

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 012**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 333/56</b>	(2006.01) <b>A61P 9/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/381</b>	(2006.01) <b>A61P 9/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/423</b>	(2006.01) <b>A61P 9/10</b>	(2006.01)
<b>A61P 1/04</b>	(2006.01) <b>A61P 9/12</b>	(2006.01)
<b>A61P 1/16</b>	(2006.01) <b>A61P 11/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 1/18</b>	(2006.01) <b>A61P 11/06</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/04</b>	(2006.01) <b>A61P 13/08</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/06</b>	(2006.01) <b>A61P 15/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/10</b>	(2006.01) <b>A61P 17/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 7/02</b>	(2006.01) <b>A61P 17/06</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.04.2009 PCT/JP2009/057946**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.10.2009 WO09128558**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2009 E 09731677 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.06.2018 EP 2277874**

54 Título: **Agente activador para el receptor activado por proliferadores de peroxisomas**

30 Prioridad:

**15.04.2008 JP 2008105899**

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

**24.09.2018**

73 Titular/es:

**NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD. (100.0%)  
2-2-3, Iwamoto-cho, Chiyoda-ku  
Tokyo 101-0032, JP**

72 Inventor/es:

**SAKUMA, SHOGO;  
TAKAHASHI, RIE y  
NAKAMURA, HIDEKI**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 683 012 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

Agente activador para el receptor activado por proliferadores de peroxisomas

## Campo técnico

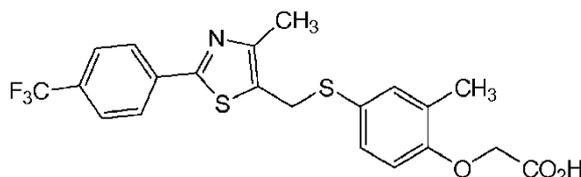
La presente invención se refiere a un activador del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR).

## 5 Técnica anterior

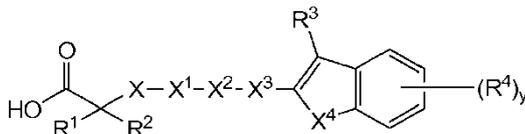
Se han identificado como activador del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR) tres subtipos, concretamente PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  y PPAR $\delta$  (Documento no de patente 1: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, p7335-7359, 1994).

10 Se ha informado de diversos compuestos con respecto a las funciones de activación de la transcripción de los subtipos de PPAR, reducción del nivel de azúcar en sangre o mejora del metabolismo de los lípidos.

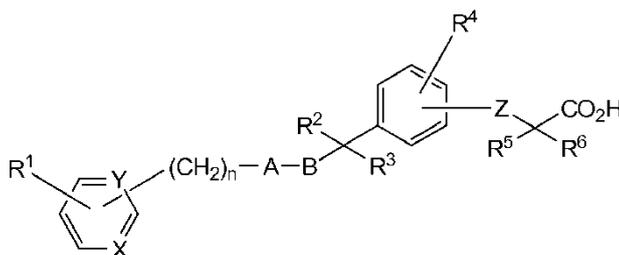
Por ejemplo, el documento WO 01/000603 (Documento de patente 1) informa que GW-501516 (GSK) representado por la siguiente fórmula se ha desarrollado como un agente para mejorar el metabolismo de los lípidos.



15 El documento WO 2005/077926 (Documento de patente 2) desvela el siguiente compuesto, en el que el anillo de tiazol de GW-501516 se sustituye por un anillo de benzotiofeno o un anillo de benzofurano.



Los presentes inventores han encontrado que el siguiente compuesto desvelado en el documento WO 2005/090920 (Documento de patente 3) y los compuestos desvelados en los Documentos de patente 4-10 tienen una función de activación de la transcripción de PPAR.



20

Documento de patente 4: WO 02/014291

Documento de patente 5: WO 02/076957

Documento de patente 6: WO 03/016291

Documento de patente 7: WO 03/033493

25 Documento de patente 8: WO 2007/004733

Documento de patente 9: WO 2007/119887

Documento de patente 10: WO 2008/016175

30 En el compuesto desvelado en el Documento de patente 2, el conector entre el anillo de benzotiofeno y el ácido fenoxiacético es una cadena de alquileo interrumpida con átomo de azufre o de oxígeno (X<sup>2</sup>), mientras que la cadena de alquileo no se interrumpe en el compuesto de la presente invención como se define en las reivindicaciones. A este respecto, el compuesto de la presente invención es distinto del compuesto desvelado en Documento de patente 2.

El conector en el compuesto de la presente invención también es diferente del de GW-501516, del mismo modo que en la diferencia entre el compuesto de la presente invención y el compuesto desvelado en el Documento de patente 2. Además, el anillo condensado, concretamente el anillo de benzotiofeno, contenido en el compuesto de la presente invención se sustituye por el anillo de tiazol en GW-501516.

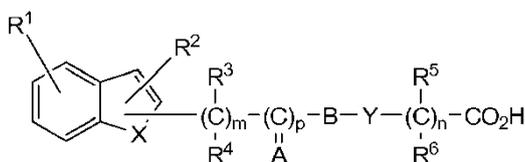
- 5 Volviendo a los compuestos desvelados en los Documentos de patente 3-10, A en el compuesto desvelado en el Documento de patente 3 es un anillo monocíclico tal como pirazol, tiofeno, furano, pirrol, mientras que el compuesto de la presente invención tiene un anillo condensado, concretamente un anillo de benzotiofeno. Los compuestos desvelados en los Documentos de patente 4-10 también tienen un anillo monocíclico correspondiente a A del compuesto desvelado en el Documento de patente 3.
- 10 Como se describe anteriormente, existen claras diferencias estructurales entre el compuesto de la presente invención y los compuestos anteriormente mencionados desvelados en los documentos de la técnica anterior.

### Divulgación de la invención

- 15 La presente invención proporciona un compuesto como se define en las reivindicaciones o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que tiene una función de activación del receptor activado por proliferadores de peroxisomas.

En el presente documento se desvela un compuesto que tiene la siguiente fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

(I)



- 20 en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, amino, ciano, carboxilo, alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo de tres miembros a siete miembros de anillo, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con cicloalquilo de tres miembros a siete miembros de anillo, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno, acilo C<sub>2-8</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, un grupo heterocíclico de cinco miembros o seis miembros de anillo, aralquilo que consiste en arilo C<sub>6-10</sub> y alqueno C<sub>1-8</sub>, o alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con un grupo heterocíclico de cinco miembros o seis miembros de anillo;

- 25 R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con cicloalquilo de tres miembros a siete miembros de anillo, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-8</sub>, acilo C<sub>2-8</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, o aralquilo que consiste en arilo C<sub>6-10</sub> y alqueno C<sub>1-8</sub>;

cada uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, o alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno;

- 30 X es oxígeno, azufre, o NR<sup>7</sup>, en el que R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno, aralquilo que consiste en arilo C<sub>6-10</sub> y alqueno C<sub>1-8</sub>, acilo C<sub>2-8</sub>, o alqueno C<sub>2-8</sub>;

Y es oxígeno, azufre, NR<sup>8</sup>, o un enlace, en el que R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno, acilo C<sub>2-8</sub>, o alqueno C<sub>2-8</sub>;

p es 0 o 1;

- 35 A es oxígeno, CH<sub>2</sub>, N-NH<sub>2</sub>, o N-OR<sup>9</sup>, en el que R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno, acilo C<sub>2-8</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, o aralquilo que consiste en arilo C<sub>6-10</sub> y alqueno C<sub>1-8</sub>;

- 40 cuando p es 1, B es fenilo, que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, amino, alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo de tres miembros a siete miembros de anillo, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con cicloalquilo de tres miembros a siete miembros de anillo, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno, acilo C<sub>2-8</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, o aralquilo que consiste en arilo C<sub>6-10</sub> y alqueno C<sub>1-8</sub>;

- 45 cuando p es 0, B es un anillo condensado seleccionado del grupo que consiste en indol, benzofurano, bencisoxazol, o 1,2-bencisotiazol, cada uno de los cuales puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, amino, alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo de tres miembros a siete miembros de anillo, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con cicloalquilo de tres miembros a siete miembros de anillo, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno, acilo C<sub>2-8</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, o aralquilo que consiste en arilo C<sub>6-10</sub> y alqueno C<sub>1-8</sub>, en el que Y se une al anillo de benceno de B, y -C(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>- se une al anillo condensado en la posición 3 de B;

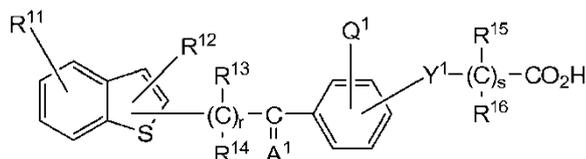
m es un número entero de 1 a 4;

n es un número entero de 0 a 5; y

cuando n es 0, Y es un enlace.

5 En el presente documento también se desvela un compuesto que tiene la siguiente fórmula (II) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

(II)



10 en la que R<sup>11</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, amino, ciano, carboxilo, alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo de tres miembros a siete miembros de anillo, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con cicloalquilo de tres miembros a siete miembros de anillo, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno, acilo C<sub>2-8</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, un grupo heterocíclico de cinco miembros o seis miembros de anillo, aralquilo que consiste en arilo C<sub>6-10</sub> y alqueno C<sub>1-8</sub>, o alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con un grupo heterocíclico de cinco miembros o seis miembros de anillo;

15 R<sup>12</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con cicloalquilo de tres miembros a siete miembros de anillo, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-8</sub>, acilo C<sub>2-8</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, o aralquilo que consiste en arilo C<sub>6-10</sub> y alqueno C<sub>1-8</sub>;

cada uno de R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, o alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno;

Y<sup>1</sup> es oxígeno, azufre, NR<sup>18</sup>, o un enlace, en el que R<sup>18</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno, acilo C<sub>2-8</sub>, o alqueno C<sub>2-8</sub>;

20 A<sup>1</sup> es oxígeno, CH<sub>2</sub>, N-NH<sub>2</sub>, o N-OR<sup>19</sup>, en el que R<sup>19</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno, acilo C<sub>2-8</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, o aralquilo que consiste en arilo C<sub>6-10</sub> y alqueno C<sub>1-8</sub>;

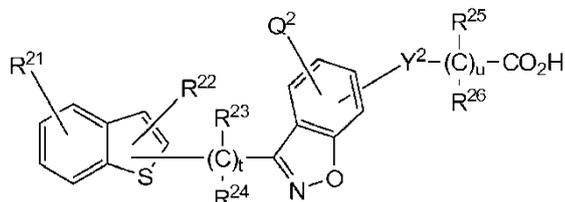
25 Q<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, amino, alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo de tres miembros a siete miembros de anillo, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con cicloalquilo de tres miembros a siete miembros de anillo, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno, acilo C<sub>2-8</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, o aralquilo que consiste en arilo C<sub>6-10</sub> y alqueno C<sub>1-8</sub>;

r es un número entero de 1 a 4; y

s es un número entero de 1 a 5.

En el presente documento también se desvela un compuesto que tiene la siguiente fórmula (III) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

(III)



30 en la que R<sup>21</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, amino, ciano, carboxilo, alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo de tres miembros a siete miembros de anillo, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con cicloalquilo de tres miembros a siete miembros de anillo, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno, acilo C<sub>2-8</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, un grupo heterocíclico de cinco miembros o seis miembros de anillo, aralquilo que consiste en arilo C<sub>6-10</sub> y alqueno C<sub>1-8</sub>, o alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con un grupo heterocíclico de cinco miembros o seis miembros de anillo;

35 R<sup>22</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con cicloalquilo de tres miembros a siete miembros de anillo, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-8</sub>, acilo C<sub>2-8</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, o aralquilo que consiste en arilo C<sub>6-10</sub> y alqueno C<sub>1-8</sub>;

cada uno de R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup> y R<sup>26</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, o alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno;

Y<sup>2</sup> es oxígeno, azufre, NR<sup>18</sup>, o un enlace, en el que R<sup>28</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno, acilo C<sub>2-8</sub>, o alqueno C<sub>2-8</sub>;

5 Q<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, amino, alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo de tres miembros a siete miembros de anillo, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con cicloalquilo de tres miembros a siete miembros de anillo, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno, acilo C<sub>2-8</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, o aralquilo que consiste en arilo C<sub>6-10</sub> y alqueno C<sub>1-8</sub>;

t es un número entero de 1 a 4; y

u es un número entero de 1 a 5.

10 La invención también se refiere a un activador del receptor activado por proliferadores de peroxisomas  $\delta$  que contiene como componente eficaz un compuesto como se define en las reivindicaciones, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

La invención se refiere además a un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad mediada por el receptor activado por proliferadores de peroxisomas que contiene como componente eficaz un compuesto como se define en las reivindicaciones, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

15 Como se desvela en la fórmula (I), R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, y un sustituyente de fenilo o un anillo condensado representado por B, pueden ser alquilo C<sub>1-8</sub>. Ejemplos del alquilo C<sub>1-8</sub> incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo y hexilo.

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, y un sustituyente de fenilo o un anillo condensado representado por B, pueden ser alqueno C<sub>2-8</sub>. Ejemplos del alqueno C<sub>2-8</sub> incluyen vinilo y alilo.

20 R<sup>1</sup> y un sustituyente de fenilo o un anillo condensado representado por B pueden ser alquino C<sub>2-8</sub>. Ejemplos del alquino C<sub>2-8</sub> incluyen propargilo.

R<sup>1</sup> y un sustituyente de fenilo o un anillo condensado representado por B pueden ser cicloalquilo de tres miembros a siete miembros de anillo. Ejemplos del cicloalquilo de tres miembros a siete miembros de anillo incluyen ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

25 R<sup>1</sup> y un sustituyente de fenilo o un anillo condensado representado por B pueden ser alcoxi C<sub>1-8</sub>. Ejemplos del alcoxi C<sub>1-8</sub> incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, t-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

R<sup>1</sup> y un sustituyente de fenilo o un anillo condensado representado por B pueden ser halógeno. Ejemplos del halógeno incluyen flúor, cloro y bromo.

30 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, y un sustituyente de fenilo o un anillo condensado representado por B, pueden ser alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno. Ejemplos del alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y t-butilo que están sustituidos con 1-3 halógenos tales como flúor, cloro y bromo. Se prefieren trifluorometilo, clorometilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo y 2-fluoroetilo.

35 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y un sustituyente de fenilo o un anillo condensado representado por B, pueden ser alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-8</sub>. Ejemplos del alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-8</sub> incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo y hexilo que están sustituidos con metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, t-butoxi, pentiloxi o hexiloxi. Se prefiere etoxietilo.

40 R<sup>1</sup> y un sustituyente de fenilo o un anillo condensado representado por B pueden ser alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno. Ejemplos del alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi y t-butoxi que están sustituidos con 1-3 átomos de halógeno tales como átomo de flúor, átomo de cloro o átomo de bromo. Se prefieren trifluorometoxi, clorometoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromoetoxi y 2-fluoroetoxi.

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y un sustituyente de fenilo o un anillo condensado representado por B, pueden ser arilo C<sub>6-10</sub>. Ejemplos del arilo C<sub>6-10</sub> incluyen fenilo.

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, y un sustituyente de fenilo o un anillo condensado representado por B, pueden ser acilo C<sub>2-8</sub>. Ejemplos del acilo C<sub>2-8</sub> incluyen acetilo.

45 R<sup>1</sup> y un sustituyente de fenilo o un anillo condensado representado por B pueden ser un grupo heterocíclico de cinco miembros o seis miembros. Ejemplos grupo heterocíclico de cinco miembros o seis miembros incluyen piridilo.

50 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y un sustituyente de fenilo o un anillo condensado representado por B, pueden ser alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con cicloalquilo de tres miembros a siete miembros de anillo. Ejemplos del alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con cicloalquilo de tres miembros a siete miembros de anillo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo y hexilo que están sustituidos con ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup>, y un sustituyente de fenilo o un anillo condensado representado por B, pueden ser aralquilo que consiste en arilo C<sub>6-10</sub> y alquileo C<sub>1-8</sub>. Ejemplos del aralquilo incluyen bencilo y fenetilo.

5 R<sup>1</sup> puede ser alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con un grupo heterocíclico de cinco miembros o seis miembros de anillo. Ejemplos del alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con un grupo heterocíclico de cinco miembros o seis miembros de anillo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo y hexilo que están sustituidos con piridilo.

R<sup>1</sup> (excepto el hidrógeno) y un sustituyente de fenilo o un anillo condensado representado por B pueden estar presentes como 1 a 3 grupos, dos de los cuales pueden ser diferentes entre sí.

10 R<sup>1</sup> también puede ser dialquilamino. Ejemplos de dialquilamino incluyen dimetilamino y dietilamino. R<sup>2</sup> también puede ser cicloalquilo de tres miembros a siete miembros de anillo. Ejemplos del cicloalquilo de tres miembros a siete miembros de anillo incluyen ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

R<sup>1</sup> es preferentemente un grupo o un átomo distinto de hidrógeno, y R<sup>2</sup> es preferentemente alquilo C<sub>2-6</sub>.

