pudieron ser analizados en el

modo negativo de ESI, usando NH_4OAc 2 mM en acetonitrilo/agua como disolvente de suministro. La CLEM se realizó en una CL/MSD Agilent 1100 series.

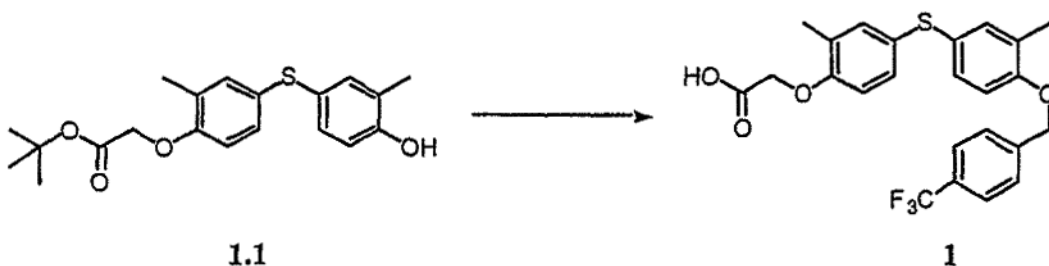
Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra la preparación del ácido {2-metil-4-[3-metil-4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenilsulfanil]-fenoxi} acético (1).



Terc-butil éster del ácido [4-(4-hidroxi-3-metil-fenilsulfanil)-2-metil-fenoxi] acético (1.1).

Un matraz de fondo redondo de 100 ml secado en el horno se cargó con sulfuro de *bis*-(4-hidroxi-3-metilfenilo) (8,6 g, 34,9 mmol), Cs_2CO_3 finamente dividido (11,9 g, 36,7 mmol) y DMF anhidra (35 ml). A continuación se añadió gota a gota bromoacetato de *terc*-butilo (5,2 ml, 34,9 mmol, Aldrich), y la reacción se agitó vigorosamente durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se vertió en 500 ml de agua y se extrajo con 3 x 50 ml de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 2 x 150 ml de agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron hasta un aceite ligeramente amarillo. La mezcla se purificó después mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 gel 60, eluido con un 10% de hexanos en DCM - 5% de hexanos en DCM - 100% de DCM). Las fracciones que contenían únicamente el producto deseado **1.1** se combinaron y se concentraron hasta un sólido blanco (3,5 g). Las fracciones mezcladas se combinaron, se concentraron y se sometieron de nuevo a las mismas condiciones cromatográficas para producir 2,0 g adicionales de **1.1** puro. RMN^1H (400 MHz) (CDCl_3) δ 7,13 (2H, m); 7,06 (2H, m); 6,70 (1H, d, $J = 8,3$ Hz); 6,59 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 4,50 (2H, s); 2,23 (3H, s); 2,20 (3H, s); 1,48 (9H, s).

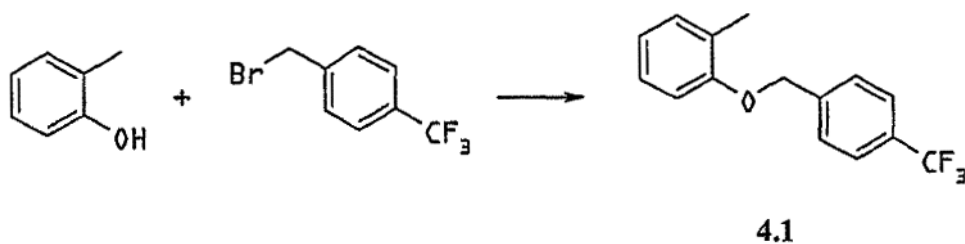


Ácido {2-metil-4-[3-metil-4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenilsulfanil]-fenoxi} acético (1).

Un matraz de fondo redondo de 100 ml secado en el horno se cargó con el compuesto **1.1** (400 mg, 1,1 mmol), Cs_2CO_3 finamente dividido (405 mg, 1,2 mmol) y DMF anhidra (2 ml). Se añadió bromuro 4-(trifluorometil) bencilo (298 mg, 1,1 mmol, Aldrich), y la reacción se agitó vigorosamente durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 60 ml de agua y se extrajo con 3 x 20 ml de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 2 x 50 ml de agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron hasta un aceite ligeramente amarillo (422 mg). Este material en bruto se disolvió en cloruro de metileno (2,5 ml), y se añadió lentamente ácido trifluoroacético (1,2 ml). La reacción se agitó durante 4 h, tras lo cual los componentes volátiles se eliminaron a vacío para revelar un aceite en bruto de color rosa. El aceite en bruto de color rosa se purificó usando cromatografía ultrarrápida (SiO_2 gel 60, eluido con un 60% de EtOAc/hexanos), el sólido de color blanco resultante se recrystalizó en cloruro de metileno/hexanos para dar unos finos cristales de color blanco (213 mg). EM ESI m/e : 461,1 (M - H), RMN^1H (400 MHz) (CDCl_3) δ 7,65 (2H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,54 (2H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,20 (1H, s); 7,17 - 7,14 (2H, d, m); 7,10 (1H, dd, $J = 13,0, 2,4$ Hz); 6,77 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 6,65 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 5,12 (2H, s); 4,66 (2H, s); 2,25 (3H, s); 2,24 (3H, s).

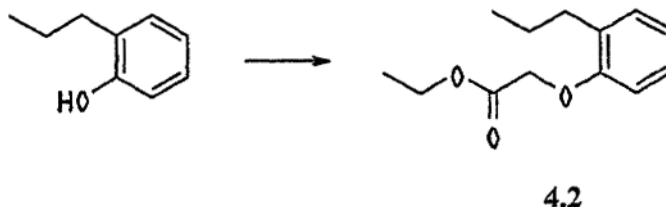
Ejemplo 4

Este ejemplo ilustra la preparación del ácido 4-[[3-metil-4-(4-trifluorometil-beriziloxi)fenil]sulfanil]-2-propilfenoxi-acético (4).



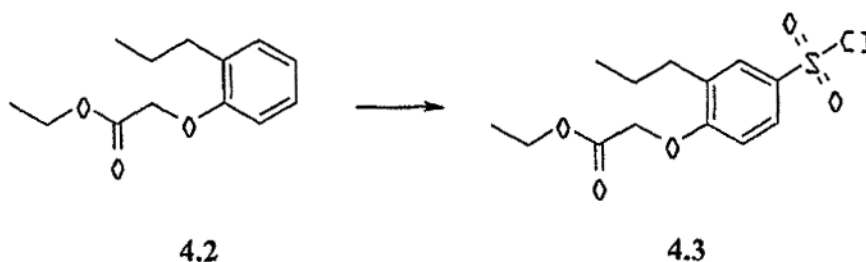
2-Metil-1-(4-trifluorometilbenciloxi) benceno (4.1).

- 5 Se disolvió 2-metilfenol (12,53 g, 115,9 mmol) en DMF (60 ml), y se agitó a 0°C. A la disolución se añadieron K₂CO₃ (24,03 g, 173,9 mmol) y bromuro de 4-trifluorometilbencilo (23,08 g, 96,6 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua a la reacción y el producto se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar un residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/EtOAc = 30/1) para dar **4.1** (25,1 g).
- 10 RMN-¹H (400 MHz) (CDCl₃) δ 7,64 (2H, d, J = 8,2 Hz); 7,56 (2H, d, J = 8,2 Hz); 7,18-7,08 (2H, m); 6,90 (1H, t, J = 7,2 Hz); 6,84 (1H, d, J = 8,1 Hz); 5,14 (2H, s); 2,30 (3H, s).



15 Éster etílico del ácido 2-propilfenoxi-acético (4.2).

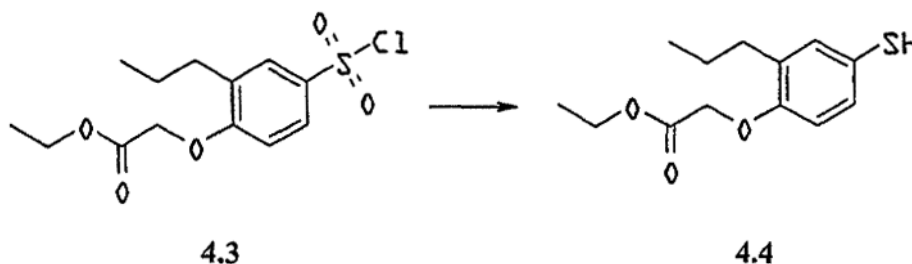
- Se disolvió 2-propilfenol (15,0 g, 110 mmol) en DMF (70 ml), y se agitó a 0°C. A la disolución se añadieron K₂CO₃ (30,43 g, 220,2 mmol) y 2-bromoacetato de etilo (13,43 ml, 121,1 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. La reacción se diluyó con agua, y el producto se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar un residuo. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/EtOAc = 30/1) para dar **4.2** (25,4 g). RMN-¹H (400 MHz) (CDCl₃) δ 7,18 - 7,08 (2H, m); 6,91 (1H, t, J = 7,4 Hz); 6,71 (1H, d, J = 8,1 Hz); 4,62 (2H, s); 4,25 (2H, c, J = 7,1 Hz); 2,68 - 2,57 (2H, m); 1,70 - 1,60 (2H, m); 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz); 0,95 (3H, t, J = 7,4 Hz).



25

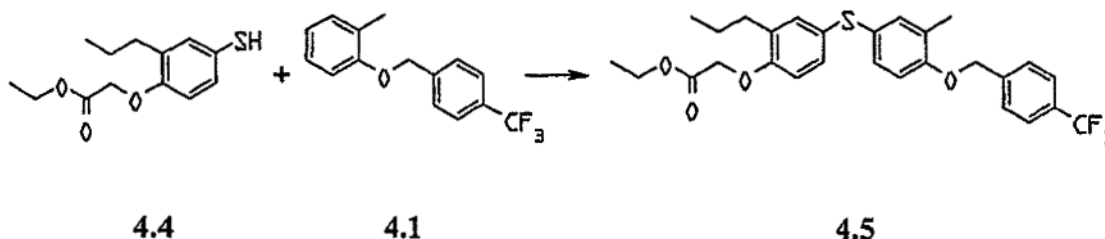
Éster etílico del ácido 4-clorosulfonil-2-propilfenoxi-acético (4.3).

- Se enfrió ácido clorosulfónico (36,59 ml, 550,5 mmol) hasta 0°C en una atmósfera de argón. El ácido clorosulfónico enfriado se añadió gota a gota al compuesto **4.2** (24,5 g, 110,1 mmol) usando un embudo de goteo. La reacción se agitó a 0°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se agitó lentamente a 0°C durante 20 min. Los cristales precipitados se recogieron y se secaron a vacío usando un horno a 40°C para dar **4.3** (30,8 g) en forma de unos cristales de color amarillo pálido. RMN-¹H (300 MHz) (CDCl₃) δ 7,90 - 7,79 (2H, m); 6,81 (1H, d, J = 8,4 Hz); 4,75 (2H, s); 4,28 (2H, c, J = 7,1 Hz); 2,79 - 2,67 (2H, m); 1,77 - 1,60 (2H, m); 1,30 (3H, t, J = 7,1 Hz); 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz).
- 30
- 35



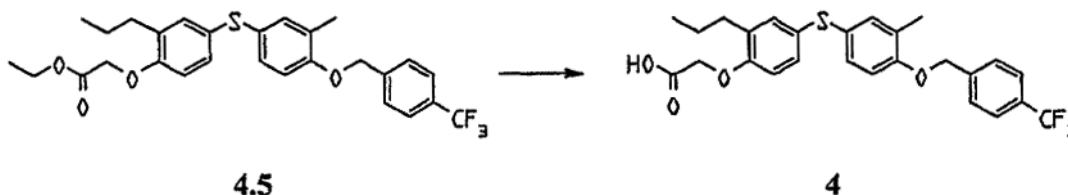
Éster etílico del ácido 4-mercapto-2-propilfenoxi-acético (4.4).

- 5 El compuesto **4.3** (43,27 g, 134,9 mmol) se disolvió en etanol (168,6 ml). A la disolución se añadió estaño (80,1 g, 674,5 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, después se enfrió hasta 0°C. A la reacción se añadió una disolución de HCl 4 N/dioxano (168,6 ml, 674,5 mmol) gota a gota a 0°C. Después la reacción se calentó a reflujo durante 3,5 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío y se filtró para eliminar los materiales insolubles, y el filtrado se concentró a vacío para dar el residuo. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/EtOAc = 10/1) para dar **4.4** (27,2 g). RMN-¹H (400 MHz) (CDCl₃) δ 7,13 (1H, d, *J* = 2,3 Hz); 7,09 (1H, dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz); 6,60 (1H, d, *J* = 8,4 Hz); 4,59 (2H, s); 4,25 (2H, q, *J* = 7,1 Hz); 3,32 (1H, s); 2,63 - 2,55 (2H, m); 1,68 - 1,57 (2H, m); 1,28 (3H, t, *J* = 7,1 Hz); 0,95 (3H, t, *J* = 7,4 Hz).



Éster etílico del ácido 4-[[3-metil-4-(4-trifluorometilbenciloxi)fenil]sulfanil]-2-propilfenoxi-acético (4.5).

- El compuesto **4.4** (5,0 g, 19,66 mmol) se disolvió en 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (30 ml) en una atmósfera de argón. A la disolución se añadió el compuesto **4.1** (5,23 g, 19,66 mmol) y [bis(trifluoroacetoxi) yodo] benceno (10,14 g, 23,59 mmol) lentamente, mientras se mantenía la temperatura de la reacción entre 10°C y 17°C. Después de agitar durante 15 min, la mezcla de reacción se concentró a vacío para dar un residuo que se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/EtOAc = 20/1) para dar **4.5** (6,11 g). RMN-¹H (400 MHz) (CDCl₃) δ 7,64 (2H, d, *J* = 8,2 Hz); 7,54 (2H, d, *J* = 8,1 Hz); 7,20 - 7,06 (4H, m); 6,76 (1H, d, *J* = 8,4 Hz); 6,62 (1H, d, *J* = 8,4 Hz); 5,11 (2H, s); 4,60 (2H, s); 4,25 (2H, c, *J* = 7,1 Hz); 2,63 - 2,56 (2H, m); 2,24 (3H, s); 1,67 - 1,55 (2H, m); 1,28 (3H, t, *J* = 7,1 Hz); 0,92 (3H, t, *J* = 7,4 Hz).

