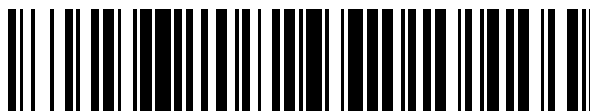


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 959**

51 Int. Cl.:

C07D 333/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2007** **E 07872038 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2015** **EP 2079722**

54 Título: **Derivados de 3-fenil-1-(feniltienil)propan-1-ona y de 3-fenil-1-(fenilfuranil)propan-1-ona sustituidos, preparación y utilización**

30 Prioridad:

29.12.2006 FR 0656067

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.09.2015

73 Titular/es:

**GENFIT (100.0%)
PARC EURASANTÉ LILLE METROPOLE 885,
AVENUE EUGÈNE AVINÉE
59120 LOOS, FR**

72 Inventor/es:

DELHOMEL, JEAN-FRANÇOIS

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 544 959 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 3-fenil-1-(feniltienil)propan-1-ona y de 3-fenil-1-(fenilfuranil)propan-1-ona sustituidos, preparación y utilización

5 La presente invención se refiere a compuestos derivados de 3-fenil-1-(feniltienil)propan-1-ona y de 3-fenil-1-(fenilfuranil)propan-1-ona sustituidos, a las composiciones farmacéuticas que los comprenden así como a sus aplicaciones terapéuticas, principalmente en los campos de la sanidad humana y animal.

Los inventores han puesto de manifiesto, de manera sorprendente, que los compuestos según la invención poseen de manera intrínseca propiedades agonistas PPAR (Receptor Activado por un Proliferador de Peroxisoma).

10 Las moléculas descritas en la invención tienen, por lo tanto, un interés particular para tratar las complicaciones asociadas con el síndrome metabólico, aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, insulino-resistencia, obesidad, hipertensión, diabetes, dislipidemias, enfermedades inflamatorias (asma, etc.), isquemia cerebral, enfermedades autoinmunes, patologías neurodegenerativas (Alzheimer, etc.), cánceres, etc., así como para permitir la disminución del riesgo cardiovascular global. Preferiblemente, los compuestos según la invención son utilizables para el tratamiento de las dislipidemias y la mejora del riesgo global cardiovascular.

15 La diabetes, obesidad y las dislipidemias (tasas plasmáticas de colesterol LDL y de triglicéridos elevadas, tasas plasmáticas de colesterol HDL bajas, etc.) forman parte de los factores de riesgo cardiovascular identificados claramente que predisponen a un individuo a desarrollar una patología cardiovascular (Mensah M, 2004). Estos factores de riesgo se añaden a los factores de riesgo ligados al modo de vida tales como tabaquismo, inactividad física y los regímenes alimentarios desequilibrados. Existe un efecto sinérgico entre estos diferentes factores: la presencia concomitante de varios de ellos da lugar a un agravamiento dramático del riesgo cardiovascular y conviene hablar de riesgo global ("*global risk*") para las enfermedades cardiovasculares. La prevalencia de las dislipidemias alcanza el 43.6% de la población en 2004 en los principales países desarrollados. La prevalencia de la diabetes, actualmente en claro aumento, está en camino de convertirse cada vez más significativa en la epidemiología de las enfermedades cardiovasculares: la prevalencia de la diabetes en efecto se estima en el 7,6% de la población para 2010 (Fox-Tucker J, 2005).

Según la International Atherosclerosis Society (International Atherosclerosis Society, 2003), las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de mortalidad en los países industrializados y se están haciendo cada vez más frecuentes en los países en vía de desarrollo. Estas enfermedades son principalmente las enfermedades coronarias, isquemia cerebral y enfermedades arteriales periféricas.

30 Estos datos justifican, por lo tanto, la adopción de medidas enérgicas para reducir significativamente la morbilidad y la mortalidad debidas a las patologías cardiovasculares y la necesidad de encontrar tratamientos eficaces, complementarios a una modificación de la higiene de vida, siendo la actuación sobre los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares y sus consecuencias una urgencia mundial.

35 Los compuestos según la invención, por sus propiedades de agonistas PPAR, presentan un interés particular para el tratamiento de las patologías ligadas a las desregulaciones del metabolismo lipídico y/o glucídico, tales como diabetes, obesidad, dislipidemias o inflamación, así como para la disminución del riesgo cardiovascular global.

40 Los PPAR (α , γ y δ) son en efecto conocidos como implicados en este tipo de patologías (Kota BP *et al.*, 2005): los ligandos de estos receptores están comercializados para tratar dichas patologías (Lefebvre O *et al.*, 2006) y numerosos moduladores PPAR, agonistas o antagonistas, selectivos o no, están actualmente en desarrollo farmacéutico avanzado. Un modulador PPAR que tiene efectos benéficos sobre la resistencia a la insulina, obesidad, dislipidemias, hipertensión y/o inflamación podría utilizarse en el tratamiento del síndrome metabólico (o síndrome X) (Liu Y y Miller A, 2005).

45 La familia de los PPAR comprende tres isoformas, designadas α , γ y δ (igualmente denominada β), codificada cada una por un gen diferente. Estos receptores forman parte de la superfamilia de los receptores nucleares y factores de transcripción que se activan por la unión de determinados ácidos grasos y/o sus metabolitos lipídicos. Los PPAR activados forman heterodímeros con los receptores del ácido retinoico 9-cis (RXR o Receptor Retinoide X) y se fijan sobre elementos de respuesta específicos (PPRE o Elemento de Respuesta del Proliferador del Peroxisoma) a nivel del promotor de sus genes diana, lo que permite controlar así la transcripción.

50 PPAR α controla principalmente el metabolismo lipídico (hepático y muscular) y la homeostasis de la glucosa, por un control directo de la transcripción de genes que codifican proteínas implicadas en la homeostasis lipídica. Ejerce efectos anti-inflamatorios y anti-proliferativos y previene los efectos pro-aterogénicos de la acumulación de colesterol en los macrófagos estimulando el eflujo del colesterol (Lefebvre P, Chinetti G, Fruchart JC y Staels B, 2006). Los fibratos (fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, gemfibrozil), por medio de PPAR α , se utilizan así en clínica en el tratamiento de determinadas dislipidemias bajando los triglicéridos y aumentando las tasas plasmáticas de colesterol HDL (Lipoproteína de Alta Densidad).

PPAR γ está implicado en el metabolismo lipídico de los adipocitos maduros (regulador clave de la adipogénesis) en la homeostasis de la glucosa (principalmente en la resistencia a la insulina), en la inflamación, en la acumulación de colesterol a nivel de los macrófagos y en la proliferación celular (Lehrke M y Lazar MA, 2005). PPAR γ juega consecuentemente un papel en la patogénesis de la obesidad, de la insulino-resistencia y de la diabetes. Las tiazolidinonas (Rosiglitazona, Troglitazona, etc.) son ligandos del receptor PPAR γ utilizados en el tratamiento de la diabetes de tipo 2.

Existen ligandos de PPAR δ actualmente en desarrollo clínico (por ejemplo, GW501516 (Número de Registro CAS 317318-70-0)), pero ningún ligando PPAR δ se utiliza actualmente como medicamento. Este receptor es una diana atractiva para el desarrollo de medicamentos utilizables en el tratamiento de factores de riesgo asociados con el síndrome metabólico y aterosclerosis tales como dislipidemias, obesidad, inflamación y resistencia a la insulina. PPAR δ está implicado en efecto en el control de los metabolismos lipídico y glucídico, en el equilibrio energético, en la proliferación y la diferenciación de neuronas, y en la respuesta inflamatoria (Gross *et al.*, 2005).

Más allá del papel directo jugado por los ligandos PPAR sobre la regulación del metabolismos de los lípidos y de los glúcidos, estas moléculas tienen un espectro de acción pleiotrópico debido a la gran diversidad de genes diana de los PPAR. Estas múltiples propiedades hacen de los PPAR dianas terapéuticas de interés para el tratamiento de diversas patologías, principalmente patologías cardio-metabólicas (es decir, patologías cardiovasculares y metabólicas) así como para permitir la disminución del riesgo cardiovascular global.

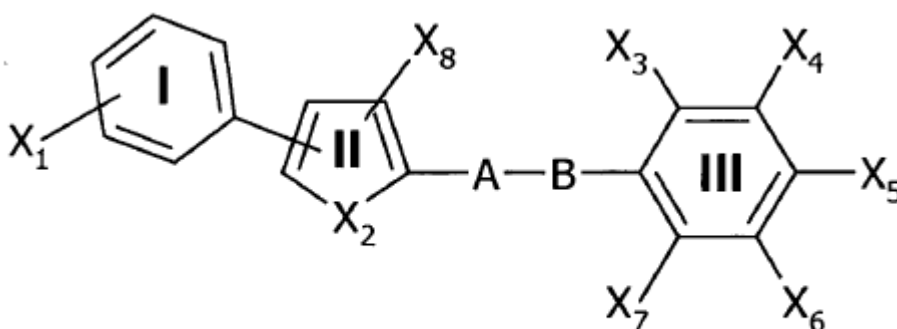
Los ligandos PPAR tienen un papel neuroprotector en la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis en placas, la enfermedad de Parkinson y más generalmente en cualquier patología que implica una muerte o una degeneración neuronal, ya se trate de neuronas del sistema nervioso central o periférico, una muerte o una degeneración de oligodendrocitos, una muerte o degeneración de células gliales, una inflamación de las células gliales (es decir, astrocitos, microglía u oligodendrocitos) células de Schwann. Así, se ha mostrado recientemente que los agonistas PPAR δ permitían preservar el aprendizaje y la memoria en ratas en las que se había inducido la enfermedad de Alzheimer (de la Monte SM *et al.*, 2006). Se ha mostrado igualmente que la administración oral de agonistas de PPAR δ reducían los síntomas clínicos y la activación de la inflamación astrogliar y microglial en un modelo de esclerosis en placas (Polak, 2005).

Los documentos WO 2004/063181 y WO 2006/090920 describen compuestos agonistas de PPAR.

Los compuestos según la invención, por sus propiedades agonistas PPAR, representan por lo tanto una herramienta terapéutica ventajosa para la mejora de las patologías ligadas a desregulaciones del metabolismo lipídico y/o glucídico, para la disminución del riesgo cardiovascular global así como la neuroprotección.

Principalmente, los compuestos según la invención poseen propiedades agonistas PPAR δ y PPAR α y presentan por lo tanto un interés en el tratamiento de las patologías metabólicas tales como el síndrome metabólico (cuyas características son obesidad (en particular obesidad abdominal), una concentración anormal de lípidos sanguíneos (tasa elevada de triglicéridos y/o tasa baja de colesterol HDL (dislipidemia)), una glicemia elevada y/o una resistencia a la insulina y una hipertensión) y en el tratamiento de las dislipidemias.

La presente invención tiene por objeto compuestos derivados de 3-fenil-1-(feniltienil)propan-1-ona y de 3-fenil-1-(fenilfuranil)propan-1-ona sustituidos de fórmula general (I) siguiente:



(I)

en la que:

X1 representa un halógeno, un grupo R1, SR1 o OR1;

X2 representa un átomo de azufre o de oxígeno;

X3 representa un halógeno o un grupo R3;

X4 representa un halógeno o un grupo R4;

X5 representa un grupo OR5;

X6 representa un halógeno o un grupo R6;

5 X7 representa un halógeno o un grupo R7;

X8 representa un átomo de hidrógeno;

representando R1 un hidrógeno o un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, estando dicho grupo alquilo opcionalmente halogenado;

10 R3, R4, R6 y R7, idénticos o diferentes, elegidos entre un hidrógeno o un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono;

representando R5 un radical alquilo formado por una cadena carbonada lineal y saturada, que tiene 1 a 4 átomos de carbono, estando dicha cadena carbonada:

- unida, por su extremo opuesto al grupo fenilo (III), a un sustituyente -COOR12, representando R12 un hidrógeno o un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono;

15 - no ramificada o ramificada con al menos un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono;

A representa:

(i) un grupo carbonilo (CO), o

(ii) un grupo -CR9R10, representando R9 un átomo de hidrógeno y representando R10 un grupo -OR11, eligiéndose R11 entre un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (lineal o ramificado) que tiene 1 a 7 átomos de carbono, estando dicho grupo alquilo no sustituido o sustituido con un grupo cicloalquilo, principalmente ciclohexilo, un grupo arilo, principalmente fenilo, o un grupo heteroarilo, principalmente piridinilo;

B representa un grupo alquilo no sustituido, saturado que presenta dos átomos de carbono (CH2-CH2);

sus estereoisómeros (diastereoisómeros, enantiómeros), puros o en mezcla, mezclas racémicas, isómeros geométricos, tautómeros, sales, hidratos, solvatos, formas sólidas así como sus mezclas.

25 En el marco de la presente invención:

- el término "alquilo" designa un radical hidrocarbonado saturado, lineal, ramificado, halogenado o no, que tiene más particularmente de 1 a 24 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 10, y que tiene más particularmente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ó 10 átomos de carbono. Se pueden citar, por ejemplo, los radicales metilo, trifluorometilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, terciobutilo, sec-butilo, pentilo, neopentilo o *n*-hexilo.

30 En particular, un radical alquilo o alqueno que tiene 1 a 4 átomos de carbono se elige preferentemente de los grupos metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo, terciobutilo y sus derivados insaturados, que presentan al menos un enlace doble (tal como principalmente: CH=CH).

35 - el término "cicloalquilo" designa un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente y que forma al menos un ciclo. Se pueden citar, a título de grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 8 átomos de carbono, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

- el término "heterocicloalquilo" designa un grupo alquilo saturado o no y que forma al menos un ciclo interrumpido por uno o varios heteroátomos elegidos entre N, O, S o P. Se pueden citar, a título de grupos heterocicloalquilo, azidirina, pirrolidina, tetrahidrotiofeno, imidazolina, piperidina, piperazina y morfolina.

40 - el término "arilo" hace referencia a grupos aromáticos que comprenden preferentemente 5 a 14 átomos de carbono, ventajosamente 6 a 14 átomos de carbono (es decir, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 átomos de carbono). Son generalmente mono o bi-cíclicos. Se pueden citar, por ejemplo, fenilo, bencilo, α -naftilo, β -naftilo, antracenilo o fluorenilo. En el marco de la presente invención, los grupos arilos pueden estar sustituidos con uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes. Entre los sustituyentes de los grupos arilos, se pueden citar a título de ejemplo,

45 halógenos, grupos alquilo (tales como se han definido anteriormente) y alquiloxi (definido como una cadena alquilo (tal como se ha definido anteriormente) ligada a la molécula mediante un oxígeno (unión éter)), grupos alquiltio (definido como una cadena alquilo (tal como se ha definido anteriormente) ligada a la molécula mediante un azufre (unión tioéter)), tales como metilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi, metiltio y trifluorometiltio, aminas, grupos nitro, grupos hidroxilo, grupos arilo, heteroarilo y heterociclo.

- el término "heteroarilo" hace referencia a grupos aromáticos que comprenden preferentemente 3 a 14 átomos de carbono, ventajosamente 3 a 8 átomos de carbono (es decir, 3, 4, 6, 7 u 8 átomos de carbono), interrumpidos por uno o varios heteroátomos elegidos entre N, O, S o P. Se pueden citar, a título de grupos heteroarilos que tienen de 3 a 8 átomos de carbono, pirrol, imidazol, y piridina.

Entre los sustituyentes de los grupos heteroarilos, se pueden citar, a título de ejemplo, halógenos, grupos alquilo (tales como se han definido anteriormente) y alquiloxi (definido como una cadena alquilo (tal como se ha definido anteriormente) ligada a la molécula mediante un oxígeno (unión éter)), grupos alquiltio (definido como una cadena alquilo (tal como se ha definido anteriormente) ligada a la molécula mediante un azufre (unión tioéter)). Los ejemplos de estos sustituyentes son metilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi, metiltio y trifluorometiltio, aminas, grupos nitro, grupos hidroxilo, grupos arilo, heteroarilo y heterociclo.

Los átomos de halógeno se eligen entre los átomos de bromo, flúor, yodo y cloro.

En el marco de la presente invención, en la fórmula general (I), los átomos del ciclo II se numeran a partir del átomo X₂, que porta el número 1, numerándose los demás átomos del ciclo a partir del carbono del ciclo II unido al grupo A-B. Así, el carbono del ciclo II unido al grupo A-B es el carbono 2 (o C₂), el carbono adyacente a C₂ es el carbono 3 (o C₃), etc.

Un aspecto particular de la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I) en la que A representa un grupo carbonilo (CO).

Otro aspecto particular de la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I) en la que A representa un grupo -CR₉R₁₀, representando R₉ un hidrógeno y representando R₁₀ un grupo hidroxilo, un grupo alquilo o un grupo -OR₁₁, representando R₁₁ un grupo alquilo, sustituido o no con un grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.

En particular, R₁₁ representa un grupo alquilo, lineal o ramificado, que tiene 1 a 7 átomos de carbono, preferentemente 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, preferentemente 1 ó 2 átomos de carbono, ventajosamente R₁₁ representa el grupo metilo o etilo. Por ejemplo, R₁₁ puede ser igualmente un isopropilo.

Ventajosamente, R₁₁ está sustituido con un grupo cicloalquilo, principalmente ciclohexilo, un grupo arilo, principalmente fenilo, un grupo, principalmente piridinilo. De manera aún más preferente, R₁₁ representa un grupo alquilo, que comprende preferentemente un átomo de carbono, sustituido con un grupo fenilo, o piridinilo.

Otro aspecto particular de la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I) en la que A representa un grupo -CR₉R₁₀, representando R₉ un hidrógeno y representando R₁₀ un grupo hidroxilo.

Siendo R₁₂ tal como se ha definido aquí anteriormente y representa un hidrógeno o un grupo alquilo que comprende 1, 2, 3, ó 4 átomos de carbono, en particular un grupo terciobutilo.

En un aspecto particular de la invención, X₅ se elige entre los grupos: -OC(CH₃)₂COOR₁₂, -OCH(CH₂CH₃)COOR₁₂, y -OCH₂COOR₁₂. Ventajosamente, R₁₂ puede elegirse principalmente entre hidrógeno y los grupos -CH₃, -C(CH₃)₃ y -CH₂CH₃.

Aún más preferentemente, X₅ representa un grupo -OC(CH₃)₂COOH, -OC(CH₃)₂COOC(CH₃)₃, -OCH(CH₂CH₃)COOC(CH₃)₃, -OCH(CH₂CH₃)COOH, -OCH₂COOH, o -OCH₂COOC(CH₃)₃.

Según otro aspecto de la invención, los compuestos de fórmula general (I) presentan al menos uno de los grupos X₃, X₄, X₆ y X₇ que designan un átomo de halógeno o un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente un halógeno.

Otro objeto particular de la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I) en la que X₃ y/o X₄, idénticos o diferentes, representan un halógeno, preferentemente cloro o flúor.

Preferentemente, X₃ y X₄ son idénticos y representan un halógeno, preferentemente un átomo de cloro o de flúor, aún más preferentemente de cloro.

Otro objeto particular de la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I) en la que X₃ representa un átomo de hidrógeno y X₄ representa un átomo de bromo o de flúor.

Según otro aspecto de la invención, los compuestos de fórmula general (I) presentan al menos uno de los grupos X₃, X₄, X₆ y X₇ que designan un átomo de halógeno o un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono y el o los grupos restantes (es decir, el o los grupos no halogenados o no alquilados elegidos entre X₃, X₄, X₆ y X₇) designan uno o unos átomos de hidrógeno.

Otro objeto particular de la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I) en los que X₄ y/o X₆ designa(n) un grupo alquilo, en particular los compuestos en los que X₄ y X₆ son dos grupos metilados, y X₃ y X₇ son átomos de hidrógeno.

Otro objeto particular de la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I) en la que X6 y X7 representan un átomo de hidrógeno. Preferentemente, X6 y X7 representan un hidrógeno y X3 y/o X4, idénticos o diferentes, representan un halógeno, preferentemente cloro o flúor.

- 5 Otro aspecto preferido se refiere a los compuestos de fórmula general (I) en la que X1 representa un grupo R1 o -OR1, representando R1 un hidrógeno o un grupo alquilo. Preferentemente, R1 representa un grupo alquilo que contiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono, aún más preferentemente el grupo alquilo está halogenado.

De manera preferida, X1 se elige entre un grupo trifluorometilo, un átomo de bromo, un grupo metiloxi, un grupo metiltio, un grupo trifluorometoxi y un átomo de hidrógeno. Facultativamente, X1 representa un grupo -CF₃ -COF₃, -SCH₃.

- 10 Otro aspecto preferido se refiere a los compuestos de fórmula general (I) en la que X1 representa un halógeno, preferentemente un bromo.

Otro objeto particular de la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I) en la que X2 representa un átomo de azufre.

- 15 Un objeto particular de la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I) en la que el ciclo II está sustituido con el ciclo I en posición C₄.

Otro objeto particular de la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I) en la que el ciclo II está sustituido con el ciclo I en posición C₅.

Otro objeto particular de la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I) en la que el ciclo I está sustituido con el grupo X1 en posición C₃ (o en meta respecto al ciclo II).

- 20 Otro objeto particular de la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I) en la que el ciclo I está sustituido con el grupo X1 en posición C₄ (o en para respecto al ciclo II).

Otro aspecto particular de la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I) en la que R1 representa un hidrógeno o un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo estar dicho grupo alquilo opcionalmente halogenado y R3, R4, R6, y R7, idénticos o diferentes, se eligen entre un hidrógeno o un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono.

- 25 De manera aún más preferente, la invención tiene por objeto los compuestos de fórmula general (I) en la que al menos se cumple una de las condiciones siguientes, preferentemente todas las condiciones:

X6 y X7, idénticos representan un hidrógeno; y/o

X3 y/o X4, idénticos o diferentes, representan un halógeno, preferentemente cloro o flúor; y/o

- 30 el ciclo II está sustituido con el ciclo I en posición C₄ o en posición C₅; y/o

el ciclo I está sustituido con el grupo X1 en posición C₃ o en posición C₄.

Otra variante particularmente preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I) en la que A representa un grupo -CHOR₁₁, eligiéndose preferentemente R₁₁ entre un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, etilo, isopropilo, ciclohexilmetilo y bencilo.

- 35 Ventajosamente, R5 se elige entre los grupos: -OC(CH₃)₂COOR₁₂, -OCH(CH₂CH₃)COOR₁₂ y -OCH₂COOR₁₂.

Ventajosamente, R₁₂ se elige entre hidrógeno y los grupos -CH₃, -C(CH₃)₃ y -CH₂CH₃.

En un modo particular de realización de la invención, X1 se elige entre un grupo trifluorometilo, un átomo de bromo, un grupo metiloxi, un grupo metiltio, un grupo trifluorometoxi y un átomo de hidrógeno.

- 40 Según un aspecto particular de la invención, los compuestos según la invención presentan al menos uno de los grupos X3, X4, X6 y X7 que designan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Preferentemente, el o los grupos restantes (es decir, el o los grupos no halogenados o no alquilados elegidos entre X3, X4, X6 y X7) designan, uno o unos átomos de hidrógeno.

A título de ejemplo, también se puede tratar de compuestos para los que X3 y X4 son idénticos y corresponden a átomos de halógeno (cloro, flúor, bromo o yodo), principalmente cloro o flúor.

- 45 También se puede tratar de compuestos para los que X4 y/o X6 designa(n) un grupo alquilo, en particular compuestos para los que X4 y X6 son dos grupos metilo, y X3 y X7 son átomos de hidrógeno.

Según un aspecto particular de la invención, en el modo particularmente preferido de la invención, X4 y/o X6 designa(n) un grupo alquilo, en particular X4 y X6 son dos grupos metilo, y X3 y X7 son átomos de hidrógeno.

De manera preferida, los compuestos según la invención se eligen entre:

- 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo;
- ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
- 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo;
- 5 - ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
- ácido 2-(4-(3-(benciloxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,3-diclorofenoxi)-2-metilpropanoico;
- 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)butanoato de terciobutilo;
- ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)butanoico;
- 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo;
- 10 - ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
- 5-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2,2-dimetilpentanoato de metilo;
- ácido 5-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)-2,2-dimetilpentanoico;
- 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)acetato de terciobutilo;
- ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)acético;
- 15 - 2-(2-cloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo;
- ácido 2-(2-cloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
- 2-(3-cloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo;
- ácido 2-(3-cloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoico;
- 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo;
- 20 - ácido 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoico;
- 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)acetato de terciobutilo;
- ácido 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)acético;
- ácido 2-(2-fluoro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)acético;
- ácido 2-(4-(3-(benciloxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2-fluorofenoxi)acético;
- 25 - 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)butanoato de terciobutilo;
- ácido 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)butanoico;
- ácido 2-(2-fluoro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)butanoico;
- 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)butanoato de terciobutilo;
- ácido 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)butanoico;
- 30 - 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)acetato de terciobutilo;
- ácido 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)acético;
- 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo;
- ácido 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoico;
- 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo;
- 35 - ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoico;
- ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(piridin-3-ilmetoxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
- ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-metoxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;

- ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-etoxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
- ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(ciclohexilmetoxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)-tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
- 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo;
- ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
- 5 - 2-(2,3-difluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo;
- ácido 2-(2,3-difluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
- 2-(2,6-dimetil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo;
- ácido 2-(2,6-dimetil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)-fenoxi)-2-metilpropanoico;
- 2-(4-(3-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)-3-oxopropil)-2,3- diclorofenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo;
- 10 - ácido 2-(4-(3-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)-3-oxopropil)-2,3-dicloro-fenoxi)-2-metilpropanoico;
- 2-(2,3-dicloro-4-(3-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)-3-oxopropil)-fenoxi)-2-metilpropanoato de tercio-butilo;
- ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)-3-oxo-propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
- ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-isopropoxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
- 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-feniltiofen-2-il)propil)fenoxi)-2-metil-propanoato de terciobutilo;
- 15 - ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-feniltien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
- 2-metil-2-(2-metil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tiofen-2-il)-propil)fenoxi) propanoato de terciobutilo;
- ácido 2-metil-2-(2-metil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)-tiofen-2-il)propil)fenoxi)propanoico;
- ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
- ácido 2-(4-(3-(benciloxi)-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,3-diclorofenoxi)-2-metilpropanoico;
- 20 - ácido 2-(2,3-difluoro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
- ácido 2-(4-(3-(benciloxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,3-difluorofenoxi)-2-metilpropanoico;
- 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)- butanoato de terciobutilo;
- ácido 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-butanoico;
- 2-metil-2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)propanoato de terciobutilo;
- 25 - ácido 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoico;
- 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)- acetato de terciobutilo;
- ácido 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-acético;
- ácido 2-(4-(3-(benciloxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2-fluorofenoxi)butanoico;
- ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)furan-2-il)-propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
- 30 - ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-metoxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)-propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
- ácido 2-(4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,6-dimetilfenoxi)-2-metilpropanoico;
- ácido 2-(4-(3-metoxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,6-dimetilfenoxi)-2-metilpropanoico;
- 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo;
- ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
- 35 - 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo;
- 2-(2,3-dicloro-4-(3-metoxi-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo;
- ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;

- ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-metoxi-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)ien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico.

Los compuestos según la invención pueden contener uno o varios centros asimétricos. La presente invención incluye los estereoisómeros (diastereoisómeros, enantiómeros), puros o en mezcla, así como las mezclas racémicas y los isómeros geométricos. Cuando se desea una mezcla enantioméricamente pura (o enriquecida), podrá obtenerse bien por purificación del producto final o de intermediarios quirales, bien por síntesis asimétrica siguiendo los métodos conocidos por el experto en la técnica (utilizando, por ejemplo, reactivos y catalizadores quirales). Determinados compuestos según la invención pueden tener diferentes formas tautómeras estables y todas estas formas así como sus mezclas están incluidas en la invención.

La presente invención se refiere igualmente a las sales "farmacéuticamente aceptables" de los compuestos según la invención. De una manera general, este término designa las sales poco o no tóxicas obtenidas a partir de bases o de ácidos, orgánicos o inorgánicos. Estas sales pueden obtenerse durante la etapa de purificación final del compuesto según la invención o por incorporación de la sal sobre el compuesto ya purificado.

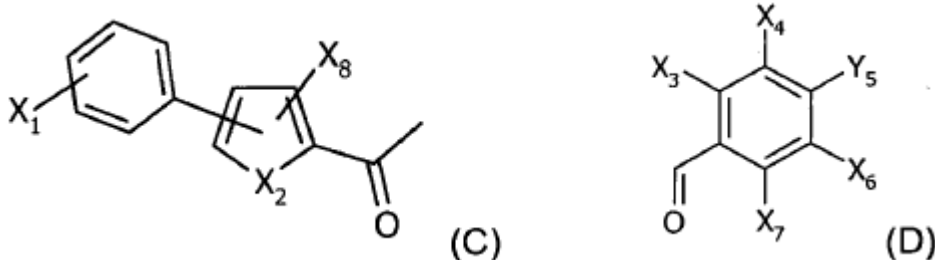
Determinados compuestos según la invención y sus sales podrán ser estables en varias formas sólidas. La presente invención incluye todas las formas sólidas de los compuestos según la invención, lo que incluye las formas amorfas, polimorfas, mono y poli cristalinas.

Los compuestos según la invención pueden existir en forma libre o en forma de solvato, por ejemplo con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua (hidratos) o etanol.

Los compuestos según la invención marcados con uno o más isótopos están incluidos igualmente en la invención: estos compuestos son estructuralmente idénticos pero diferentes por el hecho de que al menos un átomo de la estructura se reemplaza por un isótopo (radiactivo o no). Los ejemplos de isótopos que pueden incluirse en la estructura de los compuestos según la invención pueden elegirse entre hidrógeno, carbono, oxígeno, azufre tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S respectivamente. Los isótopos radiactivos ^3H y ^{14}C son particularmente preferidos porque son fáciles de preparar y detectar en el marco de estudios de biodisponibilidad *in vivo* de las sustancias. Los isótopos pesados (tales como ^2H) son particularmente preferidos porque se utilizan como estándares internos en los estudios analíticos.

La presente invención tiene igualmente por objeto el procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula general (I), que comprende:

1. una etapa de puesta en contacto en medio básico o en medio ácido de al menos un compuesto de fórmula (C) con al menos un compuesto de fórmula (D)



en los que X1, X2, X3, X4, X6, X7 y X8 son tales como se han definido anteriormente,

Y5 representa un grupo OR5, hidroxi o tiol, siendo R5 tal como se ha definido anteriormente;

2. opcionalmente, una etapa de reducción de los compuestos obtenidos en la etapa (1),

3. y, opcionalmente, una etapa de inserción de grupos funcionales.

Las condiciones de aplicación de la etapa (1) en medio ácido o básico y de la etapa (2) son conocidas por el experto en la técnica y pueden variar en gran medida. Los protocolos de síntesis pueden ser en particular los presentados en la parte "ejemplos" de la presente invención.

La puesta en contacto de estos dos compuestos se realiza ventajosamente de manera estequiométrica. Se realiza preferentemente a una temperatura apropiada (entre aproximadamente 18°C y 100°C) y preferentemente a presión atmosférica.

En medio básico, la reacción se realiza preferentemente en presencia de una base fuerte, tal como un hidróxido de metal alcalino, como hidróxido de sodio o un alcoholato de metal alcalino como etilato de sodio.

En medio ácido, la reacción se realiza preferentemente en presencia de ácido fuerte, tal como ácido clorhídrico.

Los compuestos así obtenidos pueden aislarse por métodos clásicos y conocidos por el experto en la técnica.

La presente invención también tiene por objeto los compuestos tales como los descritos aquí anteriormente, a título de medicamentos.

La presente invención tiene igualmente por objeto un compuesto tal como el descrito aquí anteriormente, para el tratamiento de las complicaciones asociadas con el síndrome metabólico, aterosclerosis, isquemia cerebral, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, insulino-resistencia, obesidad, hipertensión, diabetes, dislipidemias, enfermedades inflamatorias (tal como asma), patologías neurodegenerativas (en particular, esclerosis en placas, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, tauopatías (demencias fronto-temporales, enfermedad de Pick, degeneración cortico-basal, parálisis supranuclear progresiva), demencias corticales, amiotrofías espinales, trastornos cognitivos ligeros (MCI: Mild Cognitive Impairment), sinucleopatías, patologías de los cuerpos de Lewy, corea de Huntington, epilepsias, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades de priones (Enfermedad de Creutzfeld-Jakob), síndrome de Down, Ataxia de Friedreich, ataxias espino-cerebelosas, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, complicaciones neurológicas asociadas con el SIDA, dolores crónicos, degeneración cerebelosa, hipoxia cerebelosa, neuropatías asociadas con la diabetes), cánceres, etc., así como para permitir la disminución del riesgo cardiovascular global.

Preferentemente, la invención tiene por objeto un compuesto tal como el descrito aquí anteriormente, para tratar los factores de riesgo cardiovascular ligados a desregulaciones del metabolismo lipídico y/o glucídico, principalmente hiperlipidemias y obesidad, y en particular diabetes (diabetes de tipo II).

Aún más preferentemente, la invención se refiere a un compuesto tal como el descrito aquí anteriormente, para el tratamiento de las dislipidemias.

La presente invención tiene igualmente por objeto una composición farmacéutica que comprende, en un soporte farmacéuticamente aceptable, al menos un compuesto tal como el descrito aquí anteriormente, opcionalmente en asociación con uno o varios principios activos adicionales terapéuticos y/o cosméticos.

Se trata ventajosamente de una composición farmacéutica para el tratamiento de las complicaciones asociadas con el síndrome metabólico, aterosclerosis, isquemia cerebral, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, insulino-resistencia, obesidad, hipertensión, diabetes, dislipidemias, enfermedades inflamatorias (tal como asma), patologías neurodegenerativas (en particular, esclerosis en placas, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, tauopatías (demencias fronto-temporales, enfermedad de Pick, degeneración cortico-basal, parálisis supranuclear progresiva), demencias corticales, amiotrofías espinales, trastornos cognitivos ligeros (MCI: Mild Cognitive Impairment), sinucleopatías, patologías de los cuerpos de Lewy, corea de Huntington, epilepsias, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades de priones (Enfermedad de Creutzfeld-Jakob), síndrome de Down, Ataxia de Friedreich, ataxias espino-cerebelosas, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, complicaciones neurológicas asociadas con el SIDA, dolores crónicos, degeneración cerebelosa, hipoxia cerebelosa, neuropatías asociadas con la diabetes), cánceres, etc., así como para permitir la disminución del riesgo cardiovascular global.

Se trata ventajosamente de una composición farmacéutica para tratar los factores de riesgo cardiovascular ligados a desregulaciones del metabolismo lipídico y/o glucídico, principalmente hiperlipidemias y obesidad, y en particular diabetes (diabetes de tipo II).

Aún más preferentemente, la composición farmacéutica según la invención está destinada al tratamiento de las dislipidemias.

Otro objeto de la invención se refiere a una composición nutricional que comprende al menos un compuesto tal como el descrito aquí anteriormente.

La presente invención también tiene por objeto los compuestos tales como los descritos aquí anteriormente, a título de productos cosméticos.

Otro objeto de la invención reside en la utilización de al menos un compuesto tal como el descrito aquí anteriormente para la preparación de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de diversas patologías tales como las definidas aquí anteriormente, principalmente ligadas a trastornos del metabolismo de los lípidos y/o de los glúcidos entre los que se pueden citar las dislipidemias. Más generalmente, la invención tiene por objeto la utilización de al menos un compuesto tal como el descrito aquí anteriormente para la preparación de composiciones farmacéuticas destinadas a tratar los factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares ligadas a desregulaciones del metabolismo de los lípidos y/o de los glúcidos y destinadas a disminuir así el riesgo cardiovascular global.

A título de ejemplo (y de manera no limitativa), los compuestos según la invención podrán administrarse de manera ventajosa en combinación con uno o varios agentes terapéuticos y/o cosméticos adicionales, comercializados o en desarrollo, tales como:

- anti-diabéticos: insulinosecretorees (sulfonilureas (glibenclamida, glimepirida, gliclazida, etc.) y glinidas (repaglinida, nateglinida, etc.)), inhibidores de alfa-glucosidasa, agonistas PPAR γ (tiazolidinadonas tales como rosiglitazona,

pioglitazona), agonistas mixtos PPAR α /PPAR γ (tesaglitazar, muraglitazar), PPAR generales (compuestos que activan simultáneamente las 3 isoformas PPAR), biguanidas (metformina), inhibidores de la Dipeptidil Peptidasa IV (sitagliptina, vildagliptina), agonistas del Péptido Semejante a Glucagón 1 (GLP-1) (exenatida), etc.

- insulina

- 5 - moléculas hipolipemiantes y/o hipocolesterolmiantes: fibratos (fenofibrato, gemfibrozil), inhibidores de la HMG CoA reductasa o hidroxiimetilglutaril Coenzima A reductasa (estatinas tales como atorvastatina, simvastatina, fluvastatina), inhibidores de la absorción del colesterol (ezetimiba, fitosteroles), inhibidores de la CETP o Proteína de Transferencia del Éster de Colesterilo (torcetrapib), inhibidores de ACAT o Acil-Coenzima A colesterol acilTransferasa (Avasimibe, Eflucimibe), inhibidores MTP (Proteína de Transferencia de Triglicéridos Microsomal),
10 agentes secuestrantes de ácidos biliares (colestiramina), vitamina E, ácidos grasos poli-insaturados, ácidos grasos omega 3, derivados de tipo ácido nicotínico (niacina), etc.

- 15 - agentes anti-hipertensores y agentes hipotensores: inhibidores ACE (Enzima Convertidora de Angiotensina) (captopril, enalapril, ramipril o quinapril), antagonistas del receptor de la angiotensina II (losartán, valsartán, telmisartán, eposartán, irbesartán, etc.), beta-bloqueantes (atenolol, metoprolol, labetalol, propranolol), diuréticos tiazídicos y no tiazídicos (furosemida, indapamida, hidroclortiazida, anti-aldosterona), vasodilatadores, bloqueantes de los canales cálcicos (nifedipina, felodipina o amlodipina, diltiazem o verapamil), etc.

- agentes anti-plaquetarios: Aspirina, Ticlopidina, Dipyridamol, Clopidogrel, flurbiprofeno, etc.

- agentes anti-obesidad: Sibutramina, inhibidores de lipasas (orlistat), agonistas y antagonistas PPAR δ , antagonistas del receptor canabinoide CB1 (rimonabant), etc.

- 20 - agentes anti-inflamatorios: por ejemplo, corticoides (prednisona, betametasona, dexametasona, prednisolona, metilprednisolona, hidroclortiazida, etc.), AINS o Anti-Inflamatorios No Esteroideos derivados del indol (indometacina, sulindac), AINS del grupo de los arilcarboxílicos (ácido tiaprofénico, diclofenac, etodolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, nabumetona, alminoprofeno), AINS derivados del oxicam (meloxicam, piroxicam, tenoxicam), AINS del grupo de los fenamatos, inhibidores selectivos de la COX2 (celecoxib, rofecoxib), etc.

- 25 - agentes anti-oxidantes: por ejemplo probucol, etc.

- agentes utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca: diuréticos tiazídicos o no tiazídicos (furosemida, indapamida, hidroclortiazida, anti-aldosterona), inhibidores de ACE (captopril, enalapril, ramipril o quinapril), digitálicos (digoxina, digitoxina), beta bloqueantes (atenolol, metoprolol, labetalol, propranolol), inhibidores de Fosfodiesterasas (enoximona, milnona), etc.

- 30 - agentes utilizados para el tratamiento de la insuficiencia coronaria: beta-bloqueantes (atenolol, metoprolol, labetalol, propranolol), bloqueantes de los canales cálcicos (nifedipina, felodipina o amlodipina, bepridil, diltiazem o verapamil), agentes donantes de NO (trinitrina, diitrato de isosorbida, molsidomina), Amiodarona, etc.

- 35 - anticancerosos: agentes citotóxicos (agentes que interaccionan con el ADN, agentes alquilantes, cisplatino y derivados), agentes citostáticos (análogos GnRH (Hormona Liberadora de Gonatropina), análogos de la somatostatina, progestativos, anti-estrógenos, inhibidores de la aromataza, etc.), moduladores de la respuesta inmunitaria (interferones, IL2, etc.), etc.

- anti-asmáticos tales como los broncodilatadores (agonistas de los receptores beta 2), corticoides, cromoglicato, antagonistas del receptor de los leucotrienos (montelukast), etc.

- corticoides utilizados en el tratamiento de las patologías de la piel tales como psoriasis y dermatitis

- 40 - vasodilatadores y/o agentes anti-isquémicos (buflomedil, extracto de Ginkgo Biloba, naftidrofuril, pentoxifilina, piribedil), etc.

La invención se refiere igualmente a un método de tratamiento de diversas patologías tales como las definidas aquí anteriormente, principalmente ligadas a trastornos del metabolismo de los lípidos y/o de los glúcidos que comprende la administración a un sujeto, principalmente humano, de una cantidad eficaz de un compuesto o de una
45 composición farmacéutica tales como se han definido aquí anteriormente.

En el sentido de la invención, el término "una cantidad eficaz" se refiere a una cantidad del compuesto suficiente para producir el resultado biológico deseado.

El término "sujeto" designa a un mamífero y más particularmente a un ser humano.

- 50 El término "tratamiento" designa el tratamiento curativo, sintomático y/o preventivo. Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse así en sujetos (como los mamíferos, en particular seres humanos) que padecen una enfermedad declarada. Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse para retardar o ralentizar la progresión o prevenir una progresión posterior de la enfermedad, mejorando así la condición de los sujetos. Los

compuestos de la presente invención pueden administrarse finalmente a los sujetos no enfermos, pero que podrían desarrollar normalmente la enfermedad o que tienen un riesgo importante de desarrollar la enfermedad.

Las composiciones farmacéuticas según la invención comprenden ventajosamente uno o varios excipientes o vehículos, aceptables en el campo farmacéutico. Se pueden citar, por ejemplo, disoluciones salinas, fisiológicas, isotónicas, tamponadas, etc., compatibles con un uso farmacéutico y conocidos por el experto en la técnica. Las composiciones pueden contener uno o varios agentes o vehículos elegidos entre los dispersantes, solubilizantes, estabilizantes, conservantes, etc. Los agentes o vehículos utilizables en las formulaciones (líquidas y/o inyectables y/o sólidas) son principalmente metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulosa, polisorbato 80, manitol, gelatina, lactosa, aceites vegetales, goma arábiga, liposomas, etc. Las composiciones pueden formularse en forma de suspensiones inyectables, geles, aceites, comprimidos, supositorios, polvos, cápsulas blandas, cápsulas, aerosoles, etc., opcionalmente mediante formas galénicas o dispositivos que aseguran una liberación prolongada y/o retardada. Para este tipo de formulación, se utiliza ventajosamente un agente tal como celulosa, carbonatos o almidones.