Como se desvela en la fórmula (II), R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup> y Q<sup>1</sup> pueden ser alquilo C<sub>1-8</sub>. Ejemplos del alquilo C<sub>1-8</sub> incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo y hexilo.

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup> y Q<sup>1</sup> pueden ser alqueno C<sub>2-8</sub>. Ejemplos del alqueno C<sub>2-8</sub> incluyen vinilo y alilo.

15 R<sup>11</sup> y Q<sup>1</sup> pueden ser alquinilo C<sub>2-8</sub>. Ejemplos del alquinilo C<sub>2-8</sub> incluyen propargilo.

R<sup>11</sup> y Q<sup>1</sup> pueden ser cicloalquilo de tres miembros a siete miembros de anillo. Ejemplos del cicloalquilo de tres miembros a siete miembros de anillo incluyen ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

R<sup>11</sup> y Q<sup>1</sup> pueden ser alcoxi C<sub>1-8</sub>. Ejemplos del alcoxi C<sub>1-8</sub> incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, t-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

20 R<sup>11</sup> y Q<sup>1</sup> pueden ser halógeno. Ejemplos del halógeno incluyen flúor, cloro y bromo.

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup> y Q<sup>1</sup> pueden ser alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno. Ejemplos del alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y t-butilo que están sustituidos con 1-3 halógenos tales como flúor, cloro y bromo. Se prefieren trifluorometilo, clorometilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo y 2-fluoroetilo.

25 R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y Q<sup>1</sup> pueden ser alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-8</sub>. Ejemplos del alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-8</sub> incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo y hexilo que están sustituidos con metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, t-butoxi, pentiloxi o hexiloxi. Se prefiere etoxietilo.

30 R<sup>11</sup> y Q<sup>1</sup> pueden ser alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno. Ejemplos del alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi y t-butoxi que están sustituidos con 1-3 átomos de halógeno tales como átomo de flúor, átomo de cloro o átomo de bromo. Se prefieren trifluorometoxi, clorometoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromoetoxi y 2-fluoroetoxi.

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y Q<sup>1</sup> pueden ser arilo C<sub>6-10</sub>. Ejemplos del arilo C<sub>6-10</sub> incluyen fenilo.

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup> y Q<sup>1</sup> pueden ser acilo C<sub>2-8</sub>. Ejemplos del acilo C<sub>2-8</sub> incluyen acetilo.

35 R<sup>11</sup> puede ser un grupo heterocíclico de cinco miembros o seis miembros. Ejemplos del grupo heterocíclico de cinco miembros o seis miembros incluyen piridilo.

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y Q<sup>1</sup> pueden ser alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con cicloalquilo de tres miembros a siete miembros de anillo. Ejemplos del alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con cicloalquilo de tres miembros a siete miembros de anillo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo y hexilo que están sustituidos con ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

40 R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>19</sup> y Q<sup>1</sup> pueden ser aralquilo que consiste en arilo C<sub>6-10</sub> y alquileo C<sub>1-8</sub>. Ejemplos del aralquilo incluyen bencilo y fenetilo.

R<sup>11</sup> puede ser alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con un grupo heterocíclico de cinco miembros o seis miembros de anillo. Ejemplos del alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con un grupo heterocíclico de cinco miembros o seis miembros de anillo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo y hexilo que están sustituidos con piridilo.

45 R<sup>11</sup> (excepto el hidrógeno) y Q<sup>1</sup> pueden estar presentes como 1 a 3 grupos, dos de los cuales pueden ser diferentes entre sí.

Como se desvela en fórmula (III), R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>28</sup> y Q<sup>2</sup> pueden ser alquilo C<sub>1-8</sub>. Ejemplos del alquilo C<sub>1-8</sub> incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo y hexilo.

## ES 2 683 012 T3

R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>28</sup> y Q<sup>2</sup> pueden ser alqueno C<sub>2-8</sub>. Ejemplos del alqueno C<sub>2-8</sub> incluyen vinilo y alilo.

R<sup>21</sup> y Q<sup>2</sup> pueden ser alquino C<sub>2-8</sub>. Ejemplos del alquino C<sub>2-8</sub> incluyen propargilo.

R<sup>21</sup> y Q<sup>2</sup> pueden ser cicloalquilo de tres miembros a siete miembros de anillo. Ejemplos del cicloalquilo de tres miembros a siete miembros de anillo incluyen ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

5 R<sup>21</sup> y Q<sup>2</sup> pueden ser alcoxi C<sub>1-8</sub>. Ejemplos del alcoxi C<sub>1-8</sub> incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, t-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

R<sup>21</sup> y Q<sup>2</sup> pueden ser halógeno. Ejemplos del halógeno incluyen flúor, cloro y bromo.

10 R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>28</sup> y Q<sup>2</sup> pueden ser alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno. Ejemplos del alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y t-butilo que están sustituidos con 1-3 halógenos tales como flúor, cloro y bromo. Se prefieren trifluorometilo, clorometilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo y 2-fluoroetilo.

R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> y Q<sup>2</sup> pueden ser alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-8</sub>. Ejemplos del alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-8</sub> incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo y hexilo que están sustituidos con metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, t-butoxi, pentiloxi o hexiloxi. Se prefiere etoxietilo.

15 R<sup>21</sup> y Q<sup>2</sup> pueden ser alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno. Ejemplos del alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi y t-butoxi que están sustituidos con 1-3 átomos de halógeno, tales como átomo de flúor, átomo de cloro o átomo de bromo. Se prefieren trifluorometoxi, clorometoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromoetoxi y 2-fluoroetoxi.

R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> y Q<sup>2</sup> pueden ser arilo C<sub>6-10</sub>. Ejemplos del arilo C<sub>6-10</sub> incluyen fenilo.

20 R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>28</sup> y Q<sup>2</sup> pueden ser acilo C<sub>2-8</sub>. Ejemplos del acilo C<sub>2-8</sub> incluyen acetilo.

R<sup>21</sup> pueden ser un grupo heterocíclico de cinco miembros o seis miembros. Ejemplos del grupo heterocíclico de cinco miembros o seis miembros incluyen piridilo.

25 R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> y Q<sup>2</sup> pueden ser alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con cicloalquilo de tres miembros a siete miembros de anillo. Ejemplos del alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con cicloalquilo de tres miembros a siete miembros de anillo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo y hexilo que están sustituidos con ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> y Q<sup>2</sup> pueden ser aralquilo que consiste en arilo C<sub>6-10</sub> y alqueno C<sub>1-8</sub>. Ejemplos del aralquilo incluyen bencilo y fenetilo.

30 R<sup>21</sup> puede ser alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con un grupo heterocíclico de cinco miembros o seis miembros de anillo. Ejemplos del alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con un grupo heterocíclico de cinco miembros o seis miembros de anillo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo y hexilo que están sustituidos con piridilo.

R<sup>21</sup> (excepto el hidrógeno) y Q<sup>2</sup> pueden estar presentes como 1 a 3 grupos, dos de los cuales pueden ser diferentes entre sí.

A continuación se muestran compuestos preferidos.

35 (1) Un compuesto de referencia que tiene la fórmula (II) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R<sup>11</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> o alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno.

(2) Un compuesto de referencia que tiene la fórmula (II) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R<sup>12</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> o alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno.

40 (3) Un compuesto de referencia que tiene la fórmula (II) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> es hidrógeno.

(4) Un compuesto de referencia que tiene la fórmula (II) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-8</sub>.

(5) Un compuesto de referencia que tiene la fórmula (II) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que Y<sup>1</sup> es oxígeno, N(alquilo C<sub>1-8</sub>), o un enlace.

45 (6) Un compuesto de referencia que tiene la fórmula (II) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que A<sup>1</sup> es oxígeno, CH<sub>2</sub>, N-OH o N-O-bencilo.

(7) Un compuesto de referencia que tiene la fórmula (II) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que Q<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> o alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno.

(8) Un compuesto de referencia que tiene la fórmula (II) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que r es 2.

(9) Un compuesto de referencia que tiene la fórmula (II) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que s es 1 o 2.

5 (10) Un compuesto de referencia que tiene la fórmula (III) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R<sup>21</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> o alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno.

(11) Un compuesto de referencia que tiene la fórmula (III) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R<sup>22</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> o alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno.

10 (12) Un compuesto de referencia que tiene la fórmula (III) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R<sup>23</sup> y R<sup>24</sup> es hidrógeno.

(13) Un compuesto de referencia o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R<sup>25</sup> y R<sup>26</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-8</sub>.

(14) Un compuesto de referencia o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que Y<sup>2</sup> es oxígeno, N(alquilo C<sub>1-8</sub>), o un enlace.

15 (15) Un compuesto de referencia o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que Q<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> o alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno.

(16) Un compuesto de referencia de fórmula (III) o una sal del mismo, en el que t es 2.

(17) Un compuesto de referencia de fórmula (III) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que u es 1 o 2.

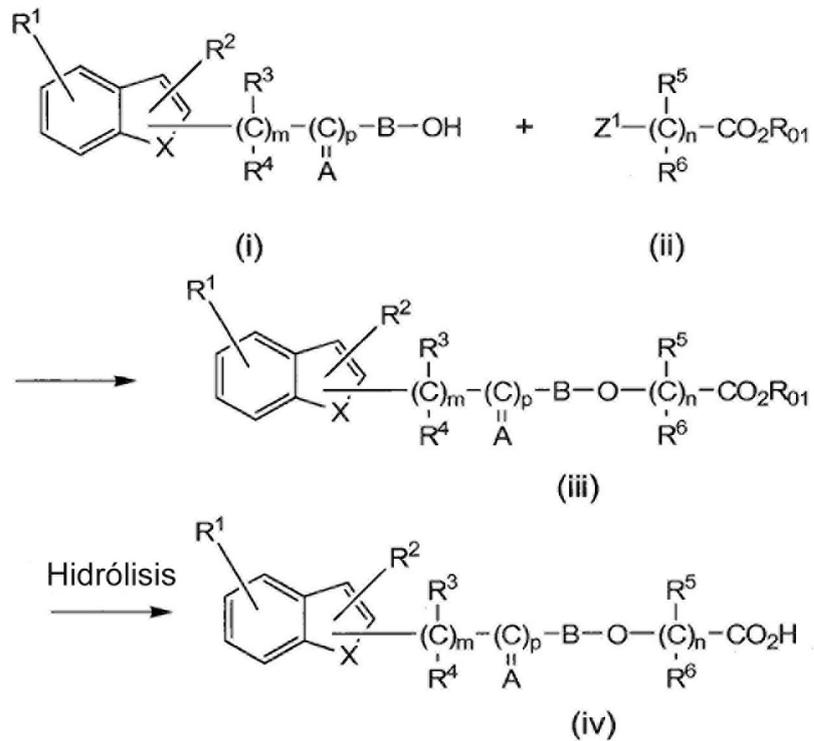
20 (18) Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en ácido 2-metil-4-[3-(3-metilbenzotiofen-2-il)propionil]fenoxiacético, ácido 2-metil-2-[2-metil-4-[3-(3-metilbenzotiofen-2-il)propionil]fenoxi]propiónico, ácido 2-metil-4-[3-(3-metil-5-(trifluorometil)-benzotiofen-2-il)propionil]fenoxi]propiónico, ácido 2-metil-2-[2-metil-4-[3-(3-metil-5-(trifluorometil)-benzotiofen-2-il)propionil]fenoxi]propiónico, ácido 2-metil-4-[3-(3-metil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il)propionil]fenoxiacético, ácido 2-metil-2-[2-metil-4-[3-(3-metil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il)propionil]fenoxi]propiónico, ácido 2-metil-2-[2-metil-4-[3-(3-metil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il)propionil]fenoxi]propiónico, ácido 3-[4-[3-(3-metil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il)propionil]-2-metilfenil]propiónico, ácido 3-[4-[3-(3-etil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il)propionil]-2-metilfenil]propiónico, ácido 3-[2-metil-4-[3-(3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il)propionil]fenil]propiónico, ácido 3-[2-metil-4-[3-(3-butil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il)propionil]fenil]propiónico, ácido 3-[2-metil-4-[3-(3-isobutil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il)propionil]fenil]propiónico, ácido 3-[4-[1-hidroxiimino-3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propil]-2-metilfenil]propiónico, ácido 3-[4-[1-[2-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]vinil]-2-metilfenil]propiónico, ácido 4-[3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]-2-metilfenoxiacético, ácido 4-[1-hidroxiimino-3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propil]-2-metilfenoxiacético, ácido 4-[3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]-1-metoxiiminopropil]-2-metilfenoxiacético, ácido 4-[1-benciloxiimino-3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propil]-2-metilfenoxiacético, ácido 5-hidroxi-2-metil-4-[3-(3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il)propionil]fenoxiacético y ácido 5-hidroxi-4-[1-hidroxiimino-3-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propil]-2-metilfenoxiacético.

El compuesto que tiene la fórmula (I), (II), o (III) puede estar presente en forma de una sal farmacológicamente aceptable. Ejemplos de la sal incluyen una sal de metal alcalino, tal como sal de sodio, sal de potasio y sal de litio.

40 El compuesto de la presente invención también puede estar presente en forma de un isómero óptico tal como enantiómero o cuerpo racémico, o un isómero geométrico tal como cis o trans. Estos isómeros se incluyen en el alcance de la presente invención.

Se describen a continuación el esquema de síntesis para preparar el compuesto de fórmula (I) o (II).

Proceso sintético 1 (en el que Y es oxígeno en la fórmula (I))

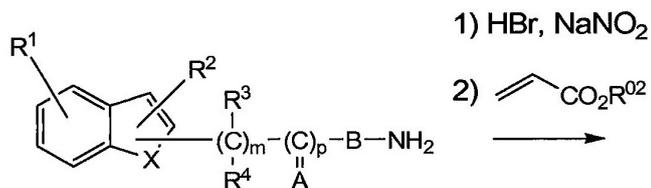


En la fórmulas, Z<sup>1</sup> es halógeno tal como bromo, R<sup>01</sup> es un alquilo inferior tal como etilo, y cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, X, p, A, B, m y n se ha descrito anteriormente.

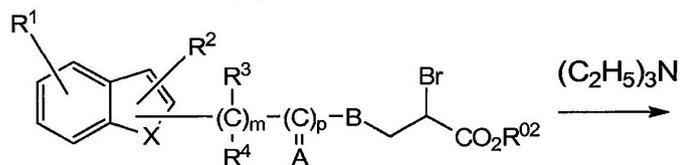
5 (a) Se puede obtener el éster de fórmula (iii) por una reacción del compuesto de fórmula (i) con el compuesto de fórmula (ii) en presencia de una base, tal como carbonato de potasio, en un disolvente inerte, tal como acetona.

(b) Se puede obtener el compuesto representado por la fórmula (iv) por una reacción del compuesto de fórmula (iii) en presencia de hidróxido de litio en un disolvente inerte, tal como etanol o metanol.

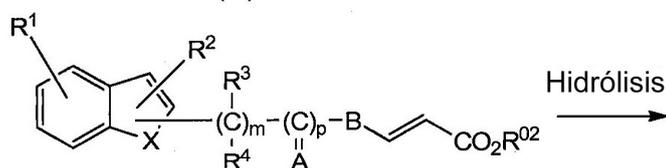
Proceso sintético 2 (en el que la combinación de Y y (C)<sub>n</sub>(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>) es etileno en la fórmula (I))



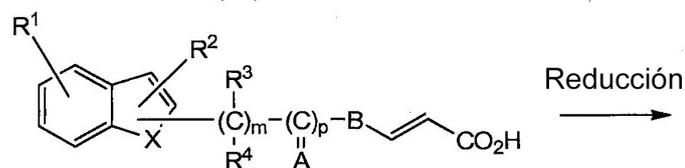
(v)



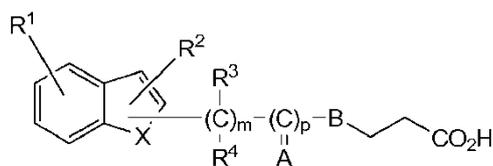
(vi)



(vii)



(viii)

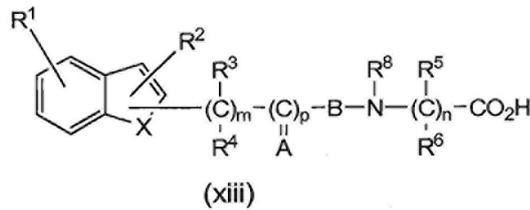
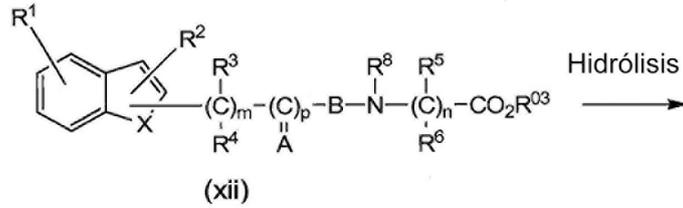
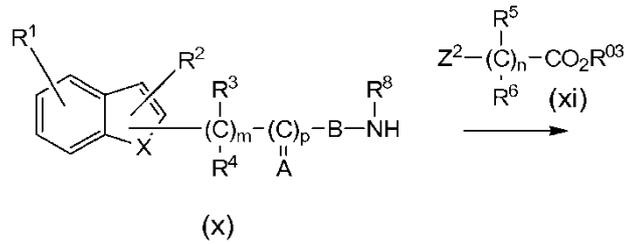


(ix)

En la fórmulas, R<sup>02</sup> es un alquilo inferior tal como etilo, y cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X, p, A, B y m se ha descrito anteriormente.