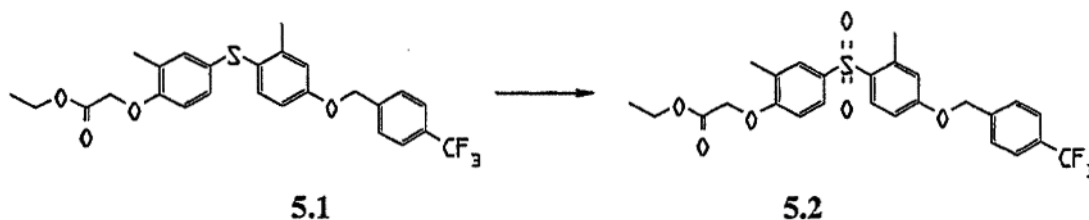


Ácido 4-[[3-metil-4-(4-trifluorometilbenciloxi)fenil]sulfanil]-2-propilfenoxi-acético (4).

- El compuesto **4.5** (32,7 g, 63,0 mmol) se disolvió en THF (250 ml). A la disolución se añadió LiOH 4 N (31,5 ml, 126 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, tras lo cual se añadió agua (31,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Entonces se añadió a la reacción HCl 2 N (70 ml) y el THF se eliminó a vacío. El residuo se diluyó con hexano (250 ml) con agitación, y los cristales depositados se recogieron mediante filtración y se recrystalizaron en EtOAc-hexano para proporcionar **4** (24,12 g). EM APSI m/e: 489 (M - H). RMN-¹H (400 MHz) (DMSO-d₆) δ 12,90 (1H, s a); 7,76 (2H, d, *J* = 8,2 Hz); 7,67 (2H, d, *J* = 8,2 Hz); 7,20 - 7,05 (4H, m); 6,99 (1H, d, *J* = 8,6 Hz); 6,81 (1H, d, *J* = 8,4 Hz); 5,23 (2H, s); 4,68 (2H, s); 2,56 - 2,47 (2H, m); 2,18 (3H, s); 1,60 - 1,47 (2H, m); 0,85 (3H, t, *J* = 7,4 Hz).

Ejemplo 5

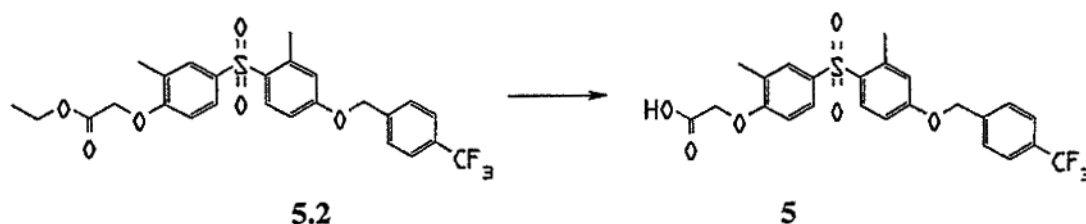
Este ejemplo ilustra la preparación del ácido 4-[[2-metil-4-(4-trifluorometil-benciloxi)fenil]sulfonyl]-2-metilfenoxi-acético (5).



5

Éster etílico del ácido 4-[[2-metil-4-(4-trifluorometil-benciloxi)fenil]sulfonyl]-2-metilfenoxi-acético (5).

El compuesto **5.1** (90 mg, 0,18 mmol), preparado de una forma similar a la descrita para el compuesto **4.5** (véase el Ejemplo 4, anterior), se disolvió en diclorometano (2,0 ml). A la disolución se añadió un 70 - 75% de ácido m-cloroperbenzoico (100 mg, 41 - 44 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A la mezcla se añadieron una disolución saturada de NaHCO₃ (5,0 ml) y Na₂S₂O₃ (100 mg), que se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El producto se extrajo con diclorometano (5,0 ml) y los extractos orgánicos se lavaron sucesivamente con una disolución de NaOH 1 N (5,0 ml) y salmuera (5,0 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para dar un residuo que se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (eluído con 0 - 30% de AcOEt/hexano) para dar **5.2** (86 mg). RMN-¹H (400 MHz) (CDCl₃) δ 8,12 (1H, m, J = 8,8 Hz), 7,70 - 7,60 (3H, m), 7,60 (1H, s), 7,52 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 2,5, 8,8 Hz), 6,79 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,15 (2H, s), 4,68 (2H, s), 4,25 (2H, c, J = 7,1 Hz), 2,42 (3H, s), 2,28 (3H, s), 1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz).



20

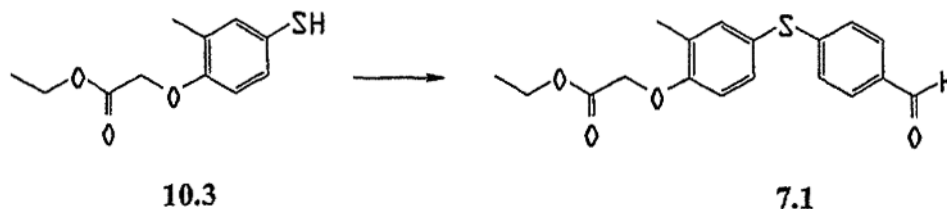
Ácido 4-[[2-metil-4-(4-trifluorometil-benciloxi)fenil]sulfonyl]-2-metilfenoxi-acético (5).

El compuesto **5.2** (82 mg) se saponificó de una forma similar a la descrita para el compuesto **4** (véase el Ejemplo 4, anterior) para dar **5** (68 mg). EM APSI m/e: 493 (M - H). RMN-¹H (400 MHz) (DMSO-d₆) δ 13,00 (1H, s a); 8,02 (2H, d, J = 8,8 Hz); 7,76 (2H, d, J = 8,2 Hz); 7,67 - 7,59 (4H, m); 7,10 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz); 7,02 - 7,00 (2H, m); 5,29 (2H, s); 4,81 (2H, s); 2,36 (3H, s); 2,22 (3H, s).

25

Ejemplo 7

Este ejemplo ilustra la preparación del ácido 4-[[4-[(4-trifluorometilfenoxi)metil]fenil]sulfonyl]-2-metilfenoxi-acético (7).

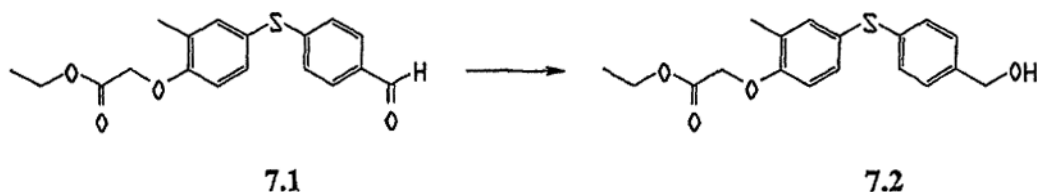


Éster etílico del ácido 4-[[4-[(4-trifluorometilfenoxi)metil]fenil]sulfonyl]-2-metilfenoxi-acético (7.1).

35

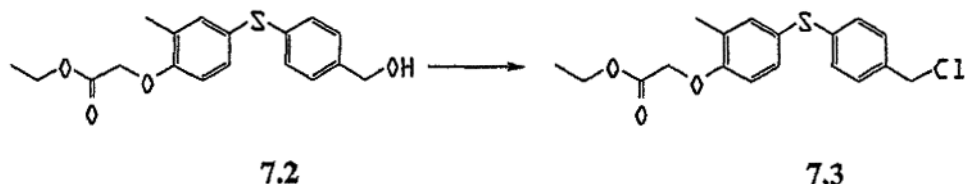
El compuesto **10.3** (17,6 g, 77,8 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (10,6 g, 85,4 mmol) se acoplaron de una forma similar a la descrita para el compuesto **10.4** (véase el Ejemplo 10, a continuación). El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60 N, eluído con AcOEt/hexano = 1/4). Las fracciones que contenían únicamente el producto deseado se combinaron y se concentraron hasta un aceite de color ligeramente amarillo (19,4 g). RMN-¹H (400 MHz) (CDCl₃) δ 9,89 (1H, s); 7,69 (2H, d, J = 8,3 Hz); 7,40 - 7,30 (2H, m); 7,15 (2H, d, J = 8,3 Hz); 6,74 (1H, d, J = 8,2 Hz); 4,69 (2H, s); 4,28 (2H, c, J = 7,1 Hz); 2,31 (3H, s); 1,30 (3H, t, J = 7,1 Hz).

40



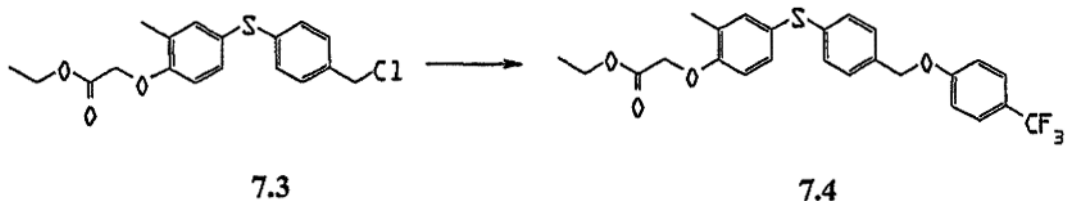
Éster etílico del ácido 4-[(4-hidroximetilfenil)sulfanil]-2-metilfenoxi-acético (7.2).

- 5 El compuesto **7.1** (32,9 g, 99,6 mmol) se redujo de una forma similar a la descrita para el compuesto **10.5** (véase el Ejemplo 10, a continuación). El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60 N, eluido con AcOEt/hexano = 1/2). Las fracciones que contenían únicamente el producto deseado se combinaron y se concentraron hasta un aceite ligeramente amarillo (30,0 g). RMN-¹H (400 MHz) (CDCl₃) δ 7,30 - 7,20 (4H, m); 7,18 (2H, d, *J* = 8,2 Hz); 6,67 (1H, d, *J* = 8,4 Hz); 4,64 (2H, s); 4,63 (2H, d, *J* = 5,9 Hz); 4,26 (2H, c, *J* = 7,1 Hz); 2,26 (3H, s); 1,61 (1H, t, *J* = 5,9 Hz); 1,30 (3H, t, *J* = 7,1 Hz),



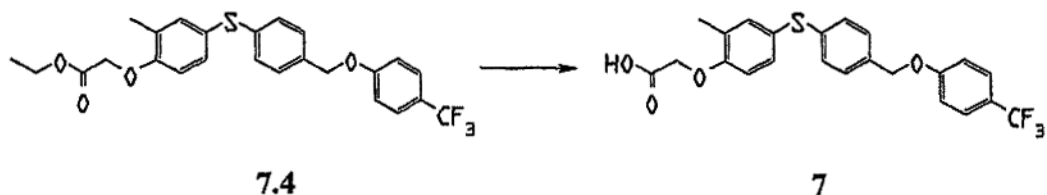
Éster etílico del ácido 4-[(4-clorometilfenil)sulfanil]-2-metilfenoxi-acético (7.3).

- 15 Un matraz de fondo redondo de 1 l secado en el horno se cargó con el compuesto **7.2** (30,0 g, 90,2 mmol) y cloroformo (300 ml) y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (7,90 ml, 107 mmol) a 0°C, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar **7.3** en forma de un aceite ligeramente amarillo (33,5 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 20 RMN-¹H (400 MHz) (CDCl₃) δ 7,30 - 7,20 (4H, m); 7,12 (2H, d, *J* = 8,3 Hz); 6,68 (1H, d, *J* = 8,4 Hz); 4,65 (2H, s); 4,53 (2H, s); 4,27 (2H, c, *J* = 7,1 Hz); 2,27 (3H, s); 1,30 (3H, t, *J* = 7,1 Hz).



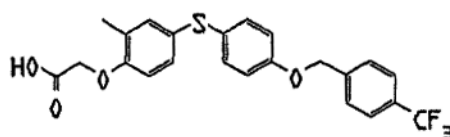
Éster etílico del ácido 4[[4[(4-trifluorometilfenoxi)metil]fenil]sulfanil]-2-metilfenoxi-acético (7.4).

- Un matraz de fondo redondo de 500 ml secado en el horno se cargó con **7.3** en bruto (preparado a partir de **7.2** (30,0 g, 90,2 mmol)) y DMF (200 ml) y se enfrió hasta 0°C. A continuación se añadieron 4-hidroxibenzotrifluoruro (17,5 g, 108 mmol) y K₂CO₃ (24,9 g, 180 mmol) a 0°C, y la reacción calentó a 70 - 80°C y se agitó durante 2 h.
- 30 La mezcla de reacción se vertió en agua helada (400 ml), y el producto se extrajo con tolueno (400 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (2 x 300 ml) y salmuera (400 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró para dar un aceite ligeramente amarillo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60 N, eluido con AcOEt/hexano = 1/6). Las fracciones que contenían únicamente el producto deseado se combinaron y se concentraron hasta un aceite ligeramente amarillo (40,9 g). RMN-¹H (400 MHz) (CDCl₃) δ 7,53 (2H, d, *J* = 8,6 Hz); 7,30 - 7,20 (4H, m); 7,17 (2H, d, *J* = 8,4 Hz); 7,00 (2H, d, *J* = 8,7 Hz); 6,68 (1H, d, *J* = 8,4 Hz); 5,04 (2H, s); 4,66 (2H, s); 4,27 (2H, c, *J* = 7,1 Hz); 2,27 (3H, s); 1,30 (3H, t, *J* = 7,1 Hz).

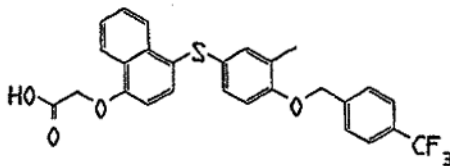


Ácido 4-[[4-(4-trifluorometilfenoxi)metil]fenil]sulfanil]-2-metilfenoxi-acético (7).

Un matraz de fondo redondo de 1 l se cargó con el compuesto **7.4** (40,9 g, 85,8 mmol), THF (100 ml) y MeOH (100 ml). A continuación se añadió gota a gota NaOH 2 N (86 ml, 172 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La disolución se neutralizó con HCl 2 N (86 ml) y el disolvente orgánico se evaporó para dar una disolución acuosa y un aceite insoluble. El residuo se diluyó con AcOEt (300 ml) y HCl 1 N (300 ml), y se particionó. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (400 ml) y salmuera (400 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar unos cristales blancos. La recristalización en 520 ml de AcOEt/hexano (3/10) dio el compuesto **7** (33,4 g) en forma de unos cristales blancos. EM APSI m/e: 447 (M - H). RMN-¹H (400 MHz) (DMSO-d₆) δ 13,0 (1H, s a); 7,64 (2H, d, J = 8,8 Hz); 7,38 (2H, d, J = 8,3 Hz); 7,30 - 7,20 (2H, m); 7,16 (4H, d, J = 8,3 Hz); 6,89 (1H, d, J = 8,5 Hz); 5,14 (2H, s); 4,74 (2H, s); 2,19 (3H, s).