Los compuestos o composiciones según la invención pueden administrarse de diferentes maneras y en diferentes formas. Así, pueden administrarse por ejemplo de manera sistémica, por vía oral, parenteral, por inhalación o por inyección, como por ejemplo por vía intravenosa, intramuscular, sub-cutánea, trans-dérmica, intra-arterial, etc. Para las inyecciones, los compuestos se acondicionan generalmente en forma de suspensiones líquidas, que pueden inyectarse mediante jeringas o perfusiones, por ejemplo.

Se entiende que el caudal y/o la dosis inyectada pueden adaptarse por el experto en la técnica en función del paciente, de la patología, del modo de administración, etc. Típicamente, los compuestos se administran a dosis que pueden variar entre 1 µg y 2 g por administración, preferentemente de 0,01 mg a 1 g por administración. Las administraciones pueden ser diarias es decir repetidas varias veces al día, llegado el caso. Por otra parte, las composiciones según la invención pueden comprender, además, otros agentes o principios activos.

Leyendas de las figuras

Abreviaturas empleadas en las figuras y en las tablas:

- Cpd = compuestos;
- HDL-colesterol: colesterol de Lipoproteína de Alta Densidad
- LDL-colesterol: colesterol de Lipoproteína de Baja Densidad
- VLDL-colesterol: colesterol de Lipoproteína de Muy Baja Densidad
- mpk= mg/kg/día.

Figuras 1-1 a 1-9: Evaluación *in vivo*, en el ratón E2/E2, de las propiedades hipolipemiantes y estimuladoras de la síntesis de HDL-colesterol de los compuestos según la invención por dosificaciones lipídicas y medida de la expresión de genes implicados en el metabolismo lipídico y glucídico y la disipación de energía

El efecto hipolipemiante de los compuestos según la invención se evaluó *in vivo* en el ratón E2/E2 (humanizado para la isoforma E2 de la apolipoproteína E) por análisis del reparto del colesterol y los triglicéridos en las diferentes fracciones lipoproteicas plasmáticas y por la medida de las tasas de colesterol total y de HDL-colesterol plasmáticas después de 7 y 13 días de tratamiento por vía oral; estas tasas se comparan con las obtenidas con los animales control (no tratados con los compuestos según la invención). La diferencia medida manifiesta el efecto hipolipemiante de los compuestos según la invención.

- Figura 1-1: tasa de colesterol total plasmático después de 7 y 13 días de tratamiento con el compuesto 2, administrado a 50 mpk;

- Figura 1-2: tasa de HDL-colesterol plasmático después de 7 y 13 días de tratamiento con el compuesto 2, administrado a 50 mpk;

- Figura 1-3: reparto del colesterol entre las diferentes fracciones lipoproteicas plasmáticas después de 13 días de tratamiento con el compuesto 2, administrado a 50 mpk;

- Figura 1-4: reparto de triglicéridos entre las diferentes fracciones lipoproteicas plasmáticas después de 13 días de tratamiento con el compuesto 2, administrado a 50 mpk.

La eficacia de los compuestos según la invención también se evaluó por la medida, en los tejidos hepáticos y musculares (esqueléticos), de la expresión de genes implicados en el metabolismo lipídico, glucídico y la disipación de energía. Los niveles de expresión de cada gen se normalizaron respecto al nivel de expresión de los genes de referencia 36B4 en el tejido hepático ó 18S en el músculo esquelético gastrocnemio. Se calculó el factor de inducción, es decir la relación entre la señal relativa (inducida por el compuesto según la invención) y la media de los

valores relativos del grupo control. Cuanto más elevado es este factor, más tiene el compuesto un carácter activador de expresión génica. El resultado final se representa como media de los valores de inducción en cada grupo experimental.

5 - Figura 1-5: expresión de PDK4 (Piruvato Deshidrogenasa Quinasa, isoforma 4) en el tejido hepático, en el ratón E2/E2, después de 13 días de tratamiento con el compuesto 2 (50 mpk);

- Figura 1-6: expresión de Acox 1 en el tejido hepático, en el ratón E2/E2, después de 13 días de tratamiento con el compuesto 2 (50 mpk);

- Figura 1-7: expresión de ApoCIII en el tejido hepático, en el ratón E2/E2, después de 13 días de tratamiento con el compuesto 2 (50 mpk);

10 - Figura 1-8: expresión de PDK4 (Piruvato Deshidrogenasa Quinasa, isoforma 4) en el músculo esquelético, en el ratón E2/E2, después de 13 días de tratamiento con el compuesto 2 (50 mpk);

- Figura 1-9: expresión de UCP2 (proteína desacopladora 2) en el músculo esquelético, en el ratón E2/E2, después de 13 días de tratamiento con el compuesto 2 (50 mpk).

15 **Figuras 2-1 a 2-6: Evaluación *in vivo*, en el ratón C57Bl6, de las propiedades hipolipemiantes y estimuladoras de la síntesis de HDL-colesterol de los compuestos según la invención por dosificaciones lipídicas y medida de la expresión de genes implicados en el metabolismo lipídico, glucídico y la disipación de energía**

20 El efecto del compuesto 2 según la invención, administrado en dosis efecto, se evaluó *in vivo* en el ratón C57Bl6 después de 14 días de tratamiento por vía oral. Al final del tratamiento, el efecto hipolipemiante del compuesto 2 según la invención se evaluó por la medida de las tasas de colesterol total, de HDL-colesterol, de triglicéridos y de ácidos grasos libres plasmáticos.

- Figura 2-1: tasa de colesterol total plasmático después de 14 días de tratamiento con el compuesto 2 según la invención, administrado a 1, 5, 10 y 50 mpk, en el ratón C57Bl6;

- Figura 2-2: tasa de HDL-colesterol plasmático después de 14 días de tratamiento con el compuesto 2 según la invención, administrado a 1, 5, 10 y 50 mpk, en el ratón C57Bl6;

25 - Figura 2-3: tasa de triglicéridos plasmáticos después de 14 días de tratamiento con el compuesto 2 según la invención, administrado a 1, 5, 10 y 50 mpk, en el ratón C57Bl6;

- Figura 2-4: tasa de ácidos grasos libres plasmáticos después de 14 días de tratamiento con el compuesto 2 según la invención, administrado a 1, 5, 10 y 50 mpk, en el ratón C57Bl6.

30 La eficacia de los compuestos según la invención también se evaluó por la medida, en el tejido muscular (esquelético), de la expresión de genes implicados en el metabolismo glucídico y la disipación de energía. Los niveles de expresión de cada gen se normalizaron respecto al nivel de expresión del gen de referencia 18S. Se calculó el factor de inducción. Cuanto más elevado está este factor, más tienen los compuestos un carácter activador de expresión génica. El resultado final se representa como media de los valores de inducción en cada grupo experimental.

35 - Figura 2-5: expresión de PDK4 en el músculo esquelético, en el ratón C57Bl6, después de 14 días de tratamiento por vía oral con el compuesto 2 (50 mpk);

- Figura 2-6: expresión de UCP2 en el músculo esquelético, en el ratón C57Bl6, después de 14 días de tratamiento por vía oral con el compuesto 2 (50 mpk).

40 **Figuras 3-1 a 3-7: Evaluación *in vivo*, en el ratón C57Bl6, de las propiedades estimuladoras de la síntesis de HDL-colesterol de los compuestos según la invención por dosificaciones lipídicas y medida de la expresión de genes implicados en el metabolismo lipídico, glucídico y la disipación de energía.**

45 La eficacia de los compuestos según la invención se evaluó *in vivo* en el ratón C57Bl6 después de 14 días de tratamiento por vía oral. Al final del tratamiento se determinó el reparto de colesterol en las diferentes fracciones lipoproteicas plasmáticas. Éste se comparó con el perfil obtenido para los animales control (no tratados con los compuestos según la invención). El efecto de los compuestos según la invención también se evaluó *in vivo* en el ratón C57Bl6 por la medida de las tasas plasmáticas de colesterol total y de HDL-colesterol después de 14 días de tratamiento por vía oral. Estas tasas se compararon con las obtenidas para los animales control (no tratados con los compuestos según la invención). La diferencia medida manifiesta el efecto hipolipemiante de los compuestos según la invención.

50 - Figura 3-1: tasa de colesterol total plasmático después de 14 días de tratamiento con los compuestos 4 y 7 según la invención, administrados a 50 mpk;

- Figura 3-2: tasa de HDL colesterol plasmático después de 14 días de tratamiento con los compuestos 4 y 7 según la invención, administrados a 50 mpk;

- Figura 3-3: reparto de colesterol en las diferentes fracciones lipoproteicas plasmáticas después de 14 días de tratamiento con los compuestos 4 y 7 según la invención, administrados a 50 mpk.

5 La eficacia de los compuestos según la invención también se evaluó por la medida, en el tejido muscular (esquelético), de la expresión de genes implicados en el metabolismo lipídico, glucídico y la disipación de energía. Los niveles de expresión de cada gen se normalizaron respecto al nivel de expresión del gen de referencia 18S. Se calculó el factor de inducción. Cuanto más elevado está este factor, más tienen los compuestos un carácter activador de expresión génica. El resultado final se representa como media de los valores de inducción en cada grupo experimental.

- Figura 3-4: expresión de PDK4 en el tejido muscular, en el ratón C57Bl6, después de 14 días de tratamiento con el compuesto 7 (50 mpk);

- Figura 3-5: expresión de CPT1b en el tejido muscular, en el ratón C57Bl6, después de 14 días de tratamiento con los compuestos 4 y 7 (50 mpk);

15 - Figura 3-6: expresión de UCP2 en el tejido muscular, en el ratón C57Bl6, después de 14 días de tratamiento con los compuestos 4 y 7 (50 mpk);

- Figura 3-7: expresión de UCP3 en el tejido muscular, en el ratón C57Bl6, después de 14 días de tratamiento con los compuestos 4 y 7 (50 mpk).

20 **Figuras 4-1 a 4-7: Evaluación *in vivo*, en el ratón db/db, de las propiedades hipolipemiantes, antidiabéticas y activadoras de los PPAR de los compuestos según la invención.**

El efecto de los compuestos según la invención se evaluó *in vivo* en el ratón db/db por la medida de los triglicéridos plasmáticos y de la insulinemia después de 28 días de tratamiento por vía oral con el compuesto 2. Estas tasas se compararon con las obtenidas para los animales control (no tratados con el compuesto según la invención). La diferencia medida manifiesta el efecto hipolipemiante y sobre la insulino-resistencia del compuesto según la invención.

- Figura 4-1: tasa de triglicéridos plasmáticos después de 28 días de tratamiento con el compuesto 2, administrado a 50 mpk en el ratón db/db;

- Figura 4-2: tasa de insulina plasmática después de 28 días de tratamiento con el compuesto 2, administrado a 50 mpk en el ratón db/db.

30 La eficacia del compuesto 2 también se evaluó por la medida, en los tejidos hepáticos y musculares, de la expresión de genes implicados en el metabolismo glucídico, lipídico y la disipación de energía. Los niveles de expresión de cada gen se normalizaron respecto al nivel de expresión de los genes de referencia 36B4 en el hígado y 18S en el músculo esquelético. Se calculó el factor de inducción, es decir la relación entre la señal relativa (inducida por el compuesto según la invención) y la media de los valores relativos del grupo control. Cuanto más elevado está este factor, más tiene el compuesto un carácter activador de expresión génica. El resultado final se representa como media de los valores de inducción en cada grupo experimental.

- Figura 4-3: expresión de PDK4 en el tejido hepático, en el ratón db/db, después de 28 días de tratamiento con el compuesto 2, administrado a 50 mpk;

40 - Figura 4-4: expresión de ACOX1 en el tejido hepático, en el ratón db/db, después de 28 días de tratamiento con el compuesto 2, administrado a 50 mpk;

- Figura 4-5: expresión de CPT1b en el tejido hepático, en el ratón db/db, después de 28 días de tratamiento con el compuesto 2, administrado a 50 mpk;

- Figura 4-6: expresión de PDK4 en el tejido muscular, en el ratón db/db, después de 28 días de tratamiento con el compuesto 2, administrado a 50 mpk;

45 - Figura 4-7: expresión de UCP3 en el tejido muscular, en el ratón db/db, después de 28 días de tratamiento con el compuesto 2, administrado a 50 mpk.

Figura 5: Evaluación *in vitro* de las propiedades metabólicas de los compuestos según la invención por medida de la β -oxidación de los ácidos grasos en miocitos murinos

50 Los efectos estimuladores de los compuestos según la invención se evaluaron por la medida de la β -oxidación de los ácidos grasos en miocitos murinos pre-tratados durante 24 horas con los compuestos según la invención. Cuanto más aumentada está la inducción de la β -oxidación de los ácidos grasos, más estimuladores son los compuestos según la invención de la degradación de los ácidos grasos en las células musculares.

Figuras 6-1 y 6-2: Evaluación *in vitro* de las propiedades activadoras del transporte inverso del colesterol de los compuestos según la invención por medida de la expresión del gen ABCA1 en los macrófagos.

El efecto de los compuestos según la invención sobre el transporte inverso del colesterol se evaluó por la medida de la expresión del gen ABCA1 (casete de unión a ATP, sub-familia A, miembro 1; transportador de membrana implicado en el eflujo de colesterol) en los macrófagos humanos. Cuanto más aumentada está la expresión de ABCA1, más estimula el compuesto según la invención el transporte inverso del colesterol.

- Figura 6-1: expresión de ABCA1 en los macrófagos humanos, después de 24 horas de tratamiento con el compuesto 2, a 1 μM ;

- Figura 6-2: expresión de ABCA1 en los macrófagos humanos, después de 24 horas de tratamiento con los compuestos 4 y 7 según la invención, a 1 μM y 300 nM respectivamente.

Figuras 7-1 a 7-4: Evaluación *in vitro* de las propiedades anti-inflamatorias de los compuestos según la invención por medida de la secreción y de la expresión de MCP1 y MMP9 por monocitos humanos tratados con los compuestos según la invención y estimulados con PMA

Los efectos anti-inflamatorios de los compuestos según la invención se evaluaron por la medida de la secreción y de la expresión de la Proteína Quimioatrayente de Monocitos 1 (MCP1) así como por la medida de la expresión de la metaloproteínasa de matriz 9 (MMP9) por monocitos humanos tratados durante 24 horas con los compuestos según la invención y estimulados con PMA (forbol 12-miristato 13-acetato, que provoca una respuesta inflamatoria de las células). Cuanto más está disminuida la MCP1 secretada, más inhibe el compuesto según la invención la respuesta inflamatoria. De la misma manera, cuanto más inhibida está la expresión de los genes MCP1 y MMP9, más anti-inflamatorio es el compuesto según la invención.

- Figura 7-1: secreción de MCP1 (Proteína Quimioatrayente de Monocitos 1) en monocitos humanos, tratados con los compuestos 7 y 11 según la invención a 1 μM ;

- Figura 7-2: expresión de MCP1 (Proteína Quimioatrayente de Monocitos 1) en monocitos humanos, tratados con los compuestos 7 y 11 según la invención a 1 μM ;

- Figura 7-3: expresión de MMP9 (metaloproteínasa de matriz 9) en monocitos humanos, tratados con los compuestos 7 y 11 según la invención a 1 μM ;

- Figura 7-4: expresión de MCP1 (Proteína Quimioatrayente de Monocitos 1) en monocitos humanos, tratados con el compuesto 2 a 0,1 y 0,3 μM .

Otras ventajas y aspectos de la invención aparecerán con la lectura de los ejemplos que siguen, que deben considerarse como ilustrativos y no limitativos.

Análisis estadísticos

Los estudios estadísticos realizados consisten en un ensayo T de Student y/o un Análisis de Varianza univariada con un factor (ANOVA), seguido de un ensayo de Tukey. Los resultados se comparan respecto al grupo control según el valor del parámetro p:

*: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$.

Ejemplos

Los reactivos y catalizadores habituales están disponibles comercialmente (Aldrich, Alfa Aesar, Acros, Fluka o Lancaster según el caso).

En estos ejemplos, se realizan diferentes análisis para la identificación de los compuestos.

Los puntos de fusión (F) se proporcionan en grados Celsius.

La pureza de los productos se verifica por Cromatografía en Capa Fina (CCM) y/o por HPLC (cromatografía líquida de alta resolución).

Los espectros de masa se realizan por ESI-MS (Ionización por Electropulverización - Espectroscopía de Masa), Q-TOF (Cuadrupolo - Tiempo de Vuelo) o MALDI-TOF (Desorción/Ionización con Láser Asistida por Matriz - Tiempo de Vuelo).

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear del Protón ($\text{RMN } ^1\text{H}$) se registraron en un espectrómetro Bruker AC300P. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm (parte por millón) y se registran a 300 MHz en un disolvente deuterado que se precisa para cada análisis: $\text{DMSO-}d_6$, MeOD o CDCl_3 .

Para la interpretación de los espectros, se utilizan las abreviaturas siguientes: s para singlete, sl para singlete ancho, d para doblete, dd para doblete desdoblado, ddd para doblete desdoblado desdoblado, t para triplete, td para triplete desdoblado, q para cuadruplete, quint para quintuplete, sext para sextuplete, m para multiplete o masivo.

Ejemplo 1: Descripción de los protocolos generales de síntesis según la invención

5 **Procedimiento general A:**

El derivado bromado (0,5 a 75 g, 0,05 a 0,5 mol/mL), carbonato de potasio (3 eq.) y agua (11 eq.) se solubilizan en N,N-dimetilformamida bajo atmósfera inerte. Se añade acetato de paladio (0,1 eq.), y se añade gota a gota disolución de ácido borónico en N,N-dimetilformamida (1,5 eq., 0,25 g/mL). El medio se deja con agitación, bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente.

10 **Procedimiento general B:**

La cetona (1 eq.) y el aldehído (1 eq.) se solubilizan en una disolución de etanol saturada de ácido clorhídrico gaseoso (0,2 g a 38 g, 0,2 a 0,5 mol/L). Después de 16 horas de agitación a temperatura ambiente el disolvente se elimina por evaporación bajo presión reducida.

Procedimiento general C:

15 **La propenona se solubiliza en un mezcla 2:1 cloroformo/metanol (0,2 a 14 g, 0,01 a 0,2 mol/L) y se añade una cantidad catalítica de paladio sobre carbón. El conjunto se pone bajo atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica.**

Procedimiento general D:

El fenol o el tiofenol se solubiliza en N,N-dimetilformamida (0,3 a 12 g, 0,06 a 0,2 mol/L), y se añaden el derivado halogenado (5 eq.) y carbonato de potasio (5 eq.). El medio de reacción se mantiene con agitación viva a 70°C.

20 **Procedimiento general E:**

El éster de terciobutilo se solubiliza en diclorometano (0,2 a 15 g, 0,1 a 1 mol/L) y se añade ácido trifluoroacético (10 a 17 eq.). La agitación se mantiene a temperatura ambiente.

Procedimiento general F:

El éster se solubiliza en etanol (0,2 a 0,4 g, 0,1 a 0,2 mol/L) y se añade una disolución de sosa 2N.

25 **Procedimiento general G:**

La propanona se solubiliza en etanol (0,2 a 4 g, 0,1 a 0,5 mol/L). Se añade borohidruro de sodio (3 eq.). El conjunto se mantiene 3 horas con agitación a temperatura ambiente. El disolvente se elimina por evaporación bajo presión reducida, el residuo de la evaporación se recoge con una disolución acuosa diluida de ácido clorhídrico y se extrae con diclorometano.

30 **Procedimiento general H:**

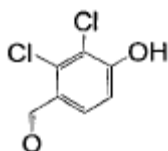
El alcohol se solubiliza en N,N-dimetilformamida (0,2 a 3 g, 0,1 a 0,5 mol/L), la disolución se enfría a 0°C y se añade hidruro de sodio. Después de 20 minutos de agitación, se añade el halogenuro de alquilo apropiado. El medio se deja 4 horas con agitación a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminan por evaporación bajo presión reducida.

35 **Procedimiento general I:**

La propanona se solubiliza en piridina (0,3 g, 0,1 mol/L). Se añade hidrocloreuro de O-alquilhidroxilamina (5 a 10 equivalentes). Después de 18 h de reflujo, el medio se evapora bajo presión reducida, se recoge con acetato de etilo y se lava con una disolución de ácido clorhídrico diluida. La fase orgánica se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía flash en gel de sílice.

40 **Ejemplo 2: Síntesis de las materias primas que intervienen en la síntesis de los compuestos según la invención:**

2,3-dicloro-4-hidroxibenzaldehído



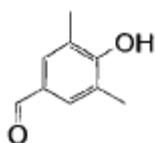
Se añaden carbonato de sodio (3,5 eq.), hidróxido de calcio (4,5 eq.) y 2,3-diclorofenol (0,15 g/L) a agua, la suspensión se calienta a 70°C durante 4 horas. Se añade cloroformo (2 eq.) gota a gota y el conjunto se deja con agitación a 70°C durante 16 horas.

- 5 El medio de reacción se enfría a 0°C, se acidifica (pH=2) con una disolución de ácido clorhídrico concentrada. El conjunto se extrae con acetato de etilo; las fases orgánicas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice. El sólido obtenido se recrystaliza en isopropanol.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: gradiente 9/1 a 7/3. Sílice 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 7,20 (d, 1H, J=8,8Hz); 7,70 (d, 1H, J=8,8Hz); 10,13 (s, 1H).

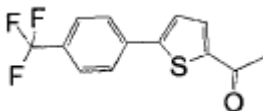
10 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzaldehído



Se solubilizan 2,6-dimetilfenol (0,34 g/mL) y hexametilentetramina (2 eq.) en una mezcla de ácido acético/agua: 2/1. El conjunto se calienta a 100°C durante 4 horas. El medio de reacción se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre una mezcla agua/hielo. El precipitado se filtra con succión.

- 15 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 2,33 (s, 6H); 5,90 (s, 1H); 7,55 (s, 2H); 9,81 (s, 1H).

1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)etanona



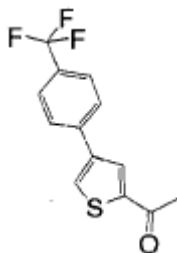
La 1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)etanona se prepara a partir de ácido 5-acetil-2-tiofenborónico y de 4-bromobenzotrifluoruro según el procedimiento general A.

- 20 Después de 2 horas de agitación, los disolventes se eliminan por evaporación bajo presión reducida y el residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 8/2. Sílice 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 2,60 (s, 3H); 7,40 (d, 1H, J=3,8Hz); 7,66-7,70 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, J=8,2Hz).

1-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)etanona

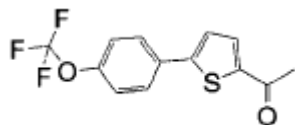


- 25 La 1-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)etanona se prepara a partir de la (4-bromotien-2-il)etanona y de ácido 4-trifluorometilfenilborónico según el procedimiento general A.

Después de 18 horas de agitación, los disolventes se eliminan por evaporación bajo presión reducida y el residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

- 30 Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 9/1. Sílice 40-63µm.

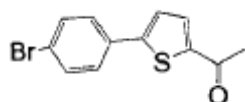
RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 2,63 (s, 3H); 7,70 (m, 4H); 7,82 (d, 1H, J=1,5Hz); 7,97 (d, 1H, J=1,5Hz).

1-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)tien-2-il)etanona

La 1-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)tien-2-il)etanona se prepara a partir de ácido 5-acetil-2-tiofenborónico y de 1-bromo-4-(trifluorometoxi)benceno según el procedimiento general A.

- 5 Después de 1 hora de agitación, el medio de reacción se diluye con agua, se filtra sobre celite y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se recrystaliza en ciclohexano.

RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6 , δ en ppm): 2,56 (s, 3H); 7,47 (d, 2H, J=8,4Hz); 7,71 (d, 1H, J=3,9Hz); 7,91 (d, 2H, J=8,4Hz); 7,98 (d, 1H, J=3,9Hz).

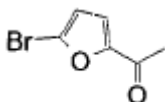
10 1-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)etanona

La 1-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)etanona se prepara a partir de ácido 5-acetil-2-tiofenborónico y de 1-bromo-4-yodobenceno según el procedimiento general A.

- 15 Después de 12 horas de agitación, el medio de reacción se diluye con agua, se filtra sobre celite y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 9/1 a 8/2. Sílice 40-63 μm .

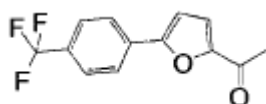
RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 2,57 (s, 3H); 7,31 (d, 1H, J=3,9Hz); 7,51 (d, 2H, J=9,0Hz); 7,55 (d, 2H, J=9,0Hz); 7,65 (d, 1H, J=3,9Hz).

20 5-bromo-2-acetilfurano

El 2-acetilfurano se solubiliza en N,N-dimetilformamida (5 g, 1,1 mol/L) y se añade N-bromosuccinimida (1 eq.).

Después de 5 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se vierte sobre agua helada y el precipitado formado se filtra con succión.

- 25 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 2,47 (s, 3H); 6,49 (d, 1H, J=3,6Hz); 7,12 (d, 1H, J=3,6Hz).

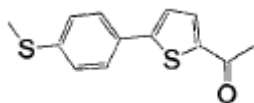
1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)etanona

La 1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)etanona se prepara a partir de ácido 4-trifluorometilbencenoborónico y de 5-bromo-2-acetilfurano según el procedimiento general A.

- 30 Después de 18 horas de agitación, el medio de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 95/5 a 8/2. Sílice 40-63 μm .

- 35 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 2,55 (s, 3H); 6,89 (d, 1H, J=3,7Hz); 7,28 (d, 1H, J=3,7Hz); 7,68 (d, 1H, J=8,1Hz); 7,89 (d, 1H, J=8,1Hz).

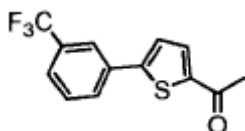
1-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)etanona

La 1-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)etanona se prepara a partir de ácido 5-acetil-2-tiofenborónico y de 1-bromo-4-(metiltio)benceno según el procedimiento general A.

- 5 Después de 18 horas de agitación a 100°C, el medio de reacción se diluye con agua, se filtra sobre celite y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 9/1 a 8/2. Sílice 40-63µm.

- 10 RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 2,54 (s, 3H); 7,34 (d, 2H, J=8,7Hz); 7,63 (d, 1H, J=3,9Hz); 7,75 (d, 2H, J=8,7Hz); 7,94 (d, 1H, J=3,9Hz).

1-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)etanona

La 1-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)etanona se prepara a partir de ácido 2-acetil-5-bromotiofeno y de ácido 3-trifluorometilbencenoborónico según el procedimiento general A.

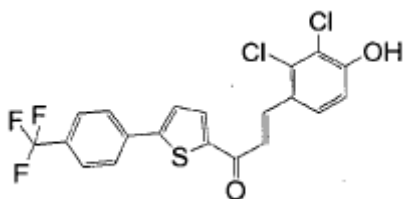
- 15 Después de 4 horas de agitación, los disolventes se eliminan por evaporación bajo presión reducida y el residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 8/2. Sílice 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 2,59 (s, 3H); 7,39 (d, 1H, J=3,9Hz); 7,53-7,65 (m, 2H); 7,69 (d, 1H, J=3,9Hz); 7,83 (d, 1H, J=7,6Hz); 7,90 (s, 1H).

- 20 **Ejemplo 3: Síntesis de los compuestos intermedios que intervienen en la síntesis de los compuestos según la invención:**

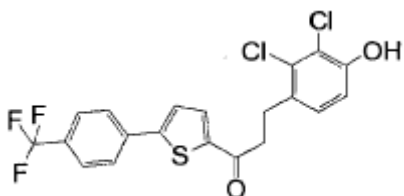
Compuesto intermedio 1: 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona



- 25 La 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona se prepara a partir de 1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)etanona y de 2,3-dicloro-4-hidroxibenzaldehído según el procedimiento general B. El residuo de evaporación se cristaliza en acetonitrilo.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 6,02 (si, 1H); 7,06 (d, 1H, J=8,8Hz); 7,34 (d, 1H, J=15,5Hz); 7,48 (d, 1H, J=3,8Hz); 7,67-7,72 (m, 3H); 7,81 (d, 2H, J=8,2Hz); 7,86 (d, 1H, J=3,8Hz); 8,22 (d, 1H, J=15,5Hz).

Compuesto intermedio 2: 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)propan-1-ona



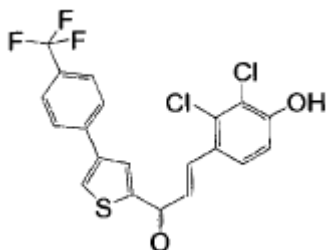
La 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propan-1-ona se prepara a partir de la 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona según el procedimiento general C.

Después de 1 hora 30 de agitación a 42°C, el catalizador se elimina por filtración y el disolvente se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

- 5 Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 7/3. Sílice 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 3,14-3,27 (m, 4H); 5,64 (sl, 1H); 6,92 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,18 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,39 (d, 1H, J=3,8Hz); 7,67-7,71 (m, 3H); 7,77 (d, 2H, J=8,2Hz).

Compuesto intermedio 3: 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(4-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona

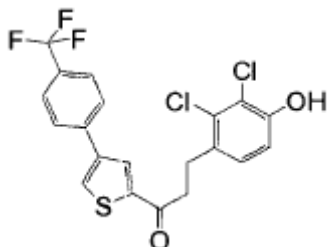


- 10 La 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona se prepara a partir de 1-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)etanona y de 2,3-dicloro-4-hidroxibenzaldehído según el procedimiento general B. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 8/2. Sílice 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*₆, δ en ppm): 7,08 (d, 1H, J=8,8Hz); 7,82-8,10 (m, 7H); 8,58 (s, 1H); 8,86 (s, 1H).

- 15 Compuesto intermedio 4: 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(4-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)propan-1-ona



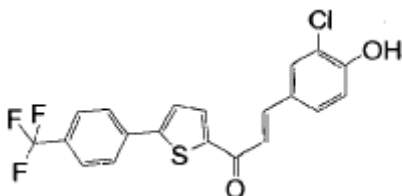
La 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propan-1-ona se prepara a partir de la 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona según el procedimiento general C.

- 20 Después de 6 horas a temperatura ambiente, el catalizador se elimina por filtración y el disolvente se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 8/2. Sílice 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 3,15-3,21 (m, 2H); 3,25-3,30 (m, 2H); 5,60 (s, 1H); 6,91 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,17 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,67 (m, 4H); 7,81 (d, 1H, J=1,3 Hz); 7,95 (d, 1H, J=1,3Hz).

Compuesto intermedio 5: 3-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona

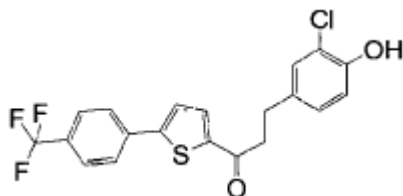


- 25 La 3-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona se prepara a partir de 1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)etanona y de 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído según el procedimiento general B. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 6/4. Sílice 40-63µm.

RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6 , δ en ppm): 7,03 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,62-7,67 (m, 2H); 7,77-7,84 (m, 3H); 7,9 (d, 1H, J=4,1Hz); 8,03 (m, 3H); 8,39 (d, 1H, J=4,1Hz).

Compuesto intermedio 6: 3-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)propan-1-ona

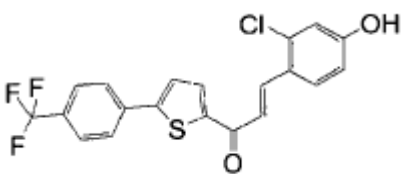


La 3-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propan-1-ona se prepara a partir de la 3-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona según el procedimiento general C. Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, el catalizador se elimina por filtración y el disolvente se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Elución: cloruro de metileno. Sílice 40-63µm.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 3,01 (t, 2H, J=7,7Hz); 3,21 (t, 2H, J=7,7Hz); 5,58 (s, 1H); 6,95 (d, 1H, J=8,2Hz); 7,07 (dd, 1H, J=2,1Hz, J=8,2Hz); 7,22 (d, 1H, J=2,1Hz); 7,38 (d, 1H, J=4,2Hz); 7,63-7,68 (m, 3H); 7,75 (d, 2H, J=8,2Hz).

Compuesto intermedio 7: 3-(2-cloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona

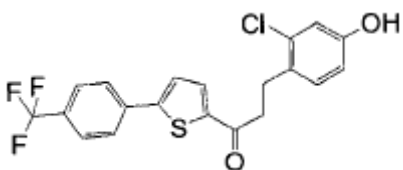


La 3-(2-cloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona se prepara a partir de 1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)etanona y de 2-cloro-4-hidroxibenzaldehído según el procedimiento general B. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 6/4. Sílice 40-63µm.

RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6 , δ en ppm): 6,86 (dd, 1H, J=2,3Hz, J=8,5Hz); 6,94 (d, 1H, J=2,3Hz); 7,78-7,84 (m, 3H); 7,90 (d, 1H, J=4,1Hz); 7,97-8,05 (m, 3H); 8,12 (d, 1H, J=8,8Hz); 8,37 (d, 1H, J=4,1Hz).

Compuesto intermedio 8: 3-(2-cloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)propan-1-ona

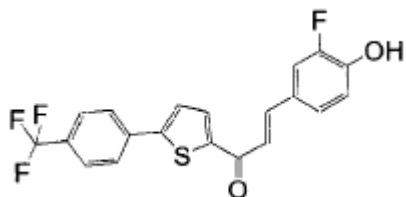


La 3-(2-cloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propan-1-ona se prepara a partir de la 3-(2-cloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona según el procedimiento general C. Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, el catalizador se elimina por filtración y el disolvente se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Elución: cloruro de metileno. Sílice 40-63µm.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 3,09-3,15 (m, 2H); 3,19-3,25 (m, 2H); 6,69 (dd, 1, J=2,5Hz, J=8,2Hz); 6,9 (d, 1H, J=2,5Hz); 7,16 (d, 1H); 7,38 (d, 1H, J=3,8Hz); 7,66-7,71 (m, 3H); 7,76 (d, 1H, J=8,5Hz).

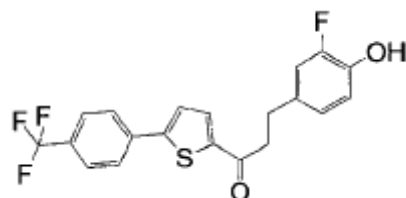
Compuesto intermedio 9: 3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona



La 3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona se prepara a partir de 1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)etanona y de 3-fluoro-4-hidroxibenzaldehído según el procedimiento general B. El residuo se cristaliza en acetonitrilo.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 5,51 (s, 1H); 7,08 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,33-7,48 (m, 3H); 7,71 (m, 1H); 7,77-7,82 (m, 3H); 7,86 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$).

Compuesto intermedio 10: 3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)propan-1-ona

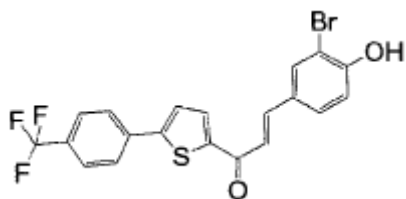


La 3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propan-1-ona se prepara a partir de la 3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona según el procedimiento general C. Después de 2 horas 30 a 42°C , el catalizador se elimina por filtración y el disolvente se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 7/3. Sílice 40-63 μm .

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 3,02 (t, 2, $J=7,5\text{Hz}$); 3,21 (t, 2, $J=7,5\text{Hz}$); 5,01 (d, 1H, $J=3,8\text{Hz}$); 6,97 (m, 3H); 7,39 (d, 1H, $J=3,9\text{Hz}$); 7,68 (m, 3H); 7,75 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

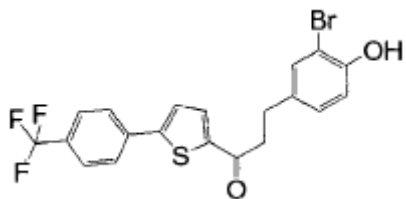
Compuesto intermedio 11: 3-(3-bromo-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona



La 3-(3-bromo-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona se prepara a partir de 1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)etanona y de 3-bromo-4-hidroxibenzaldehído según el procedimiento general B. El residuo de evaporación se cristaliza en etanol.

RMN ^1H (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ en ppm): 7,01 (d, 1H, $J=8,2\text{Hz}$); 7,65 (d, 1H, $J=15,5\text{Hz}$); 7,71 (dd, 1H, $J=1,9\text{Hz}$, $J=8,6\text{Hz}$); 7,77-7,84 (m, 3H); 7,89 (d, 1H, $J=4,1\text{Hz}$); 8,03 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$); 8,19 (d, 1H, $J=1,7\text{Hz}$); 8,40 (d, 1H, $J=4,1\text{Hz}$).

Compuesto intermedio 12: 3-(3-bromo-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)propan-1-ona



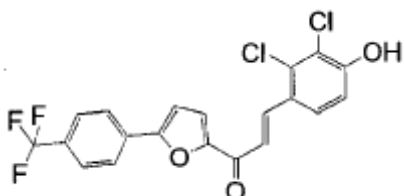
La 3-(3-bromo-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propan-1-ona se prepara a partir de la 3-(3-bromo-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona según el procedimiento general C. Después de 4

horas de agitación a temperatura ambiente, el catalizador se elimina por filtración, el disolvente se elimina por evaporación bajo presión reducida, el residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 85/15. Sílice 40-63µm.

- 5 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 2,99-3,05 (m, 2H); 3,18-3,23 (m, 2H); 6,96 (d, 1H, J=8,2Hz); 7,10-7,14 (m, 1H); 7,36-7,41 (m, 2H); 7,66-7,69 (m, 3H); 7,75 (d, 2H, J=8,2Hz).

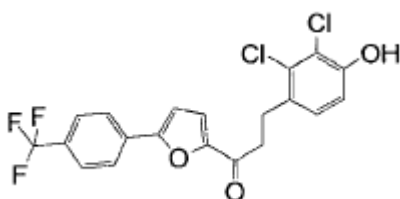
Compuesto intermedio 13: 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluoro-metil)fenil)fur-2-il)prop-2-en-1-ona



- 10 La 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)prop-2-en-1-ona se prepara a partir de 1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)etanona y de 2,3-dicloro-4-hidroxibenzaldehído según el procedimiento general B. El residuo de evaporación se lava con diclorometano.

RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*₆, δ en ppm): 7,07 (d, 1H, J=8,8Hz); 7,51 (d, 1H, J=3,8Hz); 7,71 (d, 1H, J=15,5Hz); 7,88 (d, 2H, J=8,3Hz); 7,93 (d, 1H, J=3,8Hz); 8,03 (d, 1H, J=15,5Hz); 8,06 (d, 1H, J=8,8Hz); 8,14 (d, 2H, J=8,3Hz).

Compuesto intermedio 14: 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluoro-metil)fenil)fur-2-il)propan-1-ona

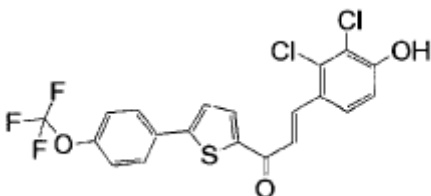


- 15 La 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)propan-1-ona se prepara a partir de la 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluoro-metil)fenil)fur-2-il)prop-2-en-1-ona según el procedimiento general C. Después de 24 horas de agitación a 40°C bajo 5 bares de presión de hidrógeno, el catalizador se elimina por filtración y los disolventes se eliminan por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

- 20 Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 8/2. Sílice 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 3,19 (m, 4H); 6,88 (d, 1H, J=4,1Hz); 6,90 (d, 1H, J=8,9Hz); 7,17 (d, 1H, J=8,9Hz); 7,29 (d, 1H, J=4,1Hz); 7,69 (d, 2H, J=8,2Hz); 7,88 (d, 2H, J=8,2Hz).

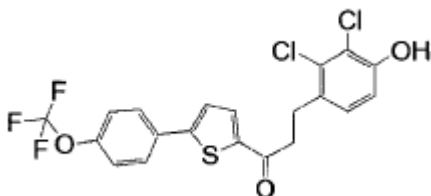
Compuesto intermedio 15: 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluoro-metoxi)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona



- 25 La 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona se prepara a partir de 1-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)tien-2-il)etanona y de 2,3-dicloro-4-hidroxibenzaldehído según el procedimiento general B. El residuo de evaporación se cristaliza en de acetonitrilo.

RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*₆, δ en ppm): 7,07 (d, 1H, J=9,0Hz); 7,49 (d, 2H, J=8,4Hz); 7,80-7,86 (m, 3H); 7,93-7,98 (m, 2H); 8,09 (d, 1H, J=9,0Hz); 8,36 (d, 1H, J=4,2Hz).

Compuesto intermedio 16: 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)tien-2-il)propan-1-ona



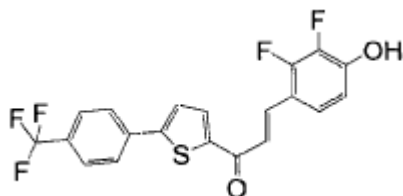
La 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)tien-2-il)-propan-1-ona se prepara a partir de la 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona según el procedimiento general C.

- 5 Después de 24 horas de agitación a temperatura ambiente bajo 10 bares de presión de hidrógeno, el catalizador se elimina por filtración y los disolventes se eliminan por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 8/2. Sílice 40-63µm.

- 10 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 3,13-3,23 (m, 4H); 5,61 (s, 1H); 6,90 (d, 1H, J=8,6Hz); 7,16 (d, 1H, J=8,6Hz); 7,25-7,29 (m, 3H); 7,64-7,69 (m, 3H).

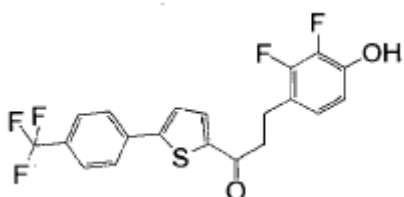
Compuesto intermedio 17: 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona



- 15 La 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona se prepara a partir de 1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)etanona y de 2,3-difluoro-4-hidroxibenzaldehído según el procedimiento general B. El residuo de evaporación se cristaliza en de acetonitrilo.

RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*₆, δ en ppm): 6,88 (t, 1H, J=8,3Hz); 7,79 (m, 5H); 7,88 (d, 1H, J=3,5Hz); 8,04 (d, 2H, J=7,9Hz); 8,31 (d, 1H, J=3,5Hz).

Compuesto intermedio 18: 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)propan-1-ona



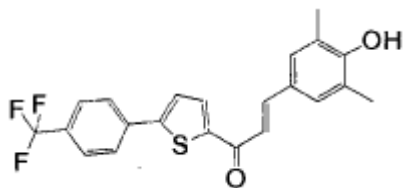
- 20 La 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propan-1-ona se prepara a partir de la 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluoro-metil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona según el procedimiento general C.

Después de 1 hora de agitación a 45⁰C, el catalizador se elimina por filtración y los disolventes se eliminan por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 7/3. Sílice 40-63µm.

- 25 RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*₆, δ en ppm): 2,89 (t, 2H, J=7,3Hz); 3,27 (t, 2H, J=7,3Hz); 6,69 (t, 1H, J=8,5Hz); 6,93 (t, 1H, J=8,5Hz); 7,80 (m, 3H); 8,01 (m, 3H).