- 5 (a) Se puede obtener el compuesto de fórmula (vi) sometiendo el compuesto de fórmula (v) a diazotización, por ejemplo, usando ácido bromhídrico y nitrito de sodio, y una reacción con un acrilato de alquilo.
- (b) Se puede obtener el compuesto de fórmula (vii) sometiendo a reflujo el compuesto de fórmula (vi) mientras que se calienta en presencia de una base tal como trietilamina en un alcohol tal como metanol.
- 10 (c) Se puede obtener el compuesto de fórmula (viii) sometiendo el compuesto de fórmula (vii) a un proceso análogo al proceso sintético 1(b) anteriormente mencionado.
- (d) Se puede obtener el compuesto representado por la fórmula (ix) reduciendo el compuesto de fórmula (viii) usando hidrato de hidracina.

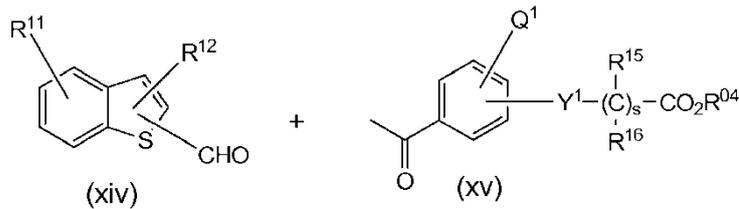
Proceso sintético 3 (en el que Y es NR<sup>8</sup> en la fórmula (I))

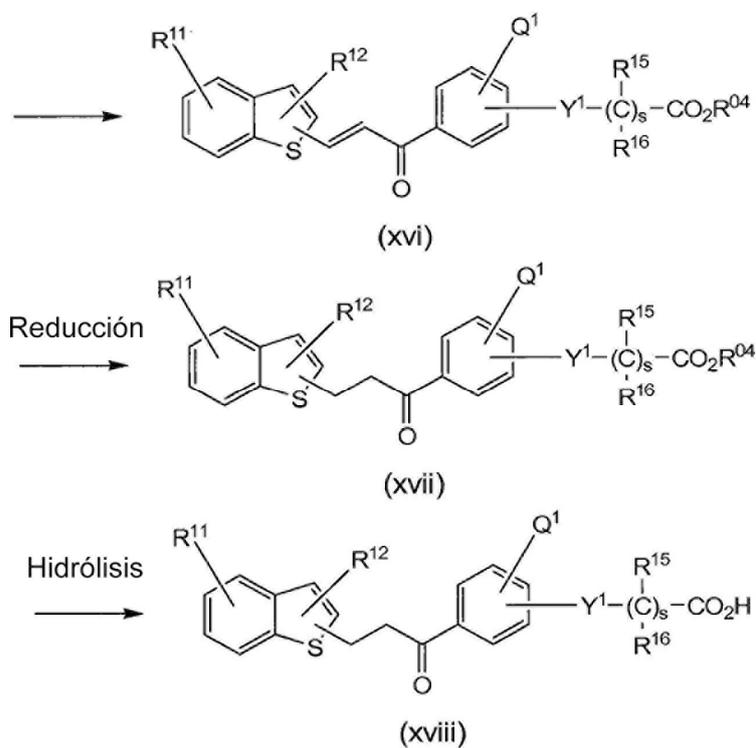


En la fórmulas,  $Z^2$  es halógeno tal como bromo,  $R^{03}$  es un alquilo inferior tal como etilo, y cada uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ ,  $X$ ,  $p$ ,  $A$ ,  $B$ ,  $m$  y  $n$  se ha descrito anteriormente.

- 5 (a) Se puede obtener el compuesto de fórmula (xii) por una reacción del compuesto de fórmula (x) con el compuesto de fórmula (xi) en presencia de hidruro de sodio en un disolvente tal como DMF.
- (b) Se puede obtener el compuesto representado por la fórmula (xiii) sometiendo el compuesto de fórmula (xii) a un proceso análogo al proceso sintético 1(b) anteriormente mencionado.

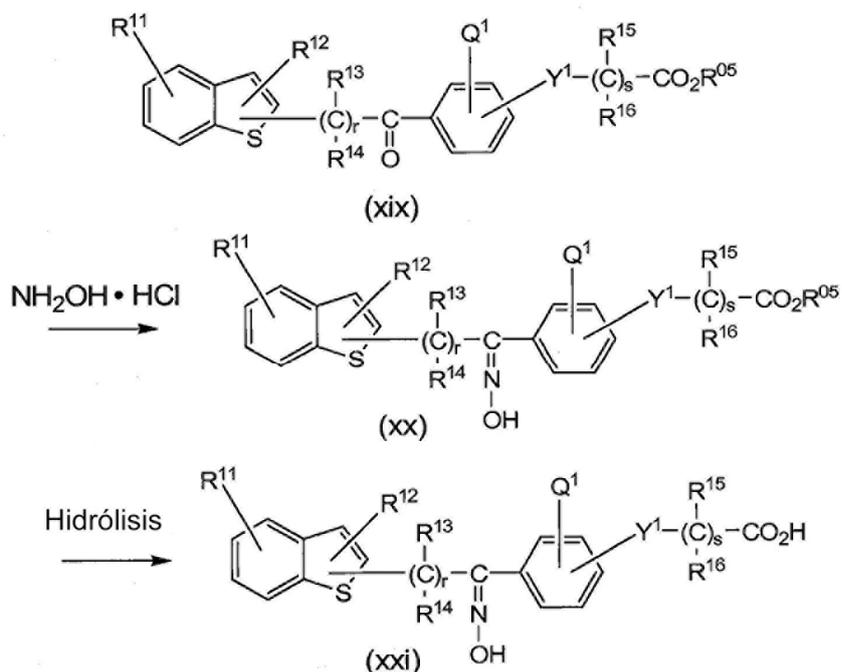
Proceso sintético 4 (en el que  $A^1$  es oxígeno, y  $(C)_r(R^{13})(R^{14})$  es etileno en la fórmula (II))





En la fórmulas, R<sup>04</sup> es un alquilo inferior tal como etilo, y cada uno de R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, Y<sup>1</sup>, Q<sup>1</sup> y s se ha descrito anteriormente.

- 5 (a) Se puede obtener el compuesto de fórmula (xvi) por una reacción del compuesto de fórmula (xiv) con el compuesto de fórmula (xv) en presencia de metóxido de sodio en un disolvente inerte tal como THF.
- (b) Se puede obtener el compuesto de fórmula (xvii) sometiendo el compuesto de fórmula (xvi) a reducción por hidrogenación en presencia de paladio-carbón.
- (c) Se puede obtener el compuesto representado por la fórmula (xviii) sometiendo el compuesto de fórmula (xvii) a un proceso análogo al proceso sintético 1(b) anteriormente mencionado.
- 10 Proceso sintético 5 (en el que A<sup>1</sup> es N-OH en la fórmula (II))

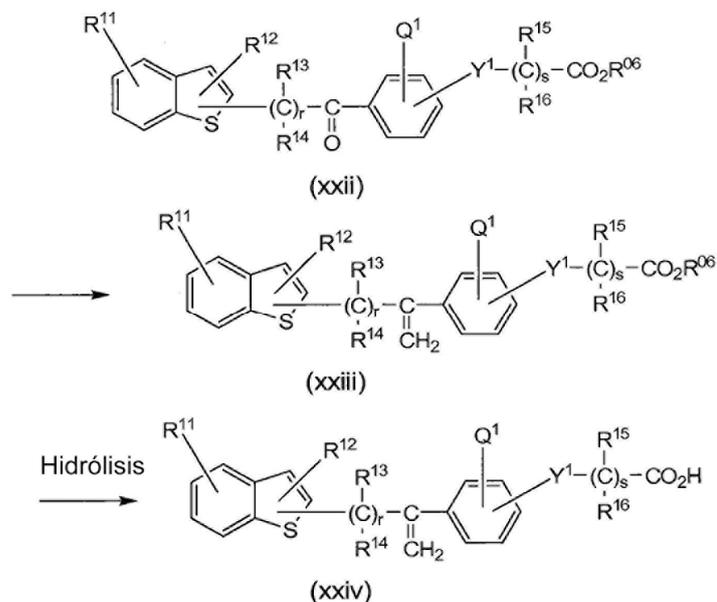


En la fórmulas, R<sup>05</sup> es un alquilo inferior tal como etilo, y cada uno de R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, Y<sup>1</sup>, Q<sup>1</sup>, r y s se ha descrito anteriormente.

5 (a) Se puede obtener el compuesto de fórmula (xx) por una reacción del compuesto de fórmula (xix) con sal clorhídrica de hidroxilamina.

(b) Se puede obtener el compuesto representado por la fórmula (xxi) sometiendo el compuesto de fórmula (xx) a un proceso análogo al proceso sintético 1(b) anteriormente mencionado.

Proceso sintético 6 (en el que A<sup>1</sup> es CH<sub>2</sub> en la fórmula (II))



10 En la fórmulas, R<sup>06</sup> es un alquilo inferior tal como etilo, y cada uno de R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, Y<sup>1</sup>, Q<sup>1</sup>, r y s se ha descrito anteriormente.

(a) Se puede obtener el compuesto de fórmula (xxiii) por una reacción del compuesto de fórmula (xxii) con bromuro

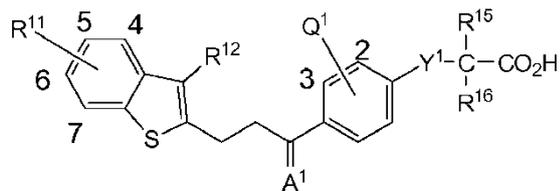
de trimetilfosfonio en presencia de amida de sodio en un disolvente, tal como THF.

(b) Se puede obtener el compuesto representado por la fórmula (xxiv) sometiendo el compuesto de fórmula (xxiii) a un proceso análogo al proceso sintético 1(b) anteriormente mencionado.

5 Los compuestos de fórmulas (I), (II), y (III) se pueden preparar con referencia a los procesos sintéticos anteriormente mencionados, así como los ejemplos de síntesis mencionados más adelante, y los ejemplos de síntesis descritos en los documentos de patente 1-10 anteriormente mencionados.

Se muestran a continuación ejemplos de los compuestos.

Compuesto representativo 1



10 En la fórmula, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, A<sup>1</sup>, Q<sup>1</sup>, Y<sup>1</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> se exponen en las Tablas 1 a 3.

TABLA 1

R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>	A <sup>1</sup>	Q <sup>1</sup>	Y <sup>1</sup>	R <sup>15</sup> /R <sup>16</sup>
H	Metilo	O	2-CH <sub>3</sub>	O	H/H
H	Metilo	O	2-CH <sub>3</sub>	O	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>
5-CF <sub>3</sub>	Metilo	O	2-CH <sub>3</sub>	O	H/H
5-CF <sub>3</sub>	Metilo	O	2-CH <sub>3</sub>	O	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>
6-CF <sub>3</sub>	Metilo	O	2-CH <sub>3</sub>	O	H/H
6-CF <sub>3</sub>	Metilo	O	2-CH <sub>3</sub>	O	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>
6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	O	2-CH <sub>3</sub>	O	H/H
6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	N-OH	2-CH <sub>3</sub>	O	H/H

\* = compuestos de referencia

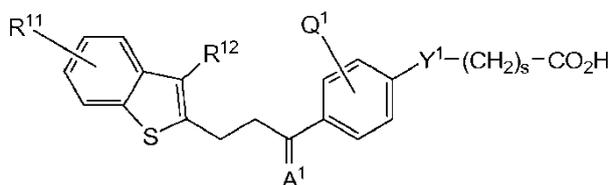
TABLA 2

R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>	A <sup>1</sup>	Q <sup>1</sup>	Y <sup>1</sup>	R <sup>15</sup> /R <sup>16</sup>
6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	N-O-Metilo	2-CH <sub>3</sub>	O	H/H
6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	N-O-Bencilo	2-CH <sub>3</sub>	O	H/H
* 6-CF <sub>3</sub>	Propilo	CH <sub>2</sub>	3-CH <sub>3</sub>	O	H/H
* 6-CF <sub>3</sub>	Hexilo	O	2,5-CH <sub>3</sub>	S	H/H
* 6-CH <sub>3</sub>	Hexilo	NOH	2-OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	H/H
* 6-CF <sub>3</sub>	Hexilo	N-NH <sub>2</sub>	2-Cl	N-Etil	H/H
* 6-CF <sub>3</sub>	Ciclopropilo	O	2,5-CH <sub>3</sub>	O	H/H
* 6-Etil	Bencilo	O	2,5-CH <sub>3</sub>	S	H/H

TABLA 3

	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>	A <sup>1</sup>	Q <sup>1</sup>	Y <sup>1</sup>	R <sup>15</sup> /R <sup>16</sup>
*	6-OCF <sub>3</sub>	Fenilo	O	2,5-CH <sub>3</sub>	NH	H/H
*	5,6-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	O	2,5-CH <sub>3</sub>	S	H/H
*	7-CF <sub>3</sub>	Ciclohexilo	O	2,5-CH <sub>3</sub>	O	H/H
*	6-CN	Hexilo	O	2,5-CH <sub>3</sub>	O	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>
*	6-NO <sub>2</sub>	Hexilo	O	2,5-CH <sub>3</sub>	O	H/H

Compuesto representativo 2



5 En la fórmula, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, A<sup>1</sup>, Q<sup>1</sup>, Y<sup>1</sup> y s se exponen en las Tablas 4 a 6.

\* = compuestos de referencia

TABLA 4

	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>	A <sup>1</sup>	Q <sup>1</sup>	Y <sup>1</sup>	s
	6-CF <sub>3</sub>	Metilo	O	2-CH <sub>3</sub>	Enlace	2
	6-CF <sub>3</sub>	Etilo	O	2-CH <sub>3</sub>	Enlace	2
	6-CF <sub>3</sub>	Propilo	O	2-CH <sub>3</sub>	Enlace	2
	6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	O	2-CH <sub>3</sub>	Enlace	2
	6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	N-OH	2-CH <sub>3</sub>	Enlace	2
	6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	CH <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Enlace	2
	6-CF <sub>3</sub>	Butilo	O	2-CH <sub>3</sub>	Enlace	2

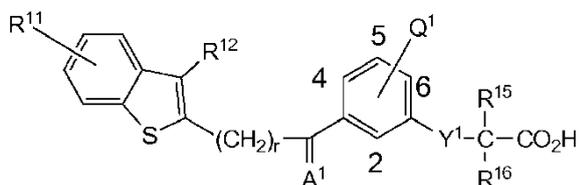
TABLA 5

	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>	A <sup>1</sup>	Q <sup>1</sup>	Y <sup>1</sup>	s
	6-CF <sub>3</sub>	Isobutilo	O	2-CH <sub>3</sub>	Enlace	2
*	6-CF <sub>3</sub>	Propilo	CH <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Enlace	1
*	6-CF <sub>3</sub>	Hexilo	O	2,5-CH <sub>3</sub>	Enlace	2
*	6-CH <sub>3</sub>	Hexilo	N-OH	2-OCH <sub>3</sub>	Enlace	2
*	6-CF <sub>3</sub>	Hexilo	N-NH <sub>2</sub>	2-Cl	Enlace	3
*	6-CF <sub>3</sub>	Ciclopropilo	O	2,5-CH <sub>3</sub>	Enlace	1
*	6-Etilo	Bencilo	O	2,5-CH <sub>3</sub>	Enlace	1

TABLA 6

	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>	A <sup>1</sup>	Q <sup>1</sup>	Y <sup>1</sup>	s
*	6-OCF <sub>3</sub>	Fenilo	O	2,5-CH <sub>3</sub>	Enlace	1
*	5,6-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	O	2,5-CH <sub>3</sub>	Enlace	2
*	7-CF <sub>3</sub>	Ciclohexilo	O	2,5-CH <sub>3</sub>	Enlace	2
*	6-CN	Hexilo	O	2,5-CH <sub>3</sub>	Enlace	3
*	6-NO <sub>2</sub>	Hexilo	O	2,5-CH <sub>3</sub>	Enlace	1

Compuesto representativo 3 (como referencia)



5 En la fórmula, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, r, A<sup>1</sup>, Q<sup>1</sup>, Y<sup>1</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> se exponen en las Tablas 7 y 8.