Ejemplo 8**8**

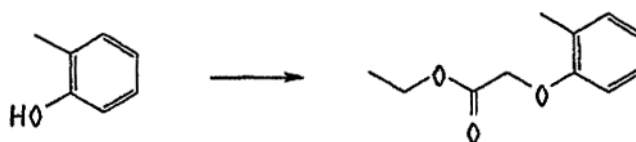
El compuesto **8** se preparó a partir del compuesto **10.3** y 4-trifluorometilbenciloxibenceno según el procedimiento del Ejemplo 4. EM APSI m/e: 447 (M - H). RMN-¹H (300 MHz) (DMSO-d₆) δ 13,11 (1H, s a); 7,76 (2H, d, J = 8,2 Hz); 7,66 (2H, d, J = 8,2 Hz); 7,25 (2H, d, J = 8,8 Hz); 7,17 (1H, d, J = 2,0 Hz); 7,11 (1H, dd, J = 2,0, 8,4 Hz); 7,01 (2H, d, J = 8,8 Hz); 6,81 (1H, d, J = 8,4 Hz); 5,21 (2H, s); 4,69 (2H, s); 2,15 (3H, s).

**9****Ejemplo 9**

El compuesto **9** se preparó según el procedimiento del Ejemplo 4. EM APSI m/e: 497 (M - H). RMN-¹H (400 MHz) (DMSO-d₆) δ 13,12 (1H, s a); 8,28 (2H, t, J = 8,9 Hz); 7,75 (2H, d, J = 8,2 Hz); 7,65 - 7,60 (5H, m); 7,13 (1H, d, J = 2,0 Hz); 6,98 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz); 6,92 (2H, dd, J = 2,0, 8,2 Hz); 5,18 (2H, s); 4,93 (2H, s); 2,14 (3H, s).

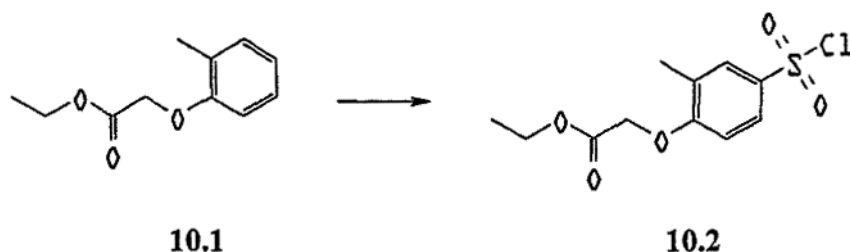
Ejemplo 10

Este ejemplo ilustra la preparación del ácido 4-[[2-cloro-4-(4-trifluorometilfenoxi)metil]fenil]sulfanil]-2-metilfenoxi-acético (**10**).

**10.1****Éster etílico del ácido 2-metilfenoxi-acético (10.1).**

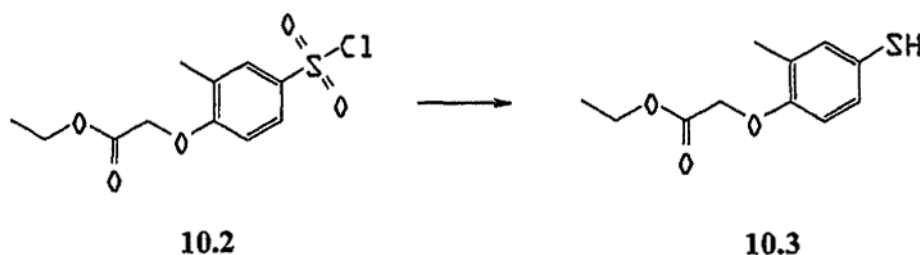
Un matraz de fondo redondo de 300 ml secado en el horno se cargó con 2-metilfenol (15,0 g, 139 mmol), K₂CO₃ finamente dividido (38,3 g, 277 mmol) y DMF anhidra (60 ml) y la disolución resultante se enfrió hasta 0°C. A continuación se añadió gota a gota bromoacetato de etilo (18,5 ml, 167 mmol) a 0°C, y la reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió usando un baño de agua helada, se añadió agua (180 ml) y el producto se extrajo dos veces con AcOEt (200 ml y 100 ml). Los orgánicos

combinados se lavaron secuencialmente con 2 x 100 ml de agua y 100 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron hasta un aceite ligeramente amarillo que después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO_2 60 N, eluido con un 5% de AcOEt /hexano - 10% de AcOEt /hexano). Las fracciones que contenían únicamente el producto deseado se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto **10.1** en forma de un aceite incoloro (29,3 g). RMN^1H (300 MHz) (CDCl_3) δ 7,26 - 7,13 (2H, m); 6,90 (1H, t, J = 7,3 Hz); 6,71 (1H, d, J = 8,0 Hz); 4,63 (2H, s); 4,27 (2H, c, J = 6,9 Hz); 2,30 (3H, s); 1,30 (3H, t, J = 6,9 Hz).



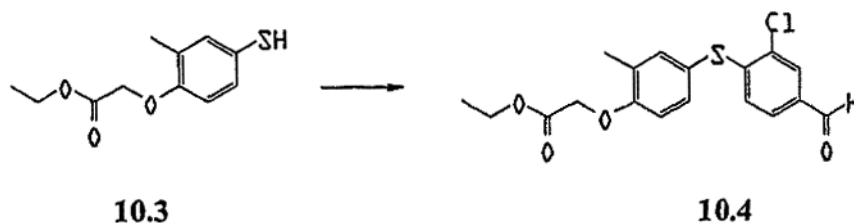
10 Éster etílico del ácido 4-clorosulfonil-2-metilfenoxi-acético (**10.2**).

Un matraz de fondo redondo de 200 ml secado en el horno se cargó con ácido clorosulfónico (18,5 ml, 167 mmol). Bajo una corriente de N_2 se añadió gota a gota el compuesto **10.1** (29,3 g, 139 mmol) usando un tubo canulado a 0°C , y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se vertió en 300 ml de agua helada. Los cristales depositados se recogieron, se lavaron con 3 x 100 ml de agua helada y se secaron a vacío proporcionando el compuesto del título **10.2** (37,3 g). RMN^1H (300 MHz) (CDCl_3) δ 7,86 - 7,84 (2H, m); 6,80 (1H, t, J = 9,5 Hz); 4,76 (2H, s); 4,29 (2H, c, J = 7,1 Hz); 2,37 (3H, s); 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz).



20 Éster etílico del ácido 4-mercapto-2-metilfenoxi-acético (**10.3**).

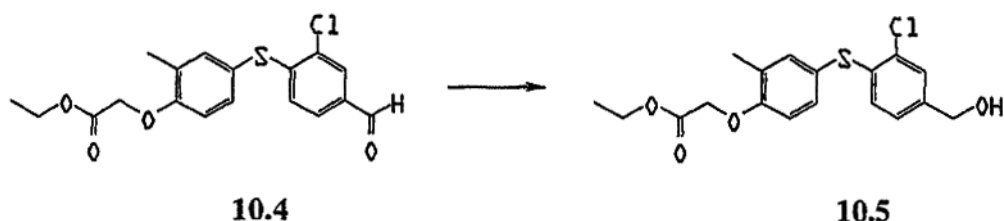
Un matraz de fondo redondo de 1 l secado en el horno se cargó con el compuesto **10.2** (37,3 g, 127 mmol), estaño finamente dividido (74,3 g, 626 mmol) y EtOH (157 ml) y la disolución se enfrió hasta 0°C . A continuación se añadió gota a gota HCl 4 N/dioxano (157 ml, 628 mmol) a 0°C , y la reacción se calentó a reflujo durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró, y el precipitado formado se eliminó mediante filtración y se lavó con 300 ml de cloroformo. El filtrado combinado y los lavados se concentraron hasta un aceite ligeramente amarillo, que después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO_2 60 N, eluido con un 10% de AcOEt /hexano - 20% de AcOEt /hexano). Las fracciones que contenían únicamente el producto deseado se combinaron y se concentraron hasta un aceite incoloro **10.3** (26,1 g). RMN^1H (400 MHz) (CDCl_3) δ 7,14 (1H, d, J = 1,8 Hz); 7,09 (1H, dd, J = 2,3, 8,5 Hz); 6,59 (1H, d, J = 8,4 Hz); 4,59 (2H, s); 4,25 (2H, c, J = 7,1 Hz); 3,32 (1H, s); 2,24 (3H, s); 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz).



35 Éster etílico del ácido 4-[(2-cloro-4-formilfenil)sulfanil]-2-metilfenoxi-acético (**10.4**).

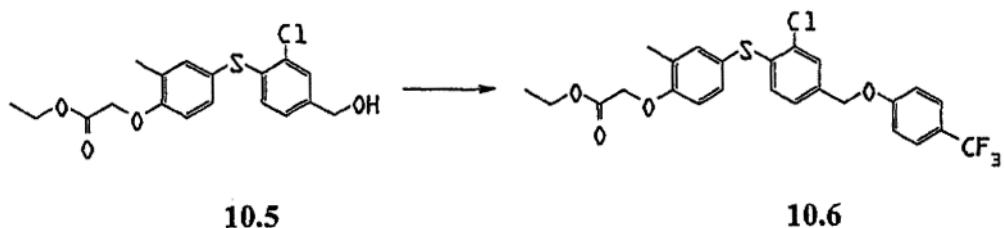
Un matraz de fondo redondo de 500 ml secado en el horno se cargó con K_2CO_3 finamente dividido (31,8 g, 230 mmol) y DMF anhidra (104 ml). A continuación se añadió gota a gota una disolución del compuesto **10.3** (26,1 g, 115 mmol) y 3,4-diclorobenzaldehído (21,0 g, 120 mmol) en DMF anhidra (52 ml) a 90°C , y la reacción se agitó

vigorosamente a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en 468 ml de agua helada y se extrajo con 3 x 200 ml de AcOEt. Los orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con 2 x 200 ml de agua y 100 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron hasta un aceite amarillo, que después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO_2 60 N, eluido con un 10% de AcOEt/hexano - 20% de AcOEt/hexano). Las fracciones que contenían únicamente el producto deseado se combinaron y se concentraron hasta un aceite ligeramente amarillo (34,9 g). RMN^1H (300 MHz) (CDCl_3) δ 9,85 (1H, s); 7,81 (1H, d, $J = 1,5$ Hz); 7,50 (1H, dd, $J = 1,8, 8,1$ Hz); 7,37 - 7,35 (2H, m); 6,80 - 6,74 (2H, m); 4,71 (2H, s); 4,30 (2H, c, $J = 7,2$ Hz); 2,32 (3H, s); 1,32 (3H, t, $J = 7,2$ Hz).



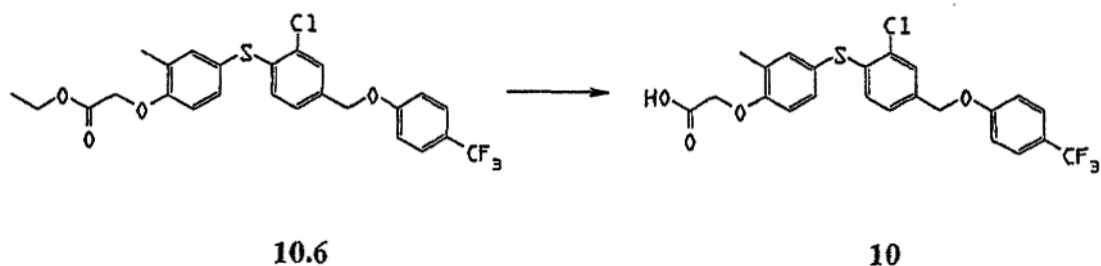
Éster etílico del ácido 4-[(2-cloro-4-hidroximetilfenil)sulfanil]-2-metilfenoxi-acético (10.5).

Un matraz de fondo redondo de 500 ml secado en el horno se cargó con el compuesto **10.4** (34,9 g, 95,7 mmol), EtOH (175 ml) y THF (17,5 ml). A continuación se añadió borhidruro sódico (1,10 g, 29,1 mmol) en 3 porciones a 0°C, y la reacción se agitó vigorosamente a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en 463 ml de HCl 0,25 N a 0°C y el producto se extrajo con 3 x 200 ml de AcOEt. Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con 2 x 200 ml de agua y 100 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron hasta un aceite amarillo, que después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO_2 60 N, eluido con un 20% de AcOEt/hexano - 30% de AcOEt/hexano). Las fracciones que contenían únicamente el producto deseado se combinaron y se concentraron hasta un aceite ligeramente amarillo (33,5 g). RMN^1H (400 MHz) (CDCl_3) δ 7,37 (1H, d, $J = 1,5$ Hz); 7,31 - 7,28 (2H, m); 7,05 (1H, dd, $J = 1,8, 8,2$ Hz); 6,77 (1H, d, $J = 8,2$ Hz); 6,72 (1H, d, $J = 8,3$ Hz); 4,67 (2H, s); 4,61 (2H, d, $J = 5,9$ Hz); 4,28 (2H, c, $J = 7,2$ Hz); 2,29 (3H, s); 1,66 (1H, t, $J = 5,9$ Hz); 1,31 (3H, t, $J = 7,2$ Hz).



Éster etílico del ácido 4-[(2-cloro-4-[(4-trifluorometilfenoxi)metil]fenil)sulfanil]-2-metilfenoxi-acético (10.6).

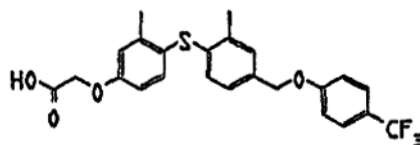
Un matraz de fondo redondo de 1 l secado en el horno se cargó con el compuesto **10.5** (33,5 g, 91,3 mmol), 4-hidroxibenzotrifluoruro (16,3 g, 101 mmol), trifenilfosfina (28,7 g, 109 mmol) y THF (335 ml). A continuación se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (17,0 ml, 110 mmol) a 0°C, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO_2 60 N, eluido con un 10% de AcOEt/hexanos - 15% de AcOEt/hexano - 20% de AcOEt/hexano). Las fracciones que contenían únicamente el producto deseado se combinaron y se concentraron hasta un aceite ligeramente amarillo (43,4 g). RMN^1H (400 MHz) (CDCl_3) δ 7,54 (2H, d, $J = 8,8$ Hz); 7,42 (1H, d, $J = 1,6$ Hz); 7,34 - 7,30 (2H, m); 7,09 (1H, dd, $J = 1,8, 8,2$ Hz); 6,99 (2H, d, $J = 8,8$ Hz); 6,76 - 6,72 (2H, m); 5,00 (2H, s); 4,68 (2H, s); 4,28 (2H, c, $J = 7,1$ Hz); 2,29 (3H, s); 1,31 (3H, t, $J = 7,2$ Hz).