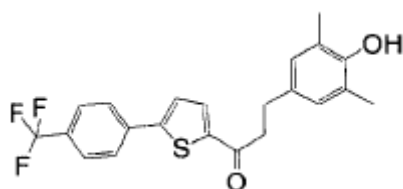
Compuesto intermedio 19: 3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-1-(5-(4-(trifluoro-metil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona



La 3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona se prepara a partir de 1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)etanona y de 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzaldehído según el procedimiento general B. El residuo de evaporación se lava con diclorometano.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 2,22 (s, 6H); 7,52 (s, 2H); 7,62 (d, 1H, $J=15,5\text{Hz}$); 7,71 (d, 1H, $J=15,5\text{Hz}$); 7,83 (d, 2H, $J=8,3\text{Hz}$); 7,90 (d, 1H, $J=4,1\text{Hz}$); 8,03 (d, 2H, $J=8,3\text{Hz}$); 8,36 (d, 1H, $J=4,1\text{Hz}$); 9,01 (s, 1H).

Compuesto intermedio 20: 3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-1-(5-(4-(trifluoro-metil)fenil)tien-2-il)propan-1-ona

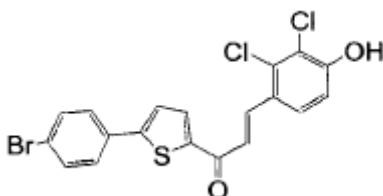


La 3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propan-1-ona se prepara a partir de la 3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona según el procedimiento general C.

Después de 24 horas de agitación a temperatura ambiente bajo 5 bares de presión de hidrógeno, el catalizador se elimina por filtración y los disolventes se eliminan por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se utiliza tal cual para la realización de la etapa siguiente.

RMN ^1H (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ en ppm): 2,11 (s, 6H); 2,71-2,87 (m, 2H); 3,18-3,27 (m, 2H); 6,80 (s, 2H); 7,75-8,12 (m, 6H).

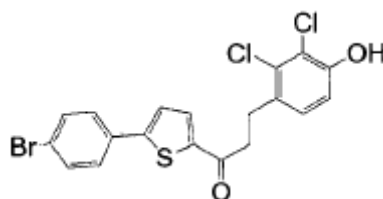
Compuesto intermedio 21: 1-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)-3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona



La 1-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)-3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona se prepara a partir de 1-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)etanona y de 2,3-dicloro-4-hidroxibenzaldehído según el procedimiento general B. El residuo de evaporación se lava con diclorometano.

RMN ^1H (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ en ppm): 7,08 (d, 1H, $J=8,7\text{Hz}$); 7,68 (d, 2H, $J=8,7\text{Hz}$); 7,77-7,82 (m, 4H); 7,99 (d, 1H, $J=15,5\text{Hz}$); 8,09 (d, 1H, $J=9,0\text{Hz}$); 8,35 (d, 1H, $J=4,2\text{Hz}$); 11,42 (s, 1H).

Compuesto intermedio 22: 1-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)-3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)propan-1-ona

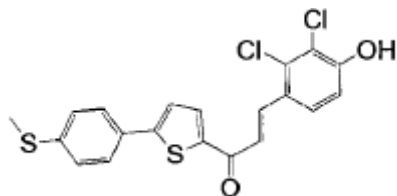


La 1-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)-3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona se solubiliza en diclorometano (0,7 g, 1,5 mol/L). Se añaden sucesivamente gota a gota trietilsilano (2,1 eq.) y ácido trifluoroacético (8 eq.). Después de 16 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se lava con agua y el diclorometano se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 9/1 a 8/2. Sílice 40-63µm.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 3,15-3,20 (m, 4H); 6,90 (d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$); 7,16 (d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$); 7,29 (d, 1H, $J=4,2\text{Hz}$); 7,50 (d, 2H, $J=9,0\text{Hz}$); 7,55 (d, 2H, $J=9,0\text{Hz}$); 7,65 (d, 1H, $J=4,2\text{Hz}$).

Compuesto intermedio 23: 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona

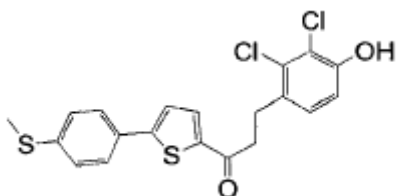


5

La 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona se prepara a partir de 1-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)etanona y de 2,3-dicloro-4-hidroxibenzaldehído según el procedimiento general B. El residuo de evaporación se utiliza tal cual para la realización de la etapa siguiente.

10 RMN ^1H (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ en ppm): 2,53 (s, 3H); 7,07 (d, 1H, $J=8,8\text{Hz}$); 7,35 (d, 2H, $J=8,7\text{Hz}$); 7,32-7,78 (m, 3H); 7,83 (d, 1H, $J=15,3\text{Hz}$); 7,99 (d, 1H, $J=15,3\text{Hz}$); 8,09 (d, 1H, $J=8,8\text{Hz}$); 8,33 (d, 1H, $J=3,9\text{Hz}$).

Compuesto intermedio 24: 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)propan-1-ona



15

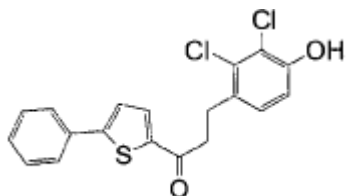
La 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)propan-1-ona se prepara a partir de la 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona según el procedimiento general C en disolución en tetrahidrofurano.

Después de 24 horas de agitación a 50°C bajo 10 bares de presión de hidrógeno, el catalizador se elimina por filtración y el disolvente se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 8/2. Sílice 40-63µm.

20 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 2,52 (s, 3H); 3,11-3,24 (m, 4H); 5,61 (sl, 1H); 6,91 (d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$); 7,17 (d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$); 7,23-7,29 (m, 3H); 7,56 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,64 (d, 1H, $J=4,1\text{Hz}$).

Compuesto intermedio 25: 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-feniltien-2-il)propan-1-ona



25

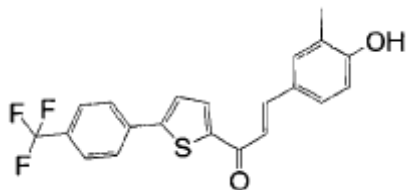
La 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-feniltien-2-il)propan-1-ona se prepara a partir de la 1-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)-3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona según el procedimiento general C.

Después de 24 horas de agitación a 40°C bajo 10 bares de presión de hidrógeno, el catalizador se elimina por filtración y el disolvente se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 9/1 a 8/2. Sílice 40-63µm.

30 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 3,16-3,21 (m, 4H); 6,91 (d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$); 7,17 (d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$); 7,31 (d, 1H, $J=3,9\text{Hz}$); 7,39-7,42 (m, 3H); 7,64-7,67 (m, 3H).

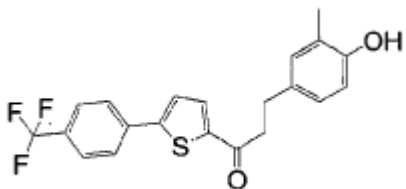
Compuesto intermedio 26: 3-(4-hidroxi-3-metilfenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona



La 3-(4-hidroxi-3-metilfenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona se prepara a partir de 1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)etanona y de 4-hidroxi-3-metilbenzaldehído según el procedimiento general B. El residuo de evaporación se lava con diclorometano.

RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6 , δ en ppm): 2,18 (s, 3H); 6,86 (d, 1H, J=8,3Hz); 7,55 (dd, 1H, J=2,4Hz, J=8,3Hz); 7,65 (d, 1H, J=15,6Hz); 7,71 (d, 1H, J=15,6Hz); 7,72 (d, 1H, J=2,4Hz); 7,84 (d, 2H, J=8,2Hz); 7,91 (d, 1H, J=4,1Hz); 8,04 (d, 2H, J=8,2Hz); 8,35 (d, 1H, J=4,1Hz); 10,10 (sl, 1H).

Compuesto intermedio 27: 3-(4-hidroxi-3-metilfenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)propan-1-ona



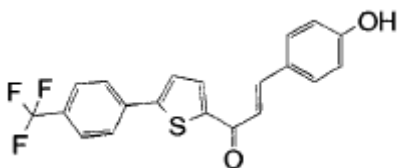
La 3-(4-hidroxi-3-metilfenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propan-1-ona se prepara a partir de la 3-(4-hidroxi-3-metilfenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona según el procedimiento general C.

Después de 40 horas de agitación a 40°C bajo 5 bares de presión de hidrógeno, el catalizador se elimina por filtración y los disolventes se eliminan por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 9/1 a 8/2. Sílice 40-63 μm .

RMN ^1H (300MHz, CDCl $_3$, δ en ppm): 2,24 (s, 3H); 2,96-3,01 (m, 2H); 3,17-3,22 (m, 2H); 4,68 (s, 1H); 6,71 (d, 1H, J=8,1Hz); 6,96 (dd, 1H, J=2,3Hz, J=8,1Hz); 7,01 (d, 1H, J=2,3Hz); 7,38 (d, 1H, J=3,9Hz); 7,66-7,68 (m, 3H); 7,75 (d, 2H, J=8,4Hz).

Compuesto intermedio 28: 3-(4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)-tien-2-il)prop-2-en-1-ona

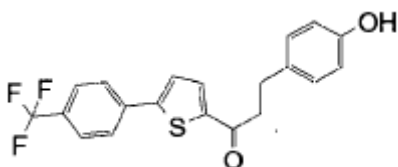


La 3-(4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona se prepara a partir de 1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)etanona y de 4-hidroxibenzaldehído según el procedimiento general B. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 6/4. Sílice 40-63 μm .

RMN ^1H (300MHz, CDCl $_3$, δ en ppm): 6,91 (d, 1H, J=8,4Hz); 7,32 (d, 1H, J=15,4Hz); 7,46 (d, 1H, J=4,1Hz); 7,59 (d, 2H, J=8,4Hz); 7,79-7,88 (m, 4H).

Compuesto intermedio 29: 3-(4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)-tien-2-il)propan-1-ona

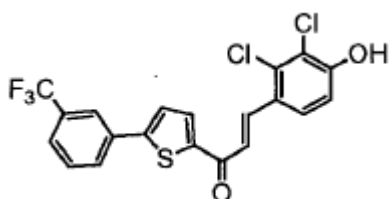


La 3-(4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propan-1-ona se prepara a partir de la 3-(4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona según el procedimiento general C. Después de 1,5 horas de agitación a temperatura ambiente, el catalizador se elimina por filtración y los disolventes se eliminan por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

5 Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 8/2. Sílice 40-63µm.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 3,01-3,06 (m, 2H); 3,19-3,24 (m, 2H); 4,72 (sl, 1H); 6,78 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,13 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,38 (d, 1H, $J=4,1\text{Hz}$); 7,67-7,68 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

Compuesto intermedio 30: 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(3-(trifluoro-metil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona

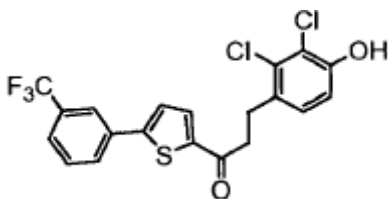


10 La 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona se prepara a partir de 1-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)etanona y de 2,3-dicloro-4-hidroxibenzaldehído según el procedimiento general B, a 50°C durante 30 horas. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 7/3. Sílice 40-63µm.

15 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 5,95 (s, 1H); 7,06 (d, 1H, $J=8,8\text{Hz}$); 7,33 (d, 1H, $J=15,5\text{Hz}$); 7,46 (d, 1H, $J=4,1\text{Hz}$); 7,55-7,70 (m, 3H); 7,85 (d, 1H, $J=4,1\text{Hz}$); 7,88-7,93 (m, 2H); 8,21 (d, 1H, $J=15,5\text{Hz}$).

Compuesto intermedio 31: 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(3-(trifluoro-metil)fenil)tien-2-il)propan-1-ona



20 La 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propan-1-ona se prepara a partir de la 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(3-(trifluoro-metil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona según el procedimiento general C.

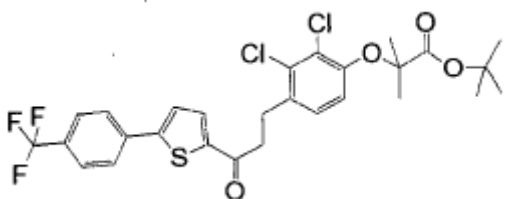
Después de 3 horas de agitación a 40°C, el catalizador se elimina por filtración y los disolventes se eliminan por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 8/2. Sílice 40-63µm.

25 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 3,15-3,25 (m, 4H); 5,57 (s, 1H); 6,92 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$); 7,17 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$); 7,38 (d, 1H, $J=4,1\text{Hz}$); 7,56 (m, 1H); 7,63 (d, 1H, $J=7,9\text{Hz}$); 7,69 (d, 1H, $J=4,1\text{Hz}$); 7,82 (d, 1H, $J=7,9\text{Hz}$); 7,89 (s, 1H).

Ejemplo 4: Síntesis de los compuestos según la invención:

Compuesto 1: 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo



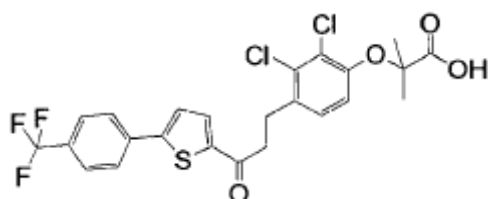
30 El 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo se prepara a partir de la 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propan-1-ona y del bromoisobutirato de terciobutilo según el procedimiento general D.

Después de 16 horas de agitación, el disolvente se elimina por evaporación bajo presión reducida y el residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 95/5. Sílice 40-63µm.

5 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,46 (s, 9H); 1,61 (s, 6H); 3,16-3,26 (m, 4H); 6,81 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,11 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,39 (d, 1H, J=3,8Hz); 7,66-7,69 (m, 3H); 7,77 (d, 2H, J=8,2Hz).

Compuesto 2: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico



10 El ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoico se prepara a partir del 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de tercio-butilo según el procedimiento general E mediante 10 equivalentes de ácido trifluoroacético.

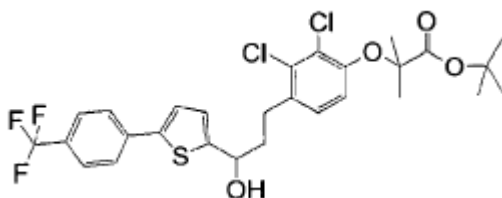
Después de 16 horas a temperatura ambiente, el medio de reacción se lava con de agua y el diclorometano se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se recrystaliza en cloruro de metileno.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,64 (s, 6H); 3,19-3,28 (m, 4H); 6,96 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,21 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,39 (d, 1H, J=4,1Hz); 7,67-7,69 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, J=8,5Hz).

15 Masa (ES⁺): 531 / 533 (M+1).

F = 153-154°C.

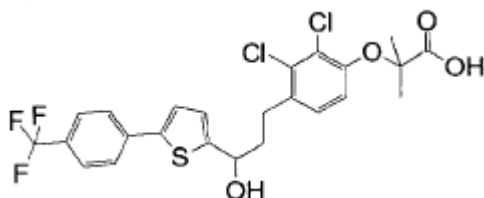
Compuesto 3: 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo



20 El 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo se prepara a partir del 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo según el procedimiento general G.

25 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,46 (s, 9H); 1,60 (s, 6H); 2,15-2,22 (m, 2H); 2,79-3,01 (m, 2H); 4,95 (t, 1H, J=6,6Hz); 6,83 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,01 (d, 1H, J=3,8Hz); 7,05 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,28 (m, 1H); 7,63 (d, 2H, J=8,5Hz); 7,69 (d, 2H, J=8,5Hz).

Compuesto 4: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico



30 El ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoico se prepara a partir del ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico según el procedimiento general G.

El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

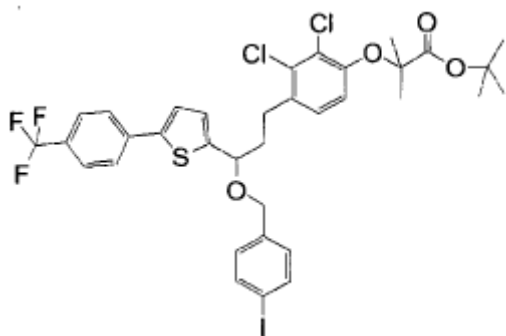
Elución: diclorometano/metanol: 95/5. Sílice 40-63µm.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 1,65 (s, 6H); 2,17-2,24 (m, 2H); 2,82-3,04 (m, 2H); 4,98 (t, 1H, $J=6,6\text{Hz}$); 6,97 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,02 (d, 1H, $J=3,8\text{Hz}$); 7,14 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,28 (m, 1H); 7,64 (d, 2H, $J=8,3\text{Hz}$); 7,69 (d, 2H, $J=8,3\text{Hz}$).

Masa (ES^+): 515 / 517 (M-OH); 550 (M+ NH_4) $^+$; 555 / 557 (M+Na) $^+$.

5 F = 54-56°C.

Compuesto 5: 2-(4-(3-(4-yodobenciloxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)-2,3-diclorofenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo



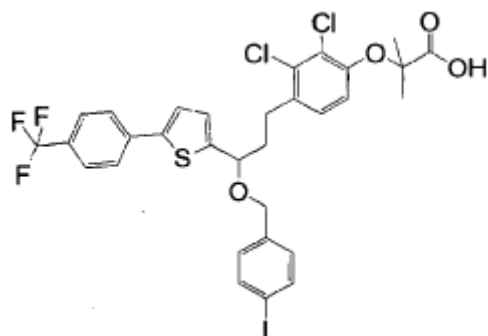
10 El 2-(4-(3-(4-yodobenciloxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,3-diclorofenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo se prepara a partir del 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo mediante 1,1 equivalentes de hidruro de sodio y de 1,1 equivalentes de bromuro de 4-yodobencilo según el procedimiento general H.

El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 95/5. Sílice 40-63 μm .

15 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 1,46 (s, 9H); 1,58 (s, 6H); 2,05-2,31 (m, 2H); 2,71-2,97 (m, 2H); 4,33 (d, 1H, $J=11,7\text{Hz}$); 4,53-4,59 (m, 2H); 6,79 (d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$); 6,95 (d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$); 6,99 (d, 1H, $J=3,5\text{Hz}$); 7,11 (d, 2H, $J=7,9\text{Hz}$); 7,28 (m, 1H); 7,64 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,70 (m, 4H).

Compuesto 6: Ácido 2-(4-(3-(4-yodobenciloxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,3-diclorofenoxi)-2-metilpropanoico



20 El ácido 2-(4-(3-(4-yodobenciloxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,3-diclorofenoxi)-2-metilpropanoico se prepara a partir del 2-(4-(3-(4-yodobenciloxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,3-diclorofenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo según el procedimiento general E mediante 10 equivalentes de ácido trifluoroacético.

25 Después de 16 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se lava con agua y el diclorometano se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

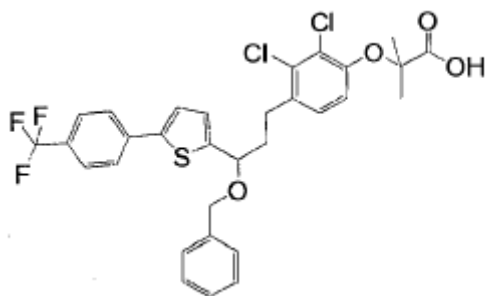
Elución: cloruro de metileno/metanol: 9/1. Sílice 40-63 μm .

30 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 1,61 (s, 6H); 2,02-2,25 (m, 2H); 2,70-2,95 (m, 2H); 4,32 (d, 1H, $J=11,9\text{Hz}$); 4,52-4,58 (m, 2H); 6,91 (d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$); 6,87 (d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$); 6,98 (d, 1H, $J=3,5\text{Hz}$); 7,09 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$); 7,27 (m, 1H); 7,61-7,72 (m, 6H).

Masa (ES^+): 747 / 748 / 749 (M-1).

Aspecto: aceite viscoso

Compuesto 7: Ácido 2-(4-(3-(benciloxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,3-diclorofenoxi)-2-metilpropanoico



- El ácido 2-(4-(3-(benciloxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,3-di-clorofenoxi)-2-metilpropanoico se prepara a partir del ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metil-propanoico mediante 2,2 equivalentes de hidruro de sodio y de 2,2 equivalentes de bromuro de bencilo según el procedimiento general H. El residuo de evaporación se solubiliza en de etanol en presencia de sosa 2N (20 eq.). Después de 16 horas con agitación, los disolventes se eliminan por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se acidifica mediante una disolución diluida de ácido clorhídrico y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice (HPLC preparativa, lichrospher (Merck) RP18 12µm 100A, columna: 25*250 mm).

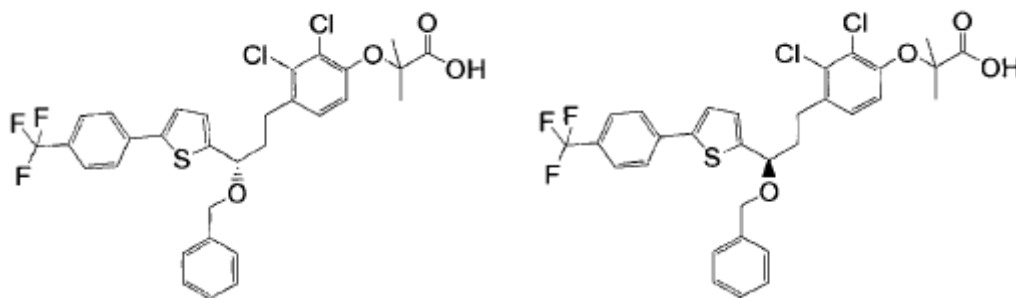
Elución: gradiente agua, metanol + 0,1% ácido trifluoroacético: 22/78 a 0/100.

- RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,64 (s, 6H); 2,31-2,08 (m, 2H); 3,01-2,74 (m, 2H); 4,39 (d, 1H, J=11,7Hz); 4,57-4,66 (m, 2H); 6,91 (d, 1H, J=8,5Hz); 6,99 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,01 (d, 1H, J=3,5Hz); 7,27-7,38 (m, 6H); 7,63 (d, 2H, J=8,5Hz); 7,70 (d, 2H, J=8,5Hz).

Masa (ES⁺): 640 / 642 (M+NH₄)⁺, 645 / 647 (M+Na)⁺.

F = 46-48°C.

Compuesto 7a y 7b:



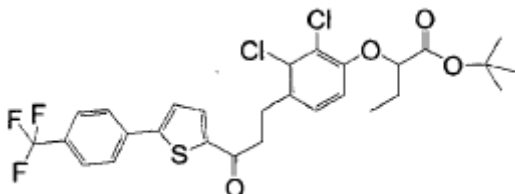
- Los dos enantiómeros del compuesto 7 se separan por HPLC semi-preparativa sobre columna quiral Chiralpak®AD-H (250*20mm, 5µm, Chiral Technologies Europe) a temperatura ambiente. La elución se realiza en modo isocrático con una fase móvil n-heptano-etanol (95-5) a la que se añadió 0,1% de ácido trifluoroacético con un caudal de 18 ml/min.

- La pureza enantiomérica de cada uno de los dos enantiómeros así obtenidos se controla por HPLC analítica: columna Chiralpak®AD-H (250*46mm, 5µm, Daicel Chemical Industries, LTD) a 30°C; elución isocrática con fase móvil n-heptano-etanol (92-8) a la que se añadió 0,1% de ácido trifluoroacético; caudal 1 ml/min; detección UV a 298 nm.

Compuesto 7a: tR = 11,85 min, ee = 100%

Compuesto 7b: tR = 16,28 min, ee = 99,6%

Compuesto 8: 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)butanoato de terciobutilo



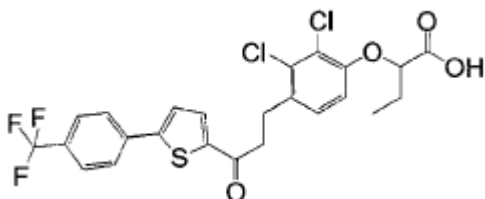
El 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-butanoato de terciobutilo se prepara a partir de la 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propan-1-ona y del 2-bromobutanoato de terciobutilo según el procedimiento general D.

Después de 2 horas de agitación, el medio se acidifica mediante una disolución diluida de ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 9/1. Sílice 40-63µm.

- 10 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 1,11 (t, 3H, $J=7,6\text{Hz}$); 1,43 (s, 9H); 1,97-2,07 (m, 2H); 3,14-3,26 (m, 4H); 4,45 (t, 1H, $J=5,8\text{Hz}$); 6,66 (d, 1H, $J=8,8\text{Hz}$); 7,13 (d, 1H, $J=8,8\text{Hz}$); 7,38 (d, 1H, $J=4,1\text{Hz}$); 7,66-7,69 (m, 3H); 7,75 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

Compuesto 9: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)butanoico



- 15 El ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)butanoico se prepara a partir del 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)butanoato de terciobutilo según el procedimiento general E mediante 17 equivalentes de ácido trifluoroacético. Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se lava con agua y el diclorometano se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice (HPLC preparativa, lichrospher (Merck) RP18 12µm 100A, columna: 25*250 mm).

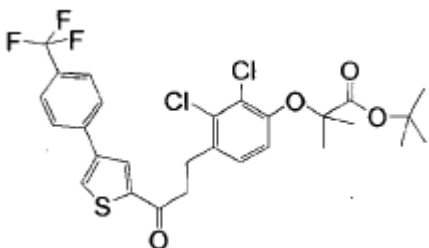
Elución: gradiente agua, metanol + 0,1% ácido trifluoroacético: 30/70 a 10/90.

RMN ^1H (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ en ppm): 1,01 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$); 1,84-1,98 (m, 2H); 3,03 (t, 2H, $J=7,5\text{Hz}$); 3,31 (t, 2H, $J=7,5\text{Hz}$); 4,82 (t, 1H, $J=6,4\text{Hz}$); 6,92 (d, 1H, $J=8,8\text{Hz}$); 7,32 (d, 1H, $J=8,8\text{Hz}$); 7,79-7,83 (m, 3H); 7,99 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$); 8,05 (d, 1H, $J=4,2\text{Hz}$); 13,15 (s, 1H).

- 25 Masa (ES^+): 531 ($\text{M}+1$).

F= 169-171°C.

Compuesto 10: 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo



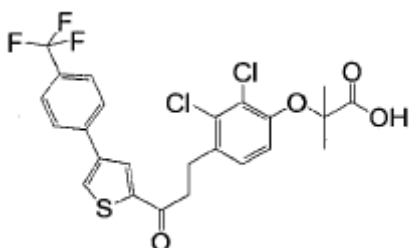
El 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo se prepara a partir de la 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propan-1-ona y del bromoisobutirato de terciobutilo según el procedimiento general D.

- 5 Después de 18 horas de agitación, el medio se acidifica mediante una disolución diluida de ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 9/1. Sílice 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,45 (s, 9H); 1,57 (s, 6H); 3,16-3,21 (m, 2H); 3,25-3,30 (m, 2H); 6,79 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,09 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,68 (m, 4H); 7,8 (d, 1H, J=1,5); 7,95 (d, 1H, J=1,5Hz).

- 10 Compuesto 11: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico



- 15 El ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoico se prepara a partir del 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo según el procedimiento general E mediante 17 equivalentes de ácido trifluoroacético. Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se lava con agua y el diclorometano se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

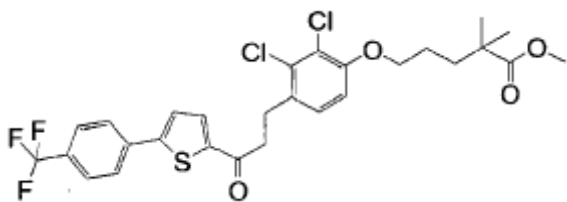
Elución: cloruro de metileno/metanol: 9/1. Sílice 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 1,52 (s, 6H); 3,03 (t, 2H, J=7,9Hz); 3,38 (t, 2H, J=7,9Hz); 6,88 (d, 1H, J=8,6Hz); 7,32 (d, 1H, J=8,6Hz); 7,78 (d, 2H, J=8,3Hz); 8,03 (d, 2H, J=8,3Hz); 8,51 (s, 1H); 8,57 (s, 1H).

- 20 Masa (ES): 529 (M-1).

F=99-101°C.

Compuesto 12: 5-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)-2,2-dimetilpentanoato de metilo



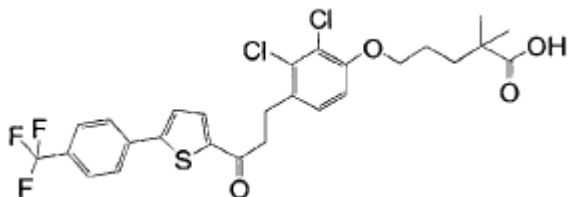
- 25 El 5-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2,2-dimetilpentanoato de metilo se prepara a partir de la 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propan-1-ona y del 5-yodo-2,2-dimetilpentanoato de metilo según el procedimiento general D.

- 30 Después de 2 horas de agitación, el medio se acidifica mediante una disolución diluida de ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 8/2. Sílice 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,22 (s, 6H); 1,72-1,81 (m, 6H); 3,16-3,25 (m, 4H); 3,67 (s, 3H); 6,76 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,18 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,39 (d, 1H, J=4,1Hz); 7,66-7,69 (m, 3H); 7,75 (d, 2H, J=8,5Hz).

Compuesto 13: Ácido 5-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2,2-dimetilpentanoico



El ácido 5-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2,2-dimetilpentanoico se prepara a partir del 5-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2,2-dimetilpentanoato de metilo según el procedimiento general F mediante 10 equivalentes de una disolución de sosa 2N.

Después de 18 horas de agitación a 50°C, los disolventes se eliminan por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se recoge con una disolución diluida de ácido clorhídrico y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

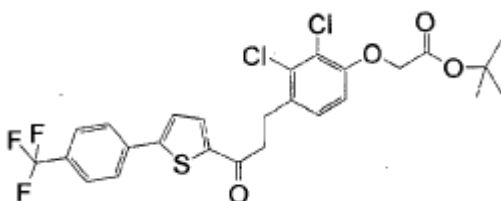
Elución: cloruro de metileno/metanol: 95/5. Sílice 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 1,10 (s, 6H); 1,58-1,70 (m, 4H); 3,03 (t, 2H, J=7,6Hz); 3,31 (t, 2H, J=5,9Hz); 4,03 (t, 2H, J=5,6Hz); 7,08 (d, 1H, J=8,8Hz); 7,33 (d, 1H, J=8,8Hz); 7,79-7,82 (m, 3H); 7,99 (d, 2H, J=8,2Hz); 8,04 (d, 1H, J=4,1Hz); 12,12 (s, 1H).

Masa (ES⁻): 571 (M-1).

F=167-169°C.

Compuesto 14: 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)acetato de terciobutilo



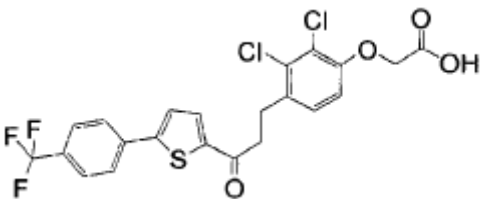
El 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-acetato de terciobutilo se prepara a partir de la 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propan-1-ona y del bromoacetato de terciobutilo según el procedimiento general D.

Después de 2 horas de agitación, el medio se acidifica mediante una disolución diluida de ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 9/1. Sílice 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,45 (s, 9H); 3,16-3,26 (m, 4H); 4,60 (s, 2H); 6,68 (d, 1H, J=8,4Hz); 7,18 (d, 1H, J=8,4Hz); 7,39 (d, 1H, J=3,8Hz); 7,66-7,69 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, J=8,2Hz).

Compuesto 15: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)acético



El ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)acético se prepara a partir del 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)acetato de terciobutilo según el procedimiento general E mediante 17 equivalentes de ácido trifluoroacético.

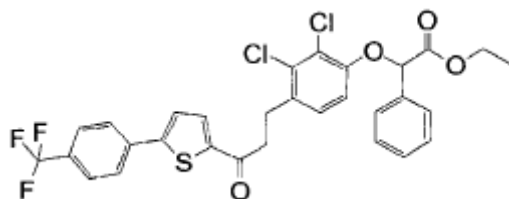
Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se lava con agua y el diclorometano se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice (HPLC preparativa, lichrospher (Merck) RP18 12µm 100A, columna: 25*250 mm).

Elución: gradiente agua, metanol + 0,1% ácido trifluoroacético: 14/86 a 10/90.

- 5 RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*₆, δ en ppm): 3,04 (t, 2H, J=7,5Hz); 3,31 (t, 2H, J=7,5Hz); 4,83 (s, 2H); 7,01 (d, 1H, J=8,6Hz); 7,33 (d, 1H, J=8,6Hz); 7,79-7,83 (m, 3H); 7,99 (d, 2H, J=8,2Hz); 8,06 (d, 1H, J=4,1Hz); 13,13 (s, 1H). Masa (ES): 501 (M-1).

F=217-219°C.

Compuesto 16: 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-fenilacetato de etilo



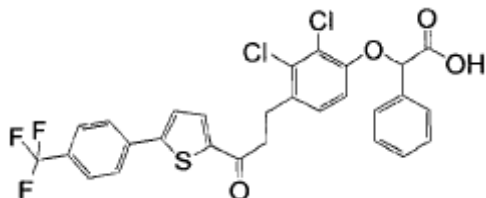
El 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-fenilacetato de etilo se prepara a partir de la 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propan-1-ona y del 2-bromofenilacetato de etilo según el procedimiento general D.

- 15 Después de 16 horas de agitación, el medio se acidifica mediante una disolución diluida de ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 9/1. Sílice 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,24 (t, 3H, J=7,6Hz); 3,17-3,22 (m, 4H); 4,15 (q, 2H, J=7,6Hz); 5,64 (s, 1H); 6,75 (d, 1H, J=8,7Hz); 7,13 (d, 1H, J=8,7Hz); 7,32-7,46 (m, 6H); 7,62-7,67 (m, 3H); 7,72-7,77 (m, 2H).

- 20 Compuesto 17: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-fenilacético



El ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-fenilacético se prepara a partir del 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-fenilacetato de etilo según el procedimiento general F mediante 20 equivalentes de una disolución de sosa 2N.

- 25 Después de 16 horas a 40°C, el medio se acidifica mediante una disolución diluida de ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice (HPLC preparativa, lichrospher (Merck) RP18 12µm 100A, columna: 25*250 mm).

Elución: gradiente agua, metanol + 0,1% ácido trifluoroacético: 14/86 a 10/90.

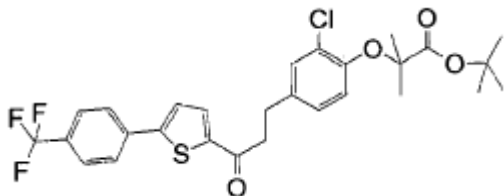
- 30 RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*₆, δ en ppm): 3,03 (t, 2H, J=7,6Hz); 3,31 (t, 2H, J=7,6Hz); 6,02 (s, 1H); 7,07 (d, 1H, J=8,8Hz); 7,35 (d, 1H, J=8,8Hz); 7,38-7,47 (m, 3H); 7,58 (d, 2H, J=6,5Hz); 7,79-7,82 (m, 3H); 7,99 (d, 2H, J=8,2Hz); 8,06 (d, 1H, J=4,1Hz); 13,35 (s, 1H).

Masa (ES): 577 (M-1).

F=189-191°C.

35

Compuesto 18: 2-(2-cloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo



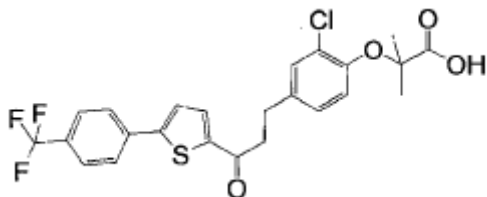
El 2-(2-cloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo se prepara a partir de la 3-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propan-1-ona y del bromoisobutirato de terciobutilo según el procedimiento general D.

Después de 2 horas de agitación, el medio se acidifica mediante una disolución diluida de ácido cítrico 1N y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía flash en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/diclorometano: 5/5. Sílice 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,46 (s, 9H); 1,57 (s, 6H); 3,01 (t, 2H, J=7,3Hz); 3,2 (t, 2H, J=7,3Hz); 6,88 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,01 (dd, 1H, J=2,1Hz, J=8,5Hz); 7,26 (m, 1H); 7,39 (d, 1H, J=3,8Hz); 7,66-7,69 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, J=8,2Hz).

Compuesto 19: Ácido 2-(2-cloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)-2-metilpropanoico



El ácido 2-(2-cloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoico se prepara a partir del 2-(2-cloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo según el procedimiento general E mediante 17 equivalentes de ácido trifluoroacético.

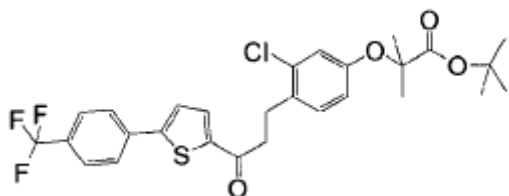
Después de 1 hora a temperatura ambiente, el medio de reacción se lava con agua y el diclorometano se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se cristaliza en una mezcla cloruro de metileno/heptano: 5/5.

RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*₆, δ en ppm): 1,49 (s, 6H); 2,87 (t, 2H, J=7,7Hz); 3,32 (t, 2H, J=7,7Hz); 6,84 (d, 1H, J=8,3Hz); 7,15 (dd, 1H, J=2,3Hz, J=8,3Hz); 7,39 (d, 1H, J=2,3Hz); 7,79-7,82 (m, 3H); 7,99 (d, 2H, J=8,2Hz); 8,05 (d, 1H, J=4,1Hz).

Masa (ES): 495 (M-1).

F=136-137°C.

Compuesto 20: 2-(3-cloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo



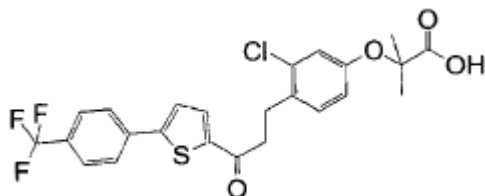
El 2-(3-cloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo se prepara a partir de la 3-(2-cloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propan-1-ona y del bromoisobutirato de terciobutilo según el procedimiento general D.

Después de 2 horas de agitación, el medio se acidifica mediante una disolución diluida de ácido cítrico 1N y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía flash en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/diclorometano: 5/5. Sílice 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,50 (s, 9H); 1,55 (s, 6H); 3,09-3,14 (m, 2H); 3,18-3,24 (m, 2H); 6,7 (dd, 1, J=2,4Hz, J=8,5Hz); 6,91 (d, 1H, J=2,6Hz); 7,15 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,38 (d, 1H, J=3,8Hz); 7,66-7,69 (m, 3H); 7,75 (d, 2H, J=8,2Hz).

5 Compuesto 21: Ácido 2-(3-cloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico



El ácido 2-(3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoico se prepara a partir del 2-(3-cloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo según el procedimiento general E mediante 17 equivalentes de ácido trifluoroacético.

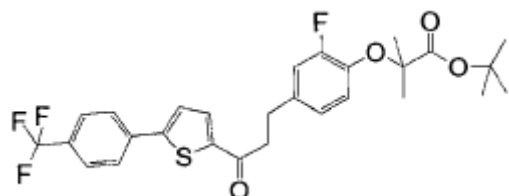
10 Después de 1 hora a temperatura ambiente, el medio de reacción se lava con agua y el diclorometano se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se cristaliza en una mezcla cloruro de metileno/heptano: 5/5.

15 RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 1,49 (s, 6H); 2,97 (t, 2H, J=8,2Hz); 3,28 (t, 2H, J=8,2Hz); 6,76 (dd, 1, J=2,6Hz, J=8,6Hz); 6,88 (d, 1H, J=2,6Hz); 7,32 (d, 1H, J=8,6Hz); 7,79-7,83 (m, 3H); 7,99 (d, 2H, J=8,2Hz); 8,04 (d, 1H, J=4,1Hz).

Masa (ES): 495 (M-1).

F=104-106°C.

Compuesto 22: 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo



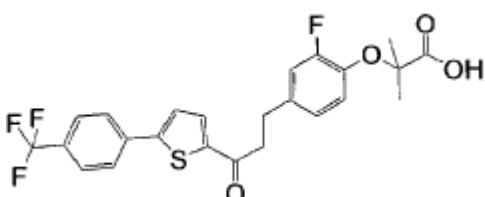
20 El 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo se prepara a partir de la 3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propan-1-ona y del bromoisobutirato de terciobutilo según el procedimiento general D.

25 Después de 16 horas de agitación, el disolvente se elimina por evaporación bajo presión reducida y el residuo de evaporación se recoge con diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de amonio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: gradiente 97/3 a 9/1. Sílice 40-63µm.

30 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,46 (s, 9H); 1,54 (s, 6H); 3,02 (m, 2H); 3,21 (m, 2H); 6,9 (m, 3H); 7,36 (d, 1H, J=4,1Hz); 7,67 (m, 3H); 7,76 (d, 2H J=8,1Hz).

Compuesto 23: Ácido 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico



El ácido 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoico se prepara a partir del 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo según el procedimiento general E mediante 17 equivalentes de ácido trifluoroacético.

- Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se lava con agua y el diclorometano se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

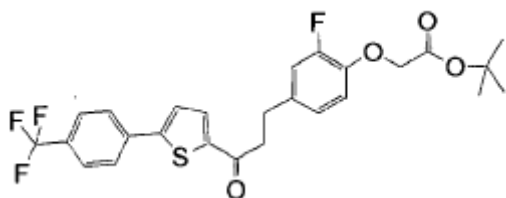
Elución: cloruro de metileno/metanol: 95/5. Sílice 40-63µm.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 1,57 (s, 6H); 3,07 (m, 2H); 3,24 (m, 2H); 6,99 (m, 3H); 7,39 (d, 1H, $J=4,1\text{Hz}$); 7,68 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

- 10 Masa (ES^+): 481 ($\text{M}+1$); 498 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$); 503 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

$F=150-151^\circ\text{C}$.

Compuesto 24: 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)acetato de terciobutilo



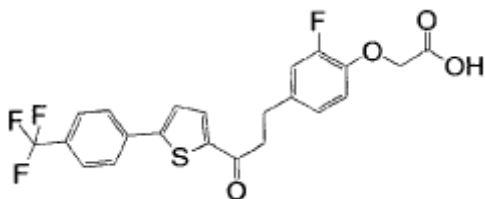
- 15 El 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-acetato de terciobutilo se prepara a partir de la 3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propan-1-ona y del bromoacetato de terciobutilo según el procedimiento general D.