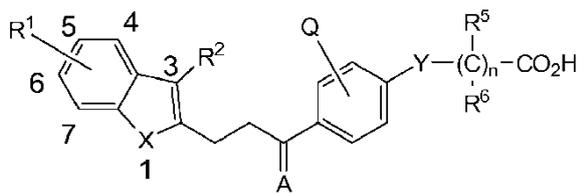
TABLA 7

R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>	r	A <sup>1</sup>	Q <sup>1</sup>	Y <sup>1</sup>	R <sup>15</sup> /R <sup>16</sup>
5-CH <sub>3</sub>	Metilo	2	O	6-CH <sub>3</sub>	O	H/H
6-CH <sub>3</sub>	Metilo	2	O	6-CH <sub>3</sub>	O	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>
5-CF <sub>3</sub>	Propilo	2	O	6-CH <sub>3</sub>	S	H/H
6-CF <sub>3</sub>	Propilo	3	O	H	Enlace	H/H
6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	3	O	H	Enlace	H/H
6-OCF <sub>3</sub>	Hexilo	3	O	H	Enlace	H/H
6-CF <sub>3</sub>	Bencilo	3	CH <sub>2</sub>	H	Enlace	H/H
6-CF <sub>3</sub>	Metilo	3	O	6-CH <sub>3</sub>	O	H/H

TABLA 8

R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>	r	A <sup>1</sup>	Q <sup>1</sup>	Y <sup>1</sup>	R <sup>15</sup> /R <sup>16</sup>
6-NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	3	O	6-Etil	NH	H/H
6-NCH <sub>3</sub>	Bencilo	3	O	6-CH <sub>3</sub>	Enlace	H/H
6-CF <sub>3</sub>	Etilo	3	O	3-Cl	Enlace	H/H
6-Etilo	Propilo	3	O	6-CH <sub>3</sub>	N-CH <sub>3</sub>	H/H
6-CF <sub>3</sub>	Ciclopropilo	4	O	6-CH <sub>3</sub>	Enlace	H/H
6-Fenilo	Isobutilo	4	O	4-CH <sub>3</sub>	Enlace	H/H
6-CF <sub>3</sub>	Etilo	4	N-OH	4-CH <sub>3</sub>	Enlace	H/H
6-Cl	Propilo	4	N-OH	4-CH <sub>3</sub>	Enlace	H/H

Compuesto representativo 4 (como referencia)



En la fórmula, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, A, Q, Y, n, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se exponen en las Tablas 9 y 10.

TABLA 9

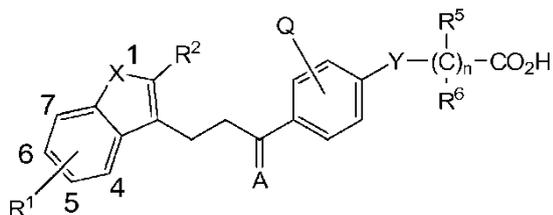
X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A	Q	Y	n	R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup>
O	6-CF <sub>3</sub>	Hexilo	O	2-CH <sub>3</sub>	O	1	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>
O	6-CF <sub>3</sub>	Etilo	O	2-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
O	6-CF <sub>3</sub>	Propilo	O	2-CF <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
O	6-CH <sub>3</sub>	Propilo	O	H	N-CH <sub>3</sub>	1	H/H
O	6-Etil	Isopropilo	O	H	NH	1	H/H
O	6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	CH <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
O	6-OCF <sub>3</sub>	Fenilo	O	2-CH <sub>3</sub>	S	1	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>
O	6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	N-OH	2-Acetil	Enlace	2	H/H

5

TABLA 10

X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A	Q	Y	n	R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup>
O	6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	N-OCH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
NH	6-CF <sub>3</sub>	Propilo	O	2, 5-CH <sub>3</sub>	O	1	CH <sub>3</sub> /H
NH	6-OCF <sub>3</sub>	Ciclopropilo	O	2-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/Etil
NH	5-CN	Isopropilo	N-OH	2-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
NCH <sub>3</sub>	6-CF <sub>3</sub>	Bencilo	O	2-Etil	Enlace	2	H/H
NCH <sub>3</sub>	6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	O	2-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
NCH <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	N-OH	2-OCH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
NCH <sub>3</sub>	6-Cl	Isopropilo	O	2-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H

Compuesto representativo 5 (como referencia)



10

En la fórmula, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, A, Q, Y, n, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se exponen en las Tablas 11 a 13.

TABLA 11

X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A	Q	Y	n	R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup>
O	6-CF <sub>3</sub>	Metilo	O	2-CH <sub>3</sub>	O	1	H/H
O	6-CF <sub>3</sub>	Etilo	O	2-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
S	6-CF <sub>3</sub>	Propilo	O	2-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
S	6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	O	2-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
S	5-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	O	2-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
O	6-CF <sub>3</sub>	Propilo	O	2-Alil	Enlace	2	H/H

TABLA 12

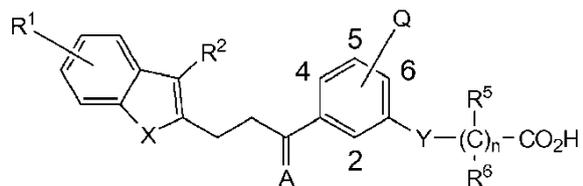
X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A	Q	Y	n	R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup>
S	5,6-CH <sub>3</sub>	Hexilo	O	H	N-CH <sub>3</sub>	1	H/H
O	6-CF <sub>3</sub>	Hexilo	O	2-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
O	6-OCF <sub>3</sub>	Isopropilo	O	2-CH <sub>3</sub>	S	1	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>
O	6-CN	Isopropilo	N-OH	2-OCH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
O	6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	N-OCH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
NH	6-CF <sub>3</sub>	Propilo	O	2,5-CH <sub>3</sub>	NH	1	H/H

5

TABLA 13

X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A	Q	Y	n	R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup>
NH	6-Etilo	Isopropilo	O	2-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
NH	5-O-Etilo	Isopropilo	N-OH	2-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
NCH <sub>3</sub>	6-CF <sub>3</sub>	Propilo	O	2-Cl	Enlace	2	H/H
NCH <sub>3</sub>	6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	O	2-Etil	Enlace	2	H/H
NCH <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	N-OH	2-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
NCH <sub>3</sub>	6-Cl	Isopropilo	O	2-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H

Compuesto representativo 6 (como referencia)



En la fórmula, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, A, Q, Y, n, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se exponen en las Tablas 14 y 15.

10

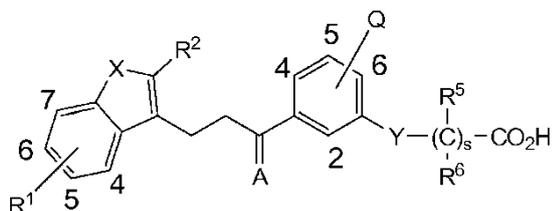
TABLA 14

X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A	Q	Y	n	R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup>
O	6-CF <sub>3</sub>	Metilo	O	6-CH <sub>3</sub>	O	1	H/H
O	6-CF <sub>3</sub>	Etilo	O	6-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
O	5,6-CH <sub>3</sub>	Propilo	O	H	N-CH <sub>3</sub>	1	H/H
O	6-CF <sub>3</sub>	Propilo	O	6-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
O	6-CH <sub>3</sub>	Isopropilo	O	6-Alilo	O	1	H/H
O	6-Etil	Isopropilo	O	6-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
O	6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	O	6-CH <sub>3</sub>	O	1	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>
O	6-OCF <sub>3</sub>	Isopropilo	N-OH	6-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H

TABLA 15

X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A	Q	Y	n	R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup>
O	6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	N-OCH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
NH	6-OCF <sub>3</sub>	Propilo	O	2,6-CH <sub>3</sub>	O	1	H/H
NH	6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	O	6-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/Etil
NH	5-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	N-OH	6-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
NCH <sub>3</sub>	6-CF <sub>3</sub>	Propilo	O	6-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
NCH <sub>3</sub>	6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	O	6-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
NCH <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	N-OH	6-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
NCH <sub>3</sub>	6-Cl	Isopropilo	O	6-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H

5 Compuesto representativo 7 (como referencia)



En la fórmula, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, A, Q, Y, s, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se exponen en las Tablas 16 y 17.

TABLA 16

X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A	Q	Y	s	R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup>
O	6-CF <sub>3</sub>	Metilo	O	6-CH <sub>3</sub>	O	1	H/H
O	6-CF <sub>3</sub>	Etilo	O	6-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
O	6-CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Propilo	O	6-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
O	6-OCF <sub>3</sub>	Isopropilo	O	6-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
O	5-CH <sub>3</sub>	Hexilo	O	6-CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	1	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>

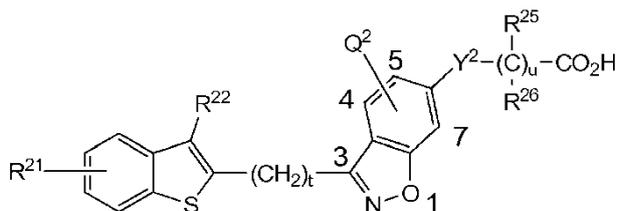
O	5,6-CH <sub>3</sub>	Isopropilo	N-OH	6-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
O	6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	N-OCH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H

TABLA 17

X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A	Q	Y	s	R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup>
NH	6-CF <sub>3</sub>	Propilo	O	2,6-CH <sub>3</sub>	O	1	H/H
NH	6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	O	6-CH <sub>3</sub>	S	1	H/Etil
NH	5-CH <sub>3</sub>	Isopropilo	N-OH	6-CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	1	H/H
NCH <sub>3</sub>	6-CF <sub>3</sub>	Propilo	O	6-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
NCH <sub>3</sub>	5,6-OCH <sub>3</sub>	Isopropilo	O	6-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
NCH <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	N-OH	6-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
NCH <sub>3</sub>	6-Cl	Isopropilo	O	6-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H

Compuesto representativo 8 (como referencia)

5



En la fórmula, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, t, Q<sup>2</sup>, Y<sup>2</sup>, u, R<sup>25</sup> y R<sup>26</sup> se exponen en las Tablas 18 y 19.

TABLA 18

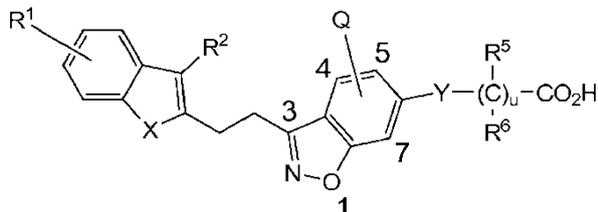
R <sup>21</sup>	R <sup>22</sup>	t	Q <sup>2</sup>	Y <sup>2</sup>	u	R <sup>25</sup> /R <sup>26</sup>
6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	2	5-CH <sub>3</sub>	O	1	H/H
6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	2	5-CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	1	H/H
6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	2	5-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	2	H	O	1	H/H
6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	2	H	NCH <sub>3</sub>	1	H/H
6-Etil	Isopropilo	2	H	Enlace	2	H/H
6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	3	5-CH <sub>3</sub>	Enlace	1	H/H

TABLA 19

R <sup>21</sup>	R <sup>22</sup>	t	Q <sup>2</sup>	Y <sup>2</sup>	u	R <sup>25</sup> /R <sup>26</sup>
6-CF <sub>3</sub>	Propilo	2	5-CH <sub>3</sub>	O	1	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>
6-CF <sub>3</sub>	Propilo	2	5-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
6-CH <sub>3</sub>	Isopropilo	2	5-CH <sub>3</sub>	S	1	H/H
6-CH <sub>3</sub>	Metilo	2	5-CH <sub>3</sub>	O	1	H/H

6-CH <sub>3</sub>	Metilo	2	H	Enlace	1	H/H
6-Cl	Isopropilo	2	5-CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	1	H/H

Compuesto representativo 9 (como referencia)



En la fórmula, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Q, Y, u, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se exponen en las Tablas 20 y 21.

5

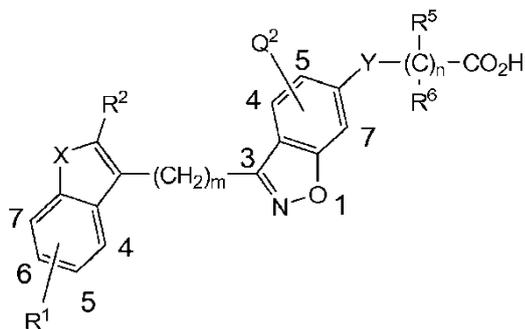
TABLA 20

X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Q	Y	u	R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup>
O	6-CF <sub>3</sub>	Propilo	5-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
O	6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	5-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
O	6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	H	O	1	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>
O	6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	4-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
O	6-CF <sub>3</sub>	Hexilo	H	S	1	H/H
O	6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	H	NCH <sub>3</sub>	1	H/H
O	6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	5-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H

TABLA 21

X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Q	Y	u	R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup>
O	5-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	5-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
O	5-CF <sub>3</sub>	Hexilo	5-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
NH	6-CF <sub>3</sub>	Propilo	5-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
NH	6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	5-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
NCH <sub>3</sub>	6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	5-CH <sub>3</sub>	O	1	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>
NCH <sub>3</sub>	6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	H	Enlace	2	H/H

Compuesto representativo 10 (como referencia)



En la fórmula, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, m, Q, Y, n, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se exponen en las Tablas 22 y 23.

TABLA 22

X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	Q	Y	n	R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup>
S	6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	2	5-CH <sub>3</sub>	O	1	H/H
O	6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	2	5-CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	1	H/H
S	6-t-Butilo	Isopropilo	2	5-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
O	5-CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Hexilo	2	H	O	1	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>
S	6-CH <sub>3</sub>	Isopropilo	2	H	NCH <sub>3</sub>	1	H/H
O	6-CF <sub>3</sub>	Isopropilo	2	H	Enlace	2	H/H
S	5,6-CH <sub>3</sub>	Isopropilo	3	5-CH <sub>3</sub>	Enlace	1	H/H

5

TABLA 23

X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	Q	Y	n	R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup>
O	5,6-OCH <sub>3</sub>	Propilo	2	5-CH <sub>3</sub>	O	1	H/H
NH	6-CF <sub>3</sub>	Propilo	2	5-CH <sub>3</sub>	Enlace	2	H/H
NCH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	Isopropilo	2	5-CH <sub>3</sub>	O	1	H/H
NCH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	Metilo	2	5-CH <sub>3</sub>	S	1	H/H
NCH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	Metilo	2	H	Enlace	2	H/H
NCH <sub>3</sub>	6-Cl	Isopropilo	2	5-CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	1	H/H

Los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III) se pueden preparar con referencia a los procesos sintéticos anteriormente mencionados, así como los procesos de los Ejemplos 1-21 mencionados más adelante, y los procesos descritos en los Documentos de patente 1-4 anteriormente mencionados.

10

Los efectos farmacológicos de la invención se describen a continuación.

Se determinó por el siguiente procedimiento el efecto de activación de PPAR del compuesto de la invención:

15

Se transfectan en células CV-1 un plásmido de expresión de receptor (pSG5-GAL4-hPPAR $\alpha$  o  $\gamma$  o  $\delta$  (LBD)), un plásmido de expresión de luciferasa (pUC8-MH100 $\times$ 4-TK-Luc) y un plásmido de expresión de  $\beta$ -galactosidasa (pCMX- $\beta$ -GAL). Después de realizarse la transferencia génica utilizando un reactivo de transfección (Lipofectamine 2000, Invitrogen), se incuban durante aproximadamente 40 horas en presencia de un compuesto a probar. Se miden en las células solubles la actividad de luciferasa y la actividad de  $\beta$ -GAL.

Se calibra la actividad de luciferasa con la actividad de  $\beta$ -GAL. Se calcula una actividad relativa de ligando en la condición en la que la actividad de luciferasa de las células tratadas con GW-590735 (agonista selectivo para PPAR $\alpha$ ), rosiglitazona (agonista selectivo para PPAR $\gamma$ ) o GW-501516 (agonista selectivo para PPAR $\delta$ ) se establece

al 100 % para determinar la  $CE_{50}$  (Ejemplo 29).

Como es evidente de la Tabla 24, los compuestos de la invención muestran un excelente efecto de activación para PPAR $\delta$ . Como también es evidente de la Tabla 26, los compuestos de la presente invención descritos en los Ejemplos 22 y 23 tiene un excelente efecto de activación para PPAR $\delta$  (Ejemplo 31).

5 Como es además evidente de la Tabla 25, los compuestos de referencia descritos en los Ejemplos 19 y 21 muestran una alta selectividad por PPAR $\delta$  en comparación con GW-501516 (Ejemplo 30).

10 Como se describe anteriormente, los compuestos de la presente invención tienen un excelente efecto de activación para PPAR $\delta$ . Por tanto, se espera que los compuestos se usen para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades que incluyen enfermedades metabólicas, tales como diabetes, enfermedades que se van a tratar con un agente hipoglucémico, síndrome X, obesidad, hipercolesterolemia e hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, arteriosclerosis, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, hepatitis grasa no alcohólica, enfermedades del aparato cardiovascular, bulimia, enfermedades isquémicas, tumores malignos tales como cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer del intestino grueso y cáncer de ovario, enfermedad de Alzheimer y enfermedades inflamatorias.