Ácido 4-[(2-cloro-4-[(4-trifluorometilfenoxi)metil]fenil)sulfanil]-2-metilfenoxi-acético (10).

Un matraz de fondo redondo de 1 l se cargó con el compuesto **10.6** (43,4 g, 84,9 mmol) y EtOH (386 ml). A continuación se añadió gota a gota NaOH 4 N (42 ml, 168 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se neutralizó después usando 343 ml de HCl 0,5 N, los cristales depositados se recogieron, se lavaron con 2 x 100 ml de agua y se secaron a vacío. La recrystalización en 508 ml de AcOEt/hexanos (2/8) proporcionó el compuesto del título **10** (31,1 g) en forma de unos cristales blancos. EM APSI m/e: 481 (M - H). RMN-¹H (400 MHz) (DMSO-d₆) δ 12,98 (1H, s a); 7,65 (2H, d, J = 8,7 Hz); 7,58 (1H, s); 7,36 - 7,29 (3H, m); 7,17 (2H, d, J = 8,6 Hz); 6,96 (1H, d, J = 8,4 Hz); 6,74 (1H, d, J = 8,2 Hz); 5,14 (2H, s); 4,77 (2H, s); 2,21 (3H, s).

10 Ejemplo 11



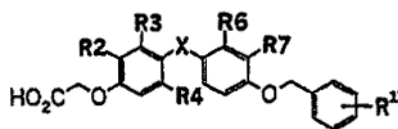
11

El compuesto **11** se preparó según el procedimiento del Ejemplo 10. EM APSI m/e: 461(M - H). RMN-¹H (400 MHz) (DMSO-d₆) δ 12,94 (1H, s a); 7,64 (2H, d, J = 8,7 Hz); 7,33 (1H, s); 7,27 (1H, d, J = 8,5 Hz); 7,20 - 7,10 (3H, m); 6,98 (1H, d, J = 2,8 Hz); 6,82 (1H, dd, J = 2,8, 8,5 Hz); 6,66 (1H, d, J = 8,0 Hz); 5,10 (2H, s); 4,70 (2H, s); 2,34 (3H, s); 2,26 (3H, s).

Ejemplo 13

20

Los siguientes compuestos se prepararon mediante procedimientos similares a los descritos en los Ejemplos 1, 4 y 5.



25

Tabla 1

Compuesto	R ²	R ³	R ⁴	X	R ⁶	R ⁷	R ^{1'}
13.1 †	Me	H	H	S	H		3-CF ₃

Compuesto	R ²	R ³	R ⁴	X	R ⁶	R ⁷	R ^{1'}
13.2	Me	H	H	SO ₂	H	H	4-CF ₃
13.3 ✕	Me	H	H	S	H	H	H
13.4	Me	H	H	S	-CH=CH-CH=CH-		4-CF ₃
13.5 ✕	Me	H	H	S	H	Me	4- 
13.6 ✕	Me	H	H	SO ₂	H	Me	4- 
13.7 ✕		H	H	S	H	Me	4-CF ₃
13.8	Me	H	H	S	H	n-Pr	4-CF ₃
13.9	H	Me	H	S	H	Me	4-CF ₃
13.10	i-Pr	H	H	S	H	Me	4-CF ₃
13.11	Me	H	H	S	H	i-Pr	4-CF ₃
13.12	Me	H	H	S	H	Ph	4-CF ₃
13.13	Me	H	H	S	H	Bn	4-CF ₃
13.14	H	i-Pr	H	S	H	Me	4-CF ₃
13.15	H	Me	Me	S	H	Me	4-CF ₃
13.16	-(CH ₂) ₄ -		H	S	H	H	4-CF ₃
13.17	-(CH ₂) ₄ -		H	S	H	Me	4-CF ₃

* Compuesto de Referencia - no es parte de la invención

5 Ejemplo 14

Los siguientes compuestos se prepararon mediante procedimientos similares a los descritos mediante procedimientos similares a los descritos en los Ejemplos 1 y 4.

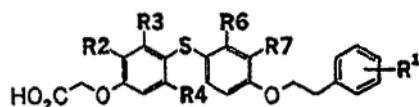


Tabla 2

Compuesto	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	R ^{1'}
14.1	i-Pr	H	H	H	Me	4-CF ₃
14.2	n-Pr	H	H	H	Me	4-CF ₃
14.3	-CH=CH-CH=CH-		H	H	Me	4-CF ₃

15 Ejemplo 15

Los siguientes compuestos se prepararon mediante procedimientos similares a los descritos en los Ejemplos 7 y 10.

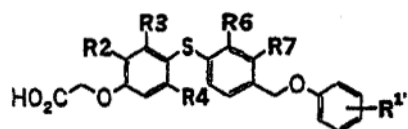


Tabla 3

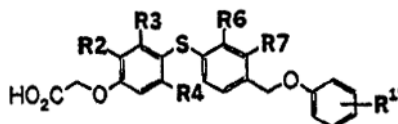
Compuesto	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	R ^{1'}
15.1 *	Me	H	H	H	H	H
15.2 *	Me	H	H	H	H	2,6-Me ₂
15.3 †	Me	H	H	H	H	2,6-Cl ₂
15.4	Me	H	H	Me	H	4-CF ₃
15.5	Me	H	H	Cl	H	3-CF ₃
15.6	H	Me	H	H	H	4-CF ₃
15.7	-(CH ₂) ₄ -		H	H	H	4-CF ₃
15.8	i-Pr	H	H	H	H	4-CF ₃
15.9	n-Pr	H	H	H	H	4-CF ₃
15.10	Bt	H	H	H	H	4-CF ₃
15.11	n-Pr	H	H	Cl	H	4-CF ₃
15.12 ✕	Me	H	H	H	H	4-Me
15.13 ✕	Me	H	H	H	H	4-Et
15.14 ✕	Me	H	H	H	H	4-n-Pr
15.15 ✕	Me	H	H	H	H	4-Ph
15.16 ✕	Me	H	H	H	H	4-Ac
15.17 ✕	Me	H	H	H	H	4-i-Pr
15.18 *	Me	H	H	H	H	4-t-Bu
15.19 ✕	Me	H	H	H	H	4-t-Pen
15.20	-CH=CH-CH=CH-		H	H	H	4-CF ₃
15.21	H	H	H	H	H	4-CF ₃
15.22	H	Me	Me	H	H	4-CF ₃

Compuesto	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	R ^{1'}
15.23	H	Me	H	Me	H	3-CF ₃
15.24	Me	Me	H	H	H	4-CF ₃
15.25	Me	Me	H	H	H	3-CF ₃
15.26	Me	H	Me	H	H	4-CF ₃
15.27	Me	H	Me	H	H	3-CF ₃
15.28	Me	H	Me	Cl	H	4-CF ₃
15.29	Me	H	Me	Cl	H	3-CF ₃
15.30 *	Me	H	H	H	H	3,4-Cl ₂
15.31 *	Me	H	H	H	H	2,4-Cl ₂
15.32	Me	H	H	H	H	3-CF ₃
15.33	Me	H	H	H	H	2-CF ₃
15.34 *	Me	H	H	H	H	4-CN
15.35 *	Me	H	H	H	H	4-NO ₂
15.36 *	Me	H	H	H	H	4-Cl

* Compuesto de Referencia - no es parte de la invención

5 Ejemplo 16

Los siguientes compuestos se prepararon mediante procedimientos similares a los descritos en los Ejemplos 7 y 10.



10

Tabla 4

Compuesto	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	R ^{1'}
16.1 *	Me	H	H	H	H	4-Cl
16.2 *	Me	H	H	H	H	3,4-Cl ₂

15 * Compuesto de Referencia - no es parte de la invención

Ejemplo 19

Los siguientes compuestos se prepararon mediante procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 7 y 20 representados en los Esquemas 6 y 7.

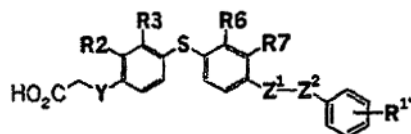


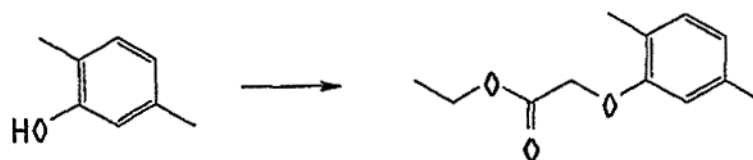
Tabla 7

Compuesto	Y	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	Z ¹	Z ²	R ^{1'}
19.1	CH ₂	H	H	H	H	O	CH ₂	4-CF ₃
19.2	O	Me	H	H	Me	-CH=CH-		4-CF ₃
19.3	CH ₂	Me	H	H	H	O	CH ₂	4-CF ₃
19.4 *	O	Me	H	H	H	CH ₂	S	H

* Compuesto de Referencia - no es parte de la invención

5 Ejemplo 21

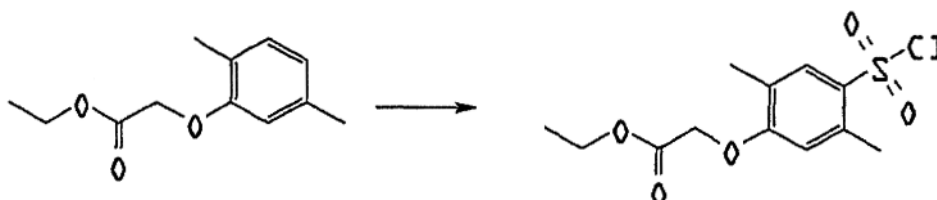
Este ejemplo ilustra la preparación del ácido 2,5-dimetil-4-[[2-metil-4-[(4-trifluorometil-fenilamino)metil]fenil]sulfanil]fenoxi-acético (21).



21.1

Éster etílico del ácido 2,5-dimetilfenoxi-acético (21.1).

El compuesto el título se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **10.1**, usando 2,5-dimetilfenol como el material de partida. RMN-¹H (400 MHz) (CDCl₃) δ 7,03 (1H, d, J = 7,5 Hz); 6,72 (1H, d, J = 7,5 Hz); 6,52 (1H, s); 4,62 (2H, s); 4,27 (2H, c, J = 7,1 Hz); 2,30 (3H, s); 2,25 (3H, s); 1,30 (3H, t, J = 7,1 Hz).

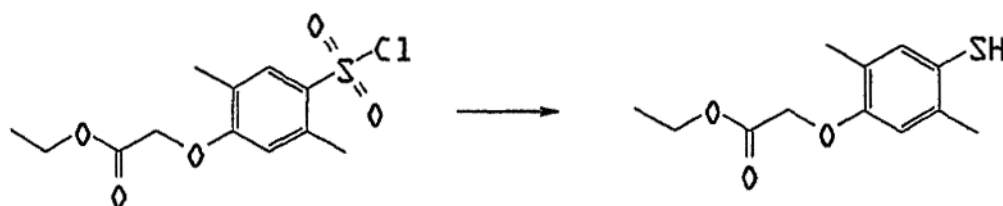


21.1

21.2

Éster etílico del ácido 4-clorosulfonil-2,5-dimetilfenoxi-acético (21.2).

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **10.2**, usando el compuesto **21.1** como el material de partida. RMN-¹H (400 MHz) (CDCl₃) δ 7,86 (1H, s); 6,61 (1H, s); 4,74 (2H, s); 4,30 (2H, c, J = 7,1 Hz); 2,71 (3H, s); 2,31 (3H, s); 1,32 (3H, t, J = 7,1 Hz).

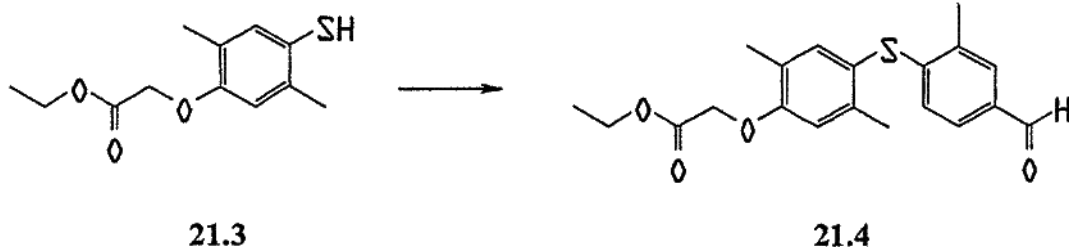


21.2

21.3

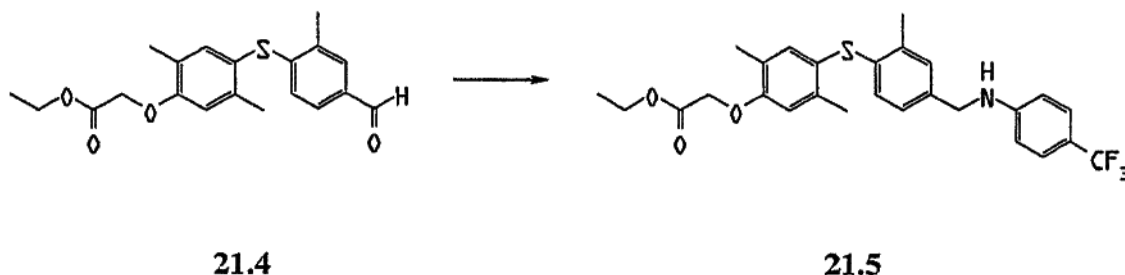
Éster etílico del ácido 2,5-dimetil-4-mercaptofenoxi-acético (21.3).

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **10.3**, usando el compuesto **21.2** como el material de partida. RMN-¹H (300 MHz) (CDCl₃) δ 7,11 (1H, s); 6,54 (1H, s); 4,59 (2H, s); 4,26 (2H, c, *J* = 7,2 Hz); 3,10 (1H, s); 2,29 (3H, s); 2,21 (3H, s); 1,30 (3H, t, *J* = 7,2 Hz).