- Después de 18 horas de agitación, el disolvente se elimina por evaporación bajo presión reducida y el residuo de evaporación se recoge con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de amonio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 95/5. Sílice 40-63µm.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 1,46 (s, 9H); 3,01-3,06 (m, 2H); 3,21 (m, 2H); 4,56 (s, 2H); 6,79-6,98 (m, 3H); 7,39 (d, 1H, $J=4,1\text{Hz}$); 7,65-7,69 (m, 3H); 7,75 (m, 2H).

Compuesto 25: Ácido 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)acético



- 25 El ácido 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)acético se prepara a partir del 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)acetato de terciobutilo según el procedimiento general E mediante 10 equivalentes de ácido trifluoroacético.

- Después de 18 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se lava con agua y el diclorometano se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

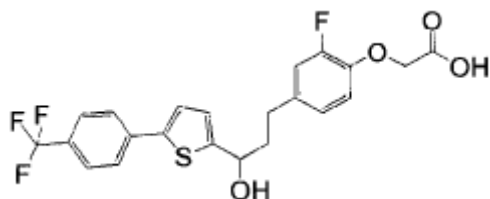
Elución: cloruro de metileno/metanol: gradiente 95/5 a 9/1. Sílice 40-63µm.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 3,04 (t, 2H, $J=4,5\text{Hz}$); 3,22 (t, 2H, $J=4,5\text{Hz}$); 4,72 (s, 2H); 6,89-7,06 (m, 3H); 7,39 (d, 1H, $J=3,8\text{Hz}$); 7,69 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

- 35 Masa (ES^+): 453 ($\text{M}+1$); 470 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$); 475 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

$F=170-171^\circ\text{C}$.

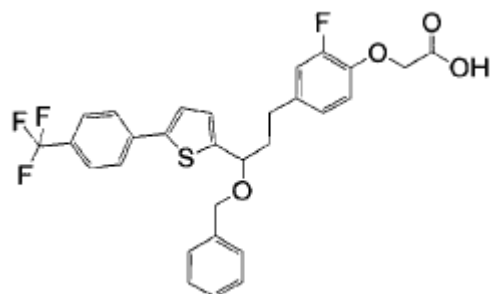
Compuesto 26: Ácido 2-(2-fluoro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)acético



El ácido 2-(2-fluoro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)acético se prepara a partir del ácido 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)acético según el procedimiento general G.

- 5 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 2,11-2,22 (m, 2H); 2,67-2,76 (m, 2H); 4,69 (s, 2H); 4,91 (m, 1H); 6,86-6,99 (m, 4H); 7,25 (d, 1H, $J=3,8\text{Hz}$); 7,62 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,68 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$).

Compuesto 27: Ácido 2-(4-(3-(benciloxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)-2-fluorofenoxi)acético



- 10 El ácido 2-(4-(3-(benciloxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2-fluoro-fenoxi)acético se prepara a partir del ácido 2-(2-fluoro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)acético mediante 2,2 equivalentes de hidruro de sodio y de 2,2 equivalentes de bromuro de bencilo según el procedimiento general H.

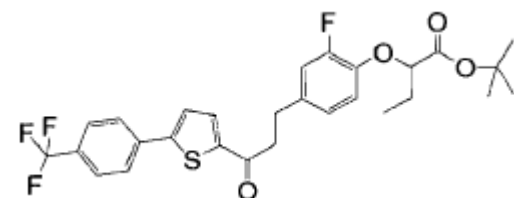
- 15 El residuo de evaporación se solubiliza en etanol en presencia de sosa 2N (20 eq.). Después de 16 horas con agitación, los disolventes se eliminan por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se acidifica mediante una disolución diluida de ácido clorhídrico y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice (HPLC preparativa, lichrospher (Merck) RP18 12 μm 100A, columna: 25*250 mm).

Elución: gradiente agua, metanol + 0,1% ácido trifluoroacético: 22/78 a 10/90.

- 20 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 1,99-2,11 (m, 1H); 2,23-2,35 (m, 1H); 2,58-2,80 (m, 2H); 4,35 (d, 1H, $J=11,4\text{Hz}$); 4,53 (m, 1H); 4,61 (d, 1H, $J=11,4\text{Hz}$); 4,71 (s, 2H); 6,82-6,93 (m, 3H); 6,97 (d, 1H, $J=3,5\text{Hz}$); 7,27-7,39 (m, 6H); 7,63 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,71 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$).

Masa (MALDI-TOF): 566 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Compuesto 28: 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)butanoato de terciobutilo



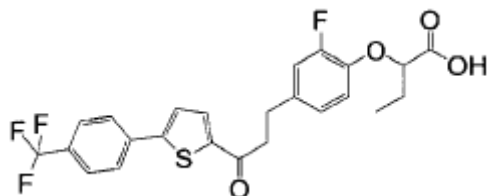
- 25 El 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-butanoato de terciobutilo se prepara a partir de la 3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propan-1-ona y de 2-bromobutanoato de terciobutilo según el procedimiento general D.

- 30 Después de 16 horas de agitación, el disolvente se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se recoge con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de amonio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: gradiente 95/5 a 9/1. Sílice 40-63 μm .

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 1,09 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$); 1,43 (s, 9H); 1,98 (m, 2H); 3,02 (t, 2H, $J=4,5\text{Hz}$); 3,23 (t, 2H, $J=4,5\text{Hz}$); 4,42 (t, 1H, $J=6,1\text{Hz}$); 6,81-7,01 (m, 3H); 7,38 (d, 1H, $J=4,1\text{Hz}$); 7,66-7,69 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

Compuesto 29: Ácido 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)butanoico



El ácido 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)butanoico se prepara a partir del 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)butanoato de terciobutilo según el procedimiento general E mediante 17 equivalentes de ácido trifluoroacético.

Después de 6 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se lava con agua y el diclorometano se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice. El aceite obtenido se cristaliza en diclorometano.

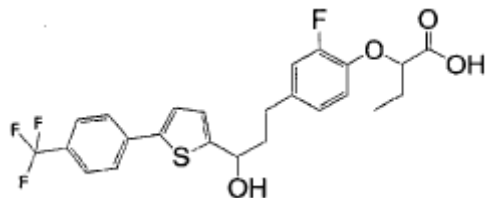
Elución: cloruro de metileno/metanol: 9/1. Sílice 40-63 μm .

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 1,11 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$); 2,03 (m, 2H); 3,01 (t, 2H, $J=7,4\text{Hz}$); 3,19 (t, 2H, $J=7,4\text{Hz}$); 4,58 (t, 1H, $J=5,7\text{Hz}$); 6,86-7,01 (m, 3H); 7,37 (d, 1H, $J=3,8\text{Hz}$); 7,66 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, $J=7,9\text{Hz}$).

Masa (MALDI-TOF): 481 ($M+1$).

F=119-120 $^\circ\text{C}$.

Compuesto 30: Ácido 2-(2-fluoro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)butanoico



El ácido 2-(2-fluoro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)butanoico se prepara a partir del ácido 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)butanoico según el procedimiento general G. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

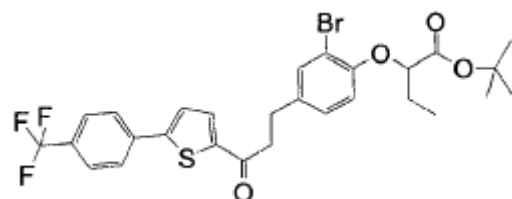
Elución: cloruro de metileno/metanol: 95/5. Sílice 40-63 μm .

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 1,12 (t, 3H, $J=7,6\text{Hz}$); 1,98-2,25 (m, 4H); 2,69 (m, 2H); 4,59 (t, 1H, $J=6,6\text{Hz}$); 4,9 (t, 1H, $J=5,8\text{Hz}$); 6,83-6,96 (m, 4H); 7,23 (d, 1H, $J=3,8\text{Hz}$); 7,61 (d, 2H, $J=8,7\text{Hz}$); 7,66 (d, 2H, $J=8,7\text{Hz}$).

Masa (ES^+): 483 ($M+1$).

Aspecto: aceite viscoso incoloro.

Compuesto 31: 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)butanoato de terciobutilo



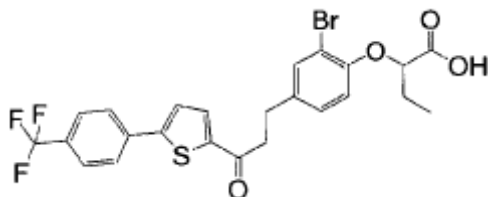
El 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-butanoato de terciobutilo se prepara a partir de la 3-(3-bromo-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propan-1-ona y del 2-bromobutanoato de terciobutilo según el procedimiento general D.

Después de 2 horas de agitación, el medio se acidifica mediante una disolución diluida de ácido cítrico 1N y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía flash en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 8/2. Sílice 40-63µm.

- 5 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 0,95-1,25 (m, 3H); 1,45 (s, 9H); 1,84-2,06 (m, 2H); 3,01 (m, 2H); 3,2 (t, 2H, J=7,3Hz); 4,45 (t, 1H, J=6,1Hz); 6,69 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,09 (dd, 1H, J=2,1Hz, J=8,5Hz); 7,37-7,39 (m, 1H); 7,45 (d, 1H, J=2,1Hz); 7,65-7,69 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, J=8,5Hz).

Compuesto 32: Ácido 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)butanoico



- 10 El ácido 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)butanoico se prepara a partir del 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)butanoato de terciobutilo según el procedimiento general E mediante 17 equivalentes de ácido trifluoroacético.

Después de 1 hora a temperatura ambiente, el medio de reacción se lava con agua y el diclorometano se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice (HPLC preparativa, lichrospher (Merck) RP18 12µm 100A, columna: 25*250 mm).

- 15

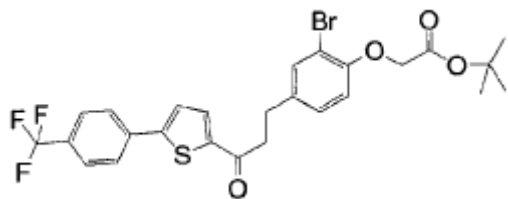
Elución: gradiente agua, metanol + 0,1% ácido trifluoroacético: 30/70 a 0/100.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,13 (t, 3H, J=7,3Hz); 2,11 (m, 2H); 3,02 (t, 2H, J=7,4Hz); 3,21 (t, 2H, J=7,4Hz); 4,68 (t, 1H, J=5,6Hz); 6,78 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,14 (dd, 1H, J=2,1Hz, J=8,5Hz); 7,39 (d, 1H, J=4,1Hz); 7,48 (d, 1H, J=2,1Hz); 7,67-7,69 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, J=8,5Hz).

- 20 Masa (ES⁺): 541 / 543 (M+1).

F=126-128°C.

Compuesto 33: 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)acetato de terciobutilo



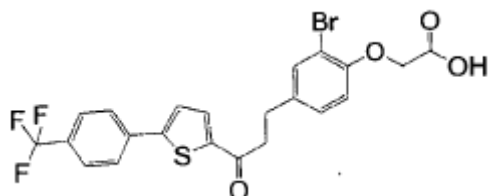
- 25 El 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-acetato de terciobutilo se prepara a partir de la 3-(3-bromo-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propan-1-ona y del bromoacetato de terciobutilo según el procedimiento general D.

Después de 12 horas de agitación, el medio se acidifica mediante una disolución diluida de ácido cítrico 1N y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía flash en gel de sílice.

- 30 Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 85/15. Sílice 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,48 (s, 9H); 2,98-3,05 (m, 2H); 3,2 (t, 2H, J=7,1Hz); 4,57 (s, 2H); 6,72 (d, 1H, J=8,2Hz); 7,12 (dd, 1H, J=2,1Hz, J=8,2Hz); 7,38 (d, 1H, J=3,8Hz); 7,46 (d, 1H, J=2,1Hz); 7,64-7,68 (m, 3H); 7,74 (d, 2H, J=8,2Hz).

Compuesto 34: Ácido 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)acético



El ácido 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)acético se prepara a partir del 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)acetato de terciobutilo según el procedimiento general E mediante 17 equivalentes de ácido trifluoroacético.

Después de 1 hora a temperatura ambiente, el medio de reacción se lava con agua y el diclorometano se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice (HPLC preparativa, lichrospher (Merck) RP18 12µm 100A, columna: 25*250 mm).

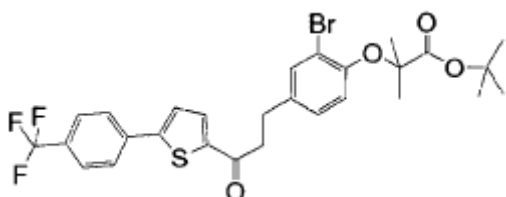
Elución: gradiente agua, metanol + 0,1% ácido trifluoroacético: 30/70 a 0/100.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 3,04 (t, 2H, J=7,6Hz); 3,22 (t, 2H, J=7,6Hz); 4,7 (s, 2H); 6,82 (d, 1H, J=8,2Hz); 7,19 (dd, 1, J=2,1Hz, J=8,2Hz); 7,39 (d, 1H, J=4,1Hz); 7,49 (d, 1H, J=2,1Hz); 7,67-7,70 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, J=8,5Hz).

Masa (ES⁺): 513 / 515 (M+1).

F=180-182°C.

Compuesto 35: 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo



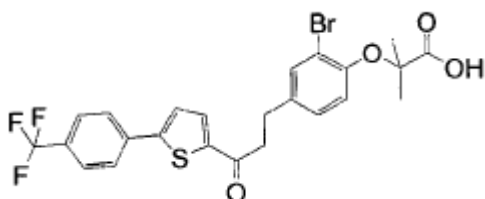
El 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo se prepara a partir de la 3-(3-bromo-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propan-1-ona y del bromoisobutirato de terciobutilo según el procedimiento general D.

Después de 2 horas de agitación, el medio se acidifica mediante una disolución diluida de ácido cítrico 1N y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía flash en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 9/1. Sílice 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,46 (s, 9H); 1,58 (s, 6H); 2,98-3,05 (m, 2H); 3,2 (t, 2H, J=7,1Hz); 6,86 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,05 (dd, 1H, J=2,1Hz, J=8,5Hz); 7,39 (d, 1H, J=4,1Hz); 7,44 (d, 1H, J=2,1Hz); 7,65-7,69 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, J=8,2Hz).

Compuesto 36: Ácido 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico



El ácido 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoico se prepara a partir del 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo según el procedimiento general E mediante 17 equivalentes de ácido trifluoroacético.

Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se lava con agua y el diclorometano se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice (HPLC preparativa, lichrospher (Merck) RP18 12µm 100A, columna: 25*250 mm).

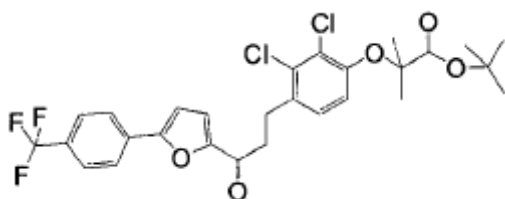
Elución: gradiente agua, metanol + 0,1% ácido trifluoroacético: 30/70 a 0/100.

- 5 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,64 (s, 6H); 3,05 (t, 2H, J=7,6Hz); 3,23 (t, 2H, J=7,6Hz); 7,01 (d, 1H, J=8,3Hz); 7,15 (dd, 1H, J=2,1Hz, J=8,3Hz); 7,39 (d, 1H, J=4,1Hz); 7,5 (d, 1H, J=2,1Hz); 7,67-7,70 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, J=8,5Hz).

Masa (ES⁺): 541 / 543 (M+1).

F=102-104°C.

- 10 Compuesto 37: 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo



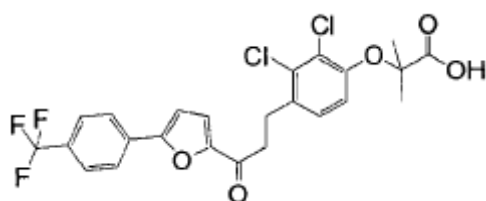
- 15 El 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo se prepara a partir de 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)propan-1-ona y del bromoisobutirato de terciobutilo según el procedimiento general D.

Después de 16 horas de agitación, el disolvente se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se recoge con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de amonio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

- 20 Elución: ciclohexano/acetato de etilo: gradiente 95/5 a 8/2. Sílice 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,45 (s, 9H); 1,57 (s, 6H); 3,19 (m, 4H); 6,79 (d, 1H, J=8,6Hz); 6,87 (d, 1H, J=3,7Hz); 7,10 (d, 1H, J=8,6Hz); 7,27 (d, 1H, J=3,7Hz); 7,69 (d, 2H, J=8,5Hz); 7,88 (d, 2H, J=8,5Hz).

Compuesto 38: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)-propil)-fenoxi)-2-metilpropanoico



- 25 El ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)-propil)-fenoxi)-2-metilpropanoico se prepara a partir del 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)-propil)-fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo según el procedimiento general E mediante 10 equivalentes de ácido trifluoroacético.

- 30 Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se lava con agua y el diclorometano se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

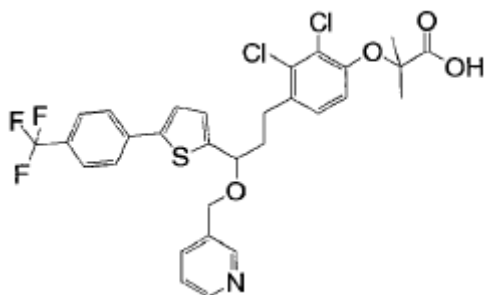
Elución: diclorometano/metanol: 9/1. Sílice 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,63 (s, 6H); 3,19 (m, 4H); 6,86 (d, 1H, J=3,7Hz); 6,92 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,13 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,29 (d, 1H, J=3,7Hz); 7,65 (d, 2H, J=8,5Hz); 7,84 (d, 2H, J=8,5Hz); 11,07 (s, 1H).

Masa (ES⁻): 513 / 515 (M-1).

- 35 F= 85°C.

Compuesto 39: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(piridin-3-ilmetoxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico



El ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(piridin-3-ilmetoxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)-tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico se prepara a partir del ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico mediante 8 equivalentes de hidruro de sodio y de 2,1 equivalentes de bromohidrato de 3-(bromometil)piridina según el procedimiento general H.

Después de 12 horas de agitación a 70°C, el medio de reacción se diluye con agua, se acidifica con una disolución de ácido clorhídrico 1N y, se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se concentra bajo presión reducida, se trata con una disolución de sosa 2N, y se extrae con diclorometano. Después de acidificación con una disolución de ácido cítrico 1N, el diclorometano se elimina por evaporación bajo presión reducida y el residuo de evaporación se purifica por cromatografía flash en gel de sílice.

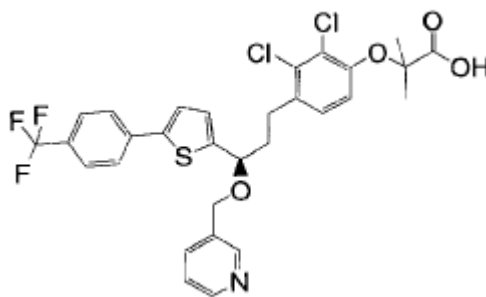
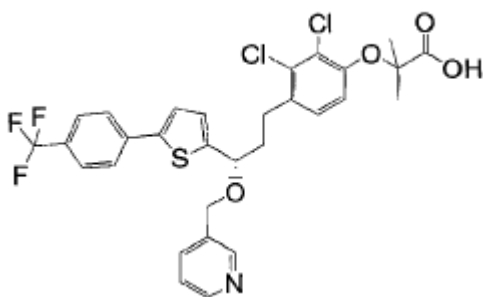
Elución: diclorometano/metanol: 100/0 a 95/5. Sílice 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,73 (s, 6H); 2,22-2,35 (m, 2H); 2,85-2,97 (m, 2H); 4,35 (d, 1H, J=12,5Hz); 4,55 (d, 1H, J=12,5Hz); 4,59-4,67 (m, 1H); 6,86 (d, 1H, J=7,6Hz); 6,96 (d, 1H, J=3,5Hz); 7,01 (d, 1H, J=7,6Hz); 7,27-7,36 (m, 1H); 7,61-7,64 (m, 3H); 7,68 (d, 2H, J=8,4Hz); 8,06 (sl, 1H); 8,52 (d, 2H, J=4,1Hz).

Masa (ES): 622 / 624 / 623 (M-1).

F=75-77°C.

Compuesto 39a y 39b:



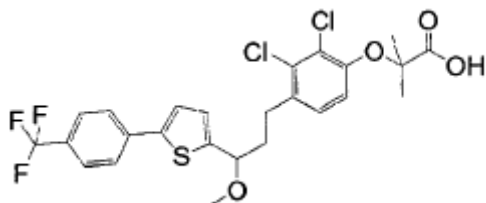
Los dos enantiómeros del compuesto 39 se separan por HPLC semi-preparativa sobre columna quiral Chiralpak®AD-H (250*20mm, 5µm, Chiral Technologies Europe) a temperatura ambiente. La elución se realiza en modo isocrático con una fase móvil n-heptano-etanol (87-13) con un caudal de 12 ml/min.

La pureza enantiomérica de cada uno de los dos enantiómeros así obtenidos se controla por HPLC analítica: columna Chiralpak®AD-H (250*46mm, 5µm, Daicel Chemical Industries, LTD) a 30°C; elución isocrática con fase móvil n-heptano-isopropanol (87-13); caudal 1 ml/min; detección UV a 205 nm.

Compuesto 39a: tR = 16,2 min, ee = 96%

Compuesto 39b: tR = 19,3 min, ee = 99,1 %

Compuesto 40: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-metoxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico



El ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-metoxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)-2-metilpropanoico se prepara a partir del ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico mediante 2,2 equivalentes de hidruro de sodio y de 2,2 equivalentes de yodometano según el procedimiento general H.

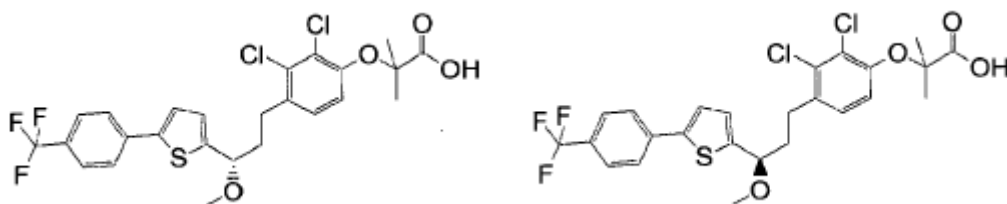
El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice (Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 9/1. Sílice 40-63µm.). El aceite aislado se solubiliza en etanol en presencia de sosa 2N (20 eq.). Después de 16 horas con agitación, los disolventes se eliminan por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se acidifica a mediante una disolución diluida de ácido clorhídrico y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,65 (s, 6H); 2,03-2,29 (m, 2H); 2,75-2,97 (m, 2H); 3,34 (s, 3H); 4,38 (dd, 1H, J=5,7Hz J=7,7Hz); 6,95 (d, 1H, J=8,6Hz); 6,99 (d, 1H, J=3,6Hz); 7,07 (d, 1H, J=8,6Hz); 7,27 (d, 1H, J=3,6Hz); 7,62 (d, 2H, J=8,5Hz); 7,68 (d, 2H, J=8,5Hz).

Masa (ES⁺): 564 / 566 (M+NH₄)⁺, 569 / 571 (M+Na)⁺, 585 / 587 (M+K)⁺.

F=46-48°C.

Compuesto 40a y 40b:



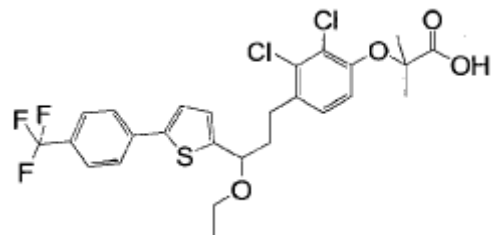
Los dos enantiómeros del compuesto 40 se separan por HPLC semi-preparativa sobre columna quiral Chiralpak®AD-H (250*20mm, 5µm, Chiral Technologies Europe) a temperatura ambiente. La elución se realiza en modo isocrático con una fase móvil n-heptano-etanol (93-7) a la que se añade 0,1% de ácido trifluoroacético con un caudal de 16 a 18 ml/min.

La pureza enantiomérica de los dos enantiómeros así obtenidos se controla por HPLC analítica: columna Chiralpak®AD-H (250*46mm, 5µm, Daicel Chemical Industries, LTD) a 30°C; elución isocrática con fase móvil n-heptano-etanol (93-7) a la que se añade 0,1% de ácido trifluoroacético; caudal 1 ml/min; detección UV a 292 nm.

Compuesto 40a: tR = 13,4 min, ee = 100 %

Compuesto 40b: tR = 18,3 min, ee = 99,4%

Compuesto 41: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-etoxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico



El ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-etoxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoico se prepara a partir del ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico mediante 8 equivalentes de hidruro de sodio y de 2,1 equivalentes de yodoetano según el procedimiento general H.

Después de 20 minutos de agitación a 70°C, el medio de reacción se lleva a temperatura ambiente, se trata con una disolución de sosa 2N, se acidifica con una disolución de ácido clorhídrico 1N y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se concentra bajo presión reducida y el residuo de evaporación se purifica por cromatografía flash en gel de sílice.

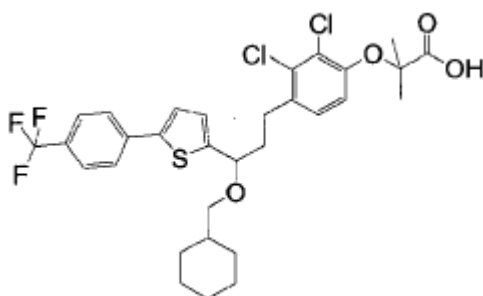
5 Elución: diclorometano/metanol: 100/0 a 95/5. Sílice 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,24 (t, 3H, J=7,0Hz); 1,64 (s, 6H); 2,03- 2,28 (m, 2H); 2,78-2,99 (m, 2H); 3,37-3,47 (m, 1H); 3,53-3,63 (m, 1H); 4,48 (dd, 1H, J=5,5Hz, J=7,6Hz); 6,92-6,97 (m, 2H); 7,10 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,25 (d, 1H, J=3,9Hz); 7,27 (d, 1H, J=3,8Hz); 7,62 (d, 2H, J=8,3Hz); 7,69 (d, 2H, J=8,3Hz).

Masa (ES): 559 / 561 (M-1).

10 Aspecto: aceite amarillo viscoso.

Compuesto 42: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(ciclohexilmetoxi)-3-(5-(4-(trifluoro-metil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico



15 El ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(ciclohexilmetoxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico se prepara a partir del ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico mediante 8 equivalentes de hidruro de sodio y de 2,5 equivalentes de bromometilciclohexano según el procedimiento general H.

20 Después de 18 horas de agitación a 70°C, el medio de reacción se acidifica con una disolución de ácido clorhídrico 1N y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se concentra bajo presión reducida y el residuo de evaporación se purifica por cromatografía flash en gel de sílice.

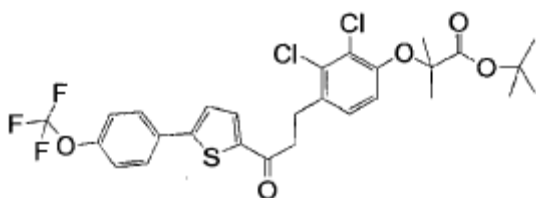
Elución: diclorometano/metanol: 100/0 a 9/1. Sílice 40-63µm.

25 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 0,89-0,99 (m, 3H); 1,14-1,28 (m, 4H); 1,55-1,84 (m, 10H); 2,03-2,27 (m, 2H); 2,78-3,01 (m, 2H); 3,14 (dd, 1H, J=6,4Hz, J=9,0Hz); 3,22 (dd, 1H, J=6,7Hz, J=8,7Hz); 4,43 (dd, 1H, J=4,9Hz, J=7,8Hz); 6,94-6,97 (m, 2H); 7,11 (d, 1H, J=8,4Hz); 7,25 (d, 1H, J=3,9Hz); 7,27 (d, 1H, J=3,8Hz); 7,62 (d, 2H, J=8,3Hz); 7,69 (d, 2H, J=8,3Hz).

Masa (ES): 627 / 629 (M-1).

Aspecto: aceite amarillo viscoso.

Compuesto 43: 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo



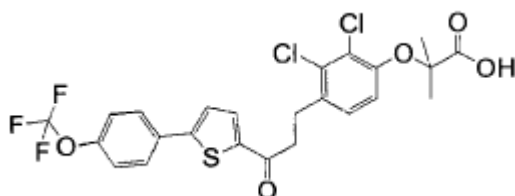
30 El 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo se prepara a partir de la 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)tien-2-il)propan-1-ona y del bromoisobutirato de terciobutilo según el procedimiento general D.

35 Después de 6 horas de agitación, el medio se diluye con una disolución de cloruro de amonio saturada y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía flash en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 9/1. Sílice 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,44 (s, 9H); 1,58 (s, 6H); 3,14-3,24 (m, 4H); 6,79 (d, 1H, J=8,6Hz); 7,09 (d, 1H, J=8,6Hz); 7,25-7,29 (m, 3H); 7,64-7,68 (m, 3H).

Compuesto 44: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico



5

El ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoico se prepara a partir del 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo según el procedimiento general E mediante 10 equivalentes de ácido trifluoroacético.

Después de 48 horas de agitación a temperatura ambiente, los disolventes se eliminan por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

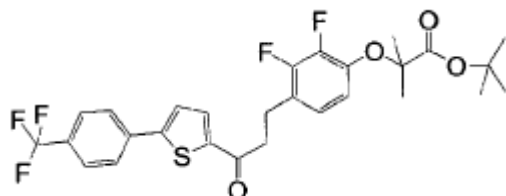
Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 9/1 a 0/100. Sílice 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,63 (s, 6H); 3,17-3,26 (m, 4H); 6,93 (d, 1H, J=8,4Hz); 7,18 (d, 1H, J=8,4Hz); 7,17-7,29 (m, 3H); 7,64-7,68 (m, 3H).

Masa (ES⁺): 545 / 547 (M-1).

F=135-136°C.

Compuesto 45: 2-(2,3-difluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo



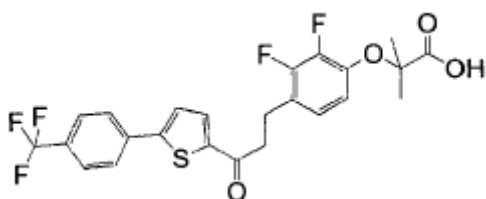
El 2-(2,3-difluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo se prepara a partir de la 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propan-1-ona y del bromoisobutirato de terciobutilo según el procedimiento general D.

Después de 4 horas de agitación, el medio se acidifica mediante una disolución diluida de ácido cítrico 1N y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía flash en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 92/8. Sílice 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,46 (s, 9H); 1,56 (s, 6H); 3,08 (t, 2H, J=7,0Hz); 3,22 (t, 2H, J=7,0Hz); 6,70 (m, 1H); 6,86 (m, 1H); 7,38 (d, 1H, J=4,1Hz); 7,67 (m, 3H); 7,75 (d, 2H, J=8,2Hz).

Compuesto 46: Ácido 2-(2,3-difluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico



El ácido 2-(2,3-difluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoico se prepara a partir del 2-(2,3-difluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo según el procedimiento general E mediante 15 equivalentes de ácido trifluoroacético.

- 5 Después de 18 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se lava con agua y el diclorometano se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

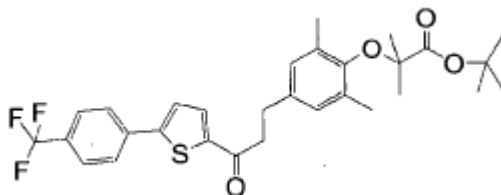
Elución: diclorometano/metanol: 9/1. Sílice 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,59 (s, 6H); 3,11 (t, 2H, J=7,6Hz); 3,25 (t, 2H, J=7,6Hz); 6,80 (t, 1H, J=8,2Hz); 6,96 (t, 1H, J=8,2Hz); 7,39 (d, 1H, J=3,8Hz); 7,68 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, J=8,2Hz).

- 10 Masa (MALDI-TOF): 499 (M+1), .516 (M+NH₄⁺), 521 (M+Na⁺).

F=165-166°C.

Compuesto 47: 2-(2,6-dimetil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo



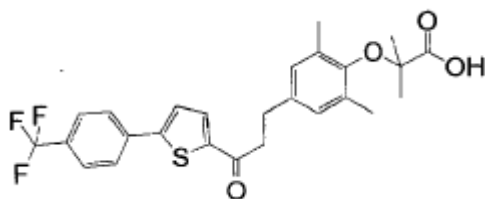
- 15 El 2-(2,6-dimetil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo se prepara a partir de la 3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propan-1-ona según el procedimiento general D, mediante 15 equivalentes de bromoisobutirato de terciobutilo y de 15 equivalentes de carbonato de potasio añadidos por partes de 3 equivalentes a lo largo de la reacción.

- 20 Después de 4 días de agitación a 100°C, los disolventes se eliminan por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se recoge a acetato de etilo y se lava con una disolución de cloruro de amonio saturada. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía flash en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 95/5 a 9/1. Sílice 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,41 (s, 9H); 1,51 (s, 6H); 2,20 (s, 6H); 2,92-2,97 (m, 2H); 3,15-3,21 (m, 2H); 6,83 (s, 2H); 7,37 (d, 1H, J=3,9Hz); 7,65 (d, 1H, J=3,9Hz); 7,67 (d, 2H, J=8,4Hz); 7,75 (d, 2H, J=8,4Hz).

- 25 Compuesto 48: Ácido 2-(2,6-dimetil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico



El ácido 2-(2,6-dimetil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoico se prepara a partir del 2-(2,6-dimetil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo según el procedimiento general E mediante 10 equivalentes de ácido trifluoroacético.

- 30 Después de 48 horas de agitación a temperatura ambiente, los disolventes se eliminan por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

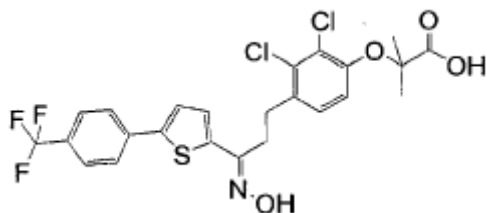
Elución: diclorometano/metanol: 97/3 a 0/100. Sílice 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,51 (s, 6H); 2,22 (s, 6H); 2,96 (t, 2H, J=7,5Hz); 3,19 (t, 2H, J=7,5Hz); 6,88 (s, 2H); 7,37 (d, 1H, J=3,9Hz); 7,65-7,67 (m, 3H); 7,74 (d, 2H, J=8,4Hz).

- 35 Masa (ES⁻): 489 (M-1).

F=157-158°C.

Compuesto 49: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(hidroxiimino)-3-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico



- 5 El ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(hidroxiimino)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico se prepara a partir del ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metil propanoico y de hidrocloreto de hidroxilamina según el procedimiento general I.

Elución: diclorometano/metanol: 98/2 a 95/5. Sílice 40-63µm.

Conformación mayoritaria:

- 10 RMN ¹H (300MHz, MeOD, δ en ppm): 1,39 (s, 6H); 2,92-2,97 (m, 4H); 6,7 (d, 1H, J=8,4Hz); 6,99 (d, 1H, J=8,4Hz); 7,03 (d, 1H, J=3,9Hz); 7,28 (d, 1H, J=3,9Hz); 7,57 (d, 2H, J=8,4Hz); 7,69 (d, 2H, J=8,4Hz).

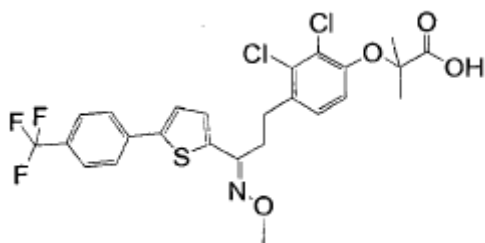
Conformación minoritaria:

RMN ¹H (300MHz, MeOD, δ en ppm): 1,47 (s, 6H); 2,82-3,01 (m, 4H); 6,81 (d, 1H, J=8,4Hz); 7,03 (d, 1H, J=8,4Hz); 7,43 (d, 1H, J=4,2Hz); 7,48 (d, 1H, J=4,2Hz); 7,60 (d, 2H, J=8,2Hz); 7,78 (d, 2H, J=8,2Hz).

Masa (ES): 544 / 546 (M-1).

- 15 F=135-136°C.

Compuesto 50: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(metoxiimino)-3-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico



- 20 El ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(metoxiimino)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico se prepara a partir del ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metil propanoico y de hidrocloreto de O-metilhidroxilamina según el procedimiento general I.

Elución: diclorometano/metanol: 98/2. Sílice 40-63µm.

Conformación mayoritaria:

- 25 RMN ¹H (300MHz, MeOD, δ en ppm): 1,58 (s, 6H); 2,91-3,17 (m, 4H); 3,96 (s, 3H); 6,91 (d, 1H, J=8,4Hz); 7,11 (d, 1H, J=8,4Hz); 7,12 (d, 1H, J=3,9Hz); 7,24 (d, 1H, J=3,9Hz); 7,61 (d, 2H, J=8,4Hz); 7,67 (d, 2H, J=8,4Hz).

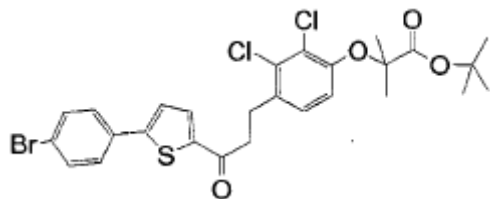
Conformación minoritaria:

RMN ¹H (300MHz, MeOD, δ en ppm): 1,64 (s, 6H); 2,95-3,15 (m, 4H); 4,07 (s, 3H); 6,94 (d, 1H, J=8,4Hz); 7,05 (d, 1H, J=8,4Hz); 7,36 (d, 1H, J=4,2Hz); 7,51 (d, 1H, J=4,2Hz); 7,64 (d, 2H, J=8,2Hz); 7,76 (d, 2H, J=8,2Hz).

Masa (ES): 558 / 560 (M-1).

- 30 F=68-69°C.

Compuesto 51: 2-(4-(3-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)-3-oxopropil)-2,3-dicloro-fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo



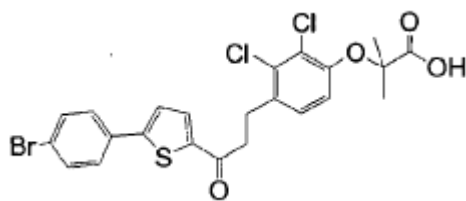
El 2-(4-(3-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)-3-oxopropil)-2,3-diclorofenoxi)-2-metil-propanoato de terciobutilo se prepara a partir de la 1-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)-3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)propan-1-ona según el procedimiento general D, mediante 4 equivalentes de bromoisobutirato de terciobutilo y de 5 equivalentes de carbonato de potasio.

Después de 16 horas de agitación a 80°C, el medio se diluye con una disolución de cloruro de amonio saturada y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía flash en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 95/5. Sílice 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,44 (s, 9H); 1,58 (s, 6H); 3,12-3,25 (m, 4H); 6,79 (d, 1H, J=8,6Hz); 7,08 (d, 1H, J=8,6Hz); 7,28 (d, 1H, J=4,1Hz); 7,49 (d, 2H, J=9,1Hz); 7,54 (d, 2H, J=9,1Hz); 7,64 (d, 1H, J=4,2Hz).

Compuesto 52: Ácido 2-(4-(3-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)-3-oxopropil)-2,3-dicloro-fenoxi)-2-metilpropanoico



El ácido 2-(4-(3-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)-3-oxopropil)-2,3-diclorofenoxi)-2-metilpropanoico se prepara a partir del 2-(4-(3-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)-3-oxopropil)-2,3-diclorofenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo según el procedimiento general E mediante 38 equivalentes de ácido trifluoroacético.

Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, los disolventes se eliminan por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

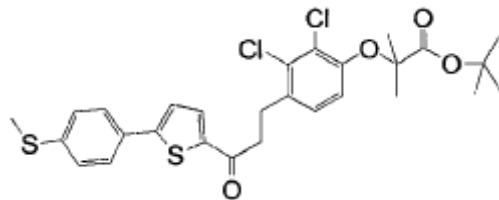
Elución: diclorometano/metanol: 97/3 a 0/100. Sílice 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, MeOD, δ en ppm): 1,58 (s, 6H); 3,11-3,19 (m, 2H); 3,23-3,30 (m, 2H); 6,93 (d, 1H, J=8,7Hz); 7,21 (d, 1H, J=8,7Hz); 7,49 (d, 1H, J=4,1Hz); 7,61 (d, 2H, J=8,7Hz); 7,66 (d, 2H, J=8,7Hz); 7,81 (d, 1H, J=4,1Hz).

Masa (ES): 539 / 541 / 542 / 543 (M-1).

F=155-157°C.

Compuesto 53: 2-(2,3-dicloro-4-(3-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)-3-oxopropil)-fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo



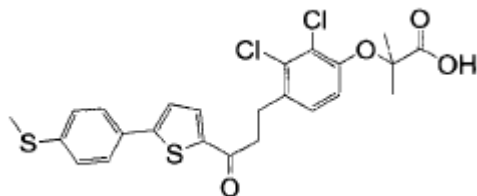
El 2-(2,3-dicloro-4-(3-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)-3-oxopropil)fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo se prepara a partir de la 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)propan-1-ona solubilizada en tetrahidrofurano, según el procedimiento general D.

Después de 20 horas de agitación a 70°C, el medio se diluye con una disolución de cloruro de amonio saturada y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía flash en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 9/1. Sílice 40-63µm.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 1,44 (s, 9H); 1,59 (s, 6H); 2,52 (s, 3H); 3,16-3,23 (m, 4H); 6,95 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,21 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,27-7,30 (m, 3H); 7,56 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,66 (d, 1H, $J=4,1\text{Hz}$).

Compuesto 54: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)-3-oxo-propil)fenoxi)-2-metilpropanoico



- 5 El ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)-3-oxopropil)-fenoxi)-2-metilpropanoico se prepara a partir del 2-(2,3-dicloro-4-(3-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)-3-oxopropil)fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo según el procedimiento general E mediante 10 equivalentes de ácido trifluoroacético.

Después de 18 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se lava con agua y el diclorometano se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

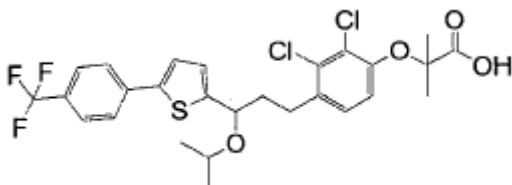
Elución: diclorometano/metanol: 9/1. Sílice 40-63 μm .

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 1,63 (s, 6H); 2,53 (s, 3H); 3,18-3,25 (m, 4H); 6,95 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,20 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,26-7,29 (m, 3H); 7,57 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,65 (d, 1H, $J=4,1\text{Hz}$).