15 El compuesto de la invención se puede administrar a seres humanos por procedimientos de administración habituales, tales como administración por vía oral o administración parenteral.

El compuesto se puede granular de maneras habituales para la preparación de productos farmacéuticos. Por ejemplo, el compuesto se puede procesar para dar pellas, gránulo, polvo, cápsula, suspensión, inyección y supositorio.

20 Para la preparación de estos productos farmacéuticos, se pueden usar aditivos habituales, tales como vehículos, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, colorantes y diluyentes. Como vehículos, se pueden mencionar lactosa, D-manitol, celulosa cristalina y glucosa. Además, se pueden mencionar almidón y carboximetilcelulosa cálcica (CMC-Ca) como disgregantes, estearato de magnesio y talco como lubricantes, e hidroxipropilcelulosa (HPC), gelatina y polivinilpirrolidona (PVP) como aglutinantes.

25 El compuesto de la invención se puede administrar a un adulto generalmente en una cantidad de 0,1 mg a 100 mg al día por administración parenteral y 1 mg a 2.000 mg al día por administración por vía oral. La dosificación se puede ajustar en vista de la edad y las condiciones del paciente.

La invención se describe además por los siguientes ejemplos.

## EJEMPLOS

### Ejemplo de referencia 1

30 (1) 3-Metilbenzotiofeno-2-carboxilato de metilo

35 A una suspensión de hidruro de sodio al 55 % (390 mg, 9,69 mmoles) en THF (7 mL)-DMSO (20 mL) se añadió tioglicolato de metilo (0,64 mL) bajo atmósfera de  $N_2$ . Después del cese del burbujeo, la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, a la que se añadió lentamente una disolución de 2-fluoroacetofenona (0,89 mL, 6,46 mmoles) en DMSO (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se recristalizó en acetato de etilo/hexano dando el compuesto del título como un cristal blanco (533 mg, 36 %).

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$ =

2,78 (3H, s), 3,93 (3H, s), 7,4-7,5 (2H, m), 7,8-7,9 (2H, m).

40 (2) 3-Metilbenzotiofeno-2-metanol

45 A una suspensión fría en hielo de hidruro de litio y aluminio (103 mg, 2,72 mmoles) en THF (4,4 mL) se añadió gota a gota durante 15 minutos bajo atmósfera de  $N_2$  una disolución del 3-metilbenzotiofeno-2-carboxilato de metilo (560 mg, 2,72 mmoles) anteriormente mencionada en THF (1 mL). La mezcla se agitó con enfriamiento en hielo durante 45 minutos, a continuación a temperatura ambiente durante 5 minutos, a la que se añadió gota a gota con enfriamiento en hielo disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite, se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada. Después del secado sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida dando el compuesto del título como un cristal blanco (483 mg, rendimiento 99 %).

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$ =

50 1,79 (1H, t, J=6 Hz), 2,39 (3H, s), 4,91 (2H, d, J=6 Hz), 7,3-7,4 (2H, m), 7,67 (1H, dd, J=1 Hz, 8 Hz), 7,81 (1H, dd, J=1 Hz, 8 Hz).

## Ejemplo 1

## Ácido 2-metil-4-[3-(3-metilbenzotiofen-2-il)propionil]-fenoxiacético

## (1) 1-(4-Hidroxi-3-metilfenil)-3-(3-metilbenzotiofen-2-il)propan-1-ona

5 A una disolución fría en hielo de 3-metilbenzotiofeno-2-metanol [Ejemplo de referencia 1] (480 mg, 2,69 mmoles) en benceno (10 mL) se añadió gota a gota una disolución de cloruro de tionilo (0,24 mL, 3,2 mmoles) en benceno (3,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y se concentró a presión reducida dando 2-clorometil-3-metilbenzotiofeno como un aceite amarillo (548 mg, rendimiento >99 %).

10 Entonces, a una suspensión de 55 % de hidruro de sodio (123 mg, 3,07 mmoles) en THF (18 mL) se añadió gota a gota durante 10 minutos bajo atmósfera de N<sub>2</sub> una disolución de 3-(4-benciloxi-3-metilfenil)-3-oxopropionato de etilo (870 mg, 2,79 mmoles) en THF (5 mL). Después de 20 minutos, a la mezcla resultante se añadió gota a gota durante 10 minutos una disolución de 2-clorometil-3-metilbenzotiofeno (548 mg, 2,79 mmoles) en THF (5 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 25 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se calentó en ácido acético (18 mL) y ácido clorhídrico concentrado (4 mL) a 110 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada, sucesivamente. Después del secado sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1), dando el compuesto del título como un cristal amarillo (790 mg, rendimiento 95 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

20 2,27 (3H, s), 2,35 (3H, s), 3,31 (4H, s), 5,36 (1H, s a), 6,79 (1H, d, J=8 Hz), 7,28 (1H, dd, J=1 Hz, 8 Hz), 7,34 (1H, dt, J=1 Hz, 8 Hz), 7,61 (1H, d, J=8 Hz), 7,7-7,8 (3H, m).

## (2) 2-Metil-4-[3-(3-metilbenzotiofen-2-il)-propionil]fenoxiacetato de etilo

25 A una suspensión fría en hielo de la 1-(4-hidroxi-3-metilfenil)-3-(3-metilbenzotiofen-2-il)propan-1-ona anteriormente mencionada (200 mg, 0,644 mmoles) y carbonato de potasio (178 mg, 1,29 mmoles) en acetona (6,4 mL) se añadió lentamente bromoacetato de etilo (0,14 mL, 1,3 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas, a la que se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo =5/1), dando el compuesto del título como un aceite incoloro (223 mg, rendimiento 87 %).

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

1,29 (3H, t, J=7 Hz), 2,31 (3H, s), 2,35 (3H, s), 3,31 (4H, s), 4,26 (2H, q, J=7 Hz), 4,70 (2H, s), 6,70 (1H, d, J=8 Hz), 7,28 (1H, dd, J=1 Hz, 8 Hz), 7,34 (1H, dd, J=1 Hz, 8 Hz), 7,61 (1H, d, J=8 Hz), 7,77 (3H, m).

## (3) Ácido 2-metil-4-[3-(3-metilbenzotiofen-2-il)propionil]fenoxiacético

35 A una disolución de 2-metil-4-[3-(3-metilbenzotiofen-2-il)propionil]fenoxiacetato de etilo en etanol (2 mL)/agua (1 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (70 mg, 1,7 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente. Después de la adición de hielo, la mezcla resultante se acidificó con ácido clorhídrico 1 M, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se recristalizó en acetato de etilo/hexano dando el compuesto del título como un cristal amarillo pálido (120 mg, 59 %).

40 FAB-EM (m/e): 369 (M+1)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

2,31 (3H, s), 2,35 (3H, s), 3,31 (4H, s), 4,76 (2H, s), 6,73 (1H, d, J=8 Hz), 7,2-7,4 (2H, m), 7,61 (1H, d, J=8 Hz), 7,75 (1H, d, J=8 Hz), 7,7-7,9 (2H, m).

## Ejemplo 2

45 Ácido 2-metil-2-[2-metil-4-[3-(3-metilbenzotiofen-2-il)propionil]fenoxi]propiónico

## (1) 2-Metil-2-[2-metil-4-[3-(3-metilbenzotiofen-2-il)propionil]fenoxi]propionato de etilo

50 A una suspensión fría en hielo de 1-(4-hidroxi-3-metilfenil)-3-(3-metilbenzotiofen-2-il)propan-1-ona [Ejemplo 1 (1)] (200 mg, 0,645 mmoles) y carbonato de potasio (445 mg, 3,22 mmoles) en 2-butanona (6,4 mL) se añadió lentamente 2-bromo-2-metilpropionato de etilo (0,48 mL, 3,2 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas, a la que se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo. La fase

orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo =7/1), dando el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (198 mg, rendimiento 72 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

5 1,21 (3H, t, J=7 Hz), 1,64 (6H, s), 2,25 (3H, s), 2,35 (3H, s), 3,30 (4H, s), 4,22 (2H, q, J=7 Hz), 6,60 (1H, d, J=8 Hz), 7,2-7,3 (1H, m), 7,34 (1H, dt, J=1 Hz, 8 Hz), 7,61 (1H, d, J=8 Hz), 7,70 (1H, dd, J=2 Hz, 8 Hz), 7,75 (1H, d, J=8 Hz), 7,79 (1H, d, J=2 Hz).

(2) Ácido 2-metil-2-[2-metil-4-[3-(3-metilbenzotiofen-2-il)propionil]fenoxi]propiónico

10 El compuesto del título se preparó a partir del 2-metil-2-[2-metil-4-[3-(3-metilbenzotiofen-2-il)propionil]fenoxi]propionato de etilo (198 mg, 0,0466 mmoles) anteriormente mencionado en un procedimiento similar al del Ejemplo 1 (3) como un amorfo amarillo pálido (87 mg, rendimiento 47 %).

FAB-EM (m/e): 397 (M+1)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

15 1,69 (6H, s), 2,24 (3H, s), 2,32 (3H, s), 3,28 (4H, m), 6,72 (1H, d, J=8 Hz), 7,25 (1H, t, J=7 Hz), 7,32 (1H, t, J=7 Hz), 7,58 (1H, d, J=8 Hz), 7,6-7,8 (2H, m), 7,78 (1H, m).

Ejemplo 3

Ácido 2-metil-4-[3-[3-metil-5-(trifluorometil)-benzotiofen-2-il]propionil]fenoxiacético

(1) 1-(4-Hidroxi-3-metilfenil)-3-[3-metil-5-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propan-1-ona

20 El compuesto del título se preparó a partir del 3-metil-5-(trifluorometil)benzotiofen-2-ilmetanol [documento WO 2005077926] (930 mg, 3,78 mmoles) anteriormente mencionado en un procedimiento similar al del Ejemplo 1 (1) como un cristal marrón (400 mg, rendimiento 31 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

25 2,28 (3H, s), 2,40 (3H, s), 3,33 (4H, s), 5,18 (1H, s a), 6,80 (1H, d, J=8 Hz), 7,49 (1H, d, J=8 Hz), 7,75 (1H, d, J=8 Hz), 7,79 (1H, s), 7,84 (1H, d, J=8 Hz), 7,86 (1H, s).

(2) 2-Metil-4-[3-[3-metil-5-(trifluorometil)-benzotiofen-2-il]propionil]fenoxiacetato de etilo

El compuesto del título se preparó a partir de la 1-(4-hidroxi-3-metilfenil)-3-[3-metil-5-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propan-1-ona (200 mg, 0,529 mmoles) anteriormente mencionada en un procedimiento similar al del Ejemplo 1 (2) como un cristal blanco (217 mg, rendimiento 88 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

30 1,29 (3H, t, J=7 Hz), 2,31 (3H, s), 2,39 (3H, s), 3,33 (4H, s), 4,26 (2H, q, J=7 Hz), 4,70 (2H, s), 6,70 (1H, d, J=8 Hz), 7,49 (1H, d, J=8 Hz), 7,7-7,9 (4H, m).

(3) Ácido 2-metil-4-[3-[3-metil-5-(trifluorometil)-benzotiofen-2-il]propionil]fenoxiacético

35 El compuesto del título se preparó a partir del 2-metil-4-[3-[3-metil-5-(trifluorometil) benzotiofen-2-il]propionil]fenoxiacetato de etilo (217 mg, 0,467 mmoles) anteriormente mencionado en un procedimiento similar al del Ejemplo 1 (3) como un cristal blanco (156 mg, rendimiento 77 %).

FAB-EM (m/e): 437 (M+1)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

2,31 (3H, s), 2,39 (3H, s), 3,33 (4H, s), 4,77 (2H, s), 6,74 (1H, d, J=8 Hz), 7,49 (1H, d, J=8 Hz), 7,7-7,9 (4H, m).

40 IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2954, 2923, 2800, 2592, 1772, 1745, 1670, 1649, 1601, 1576, 1508, 1456, 1436, 1434, 1421, 1383, 1350, 1325, 1300, 1257, 1227, 1201, 1173, 1136, 1132, 1070, 1063, 1016, 947, 895, 891, 889, 872, 825, 808, 775, 677, 660.

Ejemplo 4

Ácido 2-metil-2-[2-metil-4-[3-[3-metil-5-(trifluorometil)-benzotiofen-2-il]propionil]fenoxi]propiónico

(1) 2-Metil-2-[2-metil-4-[3-[3-metil-5-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]fenoxi]propionato de etilo

El compuesto del título se preparó a partir de la 1-(4-hidroxi-3-metilfenil)-3-[3-metil-5-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propan-1-ona [Ejemplo 3 (1)] (200 mg, 0,529 mmoles) anteriormente mencionada en un procedimiento similar al del Ejemplo 2 (1) como un aceite amarillo pálido (211 mg, rendimiento 81 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

5 1,21 (3H, t, J=7 Hz), 1,64 (6H, s), 2,25 (3H, s), 2,39 (3H, s), 3,2-3,4 (4H, m), 4,21 (2H, q, J=7 Hz), 6,60 (1H, d, J=8 Hz), 7,49 (1H, d, J=8 Hz), 7,69 (1H, dd, J=2 Hz, 8 Hz), 7,7-7,9 (3H, m).

(2) Ácido 2-metil-2-[2-metil-4-[3-[3-metil-5-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]fenoxi]propiónico

10 El compuesto del título se preparó a partir del 2-metil-2-[2-metil-4-[3-[3-metil-5-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]fenoxi]-propionato de etilo (211 mg, 0,428 mmoles) anteriormente mencionado en un procedimiento similar al del Ejemplo 1 (3) como un aceite amarillo pálido (162 mg, rendimiento 81 %).

FAB-EM (m/e): 465 (M+1)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

1,68 (6H, s), 2,25 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,32 (4H, s), 6,73 (1H, d, J=8 Hz), 7,48 (1H, dd, J=1 Hz, 8 Hz), 7,73 (1H, dd, J=2 Hz, 8 Hz), 7,79 (1H, d, J=2 Hz), 7,82 (1H, d, J=8 Hz), 7,85 (1H, d, J=1 Hz).

15 Ejemplo 5

Ácido 2-metil-4-[3-[3-metil-6-(trifluorometil)-benzotiofen-2-il]propionil]fenoxiacético

(1) 1-(4-Hidroxi-3-metilfenil)-3-[3-metil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propan-1-ona

20 El compuesto del título se preparó a partir del 3-metil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-ilmetanol [documento WO 2005077926] (906 mg, 3,68 mmoles) y 3-(4-benciloxi-3-metilfenil)-3-oxopropionato de etilo (1,14 g, 3,65 mmoles) anteriormente mencionados en un procedimiento similar al del Ejemplo 1 (1) como un polvo marrón (680 mg, rendimiento 49 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

2,27 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,33 (4H, s), 5,27 (1H, s a), 6,80 (1H, d, J=8 Hz), 7,57 (1H, d, J=8 Hz), 7,69 (1H, d, J=8 Hz), 7,7-7,9 (2H, m), 8,02 (1H, s).

25 (2) 2-Metil-4-[3-[3-metil-6-(trifluorometil)-benzotiofen-2-il]propionil]fenoxiacetato de etilo

El compuesto del título se preparó a partir de la 1-(4-hidroxi-3-metilfenil)-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-benzotiofen-2-il]propan-1-ona (200 mg, 0,529 mmoles) anteriormente mencionada en un procedimiento similar al del Ejemplo 1 (2) como un cristal marrón amarillento (214 mg, rendimiento 87 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

30 1,30 (3H, t, J=7 Hz), 2,32 (3H, s), 2,40 (3H, s), 3,34 (4H, s), 4,27 (2H, q, J=7 Hz), 4,71 (2H, s), 6,71 (1H, d, J=8 Hz), 7,58 (1H, d, J=8 Hz), 7,70 (1H, d, J=8 Hz), 7,7-7,8 (2H, m), 8,03 (1H, s).

(3) Ácido 2-metil-4-[3-[3-metil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]fenoxiacético

35 El compuesto del título se preparó a partir del 2-metil-4-[3-[3-metil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]fenoxiacetato de etilo (214 mg, 0,461 mmoles) anteriormente mencionado en un procedimiento similar al del Ejemplo 1 (3) como un cristal blanco (146 mg, rendimiento 73 %).

FAB-EM (m/e): 437 (M+1)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

2,31 (3H, s), 2,39 (3H, s), 3,34 (4H, s), 4,77 (2H, s), 6,74 (1H, d, J=8 Hz), 7,56 (1H, dd, J=1 Hz, 8 Hz), 7,69 (1H, d, J=8 Hz), 7,7-7,9 (2H, m), 8,02 (1H, s).