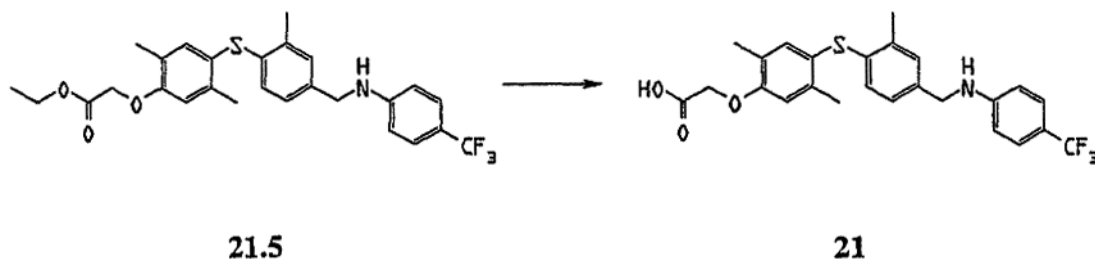
Éster etílico del ácido 4-[(4-formil-2-metilfenil)sulfanil]-2,5-dimetilfenoxi-acético (21.4).

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **7.1**, usando el compuesto **21.3** y 4-cloro-3-metilbenzaldehído como los materiales de partida. RMN-¹H (400 MHz) (CDCl₃) δ 9,86 (1H, s); 7,62 (1H, s); 7,44 (1H, d, *J* = 8,1 Hz); 7,33 (1H, s); 6,70 (1H, s); 6,62 (1H, d, *J* = 8,1 Hz); 4,68 (2H, s); 4,29 (2H, c, *J* = 7,1 Hz); 2,46 (3H, s); 2,29 (3H, s); 2,26 (3H, s); 1,32 (3H, t, *J* = 7,1 Hz).



Éster etílico del ácido 2,5-dimetil-4-[[2-metil-4-[(4-trifluorometil-fenilamino)metil]fenil]sulfanil] fenoxi-acético (21.5).

A una disolución agitada del compuesto **21.4** (13,5 g, 37,7 mmol) en CHCl₃ (135 ml) se añadieron sucesivamente 4-(trifluorometil) anilina (6,07 g, 37,7 mmol) y AcOH (3,24 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la reacción se enfrió hasta 0°C, se añadió triacetoxiborhidruro sódico (12,0 g, 56,6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en 150 ml de agua helada y el producto se extrajo con 2 x 50 ml CHCl₃. Los orgánicos se lavaron secuencialmente con 150 ml de NaHCO₃ acuoso y 150 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron hasta un aceite amarillo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60 N, eluido con un 10% de EtOAc/hexanos - 20% de EtOAc/hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para producir un sólido incoloro (18,7 g). RMN-¹H (400 MHz) (CDCl₃) δ 7,38 (2H, d, *J* = 8,5 Hz); 7,20 (1H, s); 7,14 (1H, s); 6,97 (1H, d, *J* = 8,1 Hz); 6,70 - 6,50 (4H, m); 4,66 (2H, s); 4,40 - 4,20 (5H, m); 2,38 (3H, s); 2,30 (3H, s); 2,22 (3H, s); 1,31 (3H, t, *J* = 7,1 Hz).

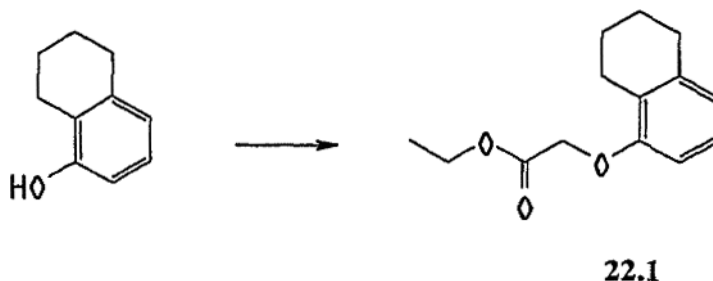


Ácido 2,5-dimetil-4-[[2-metil]4-[(4-trifluorometil-fenilamino)metil]fenil]sulfanil] fenoxi-acético (21).

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **7**, usando el compuesto **21.5** como material de partida. EM APSI m/e: 474 (M - H). RMN-¹H (400 MHz) (DMSO-d₆) δ 12,86 (1H, s); 7,33 (2H, d, *J* = 8,6 Hz); 7,21 (1H, s); 7,12 (1H, s); 7,05 (1H, d, *J* = 8,1 Hz); 6,87 (1H, s); 6,85 (1H, t, *J* = 5,6 Hz); 6,65 (2H, d, *J* = 8,6 Hz); 6,62 (1H, d, *J* = 8,1 Hz); 4,72 (2H, s); 4,22 (2H, d, *J* = 5,6 Hz); 2,30 (3H, s); 2,23 (3H, s); 2,11 (3H, s).

Ejemplo 22

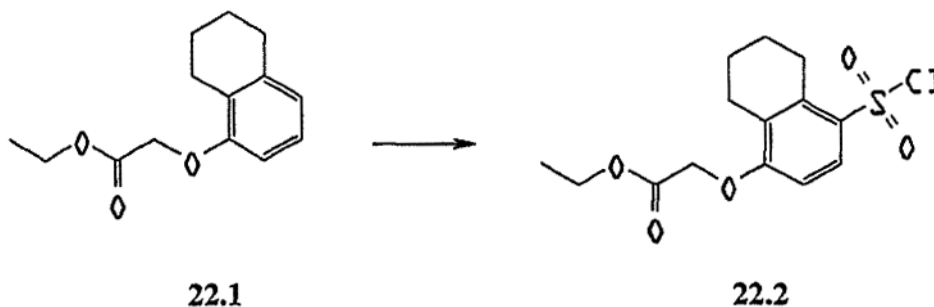
Este ejemplo ilustra la preparación del ácido (4-{2-cloro-4-[(4-trifluorometil-fenilamino)-metil]-fenilsulfanil}-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi) acético (**22**).

**Éster etílico del ácido (5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi) acético (22.1).**

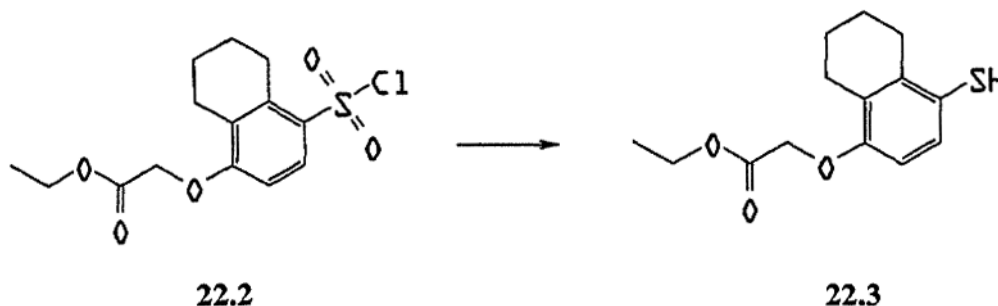
10

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **10.1**, usando 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol como el material de partida. RMN-¹H (300 MHz) (CDCl₃) δ 7,02 (1H, t, *J* = 1,1 Hz); 6,73 (1H, d, *J* = 13 Hz); 6,51 (1H, d, *J* = 8,1 Hz); 4,61 (2H, s); 4,26 (2H, c, *J* = 7,3 Hz); 2,77 - 2,73 (4H, m); 1,81 - 1,76 (4H, m); 1,30 (3H, t, *J* = 7,3 Hz).

15

**Éster etílico del ácido (4-clorosulfonil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi) acético (22.2).**

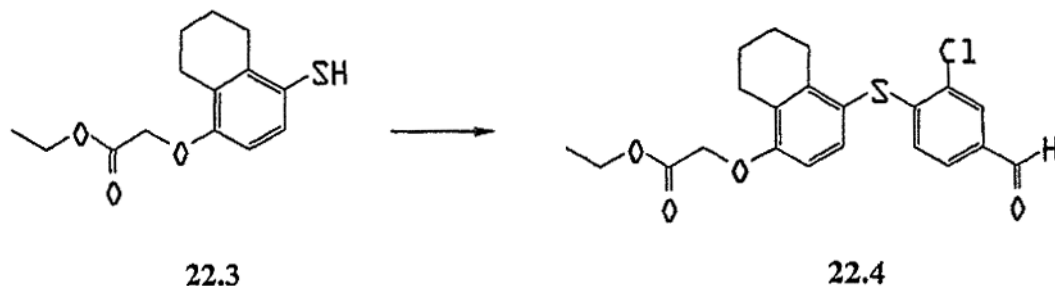
20 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **10.2**, usando el compuesto **22.1** como el material de partida. RMN-¹H (400 MHz) (CDCl₃) δ 7,93 (1H, d, *J* = 8,9 Hz); 6,62 (1H, d, *J* = 9,0 Hz); 4,73 (2H, s); 4,29 (2H, c, *J* = 7,1 Hz); 3,27 - 3,24 (2H, m); 2,81 - 2,78 (2H, m); 1,85 - 1,82 (4H, m); 1,32 (3H, t, *J* = 7,2 Hz).



25

Éster etílico del ácido (4-mercapto-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi) acético (22.3).

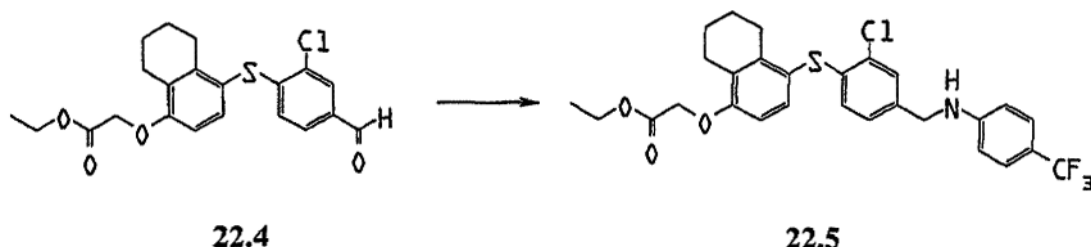
30 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **10.3**, usando el compuesto **22.2** como el material de partida. RMN-¹H (300 MHz) (CDCl₃) δ 7,11 (1H, d, *J* = 8,5 Hz); 6,46 (1H, d, *J* = 8,4 Hz); 4,59 (2H, s); 4,26 (2H, c, *J* = 7,1 Hz); 3,10 (1H, s); 2,76 - 2,65 (4H, m); 1,82 - 1,74 (4H, m); 1,30 (3H, t, *J* = 7,1 Hz).



Éster etílico del ácido [4-(2-cloro-4-formil-fenilsulfanil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi] acético (22.4).

5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **10.4**, usando el compuesto **22.3** y 3,4-diclorobenzaldehído como los materiales de partida. RMN-¹H (300 MHz) (CDCl₃) δ 9,84 (1H, s); 7,82 (1H, d, *J* = 1,8 Hz); 7,49 (1H, dd, *J* = 1,8, 8,4 Hz); 7,40 (1H, d, *J* = 8,4 Hz); 6,63 (1H, d, *J* = 8,4 Hz); 6,59 (1H, d, *J* = 8,0 Hz); 4,70 (2H, s); 4,30 (2H, c, *J* = 7,0 Hz); 2,82 - 2,70 (4H, m); 1,77 - 1,70 (4H, m); 1,32 (3H, t, *J* = 7,0 Hz).

10

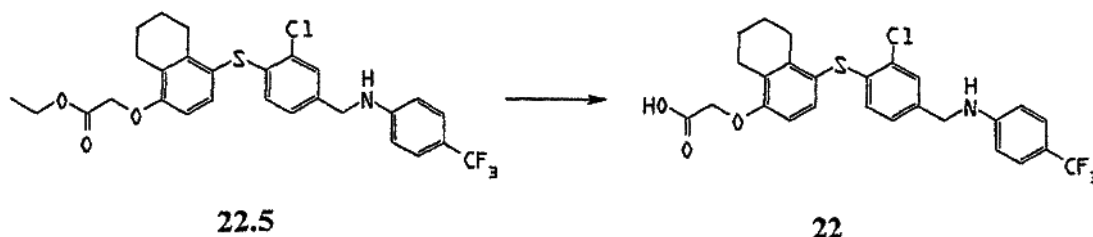


Éster etílico del ácido (4-{2-cloro-4-[(4-trifluorometil-fenilamino)-metil]-fenilsulfanil}-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi) acético (22.5).

15

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **21.5**, usando el compuesto **22.4** como el material de partida. RMN-¹H (300 MHz) (CDCl₃) δ 7,38 (2H, d, *J* = 8,6 Hz); 7,34 (1H, d, *J* = 8,6 Hz); 7,33 (1H, s); 6,99 (1H, dd, *J* = 1,5, 7,9 Hz); 6,58 (3H, d, *J* = 7,1 Hz); 6,49 (1H, d, *J* = 8,2 Hz); 4,67 (2H, s); 4,37 (1H, br t); 4,28 (2H, c, *J* = 7,2 Hz); 4,28 (2H, d, *J* = 4,5 Hz); 2,78 - 2,74 (4H, m); 1,74 - 1,72 (4H, m); 1,31 (3H, t, *J* = 7,1 Hz).

20



Ácido (4-{2-cloro-4-[(4-trifluorometil-fenilamino)-metil]-fenilsulfanil}-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi) acético (22).

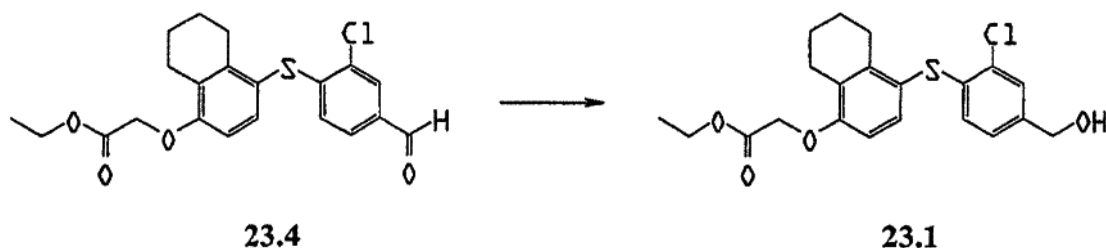
25

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **7**, usando el compuesto **22.5** como el material de partida. EM APSI m/e: 520 (M - H). RMN-¹H (400 MHz) (DMSO-d₆) δ 13,03 (1H, s a); 7,43 (1H, s); 7,35 (2H, d, *J* = 8,6 Hz); 7,31 (1H, d, *J* = 8,5 Hz); 7,16 (1H, d, *J* = 8,2 Hz); 6,98 (1H, t, *J* = 6,0 Hz); 6,78 (1H, d, *J* = 8,6 Hz); 6,64 (2H, d, *J* = 8,6 Hz); 6,48 (1H, d, *J* = 8,2 Hz); 4,75 (2H, s); 4,26 (2H, d, *J* = 5,9 Hz); 2,66 - 2,63 (4H, m); 1,66 - 1,65 (4H, m).