Masa (ES): 507 / 508 (M-1).

- 15 F=171-172 $^{\circ}\text{C}$.

Compuesto 55: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-isopropoxi-3-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico



- 20 El ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-isopropoxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico se prepara a partir del ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico mediante 5 equivalentes de hidruro de sodio y de 4 equivalentes de 2-bromopropano según el procedimiento general H.

Después de 12 horas de agitación a 70 $^{\circ}\text{C}$, el medio de reacción se diluye con agua, se acidifica con una disolución de ácido clorhídrico 0,5N y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía flash en gel de sílice.

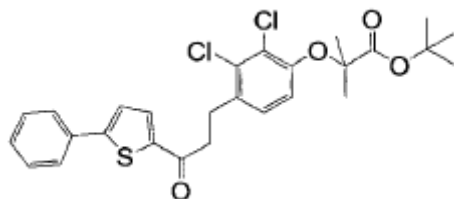
Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 8/2. Sílice 40-63 μm .

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 1,24 (d, 6H, $J=6,3\text{Hz}$); 1,59 (s, 6H); 2,12-2,23 (m, 2H); 2,76-2,97 (m, 2H); 4,91-4,95 (m, 1H); 5,09 (sep, 1H, $J=6,3$); 6,78 (d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$); 6,98 (d, 1H, $J=3,7\text{Hz}$); 7,02 (d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$); 7,24 (d, 1H, $J=3,7\text{Hz}$); 7,61 (d, 2H, $J=8,6\text{Hz}$); 7,66 (d, 2H, $J=8,6\text{Hz}$).

- 30 Masa (ES $^+$): 557 / 559 (M+1), 592 / 594 (NH_4) $^+$, 597 / 599 (M+Na) $^+$.

F=88-90 $^{\circ}\text{C}$.

Compuesto 56: 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-feniltien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo

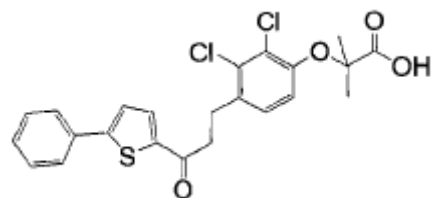


El 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-feniltien-2-il)propil)fenoxi)-2-metil-propanoato de terciobutilo se prepara a partir de la 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-feniltien-2-il)propan-1-ona solubilizada en tetrahidrofurano, según el procedimiento general D.

Después de 12 horas de agitación a 80°C, el medio se diluye con una disolución de cloruro de amonio saturada y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se lava con ciclohexano.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,44 (s, 9H); 1,57 (s, 6H); 3,11-3,25 (m, 4H); 6,79 (d, 1H, J=8,4Hz); 7,09 (d, 1H, J=8,4Hz); 7,31 (d, 1H, J=3,9Hz); 7,34-7,44 (m, 3H); 7,63-7,66 (m, 3H).

Compuesto 57: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-feniltien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico



El ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-feniltien-2-il)propil)fenoxi)-2-metil-propanoico se prepara a partir del 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-feniltien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo según el procedimiento general E mediante 12 equivalentes de ácido trifluoroacético.

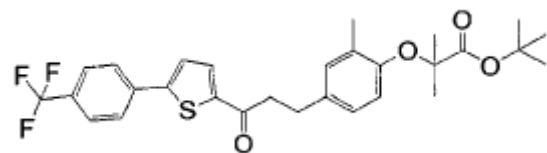
Después de 12 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se lava con agua y el diclorometano se elimina por evaporación bajo presión reducida.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,63 (s, 6H); 3,13-3,28 (m, 4H); 6,94 (d, 1H, J=8,6Hz); 7,18 (d, 1H, J=8,6Hz); 7,31 (d, 1H, J=4,2Hz); 7,35-7,46 (m, 3H); 7,61-7,67 (m, 3H).

Masa (ES⁻): 461 / 463 (M-1).

F=179-180°C.

Compuesto 58: 2-metil-2-(2-metil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi) propanoato de terciobutilo



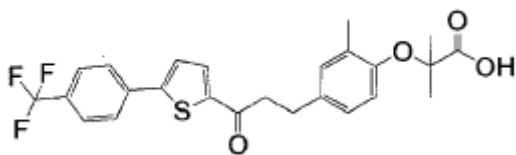
El 2-metil-2-(2-metil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi) propanoato de terciobutilo se prepara a partir de la 3-(4-hidroxi-3-metilfenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propan-1-ona solubilizada en tetrahidrofurano, según el procedimiento general D.

Después de 12 horas de agitación a 70°C, el medio se diluye con una disolución de cloruro de amonio saturada y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía flash en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 8/2. Sílice 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,45 (s, 9H); 1,55 (s, 6H); 2,23 (s, 3H); 2,93-2,98 (m, 2H); 3,17-3,22 (m, 2H); 6,79 (d, 1H, J=8,4Hz); 6,98-7,01 (m, 1H); 7,08 (m, 1H); 7,39 (d, 1H, J=3,9Hz); 7,66-7,72 (m, 3H); 7,75 (d, 2H, J=8,4Hz).

Compuesto 59: Ácido 2-metil-2-(2-metil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)-tien-2-il)propil)fenoxi)propanoico



El ácido 2-metil-2-(2-metil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)propanoico se prepara a partir del 2-metil-2-(2-metil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)propanoato de terciobutilo según el procedimiento general E mediante 10 equivalentes de ácido trifluoroacético.

Después de 25 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se lava con agua y el diclorometano se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

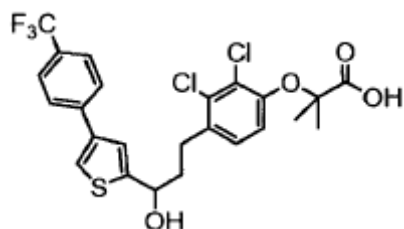
Elución: diclorometano/metanol: 9/1. Sílice 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,60 (s, 6H); 2,24 (s, 3H); 3,02 (t, 2H, J=8,2Hz); 3,21 (t, 2H, J=8,2Hz); 6,79 (d, 1H, J=8,4Hz); 6,98-7,01 (m, 1H); 7,08 (s, 1H); 7,39 (d, 1H, J=4,0Hz); 7,67-7,70 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, J=8,4Hz).

Masa (ES): 475 (M-1).

F=130-131°C.

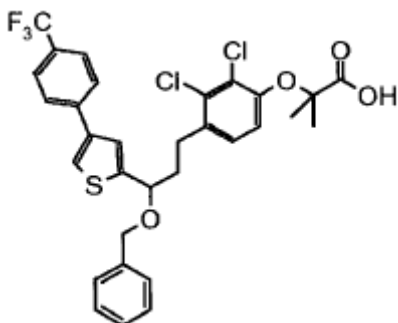
Compuesto 60: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico



El ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoico se prepara a partir del ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico según el procedimiento general G. El residuo de evaporación se utiliza tal cual para la realización de la etapa siguiente.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,64 (s, 6H); 2,14-2,22 (m, 2H); 3,01-2,78 (m, 2H); 4,99 (t, 1H, J=6,5Hz); 6,92 (d, 1H, J=8,6Hz); 7,07 (d, 1H, J=8,6Hz); 7,29 (d, 1H, J=1,2Hz); 7,45 (d, 1H, J=1,2Hz); 7,61-7,67 (m, 4H).

Compuesto 61: Ácido 2-(4-(3-(benciloxi)-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,3-diclorofenoxi)-2-metilpropanoico



El ácido 2-(4-(3-(benciloxi)-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,3-diclorofenoxi)-2-metilpropanoico se prepara a partir del ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico mediante 2,2 equivalentes de hidruro de sodio y de 2,2 equivalentes de bromuro de bencilo según el procedimiento general H.

El residuo de evaporación se solubiliza en etanol en presencia de sosa 2N (20 eq.). Después de 16 horas con agitación, los disolventes se eliminan por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se acidifica mediante una disolución diluida de ácido clorhídrico y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre

sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

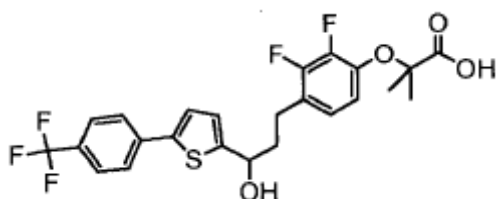
Elución: ciclohexano/acetato de etilo 7/3 y diclorometano/metanol: 9/1. Sílice 40-63µm.

5 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,62 (s, 6H); 2,08-2,18 (m, 1H); 2,21-2,29 (m, 1H); 2,75-2,85 (m, 1H); 3,01-2,92 (m, 1H); 4,40 (t, 1H, J=11,7Hz); 4,62-4,65 (m, 2H); 6,90 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,01 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,29-7,37 (m, 6H); 7,51 (d, 1H, J=1,2Hz); 7,67-7,70 (m, 4H).

Masa (ES): 621 / 623 (M-1).

F=58-59°C.

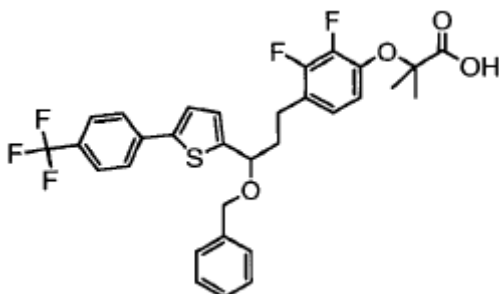
Compuesto 62: Ácido 2-(2,3-difluoro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico



10 El ácido 2-(2,3-difluoro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoico se prepara a partir del ácido 2-(2,3-difluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico según el procedimiento general G. El residuo de evaporación se utiliza tal cual para la realización de la etapa siguiente.

15 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,56 (s, 6H); 2,14-2,23 (m, 2H); 2,74-2,87 (m, 2H); 4,95 (t, 1H, J=7,4Hz); 6,79 (m, 2H); 6,99 (d, 1H, J=3,8Hz); 7,25 (d, 1H, J=3,7Hz); 7,62 (d, 2H, J=8,6Hz); 7,64 (d, 2H, J=8,6Hz).

Compuesto 63: Ácido 2-(4-(3-(benciloxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)-2,3-difluorofenoxi)-2-metilpropanoico



20 El ácido 2-(4-(3-(benciloxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,3-difluorofenoxi)-2-metilpropanoico se prepara a partir del ácido 2-(4-(3-(benciloxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,3-difluorofenoxi)-2-metilpropanoico mediante 2,2 equivalentes de hidruro de sodio y de 2,2 equivalentes de bromuro de bencilo según el procedimiento general H.

25 El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice (Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 9/1. Sílice 40-63µm.). El aceite aislado se solubiliza en etanol en presencia de sosa 2N (20 eq.). Después de 16 horas con agitación, los disolventes se eliminan por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se acidifica mediante una disolución diluida de ácido clorhídrico y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

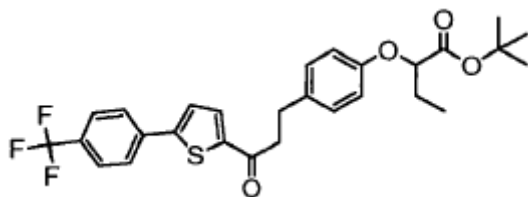
Elución: ciclohexano/acetato de etilo 7/3 y diclorometano/metanol: 9/1. Sílice 40-63µm.

30 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,59 (s, 6H); 2,03-2,33 (m, 2H); 2,63-2,82 (m, 2H); 4,37 (d, 1H, J=11,7Hz); 4,58 (m, 2H); 6,77 (m, 2H); 6,98 (d, 1H, J=3,5Hz); 7,30 (m, 6H); 7,63 (d, 2H, J=8,5Hz); 7,70 (d, 2H, J=8,5Hz).

Masa (ES): 589 (M-1).

Aspecto: aceite viscoso.

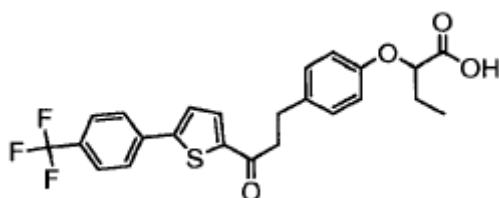
Compuesto 64: 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-butanoato de terciobutilo



El 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)butanoato de terciobutilo se prepara a partir de la 3-(4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)propan-1-ona y de 2-bromobutanoato de terciobutilo según el procedimiento general D.

Después de 16 horas de agitación, el disolvente se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se recoge con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de amonio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se utiliza tal cual para la realización de la etapa siguiente.

Compuesto 65: Ácido 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)butanoico



El ácido 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-butanoico se prepara a partir del 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)butanoato de terciobutilo según el procedimiento general E mediante 10 equivalentes de ácido trifluoroacético.

Después de 12 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se lava con agua y el diclorometano se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice (HPLC preparativa, lichrospher (Merck) RP18 12µm 100A, columna: 25*250 mm).

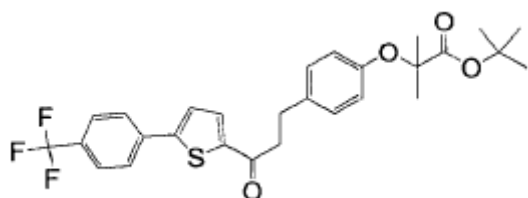
Elución: gradiente agua, metanol + 0,1% ácido trifluoroacético: 30/70 a 0/100. Elución: diclorometano/metanol: 9/1. Sílice 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,10 (t, 3H, J=7,3Hz); 1,98-2,08 (m, 2H); 3,03 (t, 2H, J=7,5Hz); 3,18-3,24 (m, 2H); 4,61 (t, 1H, J=6,0Hz); 6,86 (d, 2H, J=8,8Hz); 7,18 (d, 2H, J=8,8Hz); 7,38 (d, 1H, J=3,8Hz); 7,65-7,69 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, J=8,5Hz).

Masa (ES⁺): 461 (M+1).

F=116-117°C.

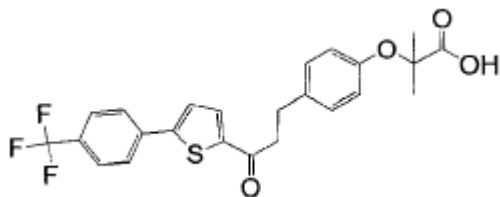
Compuesto 66: 2-metil-2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)propanoato de terciobutilo



El 2-metil-2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-propanoato de terciobutilo se prepara a partir de la 3-(4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propan-1-ona y de 2-bromoisobutirato de terciobutilo según el procedimiento general D.

Después de 16 horas de agitación, el disolvente se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se recoge con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de amonio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se utiliza tal cual para la realización de la etapa siguiente.

Compuesto 67: Ácido 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoico



El ácido 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico se prepara a partir del 2-metil-2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)propanoato de terciobutilo según el procedimiento general E mediante 10 equivalentes de ácido trifluoroacético.

Después de 12 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se lava con agua y el diclorometano se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice (HPLC preparativa, lichrospher (Merck) RP18 12µm 100A, columna: 25*250 mm).

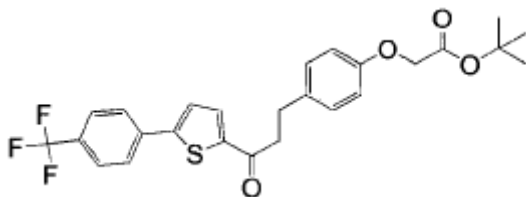
Elución: gradiente agua, metanol + 0,1% ácido trifluoroacético: 30/70 a 0/100.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,57 (s, 6H); 3,06 (t, 2H, J=7,9Hz); 3,23 (t, 2H, J=6,7Hz); 6,89 (d, 2H, J=8,5Hz); 7,18 (d, 2H, J=8,5Hz); 7,38 (d, 1H, J=4,1Hz); 7,66-7,69 (m, 3H); 7,75 (d, 2H, J=8,2Hz).

Masa (ES⁺): 463 (M+1).

F=154-155°C.

Compuesto 68: 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-acetato de terciobutilo



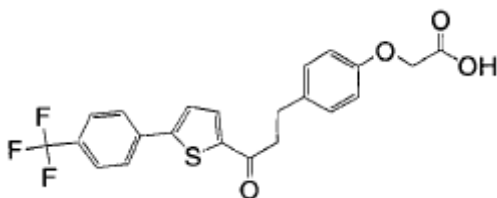
El 2-metil-2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-propanoato de terciobutilo se prepara a partir de la 3-(4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propan-1-ona y de bromoacetato de terciobutilo según el procedimiento general D.

Después de 18 horas de agitación, el medio se acidifica con una disolución de ácido cítrico y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de amonio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 85/15.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,49 (s, 9H); 3,01-3,06 (m, 2H); 3,18-3,23 (m, 2H); 4,50 (s, 2H); 6,85 (d, 2H, J=8,5Hz); 7,17 (d, 2H, J=8,5Hz); 7,39 (d, 1H, J=4,1Hz); 7,65-7,69 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, J=8,4Hz).

Compuesto 69: Ácido 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)acético



El ácido 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)acético se prepara a partir del 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)acetato de terciobutilo según el procedimiento general E mediante 10 equivalentes de ácido trifluoroacético.

Después de 12 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se lava con agua y el diclorometano se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

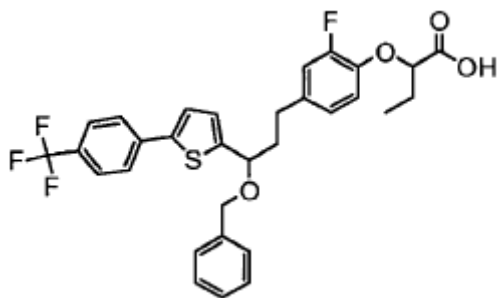
Elución: diclorometano/metanol: 9/1. Sílice 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 3,03-3,08 (m, 2H); 3,19-3,24 (m, 2H); 4,66 (s, 2H); 6,89 (d, 2H, J=8,8Hz); 7,22 (d, 2H, J=8,8Hz); 7,38 (d, 1H J=4,1Hz); 7,66-7,69 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, J=8,5Hz).

Masa (ES⁺): 435 (M+1).

5 F=182-183°C.

Compuesto 70: Ácido 2-(4-(3-(benciloxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2-fluorofenoxi)butanoico



10 El ácido 2-(4-(3-(benciloxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2-fluoro-fenoxi)butanoico se prepara a partir del ácido 2-(2-fluoro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)butanoico mediante 2,1 equivalentes de hidruro de sodio y de 2,1 equivalentes de bromuro de bencilo según el procedimiento general H.

15 El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice (Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 95/5 a 8/2. Sílice 40-63µm.). El aceite aislado se solubiliza en etanol en presencia de sosa 2N (20 eq.). Después de 18 horas con agitación, los disolventes se eliminan por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se acidifica mediante una disolución diluida de ácido clorhídrico y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice (HPLC preparativa, lichrospher (Merck) RP18 12µm 100A, columna: 25*250 mm).

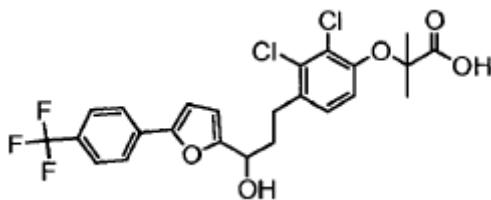
Elución: gradiente agua, metanol + 0,1% ácido trifluoroacético: 28/72 a 10/90.

20 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,13 (t, 3H, J=7,3Hz); 2,01-2,11 (m, 3H); 2,23-2,34 (m, 1H); 2,58-2,98 (m, 2H); 4,32 (d, 1H, J=11,7Hz); 4,52 (dd, 1H, J=5,6Hz, J=7,6Hz); 4,59-4,63 (m, 2H); 6,79-6,92 (m, 3H); 6,97 (d, 1H, J=3,5Hz); 7,26-7,27 (m, 1H); 7,29-7,39 (m, 5H); 7,62 (d, 2H, J=8,5Hz); 7,70 (d, 2H, J=8,5Hz).

Masa (ES⁺): 573 (M+1).

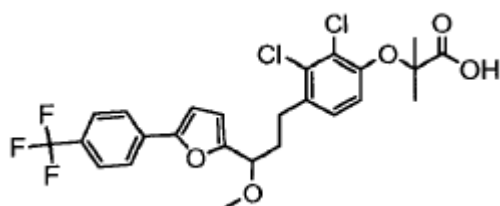
Aspecto: aceite viscoso.

Compuesto 71: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoico



25 El ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoico se prepara a partir del ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico según el procedimiento general G. El residuo de evaporación se utiliza tal cual para la realización de la etapa siguiente.

Compuesto 72: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-metoxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoico



El ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-metoxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoico se prepara a partir del ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico mediante 2,1 equivalentes de hidruro de sodio y de 2,1 equivalentes de yodometano según el procedimiento general H.

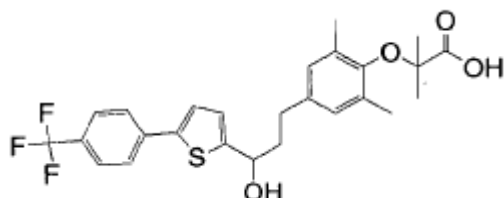
- 5 El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice (Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 9/1. Sílice 40-63µm.). El aceite aislado se solubiliza en etanol en presencia de sosa 2N (5 eq.). Después de 18 horas con agitación, los disolventes se eliminan por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se acidifica mediante una disolución diluida de ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se concentra bajo presión reducida.

- 10 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,63 (s, 6H); 2,11-2,32 (m, 2H); 2,75-2,97 (m, 2H); 3,34 (s, 3H); 4,25 (dd, 1H, J=5,8Hz J=7,6Hz); 6,42 (d, 1H, J=3,4Hz); 6,73 (d, 1H, J=3,4Hz); 6,93 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,05 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,62 (d, 2H, J=8,3Hz); 7,75 (d, 2H, J=8,3Hz).

Masa (ES⁻): 529 / 531 (M-1).

Aspecto: aceite viscoso.

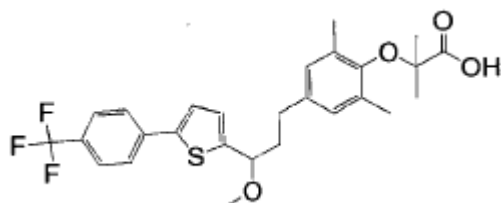
Compuesto 73: Ácido 2-(4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)ien-2-il)-propil)-2,6-dimetilfenoxi)-2-metilpropanoico



- 15 El ácido 2-(4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)ien-2-il)propil)-2,6-dimetil-fenoxi)-2-metilpropanoico se prepara a partir del ácido 2-(2,6-dimetil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)ien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico según el procedimiento general G. El residuo de evaporación se utiliza tal cual para la realización de la etapa siguiente.

- 20 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,51 (s, 6H); 2,07-2,28 (m, 8H); 2,56-2,76 (m, 2H); 4,90-4,95 (m, 1H); 6,84 (s, 2H); 6,97 (d, 1H, J=3,7Hz); 7,25 (d, 1H, J=3,7Hz); 7,61 (d, 2H, J=8,6Hz); 7,66 (d, 2H, J=8,6Hz).

Compuesto 74: Ácido 2-(4-(3-metoxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)ien-2-il)propil)-2,6-dimetilfenoxi)-2-metilpropanoico



- 25 El ácido 2-(4-(3-metoxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)ien-2-il)propil)-2,6-dimetilfenoxi)-2-metilpropanoico se prepara a partir del ácido 2-(4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)ien-2-il)propil)-2,6-dimetilfenoxi)-2-metilpropanoico mediante 2,1 equivalentes de hidruro de sodio y de 2,1 equivalentes de yodometano según el procedimiento general H.

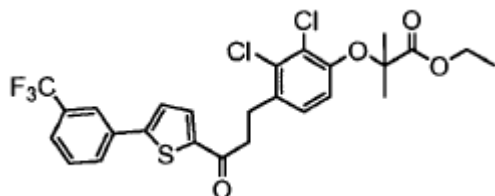
- 30 El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice (Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 9/1. Sílice 40-63µm.). El aceite aislado se solubiliza en etanol en presencia de sosa 2N (5 eq.). Después de 18 horas con agitación, los disolventes se eliminan por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se acidifica mediante una disolución diluida de ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se concentra bajo presión reducida.

- 35 RMN ¹H (300MHz, MeOD, δ en ppm): 1,43 (s, 6H); 1,91-2,06 (m, 1H); 2,11-2,23 (m, 7H); 2,48-2,68 (m, 2H); 3,28 (s, 3H); 4,37 (t, 1H, J=6,7Hz); 6,81 (s, 2H); 7,01 (d, 1H, J=3,8Hz); 7,41 (d, 1H, J=3,8Hz); 7,67 (d, 2H, J=8,2Hz); 7,80 (d, 2H, J=8,2Hz).

Masa (ES⁺): 524 (M+NH₄⁺), 530 (M+Na⁺), 545 (M+K⁺).

Aspecto: aceite viscoso.

Compuesto 75: 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo



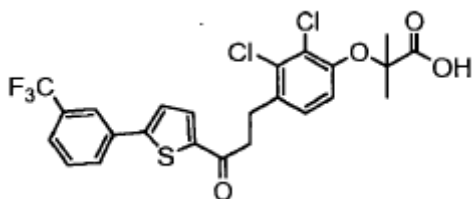
El 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo se prepara a partir de la 3-(2,3-dicloro-4-hidroxi-fenil)-1-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propan-1-ona y de bromo-isobutirato de etilo según el procedimiento general D.

Después de 16 horas de agitación, el medio se acidifica con una disolución de ácido cítrico y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de amonio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 100/0 a 8/2.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 1,27 (t, 3H, J=7,0Hz); 1,61 (s, 6H); 3,18-3,24 (m, 4H); 4,25 (q, 2H, J=7,0Hz); 6,77 (d, 1H, J=8,4Hz); 7,11 (d, 1H, J=8,4Hz); 7,38 (d, 1H, J=3,9Hz); 7,56 (m, 1H); 7,63 (d, 1H, J=8,2Hz); 7,68 (d, 1H, J=3,9Hz); 7,82 (d, 1H, J=7,6Hz); 7,88 (s, 1H).

Compuesto 76: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico



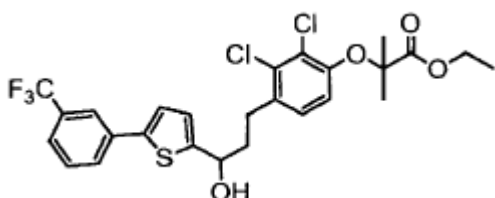
El ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoico se prepara a partir del 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo según el procedimiento general F mediante 10 equivalentes de una disolución de sosa 2N.

Después de 16 horas a temperatura ambiente, el medio de reacción se concentra bajo presión reducida, se acidifica mediante una disolución diluida de ácido clorhídrico y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Elución: diclorometano/metanol: 9/1. Sílice 40-63 μm .

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 1,64 (s, 6H); 3,18-3,28 (m, 4H); 6,95 (d, 1H, J=8,4Hz); 7,19 (d, 1H, J=8,4Hz); 7,37 (d, 1H, J=3,9Hz); 7,56 (m, 1H); 7,63 (d, 1H, J=7,6Hz); 7,69 (d, 1H, J=3,9Hz); 7,82 (d, 1H, J=7,6Hz); 7,88 (s, 1H).

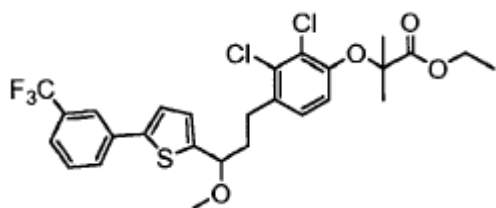
Compuesto 77: 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo



El 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo se prepara a partir del 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo según el procedimiento general G. El residuo de evaporación se utiliza tal cual para la realización de la etapa siguiente.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 1,28 (t, 3H, J=7,1Hz); 1,62 (s, 6H); 2,14-2,22 (m, 2H); 2,81-2,97 (m, 2H); 4,27 (q, 2H, J=7,1Hz); 4,95 (t, 1H, J=6,4Hz); 6,78 (d, 1H, J=8,6Hz); 7,00 (d, 1H, J=3,5Hz); 7,05 (d, 1H, J=8,6Hz); 7,24 (d, 1H, J=3,5Hz); 7,47-7,55 (m, 2H); 7,75 (d, 1H, J=7,1Hz); 7,82 (s, 1H).

Compuesto 78: 2-(2,3-dicloro-4-(3-metoxi-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo



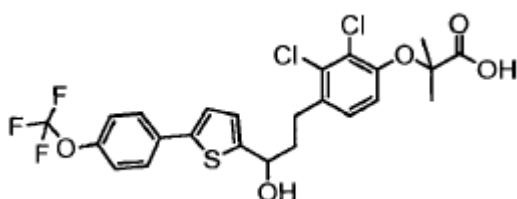
El 2-(2,3-dicloro-4-(3-metoxi-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo se prepara a partir del 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo mediante 1,1 equivalentes de hidruro de sodio y de 1,1 equivalentes de yodometano según el procedimiento general H.

Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se hidroliza y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se concentra bajo presión reducida y el residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 9/1. Sílice 40-63µm.

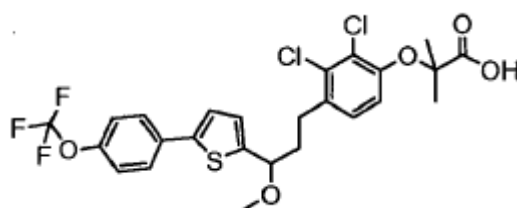
RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 1,28 (t, 3H, J=7,1Hz); 1,61 (s, 6H); 2,02-2,23 (m, 2H); 2,71-2,94 (m, 2H); 4,25 (q, 2H, J=7,1Hz); 3,32 (s, 3H); 4,32-4,36 (m, 1H); 6,73 (d, 1H, J=8,5Hz); 6,96 (d, 1H, J=3,5Hz); 7,01 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,24 (d, 1H, J=3,5Hz); 7,48-7,50 (m, 2H); 7,74 (d, 1H, J=7,3Hz); 7,81 (s, 1H).

Compuesto 79: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico



El ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-tien-2-il)-propil)fenoxi)-2-metilpropanoico se prepara a partir del ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico según el procedimiento general G. El residuo de evaporación se utiliza tal cual para la realización de la etapa siguiente.

Compuesto 80: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-metoxi-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico



El ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-metoxi-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-tien-2-il)-propil)fenoxi)-2-metilpropanoico se prepara a partir del ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico mediante 2,1 equivalentes de hidruro de sodio y de 2,1 equivalentes de yodometano según el procedimiento general H.

El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice (Elución: ciclohexano/acetato de etilo: 9/1. Sílice 40-63µm.). El aceite aislado se solubiliza en etanol en presencia de sosa 2N (6 eq.). Después de 18 horas con agitación, los disolventes se eliminan por evaporación bajo presión reducida. El residuo de evaporación se acidifica mediante una disolución diluida de ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se concentra bajo presión reducida.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 1,60 (s, 6H); 1,98-2,29 (m, 2H); 2,72-2,97 (m, 2H); 3,32 (s, 3H); 4,35 (t, 1H, J=6,5Hz); 6,89-6,97 (m, 2H); 7,01-7,08 (m, 1H); 7,16 (d, 1H, J=3,5Hz); 7,22 (d, 2H, J=8,6Hz); 7,59 (d, 2H, J=8,6Hz).

Masa (ES^+): 563 / 565 ($\text{M}+1$).

Aspecto: aceite viscoso.

Ejemplo 5: Evaluación *in vitro* de las propiedades activadoras de PPAR de los compuestos según la invención- Método 1**Principio**

- 5 La activación de los PPAR se evaluó *in vitro* en una línea de fibroblastos de riñón de mono (COS-7) por la medida de la actividad transcripcional de quimeras constituidas por el dominio de unión al ADN del factor de transcripción Gal4 de la levadura y del dominio de unión al ligando de los diferentes PPAR. Los compuestos se ensayaron a dosis comprendidas entre 10^{-5} y 100 μ M en las quimeras Gal4-PPAR α , γ o δ , y se determinaron las CE50 correspondientes.

Protocolo10 Cultivo de las células

Las células COS-7 que provienen de la ATCC se cultivaron en medio DMEM suplementado con 10% (vol/vol) de suero de ternera fetal, 100 U/ml de penicilina (Gibco, Paisley, Reino Unido) y 2 mM de L-Glutamina (Gibco, Paisley, Reino Unido). Las células se incubaron a 37°C en una atmósfera húmeda que contenía 5% de CO₂.

Descripción de los plásmidos utilizados en la transfección

- 15 Los plásmidos Gal4(RE)_TkpGL3, pGal4-hPPAR α , pGal4-hPPAR γ , pGal4-hPPAR δ y pGal4- ϕ se han descrito en la bibliografía (Raspe E *et al.*, 1999). Las construcciones pGal4-hPPAR α , pGal4-hPPAR γ y pGal4-hPPAR δ se obtuvieron por clonación en el vector pGal4- ϕ de fragmentos de ADN amplificados por PCR correspondientes a los dominios DEF de los receptores nucleares PPAR α , PPAR γ y PPAR δ humanos.

Transfección

- 20 Las células COS-7 en suspensión se transfectaron con 150 ng de ADN por pocillo, con una proporción p-Gal4-PPAR/Gal4(RE)_TkpGL3 de 1/10, en presencia de 10% de suero de ternera fetal. Las células se sembraron en placas de 96 pocillos (4×10^4 células/pocillo) y se incubaron durante 24 horas a 37°C. La activación con los compuestos a ensayar se efectuó durante 24h a 37°C en medio sin suero. Al final del experimento, las células se lisaron y se determinó la actividad luciferasa mediante Steady-Lite™ HTS (Perkin Elmer) según las recomendaciones del proveedor.
- 25

Resultados

- 30 De manera inesperada, los inventores han puesto de manifiesto un aumento significativo y dependiente de la dosis de la actividad luciferasa en las células transfectadas con los plásmidos pGal4-hPPAR y tratadas con los compuestos según la invención. Los datos experimentales se resumen en la tabla 1 a continuación, que indica las CE50 medidas para cada isoforma de PPAR, así como el porcentaje de respuesta máxima conseguido por cada compuesto respecto a la referencia (Ácido fenofibrico para PPAR α , Rosiglitazona para PPAR γ y GW501516 para PPAR δ).

Las actividades medidas son diferentes según el compuesto ensayado y también se observa entre los compuestos de la invención una selectividad mayor o menor frente a las isoformas de PPAR:

- 35 - determinados compuestos según la invención son selectivos respecto a un sub-tipo de PPAR,
- otros compuestos según la invención activan simultáneamente dos o tres sub-tipos.

Compuesto n°	hPPARalfa		hPPARgamma		hPPARdelta	
	% max	CE ₅₀ µM	% max	CE ₅₀ µM	% max	CE ₅₀ µM
2	43	0,053	11	0,06	91	0,007
4	50	0,125	38	ND	107	0,034
9	54	0,006	41	0,28	84	0,019
11	39	0,288	55	1,17	105	0,003
13	20	0,977	58	0,49	1	ND
15	46	0,163	32	5,66	88	0,253
17	5	0,228	27	0,19	0	ND
19	47	0,001	27	0,18	85	0,015
21	50	0,017	63	0,08	97	0,008
23	48	0,000	49	0,40	95	0,016
27	47	1,314	30	2,82	77	0,589
29	56	0,002	65	1,27	88	0,037
32	52	0,008	67	0,21	75	0,036
34	61	0,060	37	ND	95	0,114
36	47	0,005	63	ND	85	0,009
44	54	0,016	46	0,10	109	0,027
46	58	0,011	30	ND	105	0,018
48	49	0,000	85	0,56	86	0,006
49	46	0,043	24	0,66	93	0,045
61	42	0,591	78	0,03	101	0,006
65	52	0,004	73	ND	79	0,109
69	61	0,033	15	3,53	90	0,292
70	47	0,227	56	0,97	67	0,216

Tabla 1

Conclusión:

- 5 Estos resultados muestran que los compuestos según la invención se unen y activan los receptores hPPAR α , hPPAR γ , y/o hPPAR δ de manera significativa. La actividad de los compuestos según la invención es variable en función de la estructura química del compuesto ensayado y según el sub-tipo de PPAR estudiado.

Ejemplo 6: Evaluación *in vitro* de las propiedades activadoras de PPAR de los compuestos según la invención- Método 2

- 10 En este ejemplo, el principio, se toman las células y los plásmidos utilizados para el ejemplo 5. Sólo difiere un poco la aplicación de la etapa de transfección. Ésta se detalla a continuación.

- 15 Las células COS-7 adherentes se transfectan con 40 µg de ADN por matraz de 225 cm², con una proporción pGal4-PPAR/Gal4(RE)_TkpGL3 de 1/10, en presencia de 10% de suero de ternera fetal. Las células se despegan y se siembran en ausencia de suero en placas de 384 pocillos (2x10⁴ células/pocillo) y se incuban durante 4 horas a 37°C. Los compuestos se diluyen en una placa de 96 pocillos y se transfieren a la placa de 384 pocillos. La activación con los compuestos a ensayar se efectúa durante 24h suplementarias a 37°C en presencia de 1% de suero sintético UltrosertTM (Biosepra) desprovisto de lípidos. Estas 2 últimas etapas se automatizan mediante una estación Genesis Freedom 200TM (Tecan). Al final del experimento, las células se lisan y se determina la actividad luciferasa mediante Steady-LiteTM HTS (Perkin Elmer) según las recomendaciones del proveedor.

Resultados

- 20 De manera inesperada, los inventores han puesto de manifiesto un aumento significativo y dependiente de la dosis de la actividad luciferasa en las células transfectadas con los plásmidos pGal4-hPPAR y tratadas con los

compuestos según la invención. Los datos experimentales se resumen en la tabla 2 a continuación, que indica las CE₅₀ medidas para cada isoforma de PPAR, así como el porcentaje de respuesta máxima conseguido para cada compuesto respecto a la referencia (Ácido fenofíbrico para PPAR α , Rosiglitazona para PPAR γ y GW501516 para PPAR δ).

- 5 Las actividades medidas son diferentes según el compuesto ensayado y también se observa entre los compuestos de la invención una selectividad mayor o menor frente a las isoformas de PPAR:

- determinados compuestos según la invención son selectivos respecto a un sub-tipo de PPAR,
- otros compuestos según la invención activan simultáneamente dos o tres sub-tipos.

Compuesto nº	hPPARalfa		hPPARgamma		hPPARdelta	
	% max	CE ₅₀ μ M	% max	CE ₅₀ μ M	% max	CE ₅₀ μ M
6	41	7,86	55	4,11	92	0,53
7	20	5,46	40	1,70	92	0,03
25	55	1,68	27	36,47	75	7,45
30	51	0,05	45	3,93	80	1,53
38	44	0,20	37	1,84	89	0,014
38	40	0,32	39	0,81	94	0,009
39	36	1,01	52	0,55	90	0,006
40	35	0,59	32	0,99	78,29	0,005
41	49	0,61	36	1,49	76	0,01
42	28	2,00	47	0,89	82,12	0,26
50	38	0,26	32	0,27	78	0,05
52	53	0,21	57	1,02	104	0,05
54	43	0,15	62	0,86	107	0,07
55	25	2,80	2	ND	34	4,71
57	44	1,00	39	1,52	88	0,35
59	47	0,00	57	0,23	107	0,03
63	46	4,21	44	7,91	97	0,18
67	45	0,01	37	4,82	75	0,36
72	59	0,27	70	0,16	97	ND

10

Tabla 2

Conclusión:

Estos resultados muestran que los compuestos según la invención se unen y activan los receptores hPPAR α , hPPAR γ , y/o hPPAR δ de manera significativa. La actividad de los compuestos según la invención es variable en función de la estructura química del compuesto ensayado y según el sub-tipo de PPAR estudiado.

- 15 **Ejemplo 7: Evaluación *in vitro* de las propiedades activadoras de PPAR δ de los compuestos según la invención por medida de la expresión de genes diana de PPAR δ en miocitos murinos**

Principio

- Los efectos estimuladores del metabolismo lipídico, glucídico y del gasto energético de los compuestos según la invención se evaluaron por la medida de la expresión de la Piruvato Deshidrogenasa Quinasa 4 (PDK4), de la Carnitina Palmitoil Transferasa 1b (CPT1b), de la Proteína Desacopladora 2 (UCP2) y de la Proteína Desacopladora 3 (UCP3) por miocitos murinos tratados durante 24 horas con los compuestos según la invención. Está establecido que la regulación de la expresión de estos genes está controlada directamente por PPAR δ en este tipo celular. Cuando más aumentada está la expresión de los genes, más estimulador es el compuesto según la invención del metabolismo en las células musculares.

25

Protocolo

Diferenciación de las células C2C12 en miocitos

5 Las células obtenidas de la línea celular murina C2C12 (que proviene de ECACC) se cultivan en medio DMEM (Gibco; 41965-039) al que se añade 1% de L-Glutamina (Gibco; 25030), 1% de penicilina/estreptomicina (VWR; BWSTL0022/100) y 10% de suero de ternera fetal sin complemento (SVF. Gibco; 10270-106).

Las células se siembran en placas de 24 pocillos a la densidad de $50 \cdot 10^3$ células/pocillo. A confluencia, el medio se reemplaza por un medio de diferenciación (medio de cultivo básico al que se añade 2% de suero de caballo (Gibco; 26050-088)) y se incuban a 37°C y 5% de CO₂ durante 4 días con el fin de diferenciar en miocitos.

Tratamiento

10 Después de 5 días de diferenciación, las células se ponen en un medio de privación (medio de cultivo básico sin suero) durante 6 horas. Las células se tratan con los compuestos según la invención en el medio de cultivo de privación. Los compuestos 2, 4, 7, 11, 39, 40, 46, 49 y 72 se ensayaron en dosis efecto, correspondiente a 1x, 10x y 100x de sus EC50 para PPARδ. Los compuestos según la invención se disolvieron en dimetil sulfóxido (DMSO, Sigma; D5879). Las células se trataron durante 24h a 37°C, 5% CO₂. El efecto de los compuestos según la
15 invención se comparó con el efecto del DMSO solo.

Extracción de los ARN, transcripción inversa y PCR cuantitativa.

Después del tratamiento, se extrae el ARN total de las células utilizando el kit NucleoSpin® 96 RNA (Macherey Nagel, Hoerd, Francia) según las instrucciones del fabricante. Se transcribió de manera inversa 1 µg de ARN total (cuantificado por lectura en espectrofotómetro UV) en ADN complementario por una reacción de 1 hora a 37°C en un
20 volumen total de 30 µl que contenía tampón 1X (Invitrogen), 1,5 mM de DTT, 0,18 mM de dNTPs (Promega), 200 ng de pdN6 (Amersham), 30U de inhibidor de ARNasa (Promega) y 1 µl de MMLV-RT (Invitrogen).