40 IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2913, 2592, 1772, 1745, 1676, 1643, 1601, 1578, 1506, 1425, 1421, 1408, 1385, 1352, 1331, 1277, 1257, 1203, 1161, 1130, 1114, 1099, 1080, 887, 871, 823, 815, 721.

Ejemplo 6

Ácido 2-metil-2-[2-metil-4-[3-[3-metil-6-(trifluorometil)-benzotiofen-2-il]propionil]-fenoxi]propiónico

(1) 2-Metil-2-[2-metil-4-[3-[3-metil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]fenoxi]propionato de etilo

El compuesto del título se preparó a partir de la 1-(4-hidroxi-3-metilfenil)-3-[3-metil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propan-1-ona [Ejemplo 5 (1)] (200 mg, 0,529 mmoles) anteriormente mencionada en un procedimiento similar al del Ejemplo 2 (1) como un aceite amarillo pálido (252 mg, rendimiento 97 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

5 1,21 (3H, t, J=7 Hz), 1,65 (6H, s), 2,25 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,3-3,4 (4H, m), 4,22 (2H, q, J=7 Hz), 6,60 (1H, d, J=8 Hz), 7,56 (1H, d, J=8 Hz), 7,6-7,8 (2H, m), 7,78 (1H, s), 8,01 (1H, s).

(2) Ácido 2-metil-2-[2-metil-4-[3-[3-metil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]fenoxi]propiónico

10 El compuesto del título se preparó a partir del 2-metil-2-[2-metil-4-[3-[3-metil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]fenoxi]propionato de etilo (252 mg, 0,512 mmoles) anteriormente mencionado en un procedimiento similar al del Ejemplo 1 (3) como un cristal blanco (170 mg, rendimiento 72 %).

FAB-EM (m/e): 465 (M+1)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

1,68 (6H, s), 2,27 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,33 (4H, s), 6,75 (1H, d, J=8 Hz), 7,56 (1H, dd, J=1 Hz, 8 Hz), 7,68 (1H, d, J=8 Hz), 7,73 (1H, dd, J=2 Hz, 8 Hz), 7,81 (1H, d, J=2 Hz), 8,01 (1H, s).

15 IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3072, 2997, 2927, 2563, 1712, 1672, 1603, 1581, 1502, 1413, 1406, 1385, 1352, 1323, 1279, 1257, 1159, 1120, 813.

Ejemplo 7

Ácido 3-[4-[3-[3-metil-6-(trifluorometil)-benzotiofen-2-il]propionil]-2-metilfenil]propiónico

(1) 3-[4-[3-[3-Metil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propenoil]-2-metilfenil]acrilato de metilo

20 A una suspensión fría en hielo de (4-acetil-2-metilfenil)acrilato de metilo [documento WO 2007119887] (89 mg, 0,41 mmoles) y tamices moleculares en polvo de 3A (250 mg) en THF (2 mL) se añadió MeONa 0,5 M en MeOH (1,0 mL, 0,49 mmoles) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó durante 10 minutos con enfriamiento con hielo, a la que se añadió lentamente una disolución de 3-metil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-carboxaldehído (100 mg, 0,410 mmoles) en THF (1,7 mL). La mezcla se agitó durante 4 horas con enfriamiento con hielo, se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y se filtró. El filtrado se lavó con agua, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se recrystalizó en acetato de etilo/hexano dando el compuesto del título como un cristal amarillo (87 mg, 48 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

30 2,55 (3H, s), 2,61 (3H, s), 3,84 (3H, s), 6,47 (1H, d, J=16 Hz), 7,42 (1H, d, J=15 Hz), 7,62 (1H, d, J=8 Hz), 7,68 (1H, d, J=8 Hz), 7,83 (1H, d, J=8 Hz), 7,8-7,9 (2H, m), 7,99 (1H, d, J=16 Hz), 8,08 (1H, s), 8,21 (1H, d, J=15 Hz).

(2) 3-[4-[3-[3-Metil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]-2-metilfenil]propionato de metilo

35 Se hidrogenó 3-[4-[3-[3-metil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propenoil]-2-metilfenil]acrilato de metilo (85 mg, 0,19 mmoles) en MeOH (1 mL)/ THF (1 mL) durante 1 hora a temperatura ambiente usando 10 % de paladio-carbón (17 mg) como catalizador. Después de retirar el catalizador por filtración, el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo =5/1), dando el compuesto del título como un cristal amarillo pálido (38 mg, rendimiento 44 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

2,37 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,60 (2H, t, J=8 Hz),

2,98 (2H, t, J=8 Hz), 3,35 (4H, s), 3,68 (3H, s),

40 7,22 (1H, d, J=8 Hz), 7,57 (1H, d, J=8 Hz), 7,68 (1H, s),

7,71 (1H, d, J=8 Hz), 7,7-7,8 (1H, m), 8,02 (1H, s).

(3) Ácido 3-[4-[3-[3-metil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]-propionil]-2-metilfenil]propiónico

45 El compuesto del título se preparó a partir del 3-[4-[3-[3-metil-6-(trifluorometil)-benzotiofen-2-il]propionil]-2-metilfenil]propionato de metilo (38 mg, 0,085 mmoles) anteriormente mencionado en un procedimiento similar al del Ejemplo 1 (3) como un cristal blanco (24 mg, rendimiento 65 %).

FAB-EM (m/e): 435 (M+1)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

2,37 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,66 (2H, t, J=8 Hz),

2,99 (2H, t, J=8 Hz), 3,35 (4H, s), 7,24 (1H, d, J=8 Hz), 7,57 (1H, d, J=8 Hz), 7,69 (1H, d, J=8 Hz), 7,74 (1H, d, J=8 Hz), 7,75 (1H, s), 8,02 (1H, s).

5 IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3419, 3180, 2916, 2661, 1722, 1662, 1604, 1570, 1456, 1413, 1408, 1354, 1327, 1259, 1230, 1157, 1112, 1082, 1068, 1066, 962, 879, 827, 771, 721, 644, 605.

Ejemplo 8

Ácido 3-[4-[3-[3-etil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]-2-metilfenil]propiónico

(1) 3-[4-[3-[3-Etil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propenoil]-2-metilfenil]acrilato de metilo

10 El compuesto del título se preparó a partir de 3-etil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-carboxaldehído [documento WO 2005077926] (185 mg, 0,716 mmoles) y 3-(4-acetil-2-metilfenil)acrilato de metilo (156 mg, 0,715 mmoles) en un procedimiento similar al del Ejemplo 7 (1) como un cristal amarillo (186 mg, rendimiento 57 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

15 1,31 (3H, t, J=7 Hz), 2,55 (3H, s), 3,09 (2H, q, J=7 Hz), 3,84 (3H, s), 6,47 (1H, d, J=16 Hz), 7,43 (1H, d, J=15 Hz), 7,62 (1H, d, J=8 Hz), 7,69 (1H, d, J=8 Hz), 7,8-7,9 (3H, m), 8,00 (1H, d, J=16 Hz), 8,08 (1H, s), 8,20 (1H, d, J=15 Hz).

(2) 3-[4-[3-[3-Metil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]-2-metilfenil]propionato de metilo

20 El compuesto del título se preparó a partir del 3-[4-[3-[3-etil-6-(trifluorometil)-benzotiofen-2-il]propenoil]-2-metilfenil]acrilato de metilo (186 mg, 0,406 mmoles) anteriormente mencionado en un procedimiento similar al del Ejemplo 7 (2) como un cristal amarillo pálido (100 mg, rendimiento 53 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

1,24 (3H, t, J=7 Hz), 2,37 (3H, s), 2,60 (2H, t, J=8 Hz), 2,88 (2H, q, J=7 Hz), 2,99 (2H, t, J=8 Hz), 3,36 (4H, s), 3,68 (3H, s), 7,23 (1H, d, J=8 Hz), 7,56 (1H, d, J=8 Hz), 7,7-7,8 (3H, m), 8,03 (1H, s).

(3) Ácido 3-[4-[3-[3-Etil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]-propionil]-2-metilfenil]propiónico

25 El compuesto del título se preparó a partir del 3-[4-[3-[3-etil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]-2-metilfenil]propionato de metilo (100 mg, 0,216 mmoles) anteriormente mencionado en un procedimiento similar al del Ejemplo 1 (5) como un cristal amarillo pálido (55 mg, rendimiento 57 %).

FAB-EM (m/e): 449 (M+1)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

30 1,24 (3H, t, J=7 Hz), 2,38 (3H, s), 2,67 (2H, t, J=7 Hz), 2,88 (2H, q, J=7 Hz), 3,00 (2H, t, J=7 Hz), 3,36 (4H, s), 7,25 (1H, d, J=7 Hz), 7,56 (1H, d, J=7 Hz), 7,7-7,8 (3H, m), 8,03 (1H, s).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3035, 2968, 2929, 2634, 1709, 1682, 1608, 1436, 1429, 1409, 1363, 1328, 1280, 1259, 1223, 1219, 1159, 1115, 1081, 1053, 883, 815.

Ejemplo 9

35 Ácido 3-[2-metil-4-[3-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]fenil]propiónico

(1) 1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]butan-1-ona

40 A una disolución de 1-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometil)benceno (0,30 mL, 2,1 mmoles) en THF (6 mL) se añadió gota a gota butil-litio 1,5 M en THF (1,65 mL) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 15 minutos, a la que se añadió una disolución de butiraldehído (0,18 mL, 2,5 mmoles) en THF (2 mL) a -78 °C. Después de agitar a -78 °C durante 30 minutos, la mezcla se trató con ácido acético (1 mL)/THF (2 mL), y a continuación seguido por agua a temperatura ambiente. Se separó la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada. Después del secado sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida dando 1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]butanol. A una suspensión del producto y tamices moleculares en polvo de 3A (750 mg) en diclorometano se añadió clorocromato de piridinio (887 mg, 4,12 mmoles).

45 La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, a la que se añadió éter (20 mL) y gel de sílice (Wakogel C-300HG, 2 g). La mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo

= 6/1), dando el compuesto del título como un cristal blanco (323 mg, rendimiento 67 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

1,00 (3H, t, J=7 Hz), 1,7-1,8 (2H, m), 2,97 (2H, t, J=7 Hz), 7,42 (1H, d, J=10 Hz), 7,49 (1H, d, J=8 Hz), 7,95 (1H, t, J=8 Hz).

5 (2) 3-Propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó a partir de la 1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]butan-1-ona (320 mg, 1,37 mmoles) anteriormente mencionada en un procedimiento similar al del Ejemplo de referencia 1 (1) como un aceite incoloro (230 mg, rendimiento 56 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

10 1,03 (3H, t, J=7 Hz), 1,71 (2H, m), 3,2-3,4 (2H, m), 3,95 (3H, s), 7,63 (1H, d, J=8 Hz), 7,95 (1H, d, J=8 Hz), ,12 (1H, s).

(3) [3-Propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]-metanol

15 El compuesto del título se preparó a partir del 3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofeno-2-carboxilato de metilo (230 mg, 0,761 mmoles) anteriormente mencionado en un procedimiento similar al del Ejemplo de referencia 1 (2) (126 mg, rendimiento 60 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

0,98 (3H, t, J=7 Hz), 1,6-1,7 (2H, m), 1,89 (1H, t, J=6 Hz), 2,84 (2H, t, J=7 Hz), 4,96 (2H, d, J=6 Hz), 7,58 (1H, dd, J=1 Hz, 8 Hz), 7,77 (1H, d, J=8 Hz), 8,10 (1H, s).

(4) 3-Propil-6-(trifluorometil)benzotiofeno-2-carboxaldehído

20 A una suspensión de [3-propil-6-(trifluorometil)-benzotiofen-2-il]metanol (126 mg, 0,459 mmoles) y tamices moleculares en polvo de 3A (250 mg) en diclorometano (2,3 mL) se añadió clorocromato de piridinio (198 mg, 0,919 mmoles). La mezcla se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente, a la que se añadió éter (20 mL) y gel de sílice (Wakogel C-300HG, 2 g). La mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, y se filtró. Se lavó con éter la torta filtrada. Se combinaron el filtrado y los líquidos de lavado, y se concentraron dando el  
25 compuesto del título como un cristal marrón (112 mg, rendimiento 90 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

1,04 (3H, t, J=7 Hz), 1,7-1,9 (2H, m), 3,26 (2H, t, J=7 Hz), 7,65 (1H, d, J=8 Hz), 8,01 (1H, d, J=8 Hz), 8,17 (1H, s), 10,34 (1H, s).

(5) 3-[2-Metil-4-[3-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propenoil]fenil]acrilato de metilo

30 El compuesto del título se preparó a partir del 3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-carboxaldehído (112 mg, 0,411 mmoles) y 3-(4-acetil-2-metilfenil) acrilato de metilo (90 mg, 0,41 mmoles) anteriormente mencionados en un procedimiento similar al del Ejemplo 7 (1) como un cristal amarillo (107 mg, rendimiento 55 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

35 1,01 (3H, t, J=7 Hz), 1,6-1,8 (2H, m), 2,55 (3H, s), 3,04 (2H, t, J=7 Hz), 3,84 (3H, s), 6,47 (1H, d, J=16 Hz), 7,42 (1H, d, J=15 Hz), 7,61 (1H, d, J=8 Hz), 7,69 (1H, d, J=8 Hz), 7,85 (1H, d, J=8 Hz), 7,8-7,9 (2H, m), 8,00 (1H, d, J=16 Hz), 8,08 (1H, s), 8,18 (1H, d, J=15 Hz).

(6) 3-[2-Metil-4-[3-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]fenil]propionato de metilo

40 El compuesto del título se preparó a partir del 3-[2-metil-4-[3-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propenoil]fenil]acrilato de metilo (85 mg, 0,18 mmoles) anteriormente mencionado en un procedimiento similar al del Ejemplo 7 (2) como un aceite incoloro (22 mg, rendimiento 20 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

1,00 (3H, t, J=7 Hz), 1,6-1,7 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,61 (2H, t, J=7 Hz), 2,83 (2H, t, J=7 Hz), 2,99 (2H, t, J=7 Hz), 3,36 (4H, s), 3,68 (3H, s), 7,23 (1H, d, J=8 Hz), 7,55 (1H, d, J=8 Hz), 7,7-7,8 (3H, m), 8,02 (1H, s).

(7) Ácido 3-[2-metil-4-[3-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]fenil]propiónico

45 El compuesto del título se preparó a partir del 3-[2-metil-4-[3-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]fenil]propionato de metilo (38 mg, 0,08 mmoles) anteriormente mencionado en un procedimiento similar al

del Ejemplo 7 (3) como un cristal blanco (14 mg, rendimiento 66 %).

FAB-EM (m/e): 463 (M+1)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

5 1,00 (3H, t, J=7 Hz), 1,6-1,7 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,67 (2H, t, J=8 Hz), 2,84 (2H, t, J=8 Hz), 3,00 (2H, t, J=8 Hz), 3,3-3,4 (4H, m), 7,25 (1H, d, J=7 Hz), 7,55 (1H, dd, J=2 Hz, 8 Hz), 7,7-7,8 (3H, m), 8,02 (1H, s).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2964, 2927, 1712, 1693, 1683, 1608, 1428, 1409, 1365, 1330, 1305, 1276, 1259, 1220, 1159, 1114, 1081, 883, 817, 721, 433, 422.

Ejemplo 10

Ácido 3-[2-metil-4-[3-[3-butil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]fenil]propiónico

10 (1) 1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]pentan-1-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 1-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometil)benceno (200 mg, 0,823 mmoles) y valeraldehído (0,05 mL, 0,8 mmoles) en un procedimiento similar al del Ejemplo 9 (1) como un aceite amarillo pálido (114 mg, rendimiento 97 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

15 0,95 (3H, t, J=7 Hz), 1,3-1,5 (2H, m), 1,6-1,8 (2H, m), 2,99 (2H, td, J=3 Hz, 7 Hz), 7,42 (1H, d, J=10 Hz), 7,49 (1H, d, J=8 Hz), 7,94 (1H, t, J=8 Hz).

(2) 3-Butil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-carboxilato de metilo

20 El compuesto del título se preparó a partir de la 1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]pentan-1-ona (246 mg, 1,05 mmoles) anteriormente mencionada en un procedimiento similar al del Ejemplo 1 (1) como un aceite amarillo pálido (241 mg, rendimiento 38 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

0,97 (3H, t, J=7 Hz), 1,4-1,5 (2H, m), 1,6-1,7 (2H, m), 3,31 (2H, t, J=7 Hz), 3,95 (3H, s), 7,63 (1H, d, J=8 Hz), 7,95 (1H, d, J=8 Hz), 8,12 (1H, s).

(3) [3-Butil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]-metanol

25 El compuesto del título se preparó a partir del 3-butil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-carboxilato de metilo (240 mg, 0,759 mmoles) anteriormente mencionado en un procedimiento similar al del Ejemplo 1 (2) (100 mg, rendimiento 46 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

30 0,95 (3H, t, J=8 Hz), 1,3-1,5 (2H, m), 1,5-1,7 (2H, m), 1,88 (1H, t, J=5 Hz), 2,86 (2H, t, J=8 Hz), 4,96 (2H, d, J=5 Hz), 7,58 (1H, dd, J=1 Hz, 8 Hz), 7,77 (1H, d, J=8 Hz), 8,10 (1H, s).