30

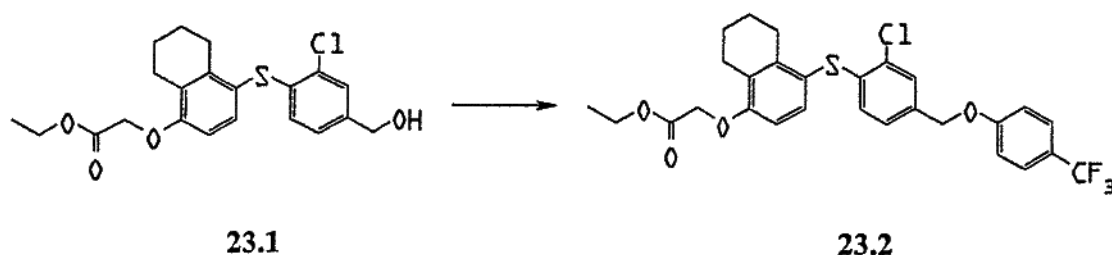
Ejemplo 23

35 Este ejemplo ilustra la preparación del ácido {4-[2-cloro-4-(4-trifluorometil-fenoximetil)-fenilsulfanil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi} acético (**23**).



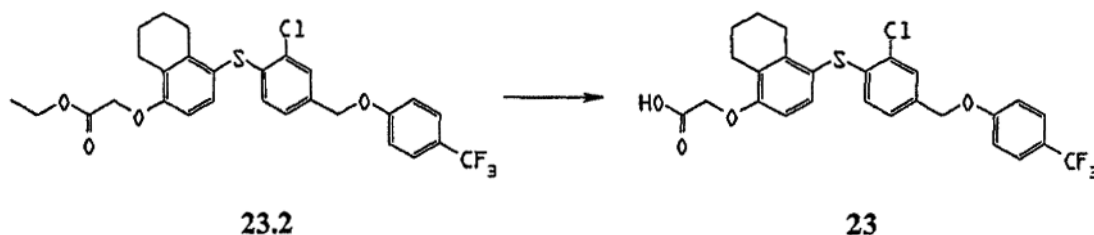
Éster etílico del ácido [4-(2-cloro-4-hidroximetil-fenilsulfanil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi] acético (23.1).

- 5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **10.5**, usando el compuesto **23.4** como el material de partida. RMN-¹H (400 MHz) (CDCl₃) δ 7,37 (1H, d, *J* = 1,6 Hz); 7,35 (1H, d, *J* = 8,4 Hz); 7,02 (1H, dd, *J* = 1,6, 8,2 Hz); 6,59 (1H, d, *J* = 8,4 Hz); 6,52 (1H, d, *J* = 8,2 Hz); 4,67 (2H, s); 4,60 (2H, s); 4,29 (2H, c, *J* = 7,1 Hz); 2,80 - 2,72 (4H, m); 1,75 - 1,69 (4H, m); 1,32 (3H, t, *J* = 7,1 Hz).



Éster etílico del ácido {4-[2-cloro-4-(4-trifluorometil-fenoximetil)-fenilsulfanil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi} acético (23.2).

- 15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **10.6**, usando el compuesto **23.1** como el material de partida. RMN-¹H (400 MHz) (CDCl₃) δ 7,54 (2H, d, *J* = 8,7 Hz); 7,42 (1H, d, *J* = 1,7 Hz); 7,37 (1H, d, *J* = 8,5 Hz); 7,06 (1H, dd, *J* = 1,8, 8,2 Hz); 6,99 (2H, d, *J* = 8,7 Hz); 6,59 (1H, d, *J* = 8,5 Hz); 6,52 (1H, d, *J* = 8,2 Hz); 4,99 (2H, s); 4,68 (2H, s); 4,29 (2H, c, *J* = 7,1 Hz); 2,80 - 2,73 (4H, m); 1,76 - 1,70 (4H, m); 1,32 (3H, t, *J* = 7,2 Hz).

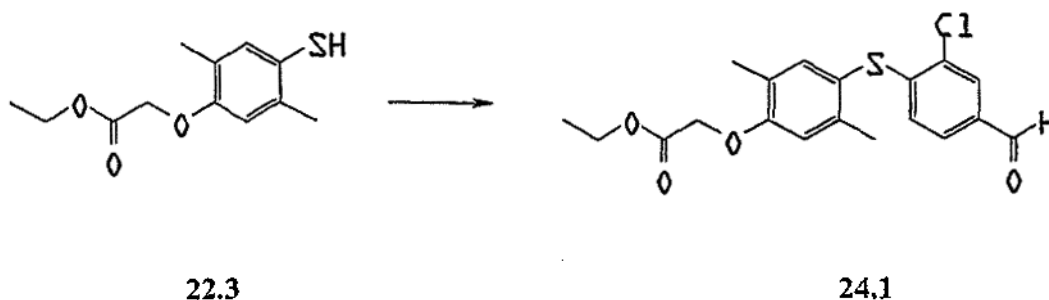


Ácido {4-[2-cloro-4-(4-trifluorometil-fenoximetil)-fenilsulfanil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi} acético (23).

- 25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **7**, usando el compuesto **23.2** como el material de partida. EM APSI m/e: 521 (M - H), RMN-¹H (400 MHz) (DMSO-d₆) δ 13,04 (1H, s a); 7,66 (2H, d, *J* = 8,8 Hz); 7,59 (1H, d, *J* = 1,6 Hz); 7,37 (1H, d, *J* = 8,5 Hz); 7,29 (1H, dd, *J* = 1,6, 8,2 Hz); 7,17 (2H, d, *J* = 8,6 Hz); 6,81 (1H, d, *J* = 8,6 Hz); 6,51 (1H, d, *J* = 8,2 Hz); 5,12 (2H, s); 4,77 (2H, s); 2,67 - 2,64 (4H, m); 1,67 - 1,66 (4H, m).

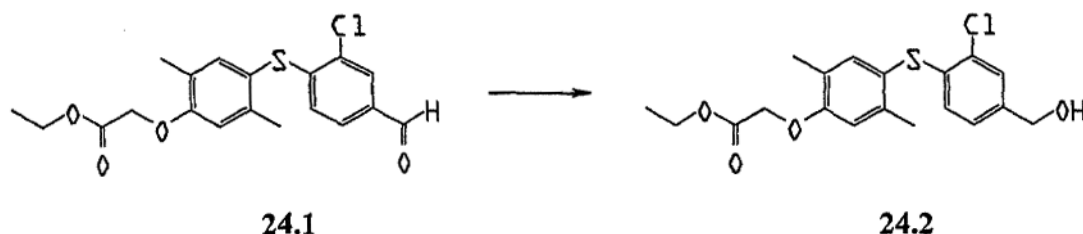
Ejemplo 24

Este ejemplo ilustra la preparación del ácido {4-[2-cloro-4-(4-trifluorometil-fenoximetil)-fenilsulfanil]-2,5-dimetil-fenoxi} acético (**24**).



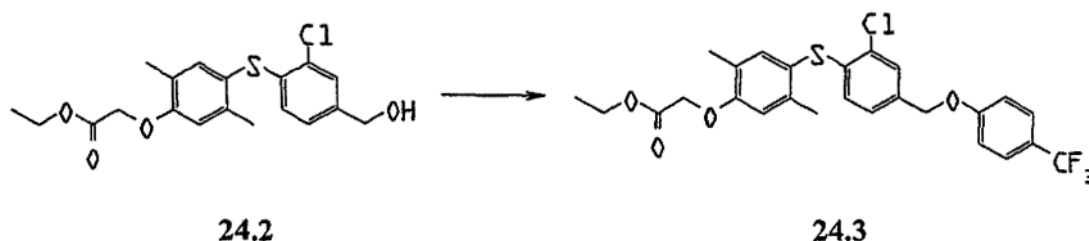
5 Éster etílico del ácido [4-(2-cloro-4-formil-fenil)sulfanil]-2,5-dimetil-fenoxi] acético (24.1).

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **10.4**, usando el compuesto **22.3** y 3,4-diclorobenzaldehído como los materiales de partida. RMN-¹H (400 MHz) (CDCl₃) δ 9,85 (1H, s); 7,82 (1H, d, *J* = 1,7 Hz); 7,49 (1H, dd, *J* = 1,7, 8,2 Hz); 7,36 (1H, s); 6,70 (1H, s); 6,58 (1H, d, *J* = 8,2 Hz); 4,71 (2H, s); 4,31 (2H, q, *J* = 7,1 Hz); 2,31 (3H, s); 2,27 (3H, s); 1,33 (3H, t, *J* = 7,1 Hz).



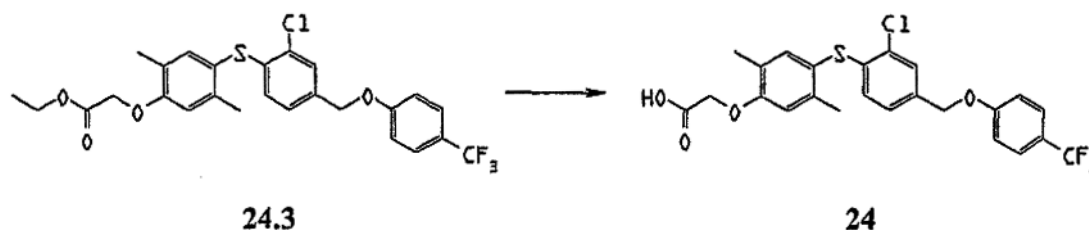
Éster etílico del ácido [4-(2-cloro-4-hidroximetil-fenilsulfanil)-2,5-dimetil-fenoxi] acético (24.2).

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **10.5**, usando el compuesto **24.1** como el material de partida. RMN-¹H (400 MHz) (CDCl₃) δ 7,36 (1H, d, *J* = 1,6 Hz); 7,33 (1H, s); 7,01 (1H, dd, *J* = 1,9, 8,1 Hz); 6,67 (1H, s); 6,50 (1H, d, *J* = 8,2 Hz); 4,68 (2H, s); 4,60 (2H, s); 4,30 (2H, c, *J* = 7,2 Hz); 2,31 (3H, s); 2,25 (3H, s); 1,67 (1H, s a); 1,32 (3H, t, *J* = 7,2 Hz).



Éster etílico del ácido {4-[2-cloro-4-(4-trifluorometil-fenoximetil)-fenilsulfanil]-2,5-dimetil-fenoxi} acético (24.3).

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **10.6**, usando el compuesto **24.2** como el material de partida. RMN-¹H (400 MHz) (CDCl₃) δ 7,54 (2H, d, *J* = 8,8 Hz); 7,42 (1H, d, *J* = 1,6 Hz); 7,34 (1H, s); 7,06 (1H, dd, *J* = 1,8, 8,2 Hz); 6,99 (2H, d, *J* = 8,7 Hz); 6,67 (1H, s); 6,51 (1H, d, *J* = 8,2 Hz); 4,99 (2H, s); 4,68 (2H, s); 4,30 (2H, q, *J* = 7,1 Hz); 2,31 (3H, s); 2,25 (3H, s); 1,32 (3H, t, *J* = 7,2 Hz).



Ácido {4-[2-cloro-4-(4-trifluorometil-fenoximetil)-fenilsulfanil]-2,5-dimetil-fenoxi} acético (24).

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **7**, usando el compuesto **24.3** como el material de partida. EM APSI m/e: 495 (M - H). RMN-¹H (400 MHz) (DMSO-d₆) δ 12,97 (1H, s a); 7,66 (2H, d, J = 8,8 Hz); 7,59 (1H, d, J = 1,5 Hz); 7,35 (1H, s); 7,28 (1H, dd, J = 1,4, 8,0 Hz); 7,17 (2H, d, J = 8,8 Hz); 6,97 (1H, s); 6,49 (1H, d, J = 8,0 Hz); 5,12 (2H, s); 4,78 (2H, s); 2,24 (3H, s); 2,17 (3H, s).

Ejemplo 29

Este ejemplo describe ensayos *in vitro* que se usaron o que pueden usarse para evaluar los compuestos de la invención.

Ensayo de transfección transitoria

Se colocaron en placas células CV-1 en medio DME complementado con un 10% de suero bovino tratado con carbón vegetal (HyClone) a una densidad de 24.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos (Costar) 16 - 24 h antes de la transfección. Se mezclaron aproximadamente 16 ng de plásmido indicador de luciferasa, 8 ng de un vector de expresión de control de la β-galactosidasa (pCMVp, Clontech) y 2 - 8 ng de plásmido de expresión del PPAR con ADN portador (pBluescript, Stratagene) hasta un total de 80 ng por pocillo en un volumen de 10 μl de medio OptiME (GIBCO BRL). A esta mezcla se añadió una segunda mezcla que contenía 10 μl de medio OptiME y 0,7 μl de LipoFectamina (GIBCO BRL). Después de una incubación durante 30 min, se añadieron 80 μl adicionales de medio OptiME y la disolución resultante se aplicó después a las células. Después de 16 h, el medio se intercambia por medio DME complementado con un 10% de suero bovino fetal deslipidizado (Sigma) y los compuestos de ensayo [las concentraciones varían entre 10 μM y 0,1 nM]. Después de una incubación durante 24 h adicionales, las células se lisaron y se midió la actividad de la luciferasa y de la β-galactosidasa. La actividad de la luciferasa se normalizó para la eficacia de transfección mediante el uso de β-galactosidasa derivada del plásmido pCMVP cotransfectado como estándar interno.

Plásmidos

Los plásmidos indicadores tk-luc DR1_{3x} contienen tres copias del elemento de respuesta del PPAR de la repetición directa de consenso 1 (DR1) [TATCA AGGTCA A AGGTCA TCTAG] secuencia arriba del promotor de la cinasa de timidina mínima del herpes simple en el plásmido indicador de la luciferasa de luciérnaga pGL3 (Invitrogen).