Los experimentos de PCR cuantitativa se efectuaron utilizando el Sistema de Detección de PCR en Tiempo Real MyiQ Single-Color (Biorad, Marnes-la-Coquette, Francia) y se realizaron utilizando el kit iQ SYBR Green Supermix según las recomendaciones del proveedor, en placas de 96 pocillos, en 5 µl de reacciones de transcripción inversa
25 diluidas con una temperatura de hibridación de 60°C. Se utilizaron parejas de cebadores específicos de los genes PDK4, CPT1b, UCP2 y UCP3 estudiados:

- mPDK4: cebador con sentido: 5'-TACTCCACTGCTCCAACACCTG-3' (SEQ ID nº11) y cebador antisentido 5'-GTTCTTCGTTCCCTGCTTG-3' (SEQ ID nº12)
- mCPT1b: cebador con sentido: 5'-GGACTGAGACTGTGCGTTCCTG-3' (SEQ ID nº7) y cebador antisentido: 5'-AGTGCTTGCGGATGTGGTT-3' (SEQ ID nº8)
- mUCP2: cebador con sentido: 5'-GTCGGAGATACCAGAGCACTGTGCG-3' (SEQ ID nº13) y cebador antisentido: 5'-CACATCAACAGGGGAGGCGA-3' (SEQ ID nº14)
- mUCP3: cebador con sentido: 5'-GCACCGCCAGATGAGTTTGTG-3' (SEQ ID nº15) y cebador antisentido: 5'-GACGCTGGAGTGGTCCGCTC-3' (SEQ ID nº16)

35 La cantidad de fluorescencia emitida es directamente proporcional a la cantidad de ADN complementario presente al inicio de la reacción y amplificado a lo largo de la PCR. Para cada diana estudiada, se realiza una gama por diluciones sucesivas de un combinado constituido por algunos microlitros de diferentes reacciones de transcripción inversa. Los niveles de expresión relativos de cada diana se determinan así utilizando las curvas de eficacia obtenidas con los puntos de la gama.

40 Los niveles de expresión de los genes de interés se normalizaron respecto al nivel de expresión del gen de referencia 36B4 (cuyos cebadores específicos son: cebador con sentido: 5'-CATGCTCAACATCTCCCCCTTCTCC-3' (SEQ ID nº19) y cebador antisentido: 5'-GGGAAGGTGTAATCCGTCTCCACAG-3' (SEQ ID nº20)). Se calculó el factor de inducción, es decir la proporción entre la señal relativa (inducida por el compuesto según la invención) y la media de los valores relativos del grupo control. Cuando más elevado es este factor, más tienen los compuestos
45 según la invención un carácter activador de la expresión génica. El resultado final se representa como media de los valores de inducción en cada grupo experimental.

Resultados

Los inventores también han puesto de manifiesto, en miocitos murinos *in vitro*, que los compuestos 2, 4, 7, 11, 39, 40, 46, 48, 63 y 72 poseen efectos estimuladores de la expresión de genes implicados en el metabolismo glucídico, lipídico y en la termorregulación. Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 3 a continuación. Estos
50 resultados muestran que los compuestos según la invención, desde 1x CE50 PPARδ, inducen un aumento significativo y dependiente de la dosis de la expresión de PDK4, CPT1b, UCP2 y UCP3 en los miocitos.

Comp	Dosis (μ M)		PDK4			CPT1b			UCP2			UCP3		
			Inducción	SD	Test-t	Inducción	SD	Test-t	Inducción	SD	Test-t	Inducción	SD	Test-t
2	1x CE50	0,006	1,62	0,24	***	1,81	0,40	*	3,46	0,34	***	4,29	0,43	***
	10x CE50	0,06	2,11	0,02	***	1,66	0,91		3,98	0,47	***	4,62	1,31	***
	100x CE50	0,6	2,39	0,41	***	2,97	0,62	***	4,67	1,34	***	6,95	1,82	***
4	1x CE50	0,02	2,19	0,08	***	1,78	0,34	***	2,79	0,27	***	2,45	0,25	**
	10x CE50	0,2	2,35	0,13	***	1,93	0,27	***	2,41	0,13	***	2,34	0,36	**
	100x CE50	2	2,13	0,11	***	1,98	0,38	***	2,92	0,22	***	2,37	0,36	**
7	1x CE50	0,01	3,45	0,41	***	1,71	0,34	**	3,41	1,16	***	4,30	0,32	***
	10x CE50	0,1	5,30	0,56	***	2,14	0,41	***	3,95	0,88	***	5,09	1,32	***
	100x CE50	1	5,14	0,57	***	2,50	0,62	***	2,14	0,27	***	5,24	1,45	***
11	1x CE50	0,003	1,32	0,04		0,96	0,25		2,15	0,49	***	1,45	0,53	
	10x CE50	0,03	2,85	0,42	***	1,42	0,29		1,68	1,16		2,56	0,81	***
	100x CE50	0,3	4,58	0,47	***	1,51	0,08	*	3,85	1,06	***	4,96	1,02	***
39	1x CE50	0,007	3,66	0,27	***	2,46	0,85	***	4,38	0,75	***	3,39	0,82	***
	10x CE50	0,07	6,22	0,63	***	2,16	0,39	**	4,56	2,07	***	3,85	0,87	***
	100x CE50	0,7	5,17	0,50	***	3,81	0,21	***	5,63	1,28	***	5,24	0,63	***
40	1x CE50	0,006	3,79	0,14	***	1,94	0,55	**	4,86	0,36	***	4,12	0,41	***
	10x CE50	0,06	4,05	0,12	***	2,13	0,31	***	3,47	0,73	***	2,97	0,74	***
	100x CE50	0,6	3,88	0,81	***	1,91	0,77	**	2,99	1,60	**	2,72	0,39	***
46	1x CE50	0,01	1,81	0,04	***	2,03	0,36	***	3,27	0,64	***	3,38	0,92	***
	10x CE50	0,1	2,68	0,21	***	2,63	0,59	***	5,37	0,82	***	5,60	0,36	***
	100x CE50	1	2,67	0,21	***	2,91	0,40	***	4,58	0,34	***	5,61	1,63	***
48	1x CE50	0,006	0,84	0,08		1,32	0,42		1,13	0,18		1,42	0,08	*
	10x CE50	0,06	1,01	0,04		1,95	0,39	***	2,04	0,33	***	1,82	0,53	**
	100x CE50	0,6	1,78	0,16	***	2,17	0,50	***	4,64	0,18	***	3,83	1,19	***
63	1x CE50	0,06	1,86	0,14	***	1,84	0,65	**	3,36	0,41	***	4,60	0,29	***
	10x CE50	0,60	2,04	0,21	***	2,04	0,32	***	4,44	0,47	***	5,44	0,43	***
	100x CE50	1,6	2,63	0,86	***	2,61	0,63	***	4,23	0,44	***	5,52	1,45	***
72	1x CE50	0,01	4,01	0,30	***	2,24	0,25	***	3,09	0,87	***	3,17	0,68	***
	10x CE50	0,1	5,05	0,20	***	2,96	0,43	***	4,25	0,97	***	3,79	0,73	***
	100x CE50	1	5,64	0,52	***	3,67	0,64	***	4,31	1,10	***	4,48	0,25	***

Tabla 3

Conclusión

De manera inesperada, los datos experimentales presentados muestran que los compuestos según la invención tienen una acción metabólica en los miocitos murinos por activación de PPAR δ .

Ejemplo 8: Evaluación *in vivo* en el ratón E2/E2, de las propiedades hipolipemiantes y estimuladoras de la síntesis de HDL-colesterol de los compuestos según la invención por dosificaciones lipídicas y medida de la expresión de genes implicados en el metabolismo lipídico y glucídico y la disipación de energía

Principio

Las propiedades hipolipemiantes y estimuladoras de la síntesis de HDL-colesterol de los compuestos según la invención se evaluaron *in vivo* por la dosificación de los lípidos plasmáticos, el análisis del reparto del colesterol y de triglicéridos en las diferentes fracciones lipoproteicas plasmáticas y por la medida de la expresión de los genes diana de los PPAR en el hígado y el músculo esquelético después de tratamiento, con el compuesto 2 de ratones E2/E2 dislipidémicos.

El modelo murino utilizado es el ratón de tipo ApoE2/E2, ratón transgénico para la isoforma E2 de la apolipoproteína E humana (Sullivan PM *et al.*, 1998). En el ser humano, esta apolipoproteína, que constituye las lipoproteínas de baja y muy baja densidad (LDL-VLDL), está presente en tres isoformas E2, E3 y E4. La forma E2 presenta una mutación en un aminoácido en posición 158, lo que disminuye considerablemente la afinidad de esta proteína para el receptor de las LDL. El aclaramiento de las VLDL es de hecho casi nulo. Se produce una acumulación de las lipoproteínas de baja densidad y una hiperlipidemia mixta denominada de tipo III (colesterol y triglicéridos elevados).

PPAR α regula la expresión de genes implicados en el transporte de los lípidos (apolipoproteínas tales como Apo AI, Apo AII y Apo CIII, transportadores de membrana tales como FAT) o el catabolismo de los lípidos (ACOX1, CPT-I o CPT-II, enzimas de la β -oxidación de los ácidos grasos). Un tratamiento con los activadores de PPAR α se traduce, por lo tanto, en el ser humano como en el roedor, en una disminución de las tasas circulantes de triglicéridos y de ácidos grasos libres. La medida de los lípidos y ácidos grasos libres plasmáticos después de tratamiento con los compuestos según la invención es, por lo tanto, un indicador del carácter agonista de los PPAR y, por lo tanto, del carácter hipolipemiante de los compuestos según la invención.

Las propiedades agonistas de PPAR α de las moléculas según la invención medidas previamente *in vitro* deberían traducirse a nivel hepático en una modulación de la expresión de los genes diana directamente bajo el control del receptor PPAR α . Los genes que se han estudiado en este experimento son los genes que codifican PDK4 (Piruvato Deshidrogenasa Quinasa isoforma 4, enzima del metabolismo glucídico), Acox1 (El Acox1 presente en el ratón corresponde al gen de ACO en el ser humano (Acil Co-enzimaA Oxidasa, una enzima clave en el mecanismo de la β -oxidación de los ácidos grasos)) y Apo CIII (una apolipoproteína implicada en el metabolismo lipídico).

Un tratamiento con los activadores de PPAR δ se traduce en el ser humano como en el roedor, en un aumento de la tasa de HDL-colesterol plasmático. El análisis del reparto del colesterol después del tratamiento con los compuestos según la invención permite, por lo tanto, poner de manifiesto el carácter estimulante de la síntesis de HDL-colesterol de los compuestos según la invención.

Las propiedades agonistas de PPAR δ de las moléculas según la invención medidas previamente *in vitro* deberían traducirse también a nivel del músculo esquelético en una sobre-expresión de los genes diana directamente bajo el control del receptor PPAR δ . Los genes que se han estudiado en este experimento son los genes que codifican PDK4 (Piruvato Deshidrogenasa Quinasa isoforma 4, enzima del metabolismo glucídico) y UCP2 (Proteína Desacopladora 2, transportador mitocondrial implicado en la termorregulación).

La medida de la actividad transcripcional de los genes diana de los PPAR después de tratamiento con los compuestos según la invención es, por lo tanto, también un indicador del carácter hipolipemiante de los compuestos según la invención.

Protocolo

Tratamiento de los animales

Se mantuvieron ratones transgénicos Apo E2/E2 en un ciclo luz/oscuridad de 12/12 horas a una temperatura constante de $20 \pm 3^{\circ}\text{C}$. Después de una aclimatación de una semana, los ratones se pesaron y se reunieron por grupos de 6 animales seleccionados de manera tal que la distribución de sus pesos corporales y de sus tasas de lípidos plasmáticos determinadas una primera vez antes del experimento fueran uniformes. Los compuestos ensayados se suspendieron en carboximetilcelulosa (Sigma C4888) y se administraron por sonda intra-gástrica, a razón de una vez al día durante 13 días a la dosis elegida. Los animales tenían acceso libre al agua y al alimento (régimen estándar). Al final del experimento, los animales se anestesiaron después de un ayuno de 4 horas, se efectuó una extracción sanguínea en anticoagulante (EDTA) y los ratones se pesaron y sometieron a eutanasia. El plasma se separó por centrifugación a 3.000 giros/minuto durante 20 minutos, las muestras se conservaron a $+4^{\circ}\text{C}$.

Se tomaron muestras de hígado y de tejido muscular esquelético y se congelaron inmediatamente en nitrógeno líquido y se conservaron a -80°C para los análisis posteriores.

Análisis del reparto del colesterol en las fracciones lipoproteicas plasmáticas.

- 5 Las diferentes fracciones lipídicas (VLDL, LDL, HDL) del plasma se separaron por una cromatografía de filtración en gel. Las concentraciones de colesterol y de triglicéridos se midieron en cada fracción por dosificaciones enzimáticas (bioMérieux-Lyon-Francia) según las recomendaciones del proveedor.

Medida del colesterol total plasmático

Las concentraciones plasmáticas de colesterol total se midieron por dosificaciones enzimáticas (bioMérieux-Lyon-Francia) según las recomendaciones del proveedor.

- 10 Medida del HDL-colesterol

Las lipoproteínas de baja densidad (VLDL y LDL) se precipitaron con Fosfotungstato. El precipitado se eliminó por centrifugación. El HDL-colesterol presente en el sobrenadante se cuantificó por dosificaciones enzimáticas (bioMérieux-Lyon-Francia) según las recomendaciones del proveedor.

Análisis de la expresión génica por RT-PCR cuantitativa

- 15 Tejido hepático

El ARN total se extrajo a partir de fragmentos de hígado utilizando el kit NucleoSpin® 96 RNA (Macherey Nagel, Hoerd, Francia) según las instrucciones del fabricante.

Tejido esquelético

- 20 El ARN total se extrajo a partir de fragmentos de músculo esquelético gastrocnemio utilizando el kit RNeasy® Fibrous Tissue (Qiagen) según las instrucciones del fabricante.

Se transcribió de manera inversa 1 μg de ARN total (cuantificado por espectrofotometría) en ADN complementario por una reacción de 1 hora a 37°C en un volumen total de 30 μl que contenía tampón 1X (Invitrogen), 1,5 mM de DTT, 0,18 mM de dNTPs (Promega), 200 ng de pdN6 (Amersham), 30U de inhibidor de ARNasa (Promega) y 1 μl de MMLV-RT (Invitrogen).

- 25 Los experimentos de PCR cuantitativa se efectuaron utilizando el Sistema de Detección de PCR en Tiempo Real MyiQ Single-Color (Biorad, Marnes-la-Coquette, Francia) y se realizaron utilizando el kit iQ SYBR Green Supermix según las recomendaciones del proveedor, en placas de 96 pocillos, en 5 μl de reacción de transcripción inversa diluida con una temperatura de hibridación de 60°C . Se utilizaron parejas de cebadores específicos de los genes PDK4, Acox1, ApoCIII y UCP2 estudiados:

- 30 • mPDK4: cebador con sentido: 5'-TACTCCACTGCTCCAACACCTG-3' (SEQ ID nº11) y cebador antisentido 5'-GTTCTTCGGTTCCCTGCTTG-3' (SEQ ID nº12)

• mACOX1: cebador con sentido: 5'-GAAGCCAGCGTTACGAGGTG-3' (SEQ ID nº3) y cebador antisentido: 5'-TGGAGTTCTTGGGACGGGTG-3' (SEQ ID nº4)

- 35 • mApoCIII: cebador con sentido: 5'-CTCTTGGCTCTCCTGGCATC-3' (SEQ ID nº5) y cebador antisentido 5'-GCATCCTGGACCGTCTTGGA-3' (SEQ ID nº6)

• mUCP2: cebador con sentido: 5'-GTCGGAGATACCAGAGCACTGTG-3' (SEQ ID nº13) y cebador antisentido: 5'-CACATCAACAGGGGAGGCGA-3' (SEQ ID nº14)

- 40 En los dos casos (tejido hepático y tejido muscular esquelético), la cantidad de fluorescencia emitida es directamente proporcional a la cantidad de ADN complementario presente al inicio de la reacción y amplificado a lo largo de la PCR. Para cada diana estudiada, se realiza una gama por diluciones sucesivas de un combinado constituido por algunos microlitros de diferentes reacciones de transcripción inversa. Los niveles de expresión relativos de cada diana se determinan así utilizando las curvas de eficacia obtenidas con los puntos de la gama.

- 45 Los niveles de expresión de los genes de interés se normalizaron, en el tejido hepático respecto al nivel de expresión del gen de referencia 36B4 (cuyos cebadores específicos son: cebador con sentido: 5'-CATGCTCAACATCTCCCCCTTCTCC-3' (SEQ ID nº19) y cebador antisentido: 5'-GGGAAGGTGTAATCCGTCTCCACAG-3' (SEQ ID nº20)). y, en el tejido muscular esquelético, respecto al nivel de expresión del gen de referencia 18S (cuyos cebadores específicos son: cebador con sentido: 5'-CGGACACGGACAGGATTGACAG-3' (SEQ ID nº21) y cebador antisentido: 5'-AATCTCGGGTGGCTGAACGC-3' (SEQ ID nº22)).

Se calculó el factor de inducción, es decir la proporción entre la señal relativa (inducida por el compuesto según la invención) y la media de los valores relativos del grupo control para cada muestra. Cuando más elevado es este factor, más tiene el compuesto un carácter activador de la expresión génica. El resultado final se representa como media de los valores de inducción en cada grupo experimental.

5 Resultados

La figura 1-1 compara las tasas de colesterol total plasmático después de 7 y 13 días de tratamiento con el compuesto 2 a 50 mpk con las tasas obtenidas con los animales control. De manera inesperada, las tasas de colesterol total plasmático estaban disminuidas significativamente por el tratamiento desde los 7 días.

10 La figura 1-2 compara las tasas de HDL-colesterol plasmático después de 7 y 13 días de tratamiento con el compuesto 2 a 50 mpk con las tasas obtenidas con los animales control. De manera inesperada, las tasas de HDL-colesterol plasmático estaban aumentadas significativamente por el tratamiento desde los 7 días.

La figura 1-3 presenta el reparto del colesterol en las diferentes fracciones lipoproteicas plasmáticas de los ratones E2/E2 controles o tratados durante 13 días con el compuesto 2 a 50 mpk. De manera inesperada, la tasa de HDL-colesterol plasmático estaba aumentada por el tratamiento con el compuesto 2, administrado a la dosis de 50 mpk.
15 Se observa igualmente una disminución significativa de las tasas de LDL y VLDL plasmáticas por el tratamiento con el compuesto 2, administrado a la dosis de 50 mpk.

La figura 1-4 presenta el reparto de triglicéridos en las diferentes fracciones lipoproteicas plasmáticas de los ratones E2/E2 controles o tratados durante 13 días con el compuesto 2 a 50 mpk. De manera inesperada, la tasa de triglicéridos presente en las VLDL estaba disminuida por el tratamiento con el compuesto 2, administrado a la dosis de 50 mpk.
20

Análisis de la expresión génica por RT-PCR cuantitativa

Los inventores también han puesto de manifiesto *in vivo* que los compuestos según la invención son reguladores de la expresión de genes diana de los PPAR. Los resultados presentados en las figuras 1-5 a 1-9 muestran que compuesto 2, administrado a 50 mpk durante 13 días a ratones E2/E2, induce un aumento significativo de la expresión hepática de los genes que codifican PDK4 (figura 1-5), Acox1 (figura 1-6), una disminución de la expresión hepática del gen que codifica ApoCIII (figura 1-7) así como un aumento significativo en el músculo esquelético de los genes que codifican PDK4 (figura 1-8) y UCP2 (figura 1-9). Estos genes codifican enzimas implicadas en el metabolismo de los lípidos y de los glúcidos así como la disipación de energía y el hecho de que su expresión esté modulada por los compuestos según la invención refuerza la idea de que estos compuestos presentan un interés principal en el marco de las patologías metabólicas.
30

Conclusión

Los datos experimentales presentados muestran que los compuestos según la invención estimulan la *in vivo* la síntesis de HDL-colesterol teniendo un efecto hipolipemiante (disminución de las tasas plasmáticas de colesterol y de triglicéridos). Además, los datos experimentales presentados muestran que los compuestos según la invención modulan la expresión de genes regulados por la activación de los PPAR que codifican enzimas implicadas en el metabolismo de los lípidos y de los glúcidos así como en la disipación de energía.
35

Ejemplo 9: Evaluación *in vivo*, en el ratón C57Bl6, de las propiedades hipolipemiantes y estimuladoras de la síntesis de HDL-colesterol de los compuestos según la invención

Principio

40 El efecto del compuesto 2, administrado en dosis efecto, se evalúa *in vivo* en el ratón C57Bl6 después de 14 días de tratamiento por vía oral. Al final del tratamiento, el efecto hipolipemiante del compuesto 2 se evalúa por la medida de las tasas de colesterol total, de HDL-colesterol, de triglicéridos y de ácidos grasos libres plasmáticos.

Se mostró que un tratamiento con los activadores de PPAR δ se traduce en el ser humano como en el roedor, en un aumento de la tasa de HDL-colesterol plasmático.

45 Las propiedades agonistas de PPAR δ de las moléculas según la invención medidas previamente *in vitro* deberían traducirse a nivel del músculo esquelético en una sobre-expresión de los genes diana directamente bajo el control del receptor PPAR δ : los genes que se han estudiado en este experimento son los genes que codifican UCP2 (Proteína Desacopladora 2, transportador mitocondrial implicado en la termorregulación) y PDK4 (Piruvato Deshidrogenasa Quinasa isoforma 4, enzima del metabolismo glucídico).

50 La medida de la actividad transcripcional de los genes diana de los PPAR después de tratamiento con los compuestos según la invención es, por lo tanto, también un indicador del carácter hipolipemiante de los compuestos según la invención.

ProtocoloTratamiento de los animales

Se mantuvieron ratones C57Bl6 hembra en un ciclo luz/oscuridad de 12/12 horas a una temperatura constante de $20 \pm 3^{\circ}\text{C}$. Después de una aclimatación de una semana, los ratones se pesaron y se reunieron por grupos de 6 animales seleccionados de manera tal que la distribución de sus pesos corporales, de sus tasas de lípidos plasmáticos y de colesterol total determinadas una primera vez antes del experimento fueran uniformes. Los compuestos ensayados se suspendieron en carboximetilcelulosa (Sigma C4888) y se administraron por sonda intragástrica, a razón de una vez al día durante 14 días a la dosis elegida. Los animales tenían acceso libre al agua y al alimento (régimen estándar). Al final del experimento, los animales se anestesiaron después de un ayuno de 4 horas. Se efectuó una extracción sanguínea en anticoagulante (EDTA) y los ratones se pesaron y sometieron a eutanasia. El plasma se separó por centrifugación a 3.000 giros/minuto durante 20 minutos, las muestras se conservaron a $+4^{\circ}\text{C}$.

Se tomaron muestras de tejido muscular esquelético y se congelaron inmediatamente en nitrógeno líquido y se conservaron a -80°C para los análisis posteriores.

15 Medida del colesterol total y de los triglicéridos plasmáticos

Las concentraciones plasmáticas de colesterol total y de triglicéridos se midieron por dosificaciones enzimáticas (bioMérieux-Lyon-Francia) según las recomendaciones del proveedor.

Medida del HDL-colesterol

Las lipoproteínas de baja densidad (VLDL y LDL) se precipitaron con Fosfotungstato. El precipitado se eliminó por centrifugación. El HDL-colesterol presente en el sobrenadante se cuantificó por dosificaciones enzimáticas (bioMérieux-Lyon-Francia) según las recomendaciones del proveedor.

Medida de los ácidos grasos libres plasmáticos

Las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres se midieron por dosificaciones enzimáticas (WACO chemicals) según las recomendaciones del proveedor.

25 Análisis de la expresión génica por RT-PCR cuantitativaTejido esquelético

El ARN total se extrajo a partir de fragmentos de músculo esquelético gastrocnemio utilizando el kit RNeasy® Fibrous Tissue (Qiagen) según las instrucciones del fabricante.

Se transcribió de manera inversa 1 µg de ARN total (cuantificado por lectura con espectrofotómetro) en ADN complementario por una reacción de 1 hora a 37°C en un volumen total de 30 µl que contenía tampón 1X (Invitrogen), 1,5 mM de DTT, 0,18 mM de dNTPs (Promega), 200 ng de pdN6 (Amersham), 30U de inhibidor de ARNasa (Promega) y 1 µl de MMLV-RT (Invitrogen).

Los experimentos de PCR cuantitativa se efectuaron utilizando el Sistema de Detección de PCR en Tiempo Real MyiQ Single-Color (Biorad, Marnes-la-Coquette, Francia) y se realizaron utilizando el kit iQ SYBR Green Supermix según las recomendaciones del proveedor, en placas de 96 pocillos, en 5µl de reacción de transcripción inversa diluida con una temperatura de hibridación de 60°C . Se utilizaron parejas de cebadores específicos de los genes estudiados:

- mPDK4: cebador con sentido: 5'-TACTCCACTGCTCCAACACCTG-3' (SEQ ID nº11) y cebador antisentido 5'-GTTCTTCGGTTCCTGCTTG-3' (SEQ ID nº12)
- mUCP2: cebador con sentido: 5'-GTCGGAGATACCAGAGCACTGTGCG-3' (SEQ ID nº13) y cebador antisentido: 5'-CACATCAACAGGGGAGGCGA-3' (SEQ ID nº14)

La cantidad de fluorescencia emitida es directamente proporcional a la cantidad de ADN complementario presente al inicio de la reacción y amplificado a lo largo de la PCR. Para cada diana estudiada, se realiza una gama por diluciones sucesivas de un combinado constituido por algunos microlitros de diferentes reacciones de transcripción inversa. Los niveles de expresión relativos de cada diana se determinan así utilizando las curvas de eficacia obtenidas con los puntos de la gama.

Los niveles de expresión de los genes de interés se normalizaron respecto al nivel de expresión del gen de referencia 18S (cuyos cebadores específicos son: cebador con sentido: 5'- CGGACACGGACAGGATTGACAG-3' (SEQ ID nº21) y cebador antisentido: 5'-AATCTCGGGTGGCTGAACGC-3' (SEQ ID nº22).

Se calculó el factor de inducción, es decir la proporción entre la señal relativa (inducida por el compuesto según la invención) y la media de los valores relativos del grupo control, para cada muestra. Cuando más elevado es este

factor, más tiene el compuesto un carácter activador de la expresión génica. El resultado final se representa como media de los valores de inducción en cada grupo experimental.

Resultados

De manera general, los resultados obtenidos muestran que el compuesto 2 mejora el perfil lipídico de los ratones C57Bl6 tratados durante 14 días.

La figura 2-1 compara las tasas de colesterol total plasmático después de 14 días de tratamiento con el compuesto 2, administrado a 1, 5, 10 y 50 mpk, con las tasas obtenidas con los animales control. De manera inesperada, las tasas de colesterol total plasmático estaban aumentadas significativamente a 5 y 50 mpk.

La figura 2-2 compara las tasas de HDL-colesterol plasmático después de 14 días de tratamiento con el compuesto 2, administrado a 1, 5, 10 y 50 mpk, con las tasas obtenidas con los animales control. De manera inesperada, las tasas de HDL-colesterol plasmático estaban aumentadas significativamente por el tratamiento de manera dependiente de la dosis desde 1 mpk.

La figura 2-3 compara las tasas de triglicéridos plasmáticos después de 14 días de tratamiento con el compuesto 2, administrado a 1, 5, 10 y 50 mpk, con las tasas obtenidas con los animales control. De manera inesperada, las tasas de triglicéridos plasmáticos estaban disminuidas de manera dependiente de la dosis, con un efecto significativo a 50 mpk.

La figura 2-4 compara las tasas de ácidos grasos libres plasmáticos después de 14 días de tratamiento con el compuesto 2, administrado a 1, 5, 10 y 50 mpk, con las tasas obtenidas con los animales control. De manera inesperada, las tasas de ácidos grasos libres plasmáticos estaban disminuidas significativamente desde 10 mpk.

Análisis de la expresión génica por RT-PCR cuantitativa

Los inventores también han puesto de manifiesto que los compuestos según la invención son, *in vivo*, reguladores de la expresión de genes diana de los PPAR. Los resultados presentados en las figuras 2-5 y 2-6 muestran que compuesto 2, administrado a 50 mpk durante 14 días a ratones C57Bl6, induce en el músculo esquelético un aumento significativo de la expresión de los genes que codifican PDK4 (figura 2-5), y UCP2 (figura 2-6). Estos genes codifican proteínas implicadas en el metabolismo de los glúcidos y la disipación de energía y el hecho de que su expresión esté modulada por los compuestos según la invención refuerza la idea de que estos compuestos presentan un interés principal en el marco de las patologías metabólicas.

Conclusión

De manera inesperada, los datos experimentales muestran que los compuestos según la invención estimulan *in vivo* la síntesis de HDL-colesterol teniendo un efecto hipolipemiante (disminución de las tasas plasmáticas de triglicéridos y de ácidos grasos libres). Además, los datos experimentales muestran que los compuestos según la invención modulan en el músculo esquelético la expresión de genes regulados por la activación de los PPAR. Genes que codifican enzimas implicadas en el metabolismo de los glúcidos y en la disipación de energía.

Ejemplo 10: Evaluación *in vivo*, en el ratón C57Bl6, de las propiedades estimuladoras de la síntesis de HDL-colesterol de los compuestos según la invención por dosificaciones lipídicas y medida de la expresión de genes implicados en el metabolismo lipídico, glucídico y la disipación de energía

Principio

El efecto de los compuestos según la invención se evaluó *in vivo* en el ratón C57Bl6 después de 14 días de tratamiento por vía oral. Al final del tratamiento, se determinó el reparto de colesterol en las diferentes fracciones lipoproteicas plasmáticas. Éste se comparó con el perfil obtenido para los animales control (no tratados con los compuestos según la invención). El efecto de los compuestos según la invención se evaluó en el ratón C57Bl6 por la medida de las tasas plasmáticas de colesterol total y de HDL-colesterol después de 14 días de tratamiento por vía oral. Estas tasas se compararon con las obtenidas para los animales control (no tratados con los compuestos según la invención). La diferencia medida manifiesta el efecto hipolipemiante de los compuestos según la invención.

Se mostró que un tratamiento con los activadores de PPAR δ se traduce en el ser humano como en el roedor, en un aumento de la tasa de HDL-colesterol plasmático.

Las propiedades agonistas de PPAR δ de las moléculas según la invención medidas previamente *in vitro* deberían traducirse a nivel del músculo esquelético en una sobre-expresión de los genes diana directamente bajo el control del receptor PPAR δ : los genes que se han estudiado en este experimento son los genes que codifican PDK4 (enzima del metabolismo glucídico), CPT1B (enzima del metabolismo lipídico), UCP2 y UCP3 (transportadores mitocondriales implicados en la termorregulación).

La medida de la actividad transcripcional de los genes diana de los PPAR después de tratamiento con los compuestos según la invención es, por lo tanto, también un indicador del carácter hipolipemiante de los compuestos según la invención.

Protocolo

5 Tratamiento de los animales

Se mantuvieron ratones C57Bl6 hembra en un ciclo luz/oscuridad de 12/12 horas a una temperatura constante de $20 \pm 3^{\circ}\text{C}$. Después de una aclimatación de una semana, los ratones se pesaron y se reunieron por grupos de 6 animales seleccionados de manera tal que la distribución de su peso corporal, de sus tasas de lípidos plasmáticos y de colesterol total determinadas una primera vez antes del experimento fueran uniformes. Los compuestos ensayados se suspendieron en carboximetilcelulosa (Sigma C4888) y se administraron por sonda intra-gástrica, a razón de una vez al día durante 14 días a la dosis elegida. Los animales tenían acceso libre al agua y al alimento (régimen estándar). Al final del experimento, los animales se anestesiaron después de un ayuno de 4 horas, se efectuó una extracción sanguínea en anticoagulante (EDTA) y los ratones se pesaron y sometieron a eutanasia. El plasma se separó por centrifugación a 3.000 giros/minuto durante 20 minutos, las muestras se conservaron a $+4^{\circ}\text{C}$.

15 Se tomaron muestras de tejido muscular esquelético y se congelaron inmediatamente en nitrógeno líquido y se conservaron a -80°C para los análisis posteriores.

Medida del colesterol total plasmático

Las concentraciones plasmáticas de colesterol total se midieron por dosificaciones enzimáticas (bioMérieux-Lyon-Francia) según las recomendaciones del proveedor.

20 Medida del HDL-colesterol

Las lipoproteínas de baja densidad (VLDL y LDL) se precipitaron con Fosfotungstato. El precipitado se eliminó por centrifugación. El HDL-colesterol presente en el sobrenadante se cuantificó por dosificaciones enzimáticas (bioMérieux-Lyon-Francia) según las recomendaciones del proveedor.

Análisis del reparto del colesterol en las fracciones lipoproteicas plasmáticas.

25 Las diferentes fracciones lipídicas (VLDL, LDL, HDL) del plasma se separaron por una cromatografía de filtración en gel. Las concentraciones de colesterol se midieron en cada fracción por dosificaciones enzimáticas (bioMérieux-Lyon-Francia) según las recomendaciones del proveedor.

Análisis de la expresión génica por RT-PCR cuantitativa

30 El ARN total se extrajo a partir de fragmentos de músculo esquelético gastrocnemio utilizando el kit RNeasy® Fibrous Tissue (Qiagen) según las instrucciones del fabricante.

Se transcribió de manera inversa 1 μg de ARN total (cuantificado por lectura en espectrofotómetro) en ADN complementario por una reacción de 1 hora a 37°C en un volumen total de 30 μl que contenía tampón 1X (Invitrogen), 1,5 mM de DTT, 0,18 mM de dNTPs (Promega), 200 ng de pdN6 (Amersham), 30U de inhibidor de ARNasa (Promega) y 1 μl de MMLV-RT (Invitrogen).

35 Los experimentos de PCR cuantitativa se efectuaron utilizando el Sistema de Detección de PCR en Tiempo Real MyiQ Single-Color (Biorad, Marnes-la-Coquette, Francia) y se realizaron utilizando el kit iQ SYBR Green Supermix según las recomendaciones del proveedor, en placas de 96 pocillos, en 5 μl de reacción de transcripción inversa diluida con una temperatura de hibridación de 60°C . Se utilizaron parejas de cebadores específicos de los genes estudiados:

40 • mPDK4: cebador con sentido: 5'-TACTCCACTGCTCCAACACCTG-3' (SEQ ID n°11) y cebador antisentido 5'-GTTCTTCGGTTCCCTGCTTG-3' (SEQ ID n°12)

• mCPT1b: cebador con sentido: 5'-GGAAGTGAAGTGTGCGTTCCTG-3' (SEQ ID n°7) y cebador antisentido: 5'-AGTGCTTGCGGATGTGGTT-3' (SEQ ID n°8)

45 • mUCP2: cebador con sentido: 5'-GTCCGAGATACCAGAGCACTGTGCG-3' (SEQ ID n°13) y cebador antisentido: 5'-CACATCAACAGGGGAGGCGA-3' (SEQ ID n°14)

• mUCP3: cebador con sentido: 5'-GCACCGCCAGATGAGTTTTG-3' (SEQ ID n°15) y cebador antisentido: 5'-GACGCTGGAGTGGTCCGCTC-3' (SEQ ID n°16)

50 La cantidad de fluorescencia emitida es directamente proporcional a la cantidad de ADN complementario presente al inicio de la reacción y amplificado a lo largo de la PCR. Para cada diana estudiada, se realiza una gama por diluciones sucesivas de un combinado constituido por algunos microlitros de diferentes reacciones de transcripción

inversa. Los niveles de expresión relativos de cada diana se determinan así utilizando las curvas de eficacia obtenidas con los puntos de la gama.

Los niveles de expresión de los genes de interés se normalizaron respecto al nivel de expresión del gen de referencia 18S (cuyos cebadores específicos son: cebador con sentido: 5'- CGGACACGGACAGGATTGACAG-3' (SEQ ID nº21) y cebador antisentido: 5'- AATCTCGGGTGGCTGAACGC-3' (SEQ ID nº22)).

Se calculó el factor de inducción, es decir la proporción entre la señal relativa (inducida por el compuesto según la invención) y la media de los valores relativos del grupo control, para cada muestra. Cuando más elevado es este factor, más tiene el compuesto un carácter activador de la expresión génica. El resultado final se representa como media de los valores de inducción en cada grupo experimental.

Resultados

De manera general, los resultados obtenidos muestran que los compuestos 4 y 7 según la invención mejoran el perfil lipídico de los ratones C57Bl6 tratados durante 14 días.

La figura 3-1 compara las tasas de colesterol total plasmático después de 14 días de tratamiento con los compuestos 4 y 7 según la invención, administrados a 50 mpk con las tasas obtenidas con los animales control. De manera inesperada, las tasas de colesterol total plasmático estaban aumentadas significativamente por el tratamiento con los compuestos 4 y 7 a 50 mpk.

La figura 3-2 compara las tasas de HDL-colesterol plasmático después de 14 días de tratamiento con los compuestos 4 y 7 según la invención, administrados a 50 mpk con las tasas obtenidas con los animales control. De manera inesperada, las tasas de HDL-colesterol plasmático estaban aumentadas significativamente por el tratamiento con el compuesto 4 a 50 mpk. El tratamiento con el compuesto 7 según la invención a 50 mpk indujo igualmente un aumento, no significativo, de la tasa de HDL-colesterol.

La figura 3-3 presenta el reparto del colesterol en las fracciones lipoproteicas plasmáticas de los ratones C57Bl6 control o tratados durante 14 días con los compuestos 4 y 7 a 50 mpk. De manera inesperada, la tasa de HDL-colesterol plasmático estaba aumentada por los tratamientos con los compuestos 4 y 7.

Análisis de la expresión génica por RT-PCR cuantitativa

Los inventores también han puesto de manifiesto que los compuestos según la invención son, *in vivo*, reguladores de la expresión de genes diana de los PPAR. Los resultados presentados en las figuras 3-4 y 3-7 muestran que los compuestos 4 y 7 según la invención, administrados a 50 mpk durante 14 días a ratones C57Bl6, inducen en el músculo esquelético un aumento significativo de los genes que codifican PDK4 (figura 3-4), CPT1b (figura 3-5), UCP2 (figura 3-6) y UCP3 (figura 3-7). Estos genes codifican enzimas fuertemente implicadas en el metabolismo lipídico, glucídico y de la disipación de energía, y el hecho de que su expresión esté modulada por los compuestos según la invención refuerza la idea de que estos compuestos presentan un interés principal potencial en el marco de las patologías metabólicas.

Conclusión

De manera inesperada, los datos experimentales presentados muestran que los compuestos según la invención estimulan *in vivo* la síntesis de HDL-colesterol. Además, los datos experimentales presentados muestran que los compuestos según la invención modulan en el músculo esquelético la expresión de genes regulados por la activación de los PPAR que codifican enzimas fuertemente implicadas en el metabolismo de los glúcidos y en la disipación de energía.

Ejemplo 11: Evaluación *in vivo* en el ratón db/db, de las propiedades hipolipemiantes, antidiabéticas y activadoras de los PPAR de los compuestos según la invención.

Principio

El efecto de los compuestos según la invención se evaluó *in vivo* en el ratón db/db por la medida de los triglicéridos plasmáticos y de la insulinemia después de 28 días de tratamiento por vía oral con el compuesto 2. Estas tasas se compararon con las obtenidas con los animales control (no tratados con el compuesto según la invención). La diferencia medida manifiesta el efecto hipolipemiente y sobre la insulino-resistencia del compuesto según la invención.

La eficacia del compuesto según la invención también se evaluó por la medida, en los tejidos hepáticos y musculares, de la expresión de genes implicados en el metabolismo glucídico, lipídico y la disipación de energía. Los niveles de expresión de cada gen se normalizaron respecto al nivel de expresión de los genes de referencia 36B4 en el hígado y 18S en el músculo esquelético. Se calculó el factor de inducción, es decir la relación entre la señal relativa (inducida por el compuesto según la invención) y la media de los valores relativos del grupo control. Cuanto más elevado es este factor, más tiene el compuesto un carácter activador de expresión génica. El resultado final se representa como media de los valores de inducción en cada grupo experimental.

Protocolo

Tratamiento de los animales

Se mantuvieron ratones db/db hembra en un ciclo luz/oscuridad de 12/12 horas a una temperatura constante de $20 \pm 3^{\circ}\text{C}$. Después de una aclimatación de una semana, los ratones se pesaron y se reunieron por grupos de 8 animales seleccionados de manera tal que la distribución de su peso corporal y de sus tasas de lípidos plasmáticos determinadas una primera vez antes del experimento fueran uniformes. Los compuestos ensayados se suspendieron en carboximetilcelulosa (Sigma C4888) y se administraron por sonda intra-gástrica, a razón de una vez al día durante 28 días a la dosis elegida. Los animales tenían acceso libre al agua y al alimento (régimen estándar). La toma de alimentos y la ganancia de peso se registraron a lo largo del experimento. Al final del experimento, los animales se anestesiaron después de un ayuno de 4 horas, se efectuó una extracción sanguínea en anticoagulante (EDTA) y los ratones se pesaron y sometieron a eutanasia. El plasma se separó por centrifugación a 3.000 giros/minuto durante 20 minutos, las muestras se conservaron a $+4^{\circ}\text{C}$.

Se tomaron muestras de tejidos hepático y muscular y se congelaron inmediatamente en nitrógeno líquido y se conservaron a -80°C para los análisis posteriores.

Medida de la tasa de triglicéridos plasmáticos

Las concentraciones plasmáticas de triglicéridos se midieron por dosificaciones enzimáticas (bioMérieux-Lyon-Francia) según las recomendaciones del proveedor.

Medida de la insulinemia plasmática

La dosificación de la insulina murina se efectúa por el método Elisa (utilizando el kit INSKR020 del proveedor Crystal chem). Se fija un anticuerpo anti-insulina de ratón en una microplaca. El suero a dosificar para la insulina se deposita en esta placa. Un anticuerpo anti-insulina de cobaya va a reconocer el complejo insulina/anticuerpo monoclonal anti-insulina de ratón y se va a fijar. Finalmente, se añade un anticuerpo anti-cobaya marcado con peroxidasa fijándose al anticuerpo anti-insulina de cobaya. La reacción colorimétrica se realiza por la adición del sustrato de la enzima OPD (Orto Fenil Diamina). La intensidad de la coloración es proporcional a la cantidad de insulina presente en la muestra.

Análisis de la expresión génica por RT-PCR cuantitativa

Tejido hepático

El ARN total se extrajo a partir de fragmentos de hígado utilizando el kit NucleoSpin® 96 RNA (Macherey Nagel, Hoerd, Francia) según las instrucciones del fabricante.

Tejido muscular

El ARN total se extrajo a partir de fragmentos de músculo utilizando el kit RNeasy® Fibrous Tissue (Qiagen) según las instrucciones del fabricante.