(4) 3-Butil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-carboxaldehído

El compuesto del título se preparó a partir de the anteriormente mencionadas [3-butil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]metanol (100 mg, 0,347 mmoles) en un procedimiento similar al del Ejemplo 9 (4) as a pale aceite marrón (88 mg, rendimiento 89 %).

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

0,97 (3H, t, J=7 Hz), 1,4-1,5 (2H, m), 1,7-1,8 (2H, m), 3,28 (2H, t, J=7 Hz), 7,65 (1H, d, J=8 Hz), 8,01 (1H, d, J=8 Hz), 8,17 (1H, s), 10,34 (1H, s).

(5) 3-[4-[3-[3-Butil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propenoil]-2-metilfenil]acrilato de metilo

40 El compuesto del título se preparó a partir del 3-butil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-carboxaldehído (88 mg, 0,31 mmoles) y 3-(4-acetil-2-metilfenil)acrilato de metilo (67 mg, 0,31 mmoles) anteriormente mencionados en un procedimiento similar al del Ejemplo 7 (1) como un cristal amarillo (77 mg, rendimiento 51 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

45 0,96 (3H, t, J=7 Hz), 1,4-1,5 (2H, m), 1,6-1,7 (2H, m), 2,55 (3H, s), 3,06 (2H, t, J=7 Hz), 3,85 (3H, s), 6,47 (1H, d, J=16 Hz), 7,42 (1H, d, J=15 Hz), 7,61 (1H, d, J=8 Hz), 7,69 (1H, d, J=8 Hz), 7,84 (1H, d, J=8 Hz), 7,8-7,9 (2H, m), 7,99 (1H, d, J=16 Hz), 8,08 (1H, s), 8,18 (1H, d, J=15 Hz).

(6) 3-[4-[3-[3-Butil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]-2-metilfenil]propionato de metilo

El compuesto del título se preparó a partir del 3-[4-[3-[3-butil-6-(trifluorometil)-benzotiofen-2-il]propenoil]-2-metilfenil]acrilato de metilo (77 mg, 0,16 mmoles) anteriormente mencionado en un procedimiento similar al del Ejemplo 7 (2) como un cristal blanco (43 mg, rendimiento 55 %).

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

0,95 (3H, t, J=7 Hz), 1,3-1,5 (2H, m), 1,5-1,7 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,61 (2H, t, J=7 Hz), 2,85 (2H, t, J=8 Hz), 2,99 (2H, t, J=8 Hz), 3,36 (4H, s), 3,68 (3H, s), 7,23 (1H, d, J=8 Hz), 7,55 (1H, d, J=8 Hz), 7,71 (1H, d, J=8 Hz), 7,7-7,8 (2H, m), 8,02 (1H, s).

(7) Ácido 3-[4-[3-[3-butil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]-propionil]-2-metilfenil]propiónico

10 El compuesto del título se preparó a partir del 3-[4-[3-[3-butil-6-(trifluorometil)-benzotiofen-2-il]propionil]-2-metilfenil]propionato de metilo (43 mg, 0,088 mmoles) anteriormente mencionado en un procedimiento similar al del Ejemplo 1 (3) como un cristal blanco (32 mg, rendimiento 77 %).

FAB-EM (m/e): 477 (M+1)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

15 0,95 (3H, t, J=7 Hz), 1,3-1,5 (2H, m), 1,5-1,7 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,66 (2H, t, J=7 Hz), 2,85 (2H, t, J=8 Hz), 3,00 (2H, t, J=8 Hz), 3,36 (4H, s), 7,25 (1H, d, J=7 Hz), 7,55 (1H, dd, J=1 Hz, 8 Hz), 7,6-7,8 (3H, m), 8,02 (1H, s).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2956, 2927, 2861, 2360, 2341, 1712, 1681, 1608, 1569, 1428, 1411, 1365, 1328, 1278, 1257, 1214, 1157, 1114, 1083.

Ejemplo 11

20 Ácido 3-[2-metil-4-[3-[3-isobutil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]fenil]propiónico

(1) 1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-metilbutanol

25 A la disolución mixta de bromuro de isobutilmagnesio 2 M en THF (6,25 mL) y éter (50 mL) se añadió gota a gota una disolución de 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído (2,0 g, 10 mmoles) en éter (18 mL) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, a la que se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y ácido clorhídrico 1 M con enfriamiento con hielo. La fase acuosa se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, salmuera saturada sucesivamente. Después del secado sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 10/1), dando el compuesto del título como un aceite amarillo (601 mg, rendimiento 23 %).

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

0,97 (3H, d, J=7 Hz), 0,99 (3H, d, J=7 Hz), 1,4-1,6 (1H, m), 1,6-1,9 (2H, m), 1,89 (1H, d, J=4 Hz), 5,1-5,2 (1H, m), 7,28 (1H, d, J=10 Hz), 7,43 (1H, d, J=8 Hz), 7,63 (1H, d, J=8 Hz).

(2) 1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-metilbutan-1-ona

35 El compuesto del título se preparó a partir del 1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-metilbutanol (600 mg, 2,40 mmoles) anteriormente mencionado en un procedimiento similar al del Ejemplo 9 (1) como un aceite incoloro (596 mg, rendimiento >99 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

0,99 (6H, d, J=7 Hz), 2,2-2,4 (1H, m), 2,87 (2H, dd, J=3 Hz, 7 Hz), 7,41 (1H, d, J=10 Hz), 7,49 (1H, d, J=8 Hz), 7,92 (1H, t, J=8 Hz).

40 (3) 3-Isobutil-6-(trifluorometil)benzotiofeno-2-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó a partir de la 1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-metilbutan-1-ona (596 mg, 2,40 mmoles) anteriormente mencionada en un procedimiento similar al del Ejemplo de referencia 1 (1) como un aceite incoloro (501 mg, rendimiento 66 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

45 0,97 (6H, d, J=7 Hz), 2,0-2,2 (1H, m), 3,22 (2H, d, J=7 Hz), 3,94 (3H, s), 7,62 (1H, d, J=8 Hz), 7,95 (1H, d, =8 Hz), 8,12 (1H, s).

## (4) [3-Isobutil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]-metanol

El compuesto del título se preparó a partir del 3-isobutil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-carboxilato de metilo (500 mg, 1,58 mmoles) anteriormente mencionado en un procedimiento similar al del Ejemplo de referencia 1 (2) (380 mg, rendimiento 83 %).

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

0,95 (6H, d, J=7 Hz), 1,90 (1H, t, J=6 Hz), 1,9-2,1 (1H, m), 2,72 (2H, d, J=7 Hz), 4,96 (2H, d, J=6 Hz), 7,57 (1H, d, J=8 Hz), 7,76 (1H, d, J=8 Hz), 8,10 (1H, s).

## (5) 3-Isobutil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-carboxaldehído

10 El compuesto del título se preparó a partir del [3-isobutil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]metanol (280 mg, 0,971 mmoles) anteriormente mencionado en un procedimiento similar al del Ejemplo 9 (4) como un cristal amarillo pálido (250 mg, rendimiento 90 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

1,02 (6H, d, J=7 Hz), 2,0-2,2 (1H, m), 3,14 (2H, d, J=7 Hz), 7,65 (1H, d, J=8 Hz), 7,99 (1H, d, J=8 Hz), 8,17 (1H, s), 10,31 (1H, s).

15 (6) 3-[4-[3-[3-Isobutil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propenoil]-2-metilfenil]acrilato de metilo

El compuesto del título se preparó a partir del 3-isobutil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-carboxaldehído (250 mg, 0,873 mmoles) y 3-(4-acetil-2-metilfenil)acrilato de metilo (191 mg, 0,875 mmoles) anteriormente mencionados en un procedimiento similar al del Ejemplo 7 (1) como un cristal amarillo (250 mg, rendimiento 71 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

20 0,98 (6H, d, J=7 Hz), 1,9-2,1 (1H, m), 2,55 (3H, s), 2,93 (2H, d, J=7 Hz), 3,84 (3H, s), 6,47 (1H, d, J=16 Hz), 7,41 (1H, d, J=15 Hz), 7,60 (1H, d, J=8 Hz), 7,68 (1H, d, J=8 Hz), 7,83 (1H, d, J=8 Hz), 7,8-7,9 (2H, m), 7,99 (1H, d, J=16 Hz), 8,08 (1H, s), 8,16 (1H, d, J=15 Hz).

## (7) 3-[4-[3-[3-Isobutil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]-2-metilfenil]propionato de metilo

25 El compuesto del título se preparó a partir del 3-[4-[3-[3-isobutil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propenoil]-2-metilfenil]acrilato de metilo (235 mg, 0,483 mmoles) anteriormente mencionado en un procedimiento similar al del Ejemplo 7 (2) como un cristal blanco (42 mg, rendimiento 14 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

0,97 (6H, d, J=7 Hz), 1,9-2,1 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,61 (2H, t, J=8 Hz), 2,73 (2H, d, J=7 Hz), 2,99 (2H, d, J=8 Hz), 3,36 (4H, s), 3,68 (3H, s), 7,23 (1H, d, J=8 Hz), 7,54 (1H, d, J=8 Hz), 7,6-7,8 (3H, m), 8,02 (1H, s).

30 (8) Ácido 3-[4-[3-[3-Isobutil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]-2-metilfenil]propiónico

El compuesto del título se preparó a partir del 3-[4-[3-[3-isobutil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]-2-metilfenil]propionato de metilo (40 mg, 81 μmoles) anteriormente mencionado en un procedimiento similar al del Ejemplo 4 (5) como un cristal blanco (25 mg, rendimiento 64 %).

FAB-EM (m/e): 477 (M+1)

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

0,97 (6H, d, J=7 Hz), 1,9-2,1 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,67 (2H, t, J=7 Hz), 2,73 (2H, d, J=7 Hz), 3,00 (2H, t, J=7 Hz), 3,36 (4H, s), 7,25 (1H, d, J=7 Hz), 7,54 (1H, d, J=8 Hz), 7,70 (1H, d, J=8 Hz), 7,75 (1H, d, J=8 Hz), 7,77 (1H, s), 8,02 (1H, s).

## Ejemplo 12

40 Ácido 3-[2-metil-4-[3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]fenil]propiónico

## (1) 1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanol

El compuesto del título se preparó usando bromuro de isopropilmagnesio 0,78 M en THF (30 mL) en un procedimiento similar al del Ejemplo 11 (1) como un aceite amarillo pálido (1,46 g, rendimiento 40 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

45 0,89 (3H, d, J=7 Hz), 0,98 (3H, d, J=7 Hz), 1,92 (1H, d, J=5 Hz), 1,9-2,1 (1H, m), 4,81 (1H, t, J=5 Hz), 7,28 (1H, d,

J=10 Hz), 7,43 (1H, d, J=8 Hz), 7,60 (1H, t, J=8 Hz).

(2) 1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propan-1-ona

El compuesto del título se preparó a partir del 1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanol (1,46 g, 6,18 mmoles) anteriormente mencionado en un procedimiento similar al del Ejemplo 9 (1) como un aceite amarillo pálido (1,1 g, rendimiento 76 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

1,20 (6H, d, J=7 Hz), 3,3-3,5 (1H, m), 7,41 (1H, d, J=10 Hz), 7,50 (1H, d, J=8 Hz), 7,86 (1H, d, J=8 Hz).

(3) 3-Isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofeno-2-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó a partir de la 1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-2-metilpropan-1-ona (1,1 g, 4,7 mmoles) anteriormente mencionada en un procedimiento similar al del Ejemplo de referencia 1 (1) como un aceite amarillo pálido (820 mg, rendimiento 58 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

1,50 (6H, d, J=7 Hz), 3,94 (3H, s), 4,4-4,6 (1H, m), 7,59 (1H, dd, J=1 Hz, 8 Hz), 8,12 (1H, s), 8,21 (1H, d, J=8 Hz).

(4) [3-Isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]-metanol

El compuesto del título se preparó a partir del 3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofeno-2-carboxilato de metilo (720 mg, 2,38 mmoles) anteriormente mencionado en un procedimiento similar al del Ejemplo de referencia 1 (2) como un aceite amarillo pálido (611 mg, rendimiento 94 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

1,45 (6H, d, J=7 Hz), 1,95 (1H, t, J=5 Hz), 3,4-3,5 (1H, m), 4,98 (2H, d, J=5 Hz), 7,55 (1H, dd, J=1 Hz, 8 Hz), 7,95 (1H, d, J=8 Hz), 8,09 (1H, s).

(5) 3-Isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-carboxaldehído

El compuesto del título se preparó a partir del [3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofeno-2-il]metanol (300 mg, 1,09 mmoles) anteriormente mencionado en un procedimiento similar al del Ejemplo 9 (4) como un cristal blanco (215 mg, rendimiento 72 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

1,61 (6H, d, J=7 Hz), 3,9-4,1 (1H, m), 7,62 (1H, dd, J=1 Hz, 8 Hz), 8,15 (1H, d, J=8 Hz), 8,16 (1H, s), 10,47 (1H, s).

(6) 3-[4-[3-[3-Isopropil-6-(trifluorometil)-benzotiofen-2-il]propenoil]-2-metilfenil]acrilato de metilo

El compuesto del título se preparó a partir del 3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-carboxaldehído (215 mg, 0,790 mmoles) y 3-(4-acetil-2-metilfenil)-acrilato de metilo (172 mg, 0,788 mmoles) anteriormente mencionados en un procedimiento similar al del Ejemplo 7 (1) como un cristal amarillo (259 mg, rendimiento 69 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

1,53 (6H, d, J=7 Hz), 2,55 (3H, s), 3,7-3,8 (1H, m), 3,84 (3H, s), 6,47 (1H, d, J=16 Hz), 7,42 (1H, d, J=15 Hz), 7,58 (1H, dd, J=1 Hz, 8 Hz), 7,69 (1H, d, J=8 Hz), 7,8-7,9 (2H, m), 8,00 (1H, d, J=16 Hz), 8,05 (1H, d, J=8 Hz), 8,07 (1H, s), 8,30 (1H, d, J=15 Hz).

(7) 3-[4-[3-[3-Isopropil-6-(trifluorometil)-benzotiofen-2-il]propionil]-2-metilfenil]propionato de metilo

El compuesto del título se preparó a partir del 3-[4-[3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propenoil]-2-metilfenil]acrilato de metilo (213 mg, 0,451 mmoles) anteriormente mencionado en un procedimiento similar al del Ejemplo 7 (2) como un cristal amarillo (151 mg, rendimiento 70 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

1,46 (6H, d, J=7 Hz), 2,37 (3H, s), 2,61 (2H, t, J=8 Hz), 2,99 (2H, t, J=8 Hz), 3,35 (4H, s), 3,4-3,6 (1H, m), 3,68 (3H, s), 7,23 (1H, d, J=8 Hz), 7,52 (1H, d, J=8 Hz), 7,73 (1H, d, J=8 Hz), 7,76 (1H, s), 7,94 (1H, d, J=8 Hz), 8,02 (1H, s).

(8) Ácido 3-[4-[3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]-2-metilfenil]propiónico

El compuesto del título se preparó a partir del 3-[4-[3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]-2-metilfenil]-propionato de metilo (80 mg, 0,17 mmoles) anteriormente mencionado en un procedimiento similar al del Ejemplo 1 (3) como un cristal amarillo pálido (60 mg, rendimiento 77 %).

FAB-EM (m/e): 463 (M+1)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

1,46 (6H, d, J=7 Hz), 2,38 (3H, s), 2,67 (2H, t, J=8 Hz), 3,00 (2H, t, J=8 Hz), 3,35 (4H, s), 3,4-3,6 (1H, m), 7,25 (1H, d, J=8 Hz), 7,52 (1H, dd, J=2 Hz, 8 Hz), 7,74 (1H, dd, J=2 Hz, 8 Hz), 7,76 (1H, s), 7,94 (1H, d, J=8 Hz), 8,02 (1H, s).

5 IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3033, 2973, 2929, 2630, 1708, 1679, 1608, 1569, 1428, 1409, 1365, 1328, 1280, 1259, 1220, 1159, 1116, 1083, 1056, 1010, 941, 885, 838, 815, 784, 723, 673.

Ejemplo 13

Ácido 3-[4-[1-hidroxiimino-3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)-benzotiofen-2-il]propil]-2-metilfenil]propiónico

(1) 3-[4-[1-Hidroxiimino-3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propil]-2-metilfenil]-propionato de metilo

10 A una disolución de 3-[4-[3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]-2-metilfenil]propionato de metilo [Ejemplo 12 (7)] (70 mg, 0,15 mmoles) en EtOH (1,5 mL) se añadió una disolución de clorhidrato de hidroxilamina (11 mg, 0,15 mmoles) y acetato sódico (14,5 mg, 0,176 mmoles) en agua (1 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se recristalizó en acetato de etilo/hexano dando el compuesto del título como un cristal amarillo pálido (55 mg, 57 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

1,44 (6H, d, J=7 Hz), 2,32 (3H, s), 2,59 (2H, t, J=8 Hz), 2,96 (2H, t, J=8 Hz), 3,1-3,3 (4H, m), 3,4-3,5 (1H, m), 3,69 (3H, s), 7,16 (1H, d, J=8 Hz), 7,3-7,4 (2H, m), 7,52 (1H, d, J=8 Hz), 7,94 (1H, d, J=8 Hz), 8,04 (1H, s).