El G5 tk-luc contiene 5 copias del sitio de unión de GAL4 insertadas secuencia arriba del promotor de la cinasa de timidina mínima del herpes simple en el plásmido indicador de la luciferasa de luciérnaga pGL3.

Los pSG5huPPARδ y pSG5muPPARδ contienen las secuencias de nucleótidos del gen del PPARδ humano y murino insertadas en el vector de expresión pSG5 (Stratagene).

Los plásmidos que contienen las secuencias de nucleótidos que codifican para los dominios de unión del ligando del PPARα humano y del PPARγ humano insertadas en el C-terminal del dominio de unión del ADN de GAL4 de un vector de clonación del dominio de unión del ADN de GAL4 pueden prepararse mediante el uso de técnicas convencionales.

Ensayo de unión

Se puede ensayar la capacidad de los compuestos para unirse al PPARα, al PPARγ o al PPARδ mediante el uso de un ensayo de centelleo por proximidad usando (SPA). Pueden reconstituirse microesferas SPA de polilisina recubiertas con silicato de itrio (Amersham) mediante la adición de 200 ng de microesferas a 40 μl de tampón de ensayo [tampón de fosfato 20 mM pH 7,1, cloruro sódico 50 mM, EDTA 2 mM, 10% (v/v) de glicerol y sulfonato de 3-[(3-colamidopropil)-dimetilamonio]-1-propano (CHAPS) 2 mM]. A la suspensión de microesferas pueden añadirse 80 - 280 ng de la proteína GST-PPAR e incubarse la mezcla durante 2 h a 4°C. Los 40 μl de suspensión de microesferas pueden añadirse a 10 μl de disolución del compuesto de ensayo (las concentraciones varían entre 10 μM y 0,1 nM). Después de una incubación durante 1 h a temperatura ambiente, puede añadirse 50 μl de una disolución 20 - 40 nM de radioligando en tampón de ensayo. Después de una incubación durante 1 h adicional a temperatura ambiente, la mezcla de ensayo puede ser cuantificada mediante el uso de un Topcount (Packard).

Radioligandos

Para los ensayos de unión al PPARδ y al PPARα puede usarse ácido 2-(4-(3-(1-((2-cloro-6-fluoro-fenil)etil)-3-(2,3-diclorofenil)ureido)propenil)fenoxi)-2-metilpropiónico radiomarcado (Brown y col., (1997) *Chem. Biol.* 12: 909 - 918). Para el ensayo de unión al PPARγ puede usarse 5-[4-[2-(metil-piridina-2-il-amino)-etoxi]-bencil]-tiazolidin-2,4-diona (descrita en la patente de EE.UU. N° 5.902.726) radiomarcada.

Proteínas

Para el GST-PPAR α y el GST-PPAR γ , pueden insertarse los ADNc que codifican para los aminoácidos 167 - 468 del PPAR α y para los aminoácidos 175 a 475 del PPAR γ , respectivamente, en el vector de expresión bacteriano pGEX 2T (Pharmacia). Para el GST-PPAR δ , puede insertarse el ADNc que codifica para los aminoácidos 138 - 440 en el vector de expresión bacteriano pGEX 6P-1 (Pharmacia). La proteína del dominio de unión al ligando del GST-PPAR puede ser expresada en células BL21 (DE3) (Stratagene).

Ensayo de inhibición de la iNOS

10 Puede ensayarse la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad y/o la expresión de la iNOS usando lipopolisacáridos (LPS) para inducir la expresión de la iNOS en la línea celular de macrófagos de ratón J774. Véase, por ejemplo, la Publicación Internacional N° WO 02/28434 a favor de Buchan y col.

Medición de la actividad de la iNOS

15 La actividad de la iNOS inducida por los LPS puede medirse mediante el uso de las siguientes condiciones de ensayo: se siembran células J774 a una densidad de 35.000 - 50.000 miles de células por pocillo, en una placa negra de fondo transparente de 96 pocillos, 24 h antes de su uso. El cultivo celular y las diluciones de fármacos se llevan a cabo en medio completo, que consiste en DMEM (Medio de Eagle Modificado de Dulbecco) que contiene suero bovino fetal (10%), glutamina (2 mM), penicilina (100 u/ml) y estreptomycin (100 µg/ml). Las células J774 se pretratan con activadores del PPAR δ o con vehículo, durante 6 h antes de, y durante 24 h después de, la adición de los LPS. 24 horas después de la adición de los LPS se mide la actividad de la iNOS mediante el uso del siguiente procedimiento: se eliminan las diluciones de medio/fármaco del cultivo celular y las células se lavan con D-PBS (disolución salina tamponada con fosfato modificada por Dulbecco). Después se elimina la D-PBS y se sustituye por D-PBS que contiene DAF-2 (4,5-diaminofluoresceína; 5 µM) y L-arginina (500 µM). Después de una incubación a 37°C durante 3 h, se mide la fluorescencia de cada pocillo a una longitud de onda de excitación de 485 nm y a una longitud de onda de emisión de 530 nm. Entonces puede calcularse la capacidad de los LPS de inducir la actividad de la iNOS, en presencia y en ausencia del activador del PPAR δ .

30 *Medición de la inhibición del ARNm de la iNOS*

La expresión del ARNm de la iNOS inducida por los LPS puede medirse mediante el uso de las siguientes condiciones de ensayo: pueden colocarse células J774 en placas de 6 pocillos (10⁶ células/pocillo), 24 h antes de su uso. Las células pueden pretratarse con medio de control activador del PPAR δ durante 6 h, antes de la adición de los LPS, que pueden co-incubarse con el activador/control del PPAR δ durante 24 h adicionales. Al final de este periodo de incubación, el medio de cultivo puede eliminarse mediante aspiración y las células lavarse con D-PBS. Después de la eliminación del D-PBS, puede aislarse ARN celular total de cada muestra mediante el uso de un kit de aislamiento de ARN disponible comercialmente. La síntesis de la primera hebra de ADNc puede realizarse según las instrucciones suministradas con el sistema de transcripción inversa (RT) de AMV. Puede añadirse una alícuota (100 ng) del ARN a una mezcla que contiene (concentraciones finales) MgCl₂ (5 mM), Tris-HCl (10 mM; pH 8,8), KCl (50 mM), Triton X-100 (0,1%), dNTP (1 mM), rNasin (1 U/µl), transcriptasa inversa de AMV (0,75 U/µl), oligo(dT)₁₅ (25 ng/µl). La mezcla resultante puede incubarse en un ciclador térmico a 42°C durante 30 min, seguido de 95°C durante 15 min, y finalmente a, 4°C, hasta que sea transferida a un congelador (-20°C) para su almacenamiento.

45 Para su uso en una PCR, pueden usarse conjuntos de cebadores sentido de iNOS de ratón, anti-sentido de iNOS de ratón, sentido de GAPDH de ratón y anti-sentido de GAPDH de ratón, tales como los usados en la Publicación Internacional N° WO 02/28434 a favor de Buchan y col. La PCR puede realizarse en un volumen de reacción de 50 µl que contiene 5 µl de la RT de reacción, los cebadores sentido y anti-sentido para iNOS/GAPDH (0,4 pmol/µl), los dNTPs (160 mM), KCl (50 mM), Tris-HCl (10 mM; pH 9,0), Triton X-100 (0,1%), MgCl₂ (2 mM) y ADN de polimerasa Taq (0,04 U/µl) (concentraciones finales). La PCR puede realizarse en un ciclador térmico usando las siguientes condiciones: 95°C durante 60 s, seguido de 28 ciclos de 94°C durante 30 s, 55°C durante 60 s, 72°C durante 90 s. Después de una etapa de extensión final de 72°C durante 5 min, las muestras pueden mantenerse a 4°C hasta su análisis en gel de agarosa. El análisis de los geles teñidos con verde de sybr, mediante densitometría, puede realizarse usando un sistema Storm fluorimager (Molecular Devices).

55 *Medición de la inhibición del TNF*

La actividad de la iNOS inducida por los LPS y la expresión del TNF pueden medirse mediante el uso de las siguientes condiciones de ensayo: se siembran células J774 a una densidad de 35.000 - 50.000 miles de células por pocillo, en placas negras de fondo transparente de 96 pocillos. El cultivo celular y las diluciones de fármacos se llevan a cabo en medio completo, que consiste en DMEM (Medio de Eagle Modificado de Dulbecco) que contiene suero bovino fetal (10%), glutamina (2 mM), penicilina (100 u/ml) y estreptomycin (100 µg/ml). Las células J774 pueden pretratarse con activadores del PPAR δ o con vehículo, durante 6 h antes de, y durante 24 h después de, la adición de los LPS. 24 horas después de la adición de los LPS puede medirse la actividad de la iNOS mediante el uso del siguiente procedimiento: pueden eliminarse las diluciones de medio/fármaco del cultivo celular para medir las

concentraciones de TNF, y cuantificarse mediante el uso de un sistema de ELISA disponible comercialmente. Las células pueden lavarse con D-PBS. Después puede eliminarse el D-PBS y sustituirse por D-PBS que contiene DAF-2 (4,5-diaminofluoresceína; 5 µM) y L-arginina (500 µM). Entonces puede medirse la actividad de la INOS como se ha descrito anteriormente.

5

Ejemplo 30

Este ejemplo describe un ensayo *in vivo* usado para evaluar los compuestos de la invención.

10 Ensayo de colesterol en las HDL de ratas alimentadas con colesterol elevado

Se alimentaron ratas Sprague-Dawley macho (peso corporal: 100 - 120 g) con una dieta elevada en colesterol (1,25% de colesterol, 0,5% de ácido cólico y 10% de aceite de coco) durante 14 días. A los animales se les administraron por vía oral los compuestos de ensayo suspendidos en una disolución de metilcelulosa al 0,5% una vez al día durante los 7 días finales. Las dosis típicas de los compuestos de ensayo eran de 1 - 30 mg/kg/día.

15

Después de 7 días de tratamiento se determinó la concentración de colesterol en las HDL a partir de la sangre obtenida de la cola. La terminación del colesterol de las HDL se realizó en un analizador automático Hitachi 7170. Los datos de compuestos seleccionados de la invención se resumen en la Tabla 9.

20

Tabla 9. Niveles de colesterol sérico de las HDL (% de aumento) determinado para compuestos seleccionados de la invención.

Compuesto	% de aumento a 30 mg/kg
1	++
2	++
3	+
4	++
5	+
6	++
7	+
8	++
9	+
10	+
11	++
21	++
22	+
25	++
26	+
27	+

25 ++ representa más del 100%

+ representa el 100% o menos

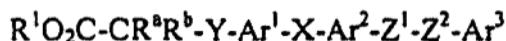
Los niveles de colesterol sérico de las HDL (% de aumento) se refieren al índice de aumento en las HDL con respecto al vehículo, y se calculó como sigue:

30

$$\frac{\text{colesterol de las HDL con compuesto de prueba (mg/dl)} - \text{colesterol de las HDL con vehículo (mg/dl)}}{\text{colesterol de las HDL con vehículo (mg/dl)}} \times 100$$

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto con la fórmula (Ia):



Ia

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

X es S(O)_m;

Y es O;

-Z¹-Z²- es -O-CH₂-, -O-(CH₂)₂-, -CH₂-O-, -(CH₂-O-), -CH₂-NH-, -CH₂-N(CH₃)-, -(CH₂)₂-NH-, -(CH₂)₂-N(CH₃)-, -(CH₂)₂-N(CH₂CH₃)-, -NH-CH₂-, -N(CH₃)-CH₂-, -NH-(CH₂)₂- ó -N(CH₃)-(CH₂)₂-;

Ar¹ Y Ar² son independientemente benceno-1,4-diilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes elegidos independientemente de entre halógeno o alquilo C₁₋₄, o con dos sustituyentes adyacentes que, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo aromático fusionado o un cicloalcano;

Ar³ es fenilo sustituido por al menos un fluoroalquilo C₁₋₄;

R¹ es hidrógeno;

R^a y R^b son cada uno hidrógeno; y

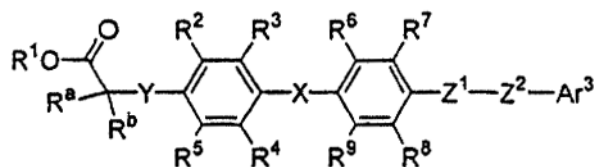
el subíndice m es un número entero entre 0 y 2.

2. Una composición farmacéutica que comprende un portador, un excipiente o un diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la reivindicación 1.

3. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una alteración metabólica, una enfermedad cardiovascular, una dolencia inflamatoria, una enfermedad neoplásica, una alteración inmunitaria, un estado de choque, un trastorno de la motilidad gastrointestinal o una enfermedad del sistema nervioso central.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de la reivindicación 2 o el uso de la reivindicación 3, en los que Ar¹ y Ar² son benceno.

5. El compuesto de la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de la reivindicación 2 o el uso de la reivindicación 3, en los que el compuesto tiene la fórmula (Ib):



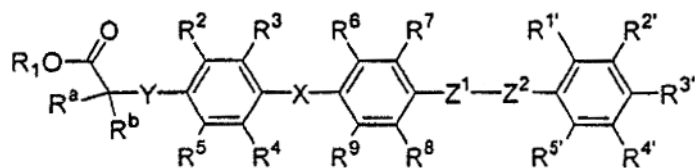
Ib

en la que

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se eligen independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C₁₋₄; y

opcionalmente, dos grupos R cualesquiera adyacentes elegidos de entre el grupo que consiste en R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ pueden estar combinados con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo aromático fusionado o un cicloalcano.

6. El compuesto de la reivindicación 5 o la composición farmacéutica de la reivindicación 5 o el uso de la reivindicación 5, en los que el compuesto tiene la fórmula (II):



II

en la que

5 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se eligen independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno y fluoroalquilo C_{1-4} , en los que al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 es fluoroalquilo C_{1-4} .

7. El compuesto de la reivindicación 6 o la composición farmacéutica de la reivindicación 6 o el uso de la
10 reivindicación 6, en los que R^3 es CF_3 o en los que R^4 es CF_3 o en los que R^5 es CF_3 .

8. El compuesto de la reivindicación 5 o la composición farmacéutica de la reivindicación 5 o el uso de la
reivindicación 5, en los que X es S.