Se transcribió de manera inversa 1 μg de ARN total (cuantificado por espectrofotometría UV) en ADN complementario por una reacción de 1 hora a 37°C en un volumen total de 30 μl que contenía tampón 1X (Invitrogen), 1,5 mM de DTT, 0,18 mM de dNTPs (Promega), 200 ng de pdN6 (Amersham), 30U de inhibidor de ARNasa (Promega) y 1 μl de MMLV-RT (Invitrogen).

Los experimentos de PCR cuantitativa se efectuaron utilizando el Sistema de Detección de PCR en Tiempo Real MyiQ Single-Color (Biorad, Marnes-la-Coquette, Francia) y se realizaron utilizando el kit iQ SYBR Green Supermix según las recomendaciones del proveedor, en placas de 96 pocillos, en 5 μl de reacción de transcripción inversa diluida con una temperatura de hibridación de 60°C . Las parejas de cebadores específicos de los genes estudiados son las siguientes:

- mPDK4: cebador con sentido: 5'-TACTCCACTGCTCCAACACCTG-3' (SEQ ID nº11) y cebador antisentido 5'-GTTCTTCGGTTCCCTGCTTG-3' (SEQ ID nº12)

- mACOX1: cebador con sentido: 5'-GAAGCCAGCGTTACGAGGTG-3' (SEQ ID nº3) y cebador antisentido: 5'-TGGAGTTCTTGGGACGGGTG-3' (SEQ ID nº4)

- mCPT1b: cebador con sentido: 5'-GGACTGAGACTGTGCGTTCCTG-3' (SEQ ID nº7) y cebador antisentido: 5'-AGTGCTTGCGGATGTGGTT-3' (SEQ ID nº8)

- mUCP3: cebador con sentido: 5'-GCACCGCCAGATGAGTTTTG-3' (SEQ ID nº15) y cebador antisentido: 5'-GACGCTGGAGTGGTCCGCTC-3' (SEQ ID nº16)

La cantidad de fluorescencia emitida es directamente proporcional a la cantidad de ADN complementario presente al inicio de la reacción y amplificado a lo largo de la PCR. Para cada diana estudiada, se realiza una gama por diluciones sucesivas de un combinado constituido por algunos microlitros de diferentes reacciones de transcripción inversa. Los niveles de expresión relativos de cada diana se determinan así utilizando las curvas de eficacia obtenidas con los puntos de la gama.

Los niveles de expresión de los genes de interés se normalizaron, en el tejido hepático respecto al nivel de expresión del gen de referencia 36B4 (cuyos cebadores específicos son: cebador con sentido: 5'-CATGCTCAACATCTCCCCCTTCTCC-3' (SEQ ID nº19) y cebador antisentido: 5'-GGGAAGGTGTAATCCGTCTCCACAG-3' (SEQ ID nº20)) y, en el tejido muscular, respecto al nivel de expresión del gen de referencia 18S (cuyos cebadores específicos son: cebador con sentido: 5'-CGGACACGGACAGGATTGACAG-3' (SEQ ID nº21) y cebador antisentido: 5'-AATCTCGGGTGGCTGAACGC-3' (SEQ ID nº22)). Se calculó el factor de inducción para cada muestra. Cuando más elevado es este factor, más tiene el compuesto un carácter activador de la expresión génica. El resultado final se representa como media de los valores de inducción en cada grupo experimental.

Resultados

Medida de las tasas de triglicéridos plasmáticos

La figura 4-1 compara las tasas plasmáticas de triglicéridos después de 28 días de tratamiento con el compuesto 2, administrado a 50 mpk, con las tasas obtenidas para los animales control. De manera inesperada, la tasa de triglicéridos está significativamente disminuida por el tratamiento con el compuesto según la invención.

Medida de la insulinemia

La figura 4-2 compara las tasas plasmáticas de insulina después de 28 días de tratamiento con el compuesto 2, administrado a 50 mpk, con las tasas obtenidas con los animales control. De manera inesperada, la insulinemia está significativamente disminuida después de 28 días de tratamiento de los animales con el compuesto 2.

Análisis de la expresión génica por RT-PCR cuantitativa

Los inventores también han puesto de manifiesto *in vivo* que los compuestos según la invención son reguladores de la expresión de genes diana de los PPAR. Los resultados presentados en las figuras 4-3 y 4-4 muestran que el compuesto 2, administrado a 50 mpk durante 28 días en los ratones db/db, induce en el hígado un aumento significativo de la expresión de los genes que codifican PDK4 (figura 4-3) y ACOX1 (figura 4-4).

Estos genes codifican enzimas implicadas en el metabolismo de los lípidos y de los glúcidos, y se reconocen como que son genes diana de PPAR α en el hígado. El hecho de que su expresión esté modulada por el compuesto 2 refuerza la idea de que este compuesto presenta un interés principal en el marco de las patologías metabólicas.

Por otra parte, los inventores también han puesto de manifiesto *in vivo* que el compuesto 2 es un regulador de la expresión de genes diana de PPAR δ en el músculo esquelético. Los resultados presentados en las figuras 4-5 a 4-7 muestran que el compuesto 2, administrado a 50 mpk durante 28 días a ratones db/db, induce en el músculo esquelético un aumento significativo de la expresión de los genes que codifican CPT1b (figura 4-5), PDK4 (figura 4-6) y UCP2 (figura 4-7).

Estos genes codifican proteínas implicadas en el metabolismo de los lípidos, de los glúcidos y de la termorregulación, y se conocen como genes diana de PPAR δ en el músculo. El hecho de que su expresión esté modulada por el compuesto 2 refuerza la idea de que este compuesto presenta un interés principal en el marco de las patologías metabólicas.

Conclusión

De manera inesperada, los datos experimentales presentados muestran que el compuesto 2 posee propiedades hipolipemiantes y antidiabéticas en el ratón db/db. Además, los datos experimentales muestran que los compuestos según la invención modulan la expresión de genes regulados por la activación de los PPAR que codifican enzimas implicadas en el metabolismo de los lípidos, de los glúcidos y la termorregulación.

Ejemplo 12: Evaluación *in vitro* de las propiedades metabólicas de los compuestos según la invención en un modelo de miocitos murinos

Principio

Los efectos estimuladores de los compuestos según la invención se evaluaron por la medida de la β -oxidación de los ácidos grasos por miocitos murinos pre-tratados durante 24 horas con los compuestos según la invención. Cuanto más aumentada está la inducción de la β -oxidación de los ácidos grasos, más estimulador es el compuesto según la invención del metabolismo en las células musculares.

El objetivo es medir la cantidad de agua tritiada formada durante la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos marcados con ^3H .

Protocolo

Diferenciación de las células C2C12 en miocitos

- 5 La línea celular murina C2C12 (que proviene de ECACC) se cultivan en medio DMEM (Gibco; 41965-039) al que se añade 1% de L-Glutamina (Gibco; 25030), 1% de penicilina/estreptomicina (VWR; BWSTL0022/100) y 10% de suero de ternera fetal sin complemento (SVF. Gibco; 10270-106).

- Las células se siembran en placas de 48 pocillos a la densidad de $25 \cdot 10^3$ células/pocillo. A confluencia, el medio se reemplaza por un medio de diferenciación (medio de cultivo básico al que se añade 2% de suero de caballo (Gibco; 26050-088)) y se incuban a 37°C y 5% de CO_2 durante 4 días con el fin de diferenciar en miocitos.

Tratamiento

- Después de 4 días de diferenciación, las células se tratan con los compuestos según la invención en el medio de cultivo de diferenciación. El compuesto 2 se ensayó en dosis efecto de 0,01 a 1 μM , y los demás se ensayaron a la dosis de 1 μM . Los compuestos según la invención se disolvieron en dimetil sulfóxido (DMSO, Sigma; D5879). Las células se trataron durante 24h a 37°C , 5% CO_2 . El efecto de los compuestos según la invención se comparó con el efecto del DMSO solo.

Medida de la β -oxidación

- Después de 24 horas de tratamiento, el medio de cultivo se reemplaza por un medio DMEM 1 g/L glucosa (Gibco; 21885-025) al que se añade 1% de L-Glutamina (Gibco; 25030), 1% de penicilina/estreptomicina (VWR; BWSTL0022/100) y 1 mM de L-carnitina (Alfa Aesar; A 17618). Las células se incuban con el complejo de palmitato tritiado/BSA (0,1 mM) a 37°C en presencia de 5% CO_2 . La reacción se para después de 1, 2 y 3 horas y las proteínas se precipitan con distribución de TCA 10%.

En un primer momento, el conteo de tritio se realiza en 100 μL de sobrenadante de cultivo precipitado.

- En un segundo momento, se evaporan 50 μL de sobrenadante precipitado durante 2 días y el tritio residual se mide con el fin de evaluar la cantidad de palmitato tritiado no convertido en agua.

Se realiza una gama escalonada por diluciones sucesivas del complejo palmitato tritiado/BSA con el fin de determinar la cantidad de palmitato transformado en agua.

Para cada tiempo de la cinética, 1h, 2h y 3h, la cantidad en nanomoles de palmitato oxidado se calcula por regresión lineal. Las áreas bajo la curva se determinan para cada condición y los resultados se normalizan respecto a DMSO.

- El resultado final se representa como media de los valores de inducción en cada grupo experimental.

Resultados

- Los inventores también han puesto de manifiesto *in vitro*, en miocitos, que los compuestos según la invención tienen efectos estimuladores de la β -oxidación de los ácidos grasos. Los resultados presentados en la figura 5 muestran que el compuesto 2, en dosis efecto desde 0,01 μM y los compuestos 4 y 11 según la invención a 1 μM , inducen un aumento significativo de la β -oxidación de los ácidos grasos en los miocitos murinos.

Conclusión

De manera inesperada, los datos experimentales presentados muestran que los compuestos según la invención tienen una acción metabólica en los miocitos murinos induciendo el catabolismo de los ácidos grasos.

- Ejemplo 13: Evaluación *in vitro* de las propiedades activadoras del transporte inverso del colesterol de los compuestos según la invención.**

Principio

- El efecto de los compuestos según la invención sobre el transporte inverso del colesterol se evaluó por la medida de la expresión del gen ABCA1 (casete de unión a ATP, sub-familia A, miembro 1; transportador de membrana implicado en el eflujo de colesterol) en los macrófagos humanos. Cuanto más aumentada está la expresión de ABCA1, más estimula el compuesto según la invención el transporte inverso del colesterol.

Protocolo

Diferenciación de las células THP-1 en macrófagos.

5 La línea de monocitos humanos THP1 (que proviene de ATCC) se cultiva en medio RPMI-1640 al que se añade 25 mM Hepes (Gibco; 42401-018), 1% glutamina (Gibco; 25030-24), 1% penicilina/estreptomicina (Biochrom AG; A 2213) y 10% suero de ternera fetal sin complemento (SVF. Gibco; 26050-088).

Las células se siembran en placas de 24 pocillos (Primaria BD Falcon) a la densidad de $3 \cdot 10^5$ células/pocillo y se incuban a 37°C y 5% de CO_2 durante 72 h en presencia de 30 ng/ml de forbol 12-miristato 13-acetato (PMA) con el fin de diferenciarlas en macrófagos.

Tratamiento

10 El medio de diferenciación se aspira y se reemplaza por el medio de tratamiento (misma composición que el medio de cultivo pero sin suero de ternera fetal y con 1% de ultrosor (Pall Life Science; P/N267051)).

Los compuestos según la invención se disuelven en dimetil sulfóxido (DMSO, Fluka; 41640). El compuesto 2 se ensayó a la dosis de 1 μM . Las células se tratan durante 24 h a 37°C , 5% CO_2 . El efecto de los compuestos según la invención se compara con el efecto del DMSO solo.

15 Extracción de los ARN, transcripción inversa y PCR cuantitativa.

Después del tratamiento, el ARN total se extrajo de las células utilizando el kit NucleoSpin® 96 RNA (Macherey Nagel, Hoerd, Francia) según las instrucciones del fabricante.

20 Se transcribió de manera inversa 1 μg de ARN total (cuantificado por lectura en espectrofotómetro) en ADN complementario por una reacción de 1 hora a 37°C en un volumen total de 30 μl que contenía tampón 1X (Invitrogen), 1,5 mM de DTT, 0,18 mM de dNTPs (Promega), 200 ng de pdN6 (Amersham), 30U de inhibidor de ARNasa (Promega) y 1 μl de MMLV-RT (Invitrogen).

25 Los experimentos de PCR cuantitativa se efectuaron utilizando el Sistema de Detección de PCR en Tiempo Real MyiQ Single-Color (Biorad, Marnes-la-Coquette, Francia) y se realizaron utilizando el kit iQ SYBR Green Supermix según las recomendaciones del proveedor, en placas de 96 pocillos, en 5 μl de reacciones de transcripción inversa diluidas con una temperatura de hibridación de 60°C . Se utilizaron parejas de cebadores específicos del gen estudiado:

- hABCA1: cebador con sentido: 5'-CTGAGGTTGCTGCTGTGGAAG-3' (SEQ ID n°1) cebador antisentido: 5'-CATCTGAGAACAGGCGAGCC-3' (SEQ ID n°2)

30 La cantidad de fluorescencia emitida es directamente proporcional a la cantidad de ADN complementario presente al inicio de la reacción y amplificado a lo largo de la PCR. Para cada diana estudiada, se realiza una gama por diluciones sucesivas de un combinado constituido por algunos μl de diferentes reacciones de transcripción inversa. Los niveles de expresión relativos de cada diana se determinan así utilizando las curvas de eficacia obtenidas con los puntos de la gama.

35 Los niveles de expresión de los genes de interés se normalizaron respecto al nivel de expresión del gen de referencia 36B4 (cuyos cebadores específicos son: cebador con sentido: 5'-CATGCTCAACATCTCCCCCTTCTCC-3' (SEQ ID n°19) y cebador antisentido: 5'-GGGAAGGTGTAATCCGTCTCCACAG-3' (SEQ ID n°20)).

40 Se calculó el factor de inducción, es decir la proporción entre la señal relativa (inducida por el compuesto según la invención) y la media de los valores relativos del grupo control. Cuando más elevado es este factor, más tiene el compuesto un carácter activador de la expresión génica. El resultado final se representa como media de los valores de inducción en cada grupo experimental.

Resultados

45 Los inventores han puesto de manifiesto que los compuestos según la invención son, *in vitro*, en los macrófagos humanos, estimuladores del transporte inverso del colesterol. Los resultados presentados en la figura 6-1 muestran que el compuesto 2, a 1 μM , induce un aumento significativo de la expresión del gen que codifica ABCA1 en los macrófagos humanos. Los resultados presentados en la figura 6-2 muestran que los compuestos 4 y 7 según la invención, a 1 μM y 300 nM respectivamente, inducen un aumento significativo de la expresión del gen que codifica ABCA1 en los macrófagos humanos.

Conclusión

50 De manera inesperada, los datos experimentales presentados muestran que los compuestos según la invención estimulan el transporte inverso del colesterol.

Ejemplo 14: Evaluación *in vitro* de las propiedades anti-inflamatorias de los compuestos según la invención en un modelo de monocitos humanos**Principio**

Los efectos anti-inflamatorios de los compuestos según la invención se evaluaron por la medida de la secreción y de la expresión de la Proteína Quimioatrayente de Macrófagos (MCP1) y de la metaloproteínasa de matriz 9 (MMP9) por monocitos tratados durante 24 horas con los compuestos según la invención y estimulados con PMA (forbol 12-miristato 13-acetato, que provoca una respuesta inflamatoria de las células), Cuanto más está disminuida la cantidad de MCP1 secretada, más inhiben los compuestos según la invención la reacción inflamatoria. De la misma manera, cuanto más inhibida está la expresión de los genes que codifican MCP1 y MMP9, más anti-inflamatorios son los compuestos según la invención.

ProtocoloCultivo de las células THP-1

La línea de monocitos humanos THP1 (que proviene de ATCC) se cultiva en medio RPMI-1640 al que se añade 25 mM Hepes (Gibco; 42401-018), 1% glutamina (Gibco; 25030-24), 1% penicilina/estreptomicina (Biochrom AG; A 2213) y 10% suero de ternera fetal sin complemento (SVF. Gibco; 10270-106).

Tratamiento

Las células se siembran en placas de 24 pocillos (Primaria BD Falcon) a la densidad de $8,70 \cdot 10^5$ células/pocillo en medio de tratamiento (misma composición que el medio de cultivo pero con 0,2% de suero de ternera fetal sin complemento) y en presencia de 5 ng/mL de forbol 12-miristato 13-acetato (PMA) para inducir la respuesta inflamatoria.

Los compuestos según la invención se ensayaron a 0,1, 0,3 y/o 1 μ M, y disueltos en dimetil sulfóxido (DMSO, Fluka; 41640). Las células se tratan durante 24 h a 37°C, 5% de CO₂. El efecto del compuesto según la invención se compara con el efecto del DMSO solo.

Medida de la secreción de MCP1

El medio de tratamiento se recupera y la concentración de MCP1 se mide utilizando el kit Elisa "Human MCP1 Elisa set" (BD OptEIA; 555179) según las recomendaciones del fabricante.

Un anticuerpo monoclonal anti-MCP1 humano se fija en una placa, y los sobrenadantes que contienen las MCP1 secretadas por las células se distribuyen. Un anticuerpo anti-MCP1 biotinilado se va a fijar al complejo. Un tercer anticuerpo conjugado y acoplado a una enzima peroxidasa permite en presencia de sustrato iniciar una reacción enzimática cuyo resultado es una coloración proporcional a la cantidad de MCP1 fijada y puede medirse por espectrofotometría. Se realiza una gama a partir de un punto de concentración conocido y permite calcular la concentración de MCP1 de cada muestra.

Se calculó el factor de inducción, es decir la proporción entre la señal inducida por el compuesto según la invención y la señal del grupo control. Cuando más bajo es este factor, más tiene el compuesto un carácter inhibitorio de la secreción de MCP1. El resultado final se representa como media de los valores de inducción de cada grupo experimental.

Extracción de los ARN, transcripción inversa y PCR cuantitativa.

Después del tratamiento, el ARN total se extrajo de las células utilizando el kit NucleoSpin® 96 RNA (Macherey Nagel, Hoerd, Francia) según las instrucciones del fabricante.

Se transcribió de manera inversa 1 μ g de ARN total (cuantificado por lectura en espectrofotómetro UV) en ADN complementario por una reacción de 1 hora a 37°C en un volumen total de 30 μ l que contenía tampón 1X (Invitrogen), 1,5 mM de DTT, 0,18 mM de dNTPs (Promega), 200 ng de pdN6 (Amersham), 30U de inhibidor de ARNasa (Promega) y 1 μ l de MMLV-RT (Invitrogen).

Los experimentos de PCR cuantitativa se efectuaron utilizando el Sistema de Detección de PCR en Tiempo Real MyiQ Single-Color (Biorad, Marnes-la-Coquette, Francia) y se realizaron utilizando el kit iQ SYBR Green Supermix según las recomendaciones del proveedor, en placas de 96 pocillos, en 5 μ l de reacción de transcripción inversa diluida con una temperatura de hibridación de 60°C. Se utilizaron parejas de cebadores específicos de los genes MCP1 y MMP9 estudiados:

- hMCP1: cebador con sentido: 5'-AGGAAGATCTCAGTGCAGAGG-3' (SEQ ID n°9) y cebador antisentido: 5'-AGTCTTCGGAGTTTGGGTTTG-3' (SEQ ID n°10)

- hMMP9: cebador con sentido: 5'-TGGCACCACCACAACATCAC-3' (SEQ ID n°17) y cebador antisentido: 5'-ACCACAACCTCGTCATCGTCG-3' (SEQ ID n°18)

La cantidad de fluorescencia emitida es directamente proporcional a la cantidad de ADN complementario presente al inicio de la reacción y amplificado a lo largo de la PCR. Para cada diana estudiada, se realiza una gama por diluciones sucesivas de un combinado constituido por algunos microlitros de diferentes reacciones de transcripción inversa. Los niveles de expresión relativos de cada diana se determinan así utilizando las curvas de eficacia obtenidas con los puntos de la gama.

Los niveles de expresión de los genes de interés se normalizaron, en el tejido hepático respecto al nivel de expresión del gen de referencia 36B4 (cuyos cebadores específicos son: cebador con sentido: 5'-CATGCTCAACATCTCCCCCTTCTCC-3' (SEQ ID n°19) y cebador antisentido: 5'-GGGAAGGTGTAATCCGTCTCCACAG-3' (SEQ ID n°20)). Se calculó el factor de inducción, es decir la proporción entre la señal relativa (inducida por el compuesto según la invención) y la media de los valores relativos del grupo control. Cuando más bajo es este factor, más tiene el compuesto un carácter inhibidor de la expresión génica. El resultado final se representa como media de los valores de inducción en cada grupo experimental.

Resultados

Los inventores también han puesto de manifiesto, en monocitos *in vitro*, que los compuestos según la invención tienen efectos anti-inflamatorios. Los resultados presentados en la figura 7-1 muestran que los compuestos 7 y 11 según la invención, a 1 μ M, inducen una disminución significativa de la secreción de MCP1 en los monocitos humanos. Los resultados presentados en las figuras 7-2 y 7-3 muestran que los compuestos 7 y 11 según la invención, a 1 μ M, inducen una disminución significativa de la expresión de MCP1 y MM9 en los monocitos humanos. Los resultados presentados en figura 7-4 muestran que el compuesto 2, a 0,1 y 0,3 μ M, induce una disminución significativa de la expresión de MCP1 en los monocitos humanos.

Conclusión

De manera inesperada, los datos experimentales presentados muestran que los compuestos según la invención tienen una acción anti-inflamatoria en los monocitos estimulados con PMA.

Conclusión general

Los inventores han puesto de manifiesto que los compuestos según la invención tienen propiedades estimuladoras de la síntesis de HDL-colesterol, propiedades hipolipemiantes (bajando las tasas plasmáticas de triglicéridos y de ácidos grasos libres) así como propiedades anti-diabéticas. Además, los inventores han puesto de manifiesto que los compuestos según la invención son reguladores de la expresión de genes que codifican enzimas implicadas en el metabolismo de los lípidos, de los glúcidos y en la disipación de energía. Estos resultados, obtenidos *in vivo*, manifiestan el potencial terapéutico de los compuestos según la invención frente a patologías asociadas al síndrome metabólico tales como dislipidemias, obesidad, aterosclerosis, etc.

Por otra parte, los inventores han puesto de manifiesto el carácter activador de los PPAR en diferentes modelos celulares que se traducen principalmente por la regulación de la expresión de genes que codifican enzimas implicadas en el metabolismo de los lípidos, de los glúcidos, de la termorregulación, y por un aumento del catabolismo de los ácidos grasos, así como por una acción anti-inflamatoria.

BIBLIOGRAFÍA

de la Monte SM, *et al.*, *Therapeutic rescue of neurodegeneration in experimental type 3 diabetes: Relevance to Alzheimer's disease*, J Alzheimers Dis, **2006**, 10 (1), 89-109

Fox-Tucker J, *The Cardiovascular Market Outlook to 2010*, BUSINESS INSIGHTS REPORTS, **2005**, 1-174

Gross B, *et al.*, *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor b/d: A novel target for the reduction of atherosclerosis*, DRUG DISCOVERY TODAY: THERAPEUTIC STRATEGIES, **2005**, 2 (3), 237-243

International Atherosclerosis Society, *Harmonized Clinical. Guidelines on Prevention of Atherosclerotic Vascular Disease*, **2003**,

Kota BP, *et al.*, *An overview on biological mechanisms of PPARs*, Pharmacol Res, **2005**, 51 (2), 85-94

Lefebvre P, *et al.*, *Sorting out the roles of PPARalpha in energy metabolism and vascular homeostasis*, J Clin Invest, **2006**, 116 (3), 571-580

Lehrke M y Lazar MA, *The many faces of PPARgamma*, Cell, **2005**, 123 (6), 993-9

Liu Y y Miller A, *Ligands to peroxisome proliferator-activated receptors as therapeutic options for metabolic syndrome*, DRUG DISCOVERY TODAY: THERAPEUTIC STRATEGIES, **2005**, 2 (3), 165-169

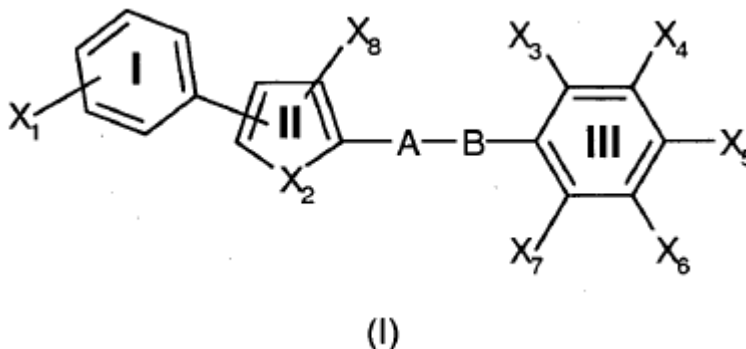
Mensah M, *The Atlas of Heart Disease and Stroke*, **2004**,

Polak, *Oral administration of the selective PPARd agonist GW0742 reduced clinical symptoms and reduces astroglial and microglial inflammatory activation in a model of EAE*, J Neuroimmunol, **2005**,

Raspe E, *et al.*, *Modulation of rat liver apolipoprotein gene expression and serum lipid levels by tetradecylthioacetic acid (TTA) via PPARalpha activation*, J Lipid Res, **1999**, 40 (11), 2099-110

REIVINDICACIONES

1. Compuestos derivados de 3-fenil-1-(feniltienil)propan-1-ona y de 3-fenil-1-(fenilfuranil)propan-1-ona sustituidos de fórmula general (I):



5 en la que:

X1 representa un halógeno, un grupo R1, -SR1 o -OR1;

X2 representa un átomo de azufre o de oxígeno;

X3 representa un halógeno o un grupo R3;

X4 representa un halógeno o un grupo R4;

10 X5 representa un grupo -OR5;

X6 representa un halógeno o un grupo R6;

X7 representa un halógeno o un grupo R7;

X8 representa un átomo de hidrógeno;

15 representando R1 un hidrógeno o un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, estando dicho grupo alquilo opcionalmente halogenado;

R3, R4, R6 y R7, idénticos o diferentes, elegidos entre un hidrógeno o un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono;

representando R5 un radical alquilo formado por una cadena carbonada lineal y saturada, que tiene 1 a 4 átomos de carbono, estando dicha cadena carbonada:

20 - unida, por su extremo opuesto al grupo fenilo (III), a un sustituyente -COOR12, representando R12 un hidrógeno o un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono;

- no ramificada o ramificada con al menos un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono;

A representa:

(i) un grupo carbonilo (CO), o

25 (ii) un grupo -CR9R10, representando R9 un átomo de hidrógeno y representando R10 un grupo -OR11, eligiéndose R11 entre un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (lineal o ramificado) que tiene 1 a 7 átomos de carbono, estando dicho grupo alquilo no sustituido o sustituido con un grupo cicloalquilo, principalmente ciclohexilo, un grupo arilo, principalmente fenilo o un grupo heteroarilo, principalmente piridinilo;

B representa un grupo alquilo no sustituido, saturado que presenta dos átomos de carbono (CH₂-CH₂);

30 sus estereoisómeros (diastereoisómeros, enantiómeros), puros o en mezcla, mezclas racémicas, isómeros geométricos, tautómeros, sales, hidratos, solvatos, formas sólidas así como sus mezclas.

2. Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados por que X5 se elige entre los grupos: -OC(CH₃)₂COOR12, -OCH(CH₂CH₃)COOR12, y -OCH₂COOR12.

35 3. Compuestos según la reivindicación 2, caracterizados por que R12 representa un hidrógeno o un grupo terciobutilo.

4. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados por que A representa un grupo carbonilo C=O.
5. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados por que el ciclo II está sustituido con el ciclo I en posición C₄ o en posición C₅.
- 6 Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizados por que X1 se encuentra en *para* respecto a la posición del ciclo II.
7. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizados por que X1 se elige entre un grupo trifluorometilo, un átomo de bromo, un grupo metiloxi, un grupo metiltio y un grupo trifluorometoxi y un átomo de hidrógeno.
8. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizados por que al menos uno de los grupos X3, X4, X6 y X7 designa un átomo de halógeno.
9. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizados por que X3 y X4 son idénticos y corresponden a átomos de cloro o de flúor.
10. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizados por que X4 y/o X6 designa(n) un grupo alquilo.
11. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizados por que se eligen entre:
- 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo;
 - ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
 - 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo;
 - ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
 - ácido 2-(4-(3-(benciloxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,3-diclorofenoxi)-2-metilpropanoico;
 - 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)butanoato de terciobutilo;
 - ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)butanoico;
 - 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo;
 - ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
 - 5-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2,2-dimetilpentanoato de metilo;
 - ácido 5-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2,2-dimetilpentanoico;
 - 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)acetato de terciobutilo;
 - ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)acético;
 - 2-(2-cloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo;
 - ácido 2-(2-cloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
 - 2-(3-cloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo;
 - ácido 2-(3-cloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoico;
 - 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo;
 - ácido 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoico;
 - 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)acetato de terciobutilo;
 - ácido 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)acético;
 - ácido 2-(2-fluoro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)acético;
 - ácido 2-(4-(3-(benciloxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2-fluorofenoxi)acético;
 - 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)butanoato de terciobutilo;
 - ácido 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)butanoico;

- ácido 2-(2-fluoro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)butanoico;
- 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)butanoato de terciobutilo;
- ácido 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)butanoico;
- 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)acetato de terciobutilo;
- 5 - ácido 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)acético;
- 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo;
- ácido 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
- 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo;
- ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
- 10 - ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(piridin-3-ilmetoxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
- ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-metoxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
- ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-etoxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
- ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(ciclohexilmetoxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)-tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
- 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo;
- 15 - ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
- 2-(2,3-difluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo;
- ácido 2-(2,3-difluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
- 2-(2,6-dimetil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo;
- ácido 2-(2,6-dimetil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
- 20 - 2-(4-(3-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)-3-oxopropil)-2,3- diclorofenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo;
- ácido 2-(4-(3-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)-3-oxopropil)-2,3-dicloro-fenoxi)-2-metilpropanoico;
- 2-(2,3-dicloro-4-(3-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)-3-oxopropil)-fenoxi)-2-metilpropanoato de tercio-butilo;
- ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)-3-oxo-propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
- ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-isopropoxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
- 25 - 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-feniltiofen-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de terciobutilo;
- ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-feniltien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
- 2-metil-2-(2-metil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tiofen-2-il)propil)fenoxi) propanoato de terciobutilo;
- ácido 2-metil-2-(2-metil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)-tiofen-2-il)propil)fenoxi)propanoico;
- ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
- 30 - ácido 2-(4-(3-(benciloxi)-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,3-diclorofenoxi)-2-metilpropanoico;
- ácido 2-(2,3-difluoro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
- ácido 2-(4-(3-(benciloxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,3-difluorofenoxi)-2-metilpropanoico;
- 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)- butanoato de terciobutilo;
- ácido 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-butanoico;
- 35 - 2-metil-2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)propanoato de terciobutilo;
- ácido 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoico;
- 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)- acetato de terciobutilo;

- ácido 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)acético;
 - ácido 2-(4-(3-(benciloxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2-fluorofenoxi)butanoico;
 - ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)furan-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
 - ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-metoxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)furan-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
 - 5 - ácido 2-(4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,6-dimetilfenoxi)-2-metilpropanoico;
 - ácido 2-(4-(3-metoxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,6-dimetilfenoxi)-2-metilpropanoico;
 - 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo;
 - ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
 - 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo;
 - 10 - 2-(2,3-dicloro-4-(3-metoxi-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo;
 - ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico;
 - ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-metoxi-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)tien-2-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico.
12. Composición farmacéutica que comprende en un soporte aceptable en el campo farmacéutico, al menos un compuesto tal como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 11, opcionalmente en asociación con uno o varios principios activos adicionales terapéuticos y/o cosméticos.
- 15 13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, para tratar los factores de riesgo cardiovascular ligados a desregulaciones del metabolismo lipídico y/o glucídico.
14. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, para el tratamiento de la diabetes o de dislipidemias.

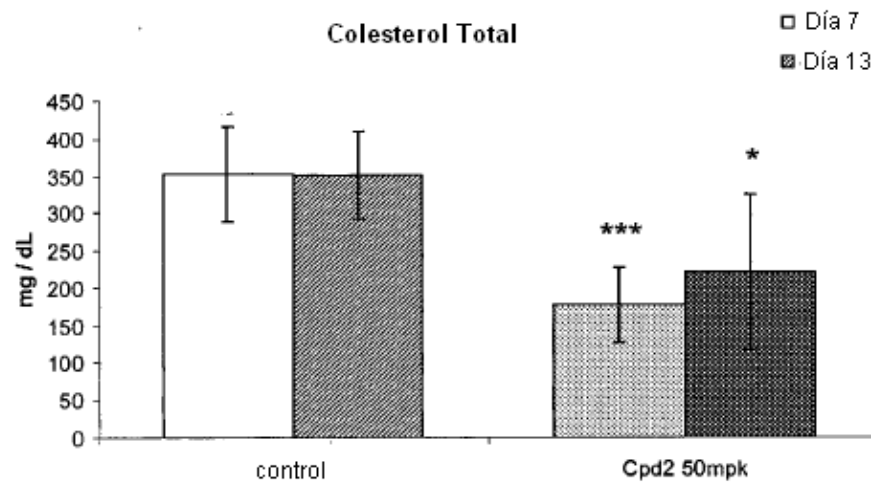


Figura 1-1

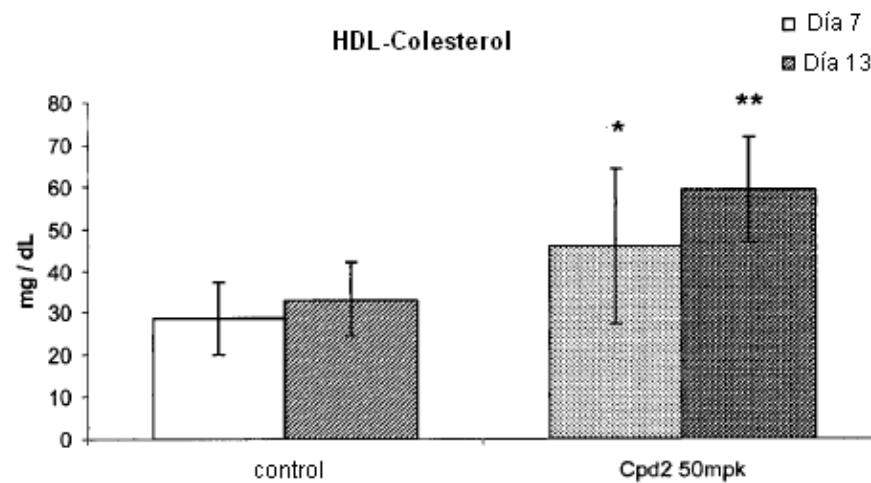


Figura 1-2

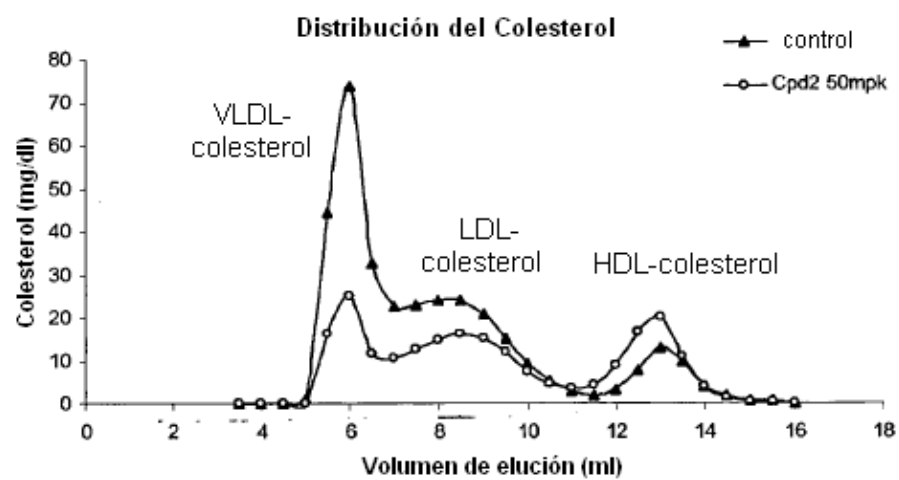


Figura 1-3

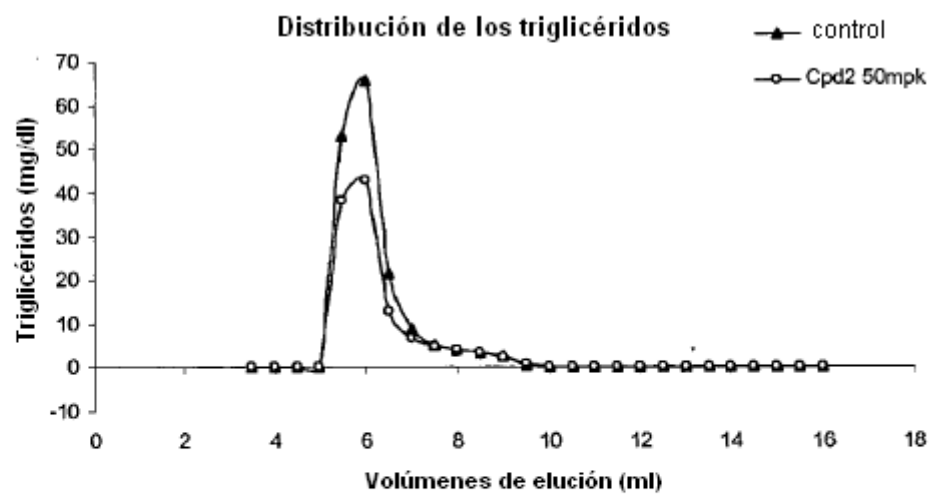


Figura 1-4

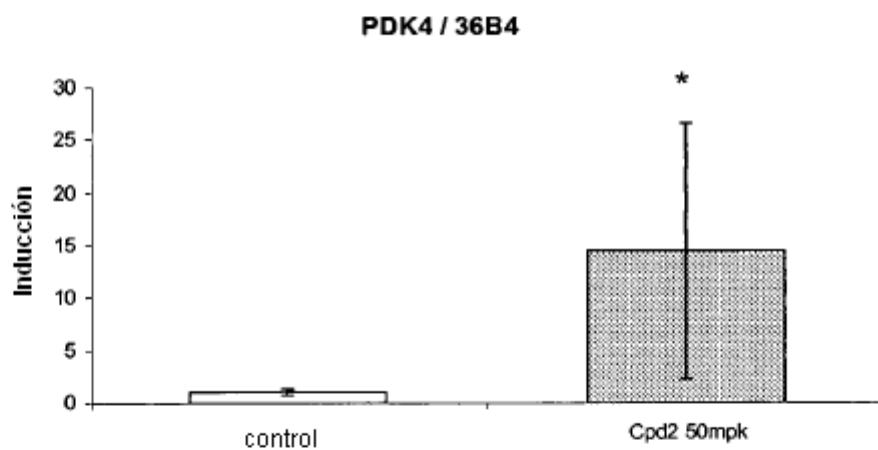


Figura 1-5

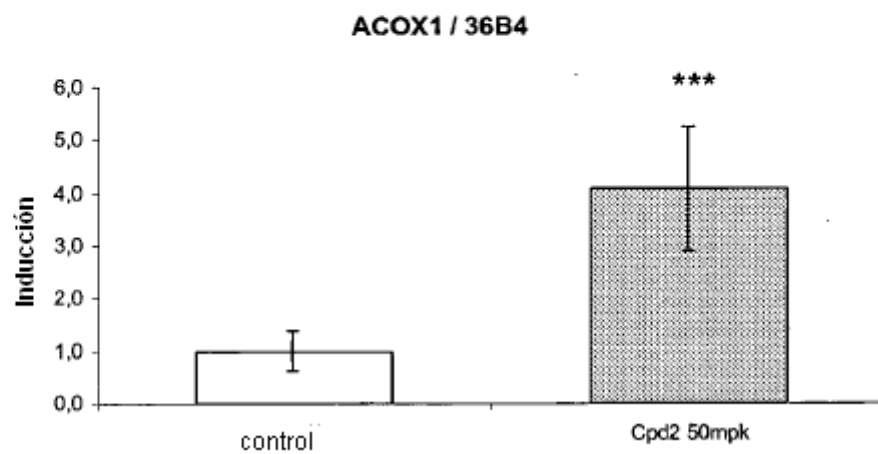


Figura 1-6

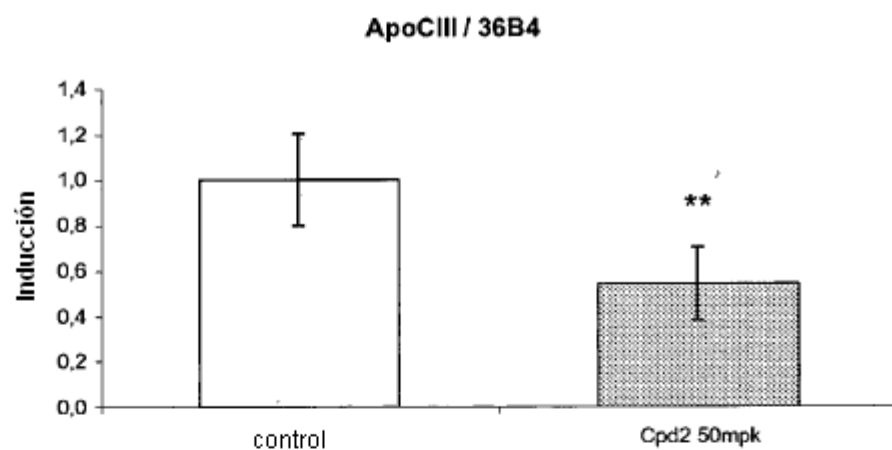


Figura 1-7

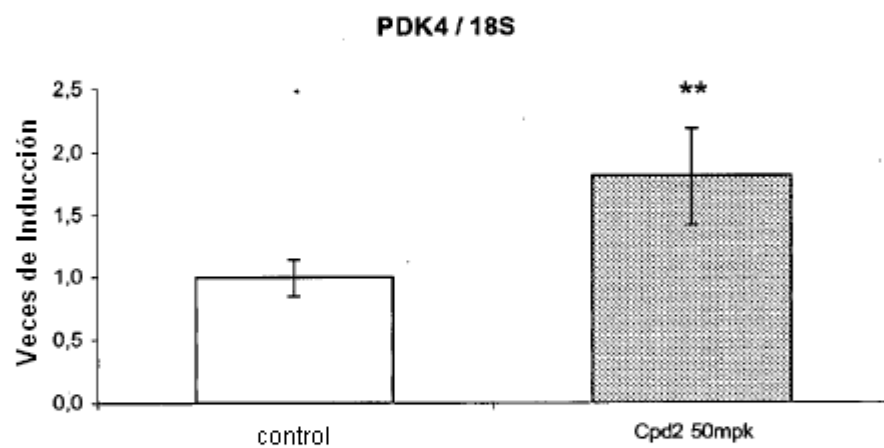


Figura 1-8

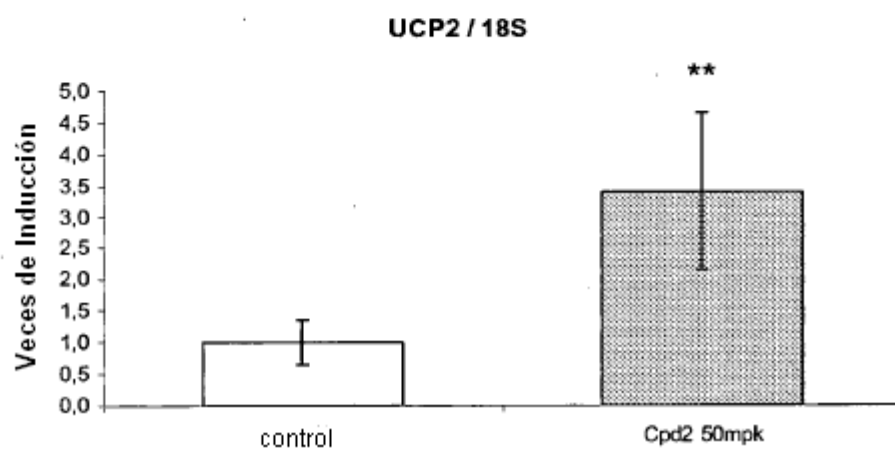
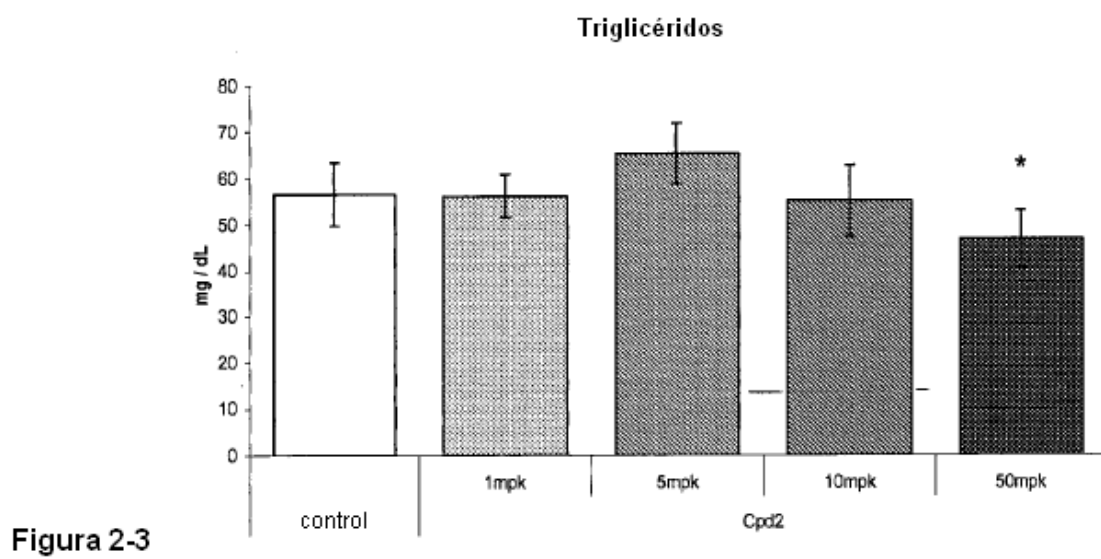
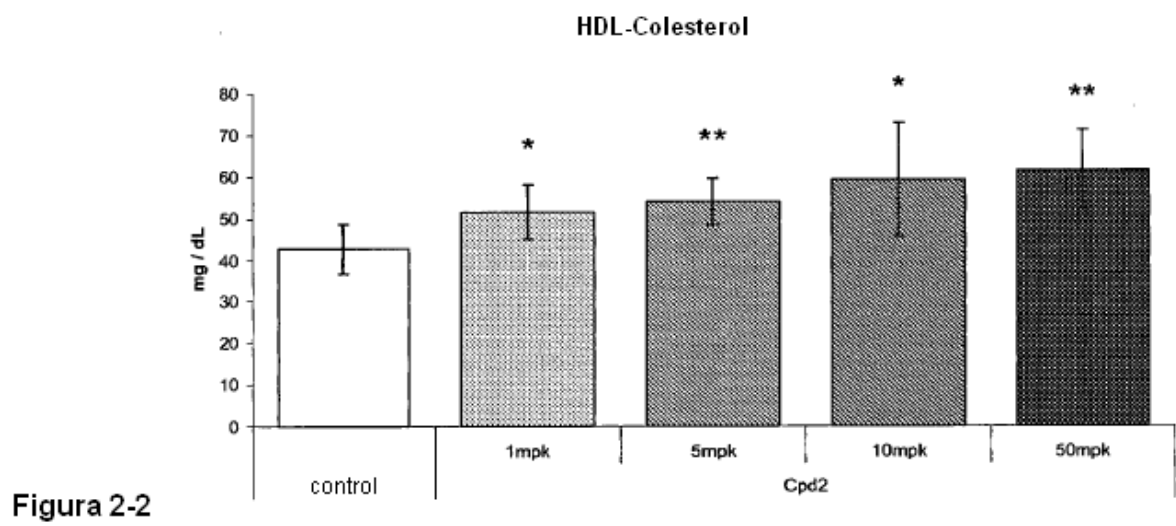
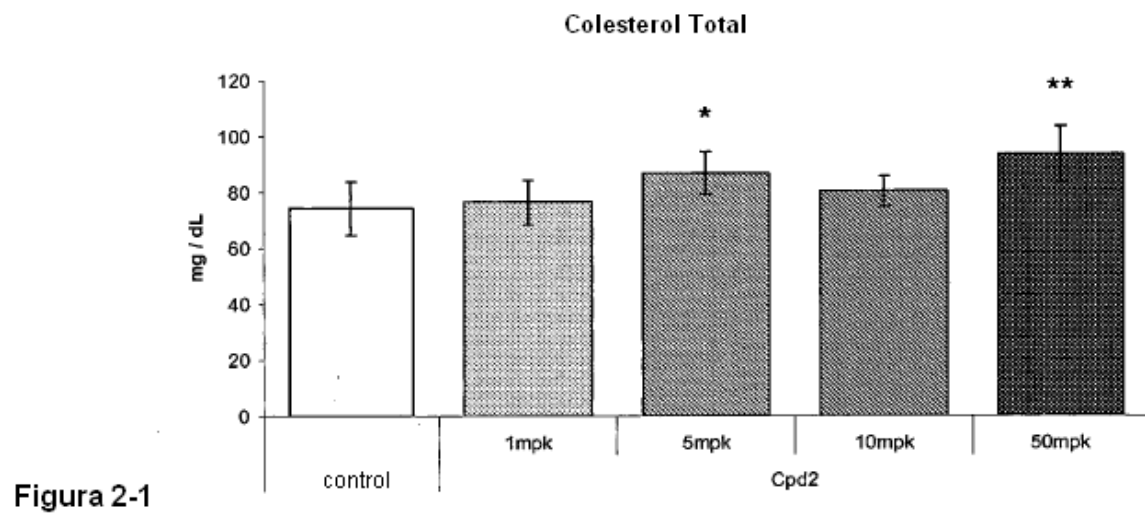


Figura 1-9



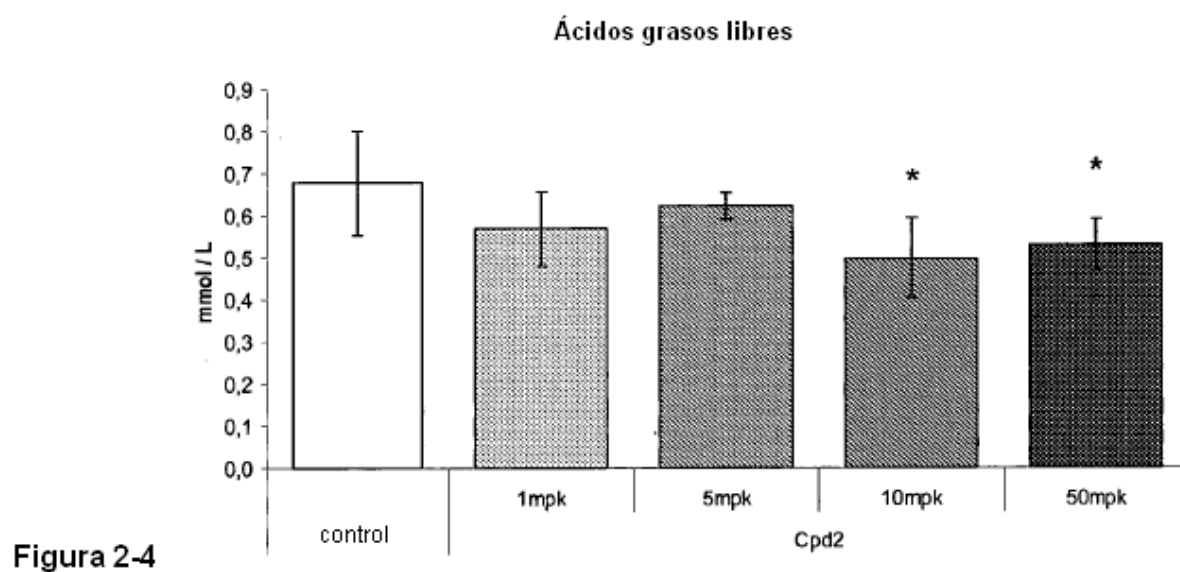


Figura 2-4

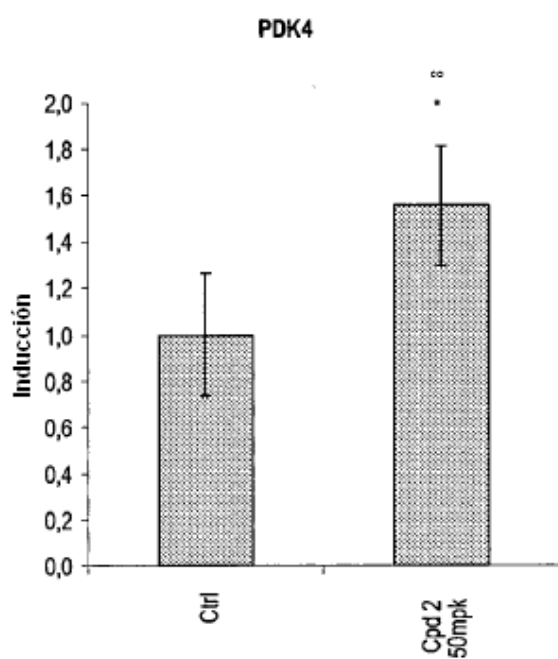


Figura 2-5

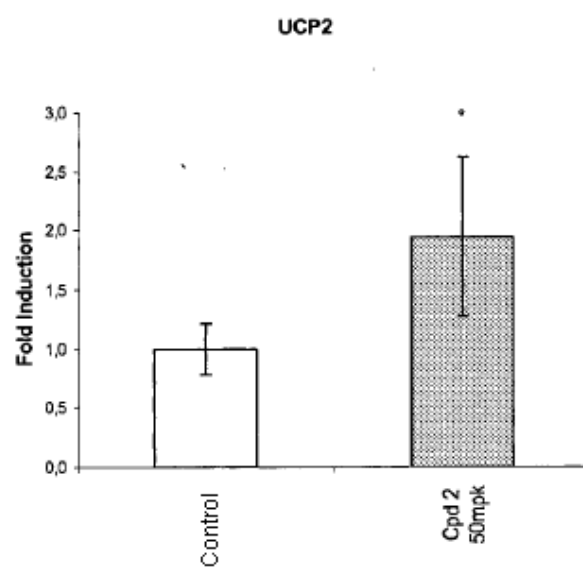


Figura 2-6

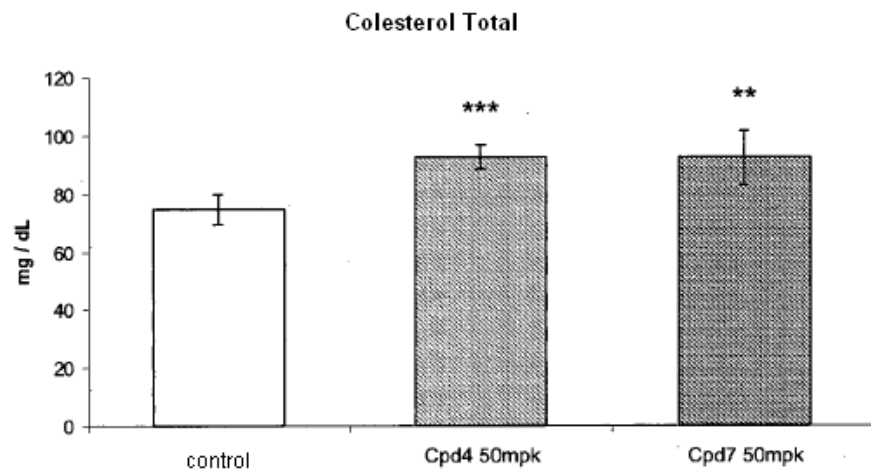


Figura 3-1

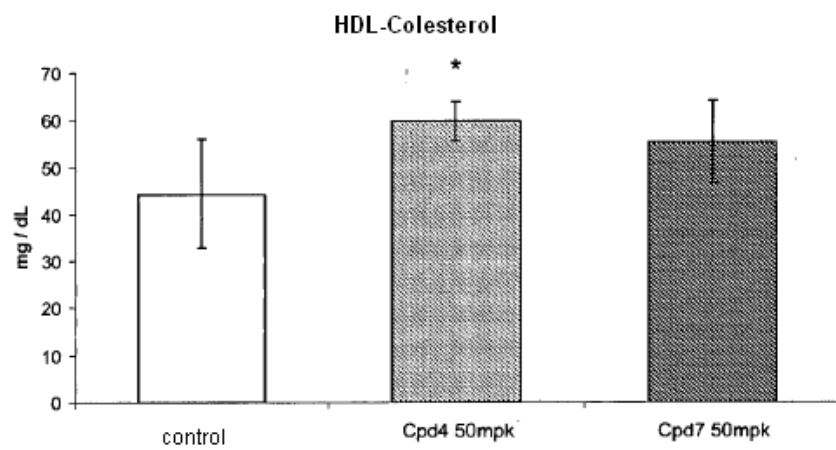


Figura 3-2

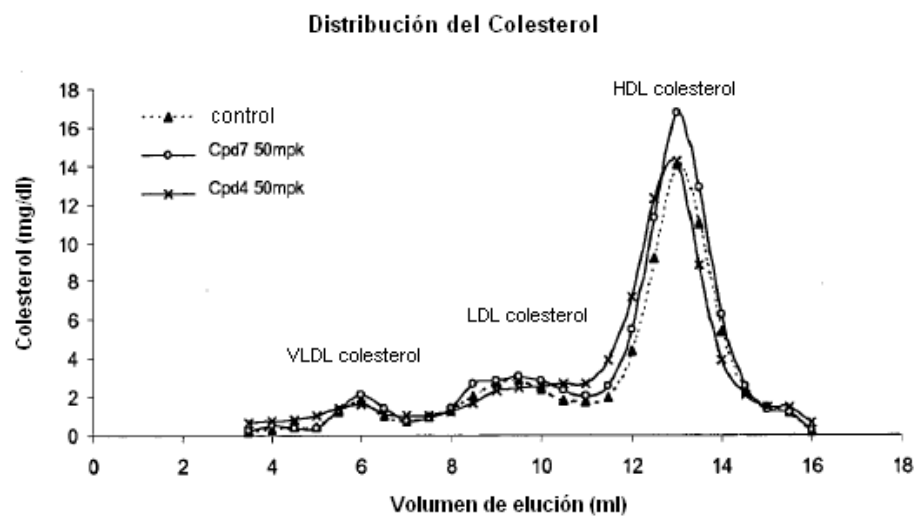


Figura 3-3

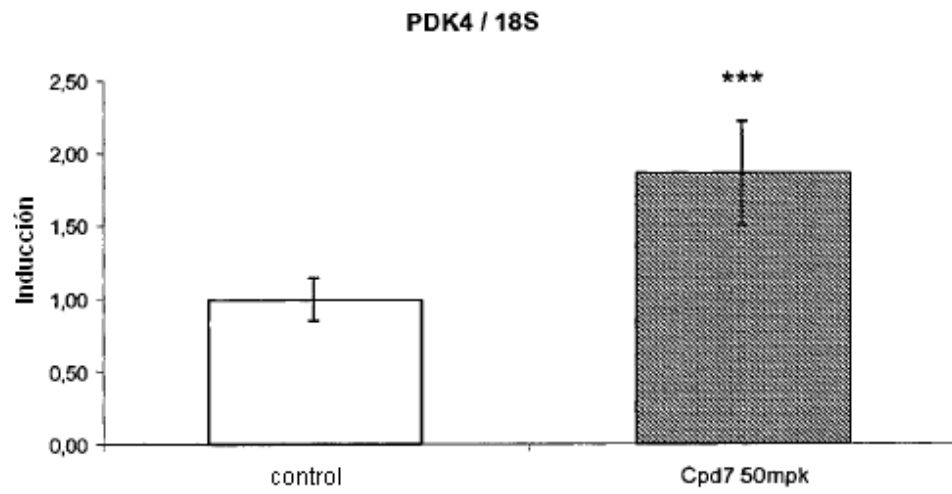


Figura 3-4

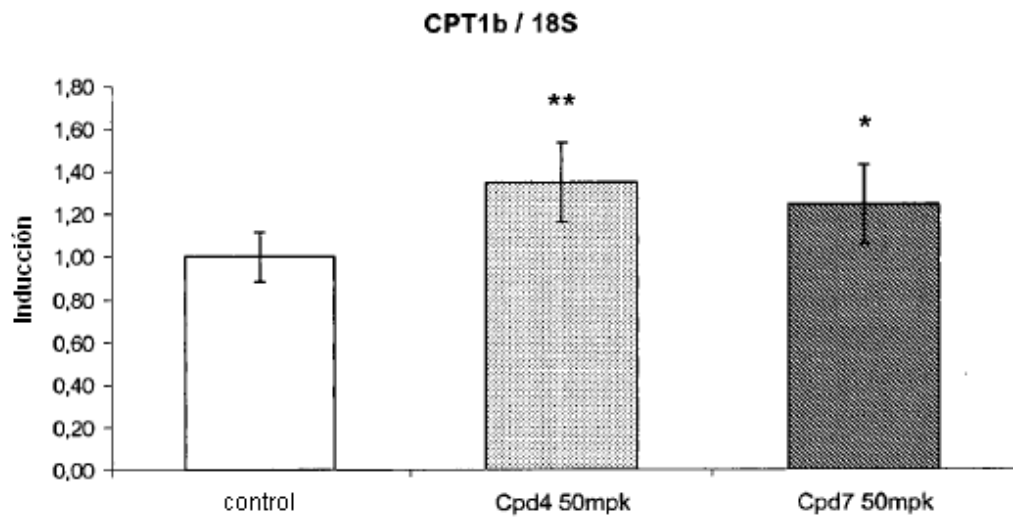


Figura 3-5

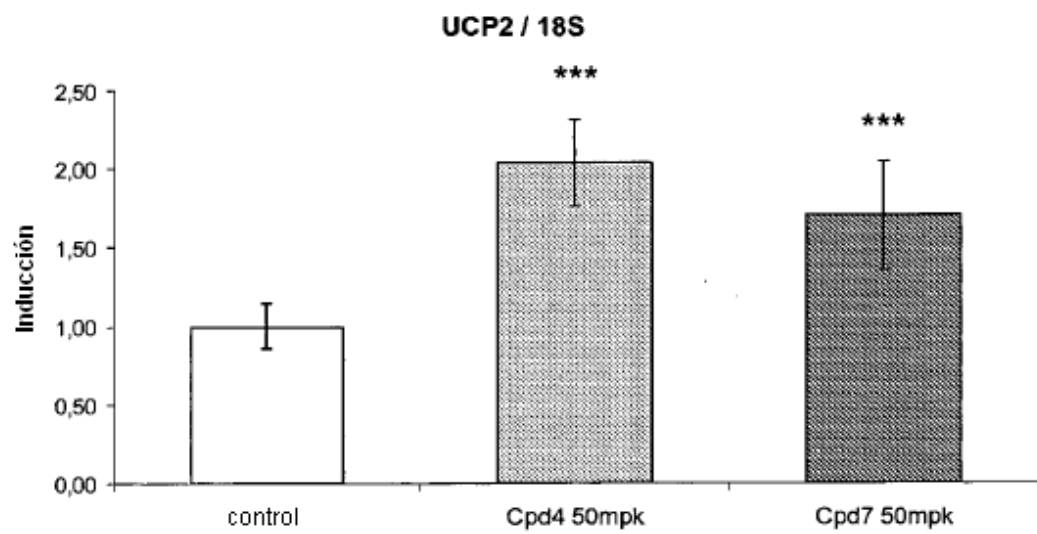


Figura 3-6

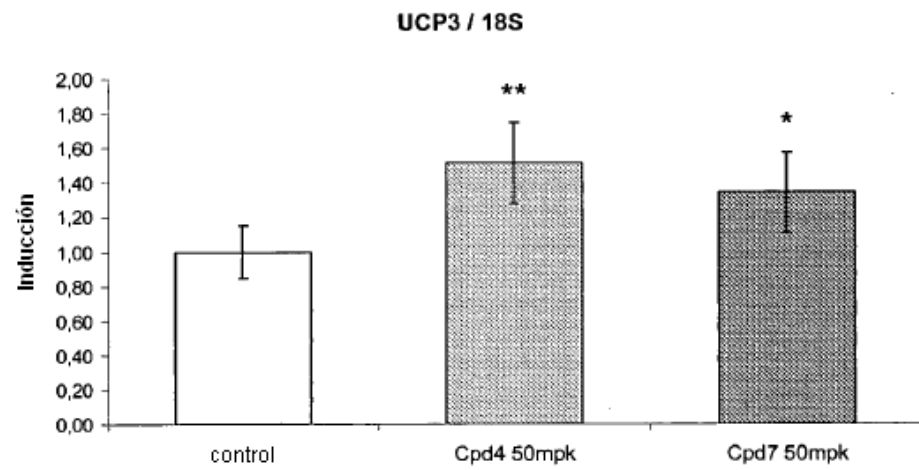


Figura 3-7

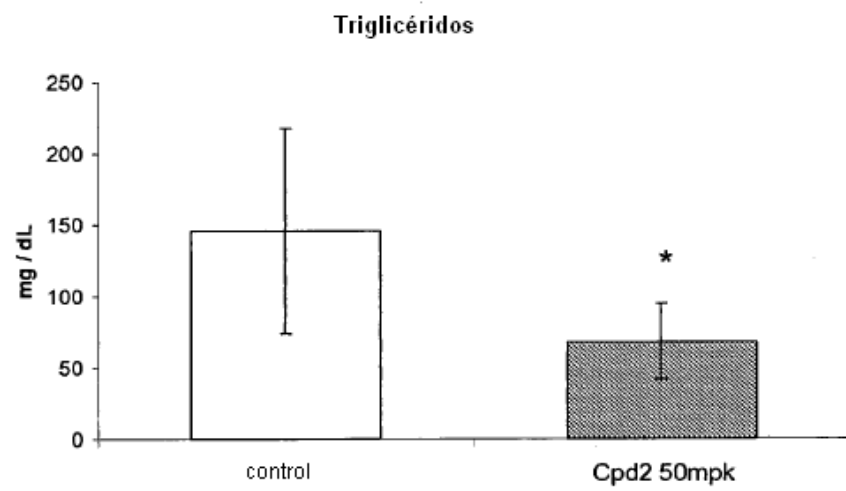


Figura 4-1

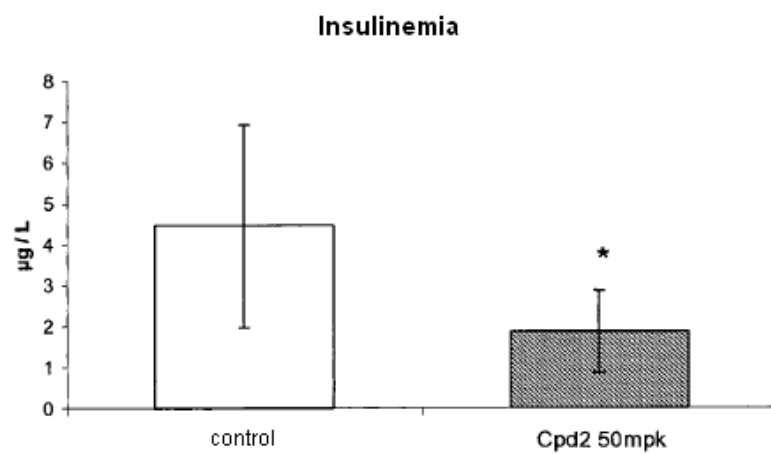


Figura 4-2

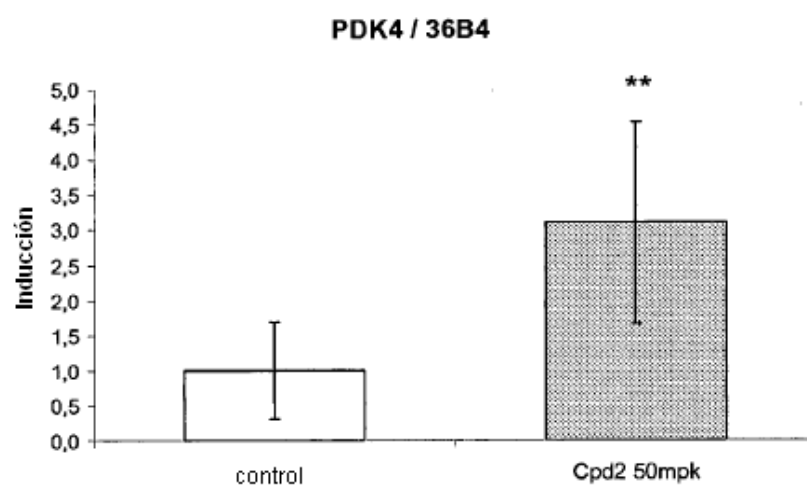


Figura 4-3

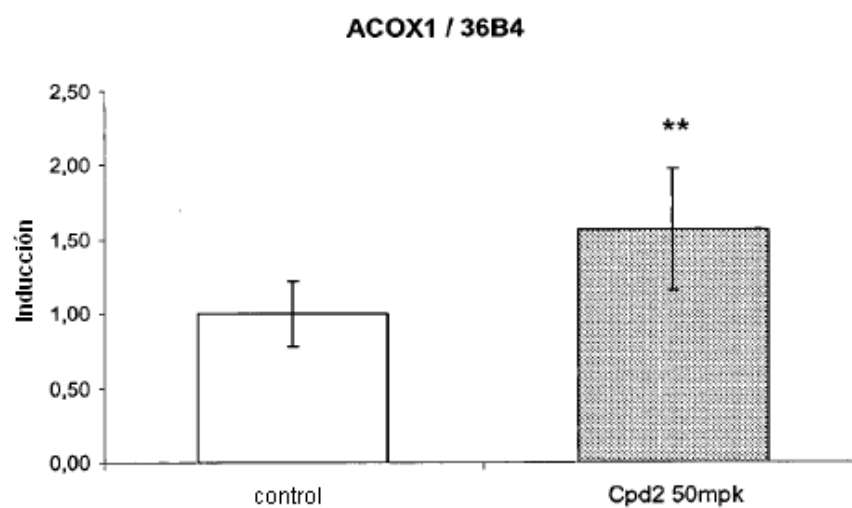


Figura 4-4

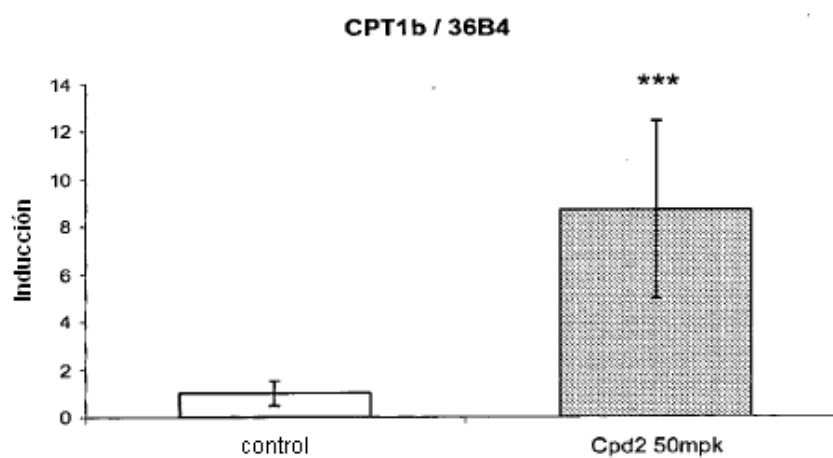


Figura 4-5

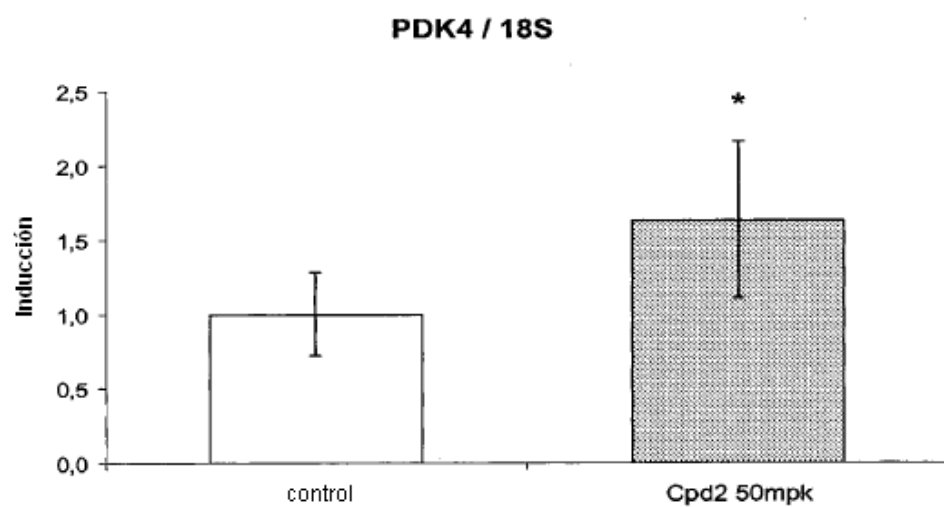


Figura 4-6

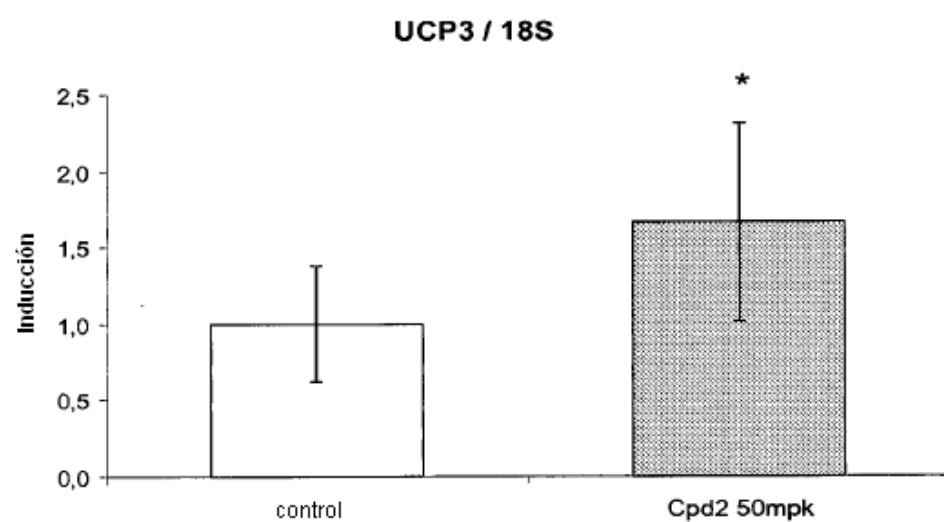


Figura 4-7

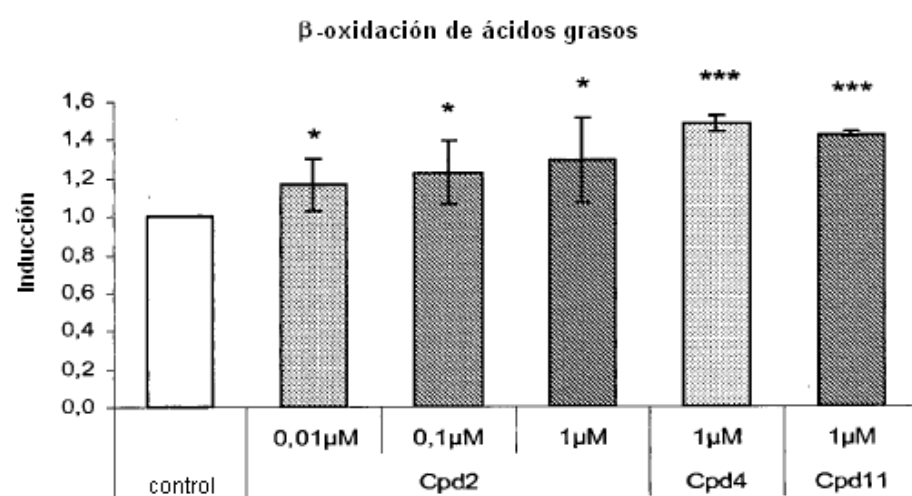


Figura 5

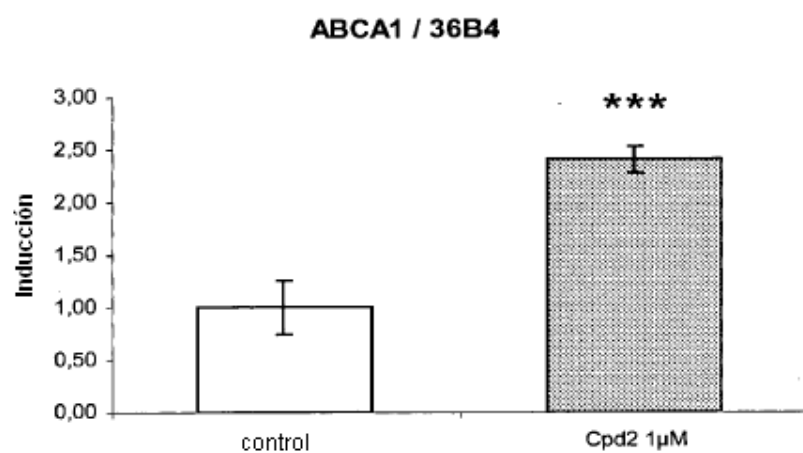


Figura 6-1

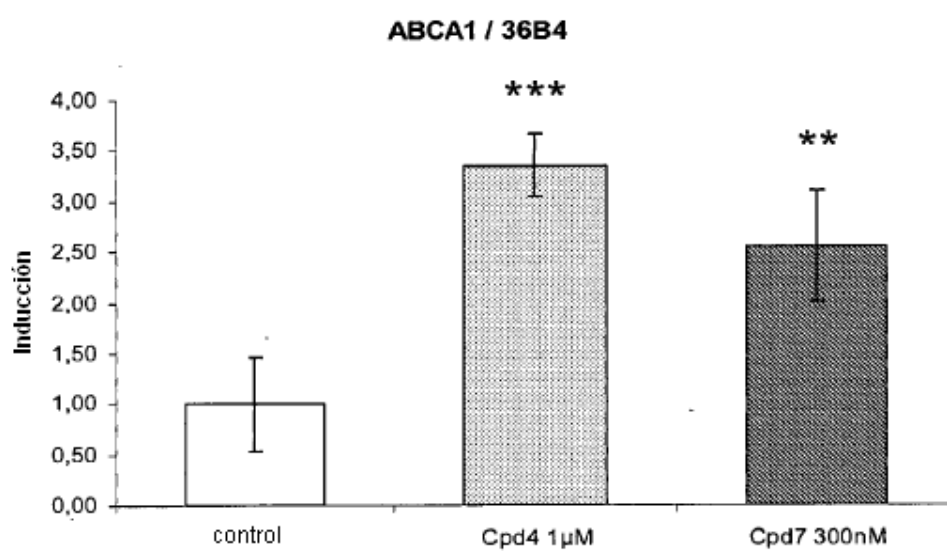


Figura 6-2

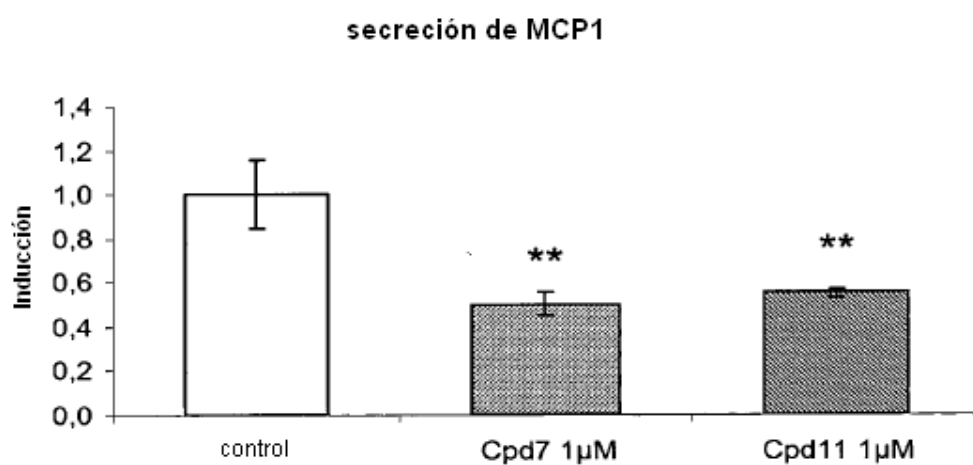


Figura 7-1

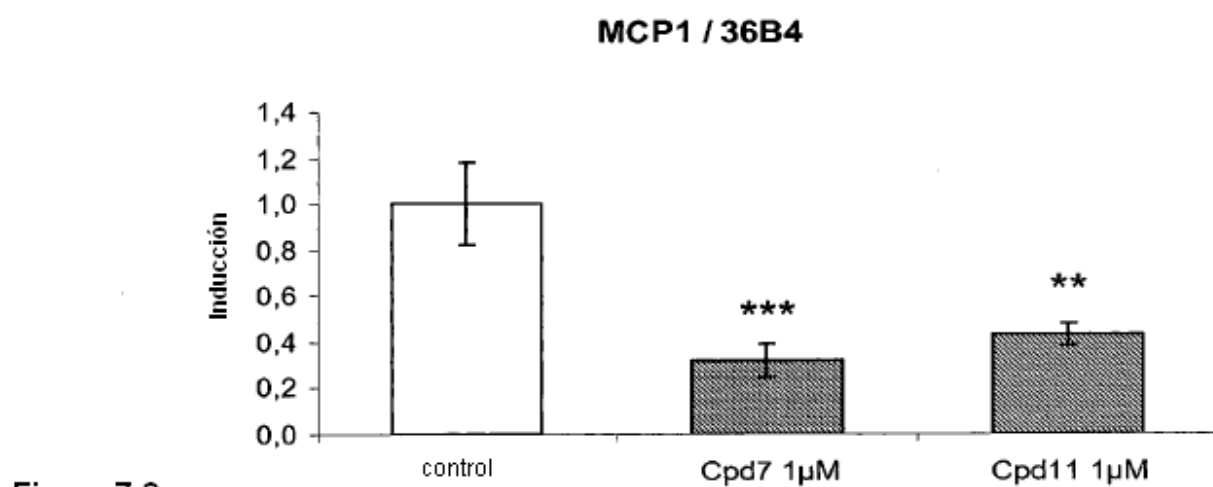


Figura 7-2

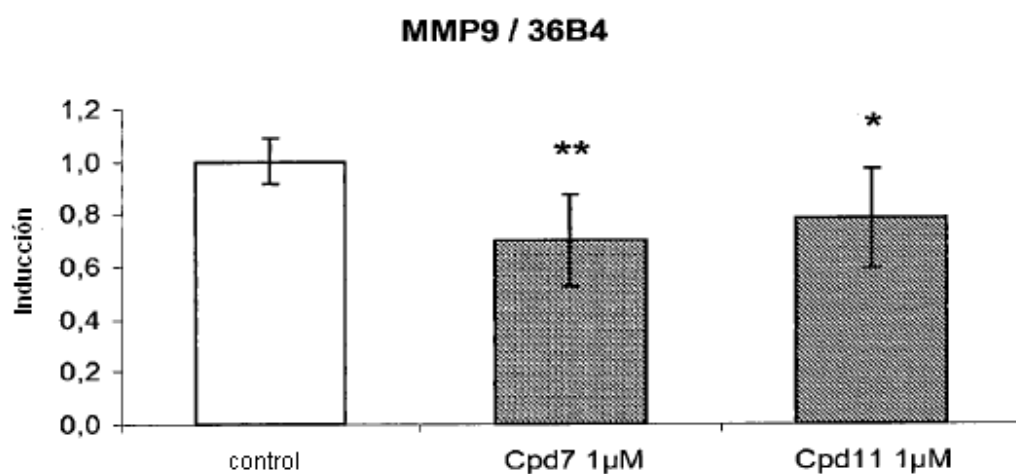


Figura 7-3

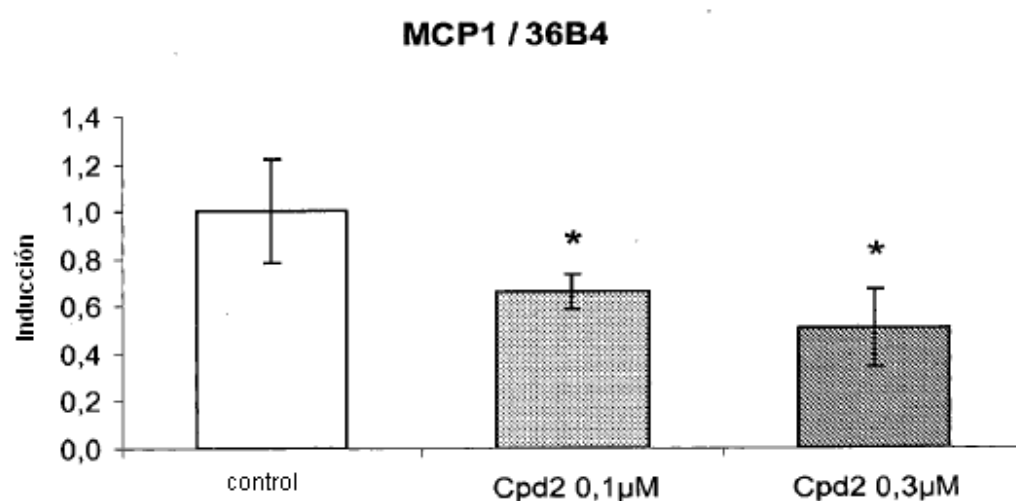


Figura 7-4