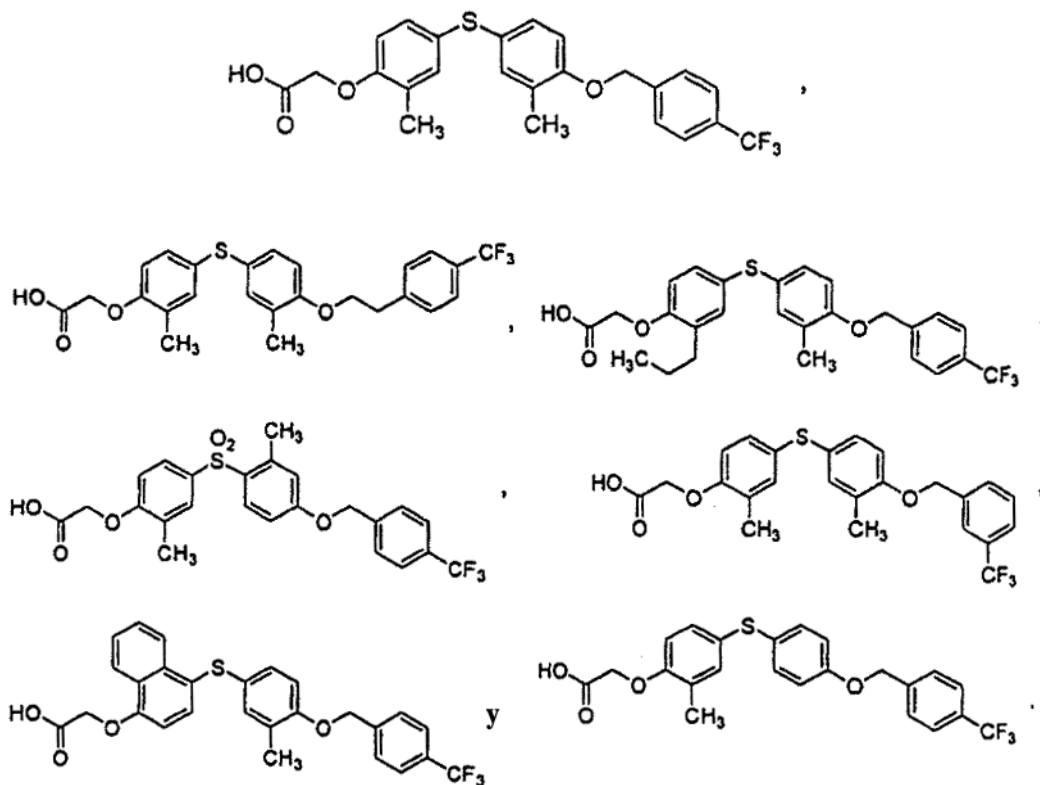
15 9. El compuesto de la reivindicación 5 o la composición farmacéutica de la reivindicación 5 o el uso de la
reivindicación 5, en los que $-Z^1-Z^2-$ es $-O-CH_2-$, $-O-(CH_2)_2-$, $-CH_2-O-$ ó $-(CH_2)_2-O-$.

10. El compuesto de la reivindicación 8, en los que $-Z^1-Z^2-$ es $-CH_2-NH-$, $-CH_2-N(CH_3)-$, $-(CH_2)_2-NH-$, $-(CH_2)_2-N(CH_3)-$, $-(CH_2)_2-N(CH_2CH_3)-$, $-NH-CH_2-$, $-N(CH_3)-CH_2-$, $-NH-(CH_2)_2-$ ó $-N(CH_3)-(CH_2)_2-$.

20 11. El compuesto de la reivindicación 8, en el que $-Z^1-Z^2-$ es $-O-CH_2-$ ó $-O-(CH_2)_2-$.

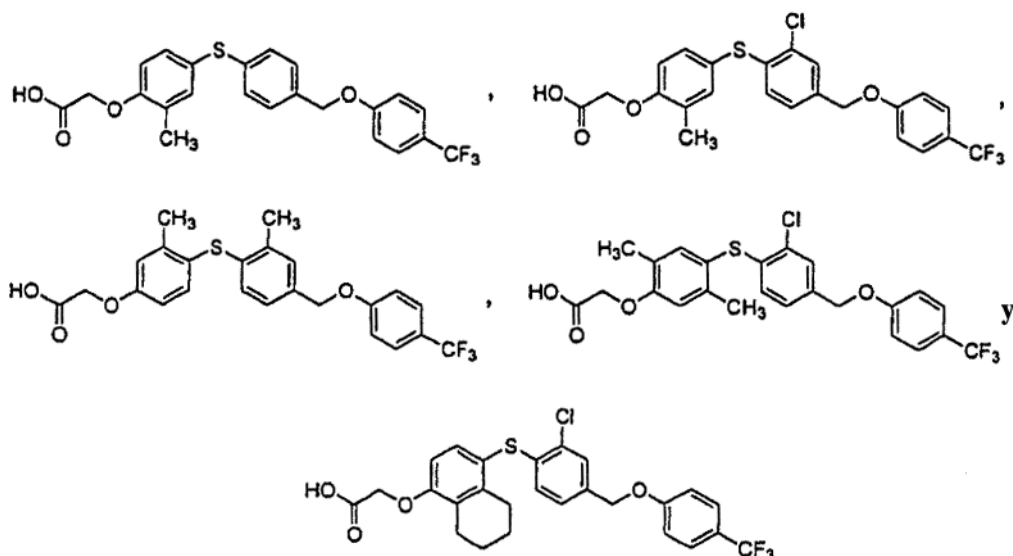
12. El compuesto de la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
dicho compuesto se elige de entre el grupo que consiste en:

25



30 13. El compuesto de la reivindicación 8, en el que $-Z^1-Z^2-$ es $-CH_2-O-$ ó $-(CH_2)_2-O-$.

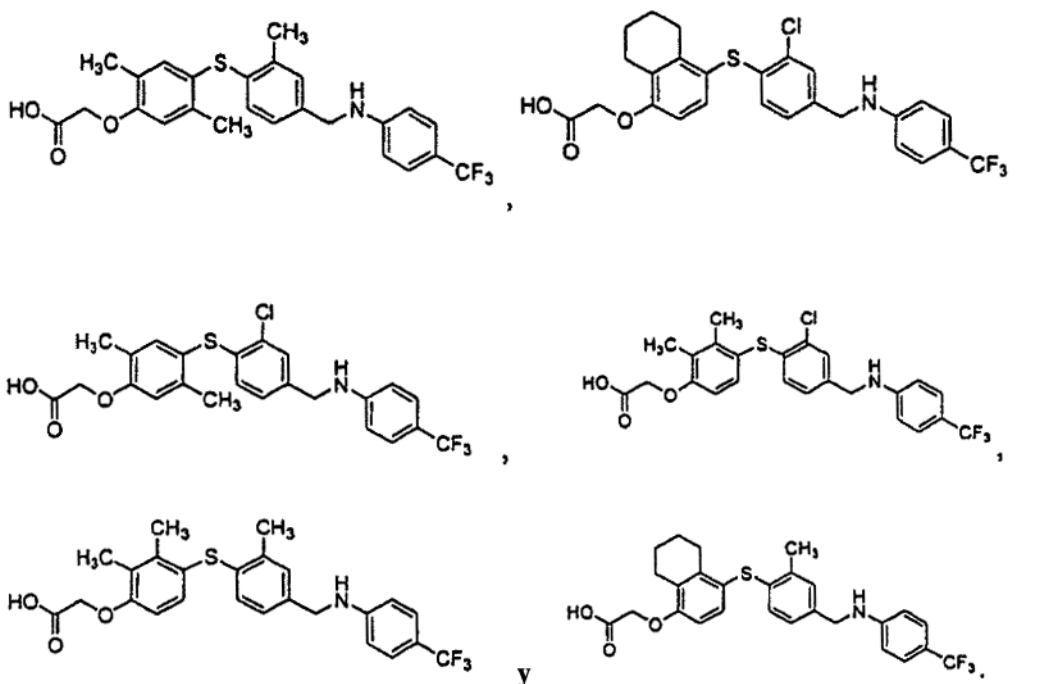
14. El compuesto de la reivindicación 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que dicho compuesto se elige de entre el grupo que consiste en:



5

15. El compuesto de la reivindicación 8, en el que $-Z^1-Z^2-$ es $-CH_2-NH-$, $-CH_2-N(CH_3)-$, $-(CH_2)_2-NH-$, $-(CH_2)_2-N(CH_3)-$ ó $-(CH_2)_2-N(CH_2CH_3)-$.

16. El compuesto de la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho compuesto se elige de entre el grupo que consiste en:



17. El compuesto de la reivindicación 5, en el que

X se elige de entre el grupo que consiste en S y SO_2 ;

$-Z^1-Z^2-$ se elige de entre el grupo que consiste en $-O-CH_2-$, $-O-(CH_2)_2-$, $-CH_2-O-$, $-NH-CH_2-$ y $-CH_2-NH-$;

20 Ar^3 se elige de entre el grupo que consiste en 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo y 4-trifluorometilfenilo;

R^2 , R^3 , R^4 , R^6 y R^7 se eligen independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro, metilo, etilo, n-propilo e isopropilo;

opcionalmente, R^2 y R^3 se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un benceno fusionado o un anillo de ciclohexano;

opcionalmente, R^6 y R^7 se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un benceno fusionado; y

10 R^5 , R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno,

18. El uso de la reivindicación 3, en el que dicha alteración metabólica se elige de entre el grupo que consiste en hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hiperglicemia, diabetes, obesidad, síndrome X, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y el trastorno alimentario;

15 o en el que dicha enfermedad cardiovascular es aterosclerosis;

o en el que dicha dolencia inflamatoria es aterosclerosis o artritis reumatoide;

20 o en el que dicha enfermedad neoplásica es un cáncer elegido del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer de estómago, cáncer de vejiga, cáncer de ovario y cáncer del tracto gastrointestinal;

o en el que dicho trastorno inmunitario es artritis o asma;

25 o en el que dicho estado de choque es un choque séptico;

o en el que dicho trastorno de la motilidad gastrointestinal es íleo;

30 o en el que dicha enfermedad del sistema nervioso central es migraña.

19. El uso de la reivindicación 3, en el que dicho compuesto eleva los niveles de colesterol de las HDL;

o en el que dicho compuesto reduce los niveles de colesterol de las LDL;

35 o en el que dicho compuesto reduce los niveles de triglicéridos;

o en el que dicho compuesto se administra junto con un agente antidiabético, un agente antiinflamatorio, un agente reductor del colesterol, un agente quimioterapéutico o una terapia hormonal.

40 20. El uso de la reivindicación 3, en el que el medicamento es un medicamento para un ser humano.

21. El uso de la reivindicación 3, en el que dicho compuesto modula el PPAR δ ;

45 o en el que dicho compuesto activa el PPAR δ ;

o en el que dicho compuesto inhibe la iNOS o el TNF.

FIG. 1a

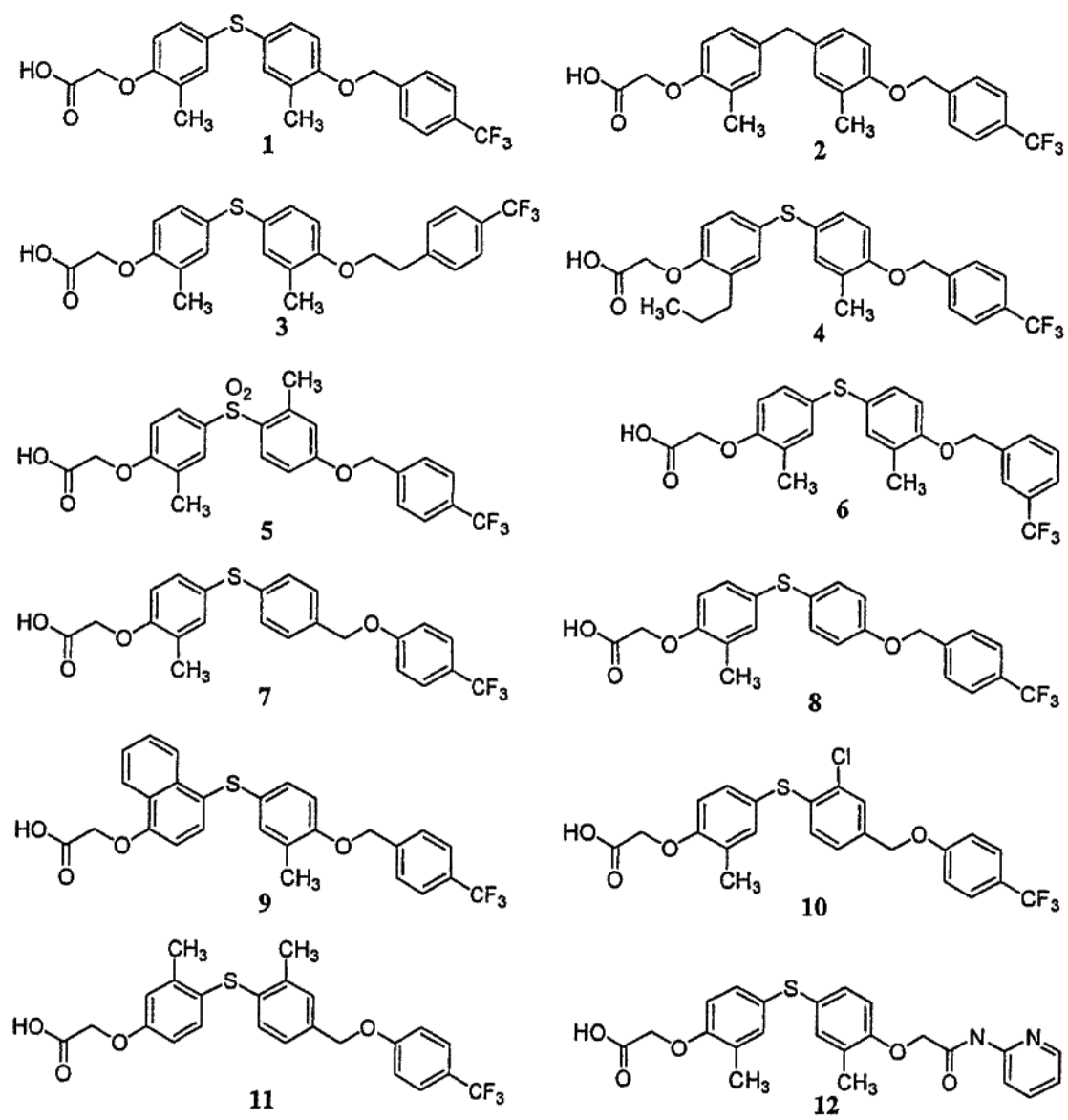


FIG. 1b