20 (2) Ácido 3-[4-[1-Hidroxiimino-3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propil]-2-metilfenil]propiónico

El compuesto del título se preparó a partir del 3-[4-[1-hidroxiimino-3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propil]-2-metilfenil]propionato de metilo (60 mg, 0,12 mmoles) anteriormente mencionado en un procedimiento similar al del Ejemplo 1 (3) como un cristal amarillo pálido (41 mg, rendimiento 70 %).

FAB-EM (m/e): 478 (M+1)

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

1,43 (6H, d, J=7 Hz), 2,32 (3H, s), 2,68 (2H, t, J=7 Hz), 2,98 (2H, t, J=7 Hz), 3,1-3,2 (4H, m), 3,4-3,5 (1H, m), 7,20 (1H, d, J=8 Hz), 7,31 (1H, s), 1,33 (1H, d, J=8 Hz), 7,52 (1H, d, J=8 Hz), 7,94 (1H, d, J=8 Hz), 8,03 (1H, s).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3072, 2964, 2927, 2869, 1702, 1616, 1535, 1506, 1454, 1409, 1380, 1326, 1278, 1230, 1162, 1110, 1089, 1068, 1014, 981, 892, 846, 806, 755, 730, 671, 611.

30 Ejemplo 14

Ácido 3-[4-[1-[2-[3-isopropil-6-(trifluorometil)-benzotiofen-2-il]etil]vinil]-2-metilfenil]propiónico

(1) 3-[4-[1-[2-[3-Isopropil-6-(trifluorometil)-benzotiofen-2-il]etil]vinil]-2-metilfenil]propionato de metilo

35 A una suspensión de bromuro de trimetilfosfonio (84 mg, 0,24 mmoles) en THF (4 mL) se añadió amida sódica (12 mg, 0,31 mmoles) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, a la que se añadió una disolución de 3-[4-[3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]-2-metilfenil]propionato de metilo [Ejemplo 12 (7)] (75 mg, 0,16 mmoles) en THF (1 mL). La mezcla se agitó durante 22 horas a temperatura ambiente, se trató con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7/1), dando el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (27 mg, rendimiento 36 %).

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ= 1,41 (6H, d, J=7 Hz), 2,34 (3H, s), 2,61 (2H, t, J=8 Hz), 2,86 (2H, t, J=8 Hz), 2,96 (2H, t, J=8 Hz), 3,04 (2H, t, J=8 Hz), 3,2-3,4 (1H, m), 3,70 (3H, s), 5,08 (1H, s), 5,32 (1H, s), 7,13 (1H, d, J=8 Hz), 7,22 (1H, d, J=8 Hz), 7,23 (1H, s), 7,51 (1H, d, J=8 Hz), 7,93 (1H, d, J=8 Hz), 8,03 (1H, s).

(2) Ácido 3-[4-[1-[2-[3-Isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]vinil]-2-metilfenil]propiónico

45 El compuesto del título se preparó a partir del 3-[4-[1-[2-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]vinil]-2-metilfenil]-propionato de metilo (27 mg, 57 μmoles) anteriormente mencionado en un procedimiento similar al del Ejemplo 1(3) como un aceite amarillo (27 mg, rendimiento >99 %).

FAB-EM (m/e): 461 (M+1)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

1,41 (6H, d, J=7 Hz), 2,35 (3H, s), 2,67 (2H, t, J=7 Hz), 2,86 (2H, dd, J=7 Hz, 8 Hz), 2,98 (2H, t, J=7 Hz), 3,03 (2H, dd, J=7 Hz, 8 Hz), 3,2-3,4 (1H, m), 5,08 (1H, s), 5,32 (1H, s), 7,15 (1H, d, J=8 Hz), 7,2-7,3 (2H, m), 7,52 (1H, dd, J=1 Hz, 8 Hz), 7,93 (1H, d, J=8 Hz), 8,03 (1H, s).

Ejemplo 15

Ácido 4-[3-[3-Isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]-propionil]-2-metilfenoxiacético

(1) 1-(4-Hidroxi-3-metilfenil)-3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propan-1-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofeno-2-metanol (1,0 g, 3,6 mmoles) en un procedimiento similar al del Ejemplo 1 (1) como un cristal amarillo (820 mg, rendimiento 57 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

1,46 (6H, d, J=7 Hz), 2,28 (3H, s), 3,2-3,4 (4H, m), 3,4-3,6 (1H, m), 5,31 (1H, s), 6,81 (1H, d, J=8 Hz), 7,52 (1H, d, J=8 Hz), 7,74 (1H, dd, J=2 Hz, 8 Hz), 7,79 (1H, s), 7,94 (1H, d, J=8 Hz), 8,02 (1H, s).

(2) 4-[3-[3-Isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]-2-metilfenoxiacetato de etilo

El compuesto del título se preparó a partir de la 1-(4-hidroxi-3-metilfenil)-3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propan-1-ona (600 mg, 1,48 mmoles) anteriormente mencionada en un procedimiento similar al del Ejemplo 1 (2) como un aceite amarillo pálido (727 mg, rendimiento >99 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

1,28 (3H, t, J=7 Hz), 1,45 (6H, d, J=7 Hz), 2,31 (3H, s), 3,2-3,4 (4H, m), 3,4-3,5 (1H, m), 4,24 (2H, q, J=7 Hz), 4,69 (2H, s), 6,70 (1H, d, J=8 Hz), 7,51 (1H, d, J=8 Hz), 7,78 (1H, d, J=8 Hz), 7,80 (1H, s), 7,93 (1H, d, J=8 Hz), 8,01 (1H, s).

(3) Ácido 4-[3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]-propionil]-2-metilfenoxiacético

El compuesto del título se preparó a partir del 4-[3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]-2-metilfenoxiacetato de etilo (70 mg, 0,14 mmoles) anteriormente mencionado en un procedimiento similar al del Ejemplo 1 (3) como un cristal blanco (43 mg, rendimiento 65 %).

FAB-EM (m/e): 465 (M+1)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

1,46 (6H, d, J=7 Hz), 2,32 (3H, s), 3,2-3,4 (4H, m), 3,4-3,5 (1H, m), 4,77 (2H, s), 6,75 (1H, d, J=8 Hz), 7,52 (1H, d, J=8 Hz), 7,7-7,9 (2H, m), 7,94 (1H, d, J=8 Hz), 8,02 (1H, s).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2964, 2927, 2792, 2584, 1749, 1670, 1600, 1581, 1506, 1427, 1402, 1365, 1328, 1278, 1245, 1184, 1159, 1132, 1116, 1083, 1056, 1012, 887, 813, 723, 682.

Ejemplo 16

Ácido 4-[1-hidroxiimino-3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propil]-2-metilfenoxiacético

(1) 4-[1-Hidroxiimino-3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propil]-2-metilfenoxiacetato de etilo

El compuesto del título se preparó a partir de 4-[3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]-2-metilfenoxiacetato de etilo [Ejemplo 15 (2)] (400 mg, 0,812 mmoles) en un procedimiento similar al del Ejemplo 13 (1) como un aceite amarillo pálido (316 mg, rendimiento 77 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

1,30 (3H, t, J=7 Hz), 1,44 (6H, d, J=7 Hz), 2,29 (3H, s), 3,0-3,2 (4H, m), 3,4-3,5 (1H, m), 4,27 (2H, q, J=7 Hz), 4,66 (2H, s), 6,70 (1H, d, J=8 Hz), 7,38 (1H, dd, J=2 Hz, 8 Hz), 7,42 (1H, s), 7,52 (1H, dd, J=2 Hz, 8 Hz), 7,94 (1H, d, J=8 Hz), 8,04 (1H, s).

(2) Ácido 4-[1-hidroxiimino-3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propil]-2-metilfenoxiacético

El compuesto del título se preparó a partir del 4-[1-hidroxiimino-3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propil]-2-metilfenoxiacetato de etilo (60 mg, 0,12 mmoles) anteriormente mencionado en un procedimiento similar al del Ejemplo 1 (3) como un cristal blanco grisáceo (36 mg, rendimiento 64 %).

FAB-EM (m/e): 480 (M+1)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

1,42 (6H, d, J=7 Hz), 2,27 (3H, s), 3,1-3,2 (4H, m), 3,3-3,5 (1H, m), 4,76 (2H, s), 6,76 (1H, d, J=8 Hz), 7,2-7,4 (2H, m), 7,52 (1H, d, J=8 Hz), 7,94 (1H, d, J=8 Hz), 8,03 (1H, s).

5 IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3471, 2969, 2931, 2875, 1751, 1720, 1606, 1581, 1508, 1452, 1432, 1405, 1324, 1278, 1253, 1228, 1199, 1164, 1145, 1118, 1081, 1056, 970, 883, 821, 723.

Ejemplo 17

Ácido 4-[3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]-1-metoxiiminopropil]-2-metilfenoxiacético

(1) 4-[3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]-1-metoxiiminopropil]-2-metilfenoxiacetato de etilo

10 El compuesto del título se preparó a partir de 4-[3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]-2-metilfenoxiacetato de etilo [Ejemplo 15 (2)] (70 mg, 0,14 mmoles) y clorhidrato de metoxiamina (13 mg, 0,16 mmoles) en un procedimiento similar al del Ejemplo 13 (1) como un aceite amarillo (74 mg, rendimiento >99 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

15 1,29 (3H, t, J=7 Hz), 1,44 (6H, d, J=7 Hz), 2,29 (3H, s), 3,0-3,2 (4H, m), 3,3-3,5 (1H, m), 3,99 (3H, s), 4,26 (2H, q, J=7 Hz), 4,65 (2H, s), 6,68 (1H, d, J=8 Hz), 7,38 (1H, dd, J=1 Hz, 8 Hz), 7,46 (1H, s), 7,52 (1H, dd, J=1 Hz, 8 Hz), 7,94 (1H, d, J=8 Hz), 8,04 (1H, s).

(2) Ácido 4-[3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]-1-metoxiiminopropil]-2-metilfenoxiacético

20 El compuesto del título se preparó a partir de 4-[3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]-1-metoxiiminopropil]-2-metilfenoxiacetato de etilo (74 mg, 0,14 mmoles) en un procedimiento similar al del Ejemplo 1 (3) como un cristal amarillo pálido (20 mg, rendimiento 29 %).

FAB-EM (m/e): 494 (M+1)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

1,44 (6H, d, J=7 Hz), 2,28 (3H, s), 3,0-3,2 (4H, m), 3,3-3,5 (1H, m), 3,99 (3H, s), 4,71 (2H, s), 6,73 (1H, d, J=8 Hz), 7,41 (1H, dd, J=2 Hz, 8 Hz), 7,47 (1H, s), 7,52 (1H, d, J=8 Hz), 7,94 (1H, d, J=8 Hz), 8,03 (1H, s).

25 Ejemplo 18

Ácido 4-[1-Benciloxiimino-3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propil]-2-metilfenoxiacético

(1) 4-[1-benciloxiimino-3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propil]-2-metilfenoxiacetato de etilo

30 A una disolución fría en hielo de 4-[1-hidroxiiimino-3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propil]-2-metilfenoxiacetato de etilo [Ejemplo 16 (1)] (90 mg, 0,18 mmoles) en THF (1,8 mL) se añadió 55 % de hidruro de sodio (12 mg, 0,27 mmoles). La mezcla se agitó durante 10 minutos, a la que se añadió bromuro de bencilo (0,03 mL, 0,3 mmoles). La mezcla se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente, se trató con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7/1), dando el compuesto del título como un aceite incoloro (25 mg, rendimiento 24 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

1,30 (3H, t, J=7 Hz), 1,31 (6H, d, J=7 Hz), 2,29 (3H, s), 3,0-3,2 (4H, m), 3,2-3,4 (1H, m), 4,27 (2H, q, J=7 Hz), 4,65 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,69 (1H, d, J=8 Hz), 7,3-7,4(5H,m), 7,40 (1H, dd, J=2 Hz, 8 Hz), 7,47 (1H, d, J=2 Hz), 7,50 (1H, d, J=8 Hz), 7,90 (1H, d, J=8 Hz), 8,01 (1H, s).

40 (2) Ácido 4-[1-Benciloxiimino-3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propil]-2-metilfenoxiacético

El compuesto del título se preparó a partir del 4-[1-benciloxiimino-3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propil]-2-metilfenoxiacetato de etilo (25 mg, 42 μmoles) anteriormente mencionado en un procedimiento similar al del Ejemplo 1 (3) como una cristal blanco pálido (13 mg, rendimiento 55 %).

FAB-EM (m/e): 570 (M+1)

45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=

1,30 (6H, d, J=7 Hz), 2,29 (3H, s), 3,0-3,2 (4H, m), 3,2-3,4 (1H, m), 4,71 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,73 (1H, d, J=8 Hz), 7,3-7,4(5H,m), 7,42 (1H, dd, J=2 Hz, 8 Hz), 7,4-7,6 (2H, m), 7,90 (1H, d, J=8 Hz), 8,01 (1H, s).

Ejemplo 19 (como referencia)

Ácido [3-[2-[3-Isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]-etil]-5-metil-bencisoxazol-6-iloil]acético

5 (1) 2-Clorometil-3-isopropil-6-(trifluorometil)-benzotiofeno

10 A una disolución de 3-isopropil-6-(trifluorometil)-benzotiofeno-2-metanol (obtenido en el Ejemplo 12(4), 878 mg, 3,20 mmoles) en benceno (27 mL) se añadió gota a gota una disolución de cloruro de tionilo (0,28 mL, 3,8 mmoles) en benceno (5 mL) con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 10:1) dando el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (655 mg, rendimiento 70 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 1,50 (6H, d, J=7 Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 4,87 (2H, s), 7,56 (1H, d, J=8 Hz), 8,01 (1H, d, J=8 Hz), 8,78 (1H, s)

15 (2) N-[3-[2-[3-Isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]-5-metilbencisoxazol-6-il]acetamida

20 A una suspensión de N-(3,5-dimetilbencisoxazol-6-il)acetamida (381 mg, 1,87 mmoles) en THF anhidro (15 mL) se añadió gota a gota LDA 2 M (2,3 mL, 4,6 mmoles) durante 30 min a -78 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó durante 30 min a -78 °C, a la que se añadió gota a gota una disolución de 2-clorometil-3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofeno (655 mg, 2,24 mmoles) en THF(5,0 mL) durante 30 min. La mezcla se agitó durante 2 h a la misma temperatura, y a continuación se calentó hasta temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla de reacción un cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 1:1) dando el compuesto del título como un cristal amarillo pálido (426 mg, rendimiento,50 %).

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 1,34 (6H, d, J=7 Hz), 2,24 (3H, s), 2,26 (3H, s a), 3,31 (2H, t, J=8 Hz), 3,3-3,4 (1H, m), 3,46 (2H, t, J=8 Hz), 7,09 (1H, s a), 7,19 (1H, s), 7,54 (1H, d, J=8 Hz), 7,93 (1H, d, J=8 Hz), 8,05 (1H, s), 8,40 (1H, s a).

30 (3) 6-Amino-3-[2-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]-5-metilbencisoxazol

30 Se disolvió la N-[3-[2-[3-Isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]-5-metilbencisoxazol-6-il]acetamida (326 mg, 0,708 mmoles) anteriormente mencionada en HCl 1M (3,0 mL) y AcOH (7,0 mL). La disolución se calentó a reflujo durante 23 horas. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con NaOH 4 M y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 2:1) dando el compuesto del título como un cristal marrón (201 mg, rendimiento: 68 %).

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 1,36 (6H, d, J=7 Hz), 2,15 (3H, s), 3,26 (2H, t, J=8 Hz), 3,3-3,5 (1H, m), 3,4-3,5 (2H, m), 3,99 (2H, s a), 6,74 (1H, s), 7,09 (1H, s), 7,52 (1H, d, J=8 Hz), 7,93 (1H, d, J=8 Hz), 8,05 (1H, s).

40 (4) 3-[2-[3-Isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]-etil]-6-hidroxi-5-metilbencisoxazol

40 Se suspendió el 6-amino-3-[2-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]-5-metil-bencisoxazol (100 mg, 0,239 mmoles) anteriormente mencionado en 25 % de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2,0 mL). Se añadió una disolución de nitrito de sodio (25 mg, 0,36 mmoles) en agua (1,0 mL) a la suspensión con enfriamiento con hielo. Después de agitar la mezcla durante 30 min bajo las mismas condiciones, se añadió gota a gota al 75 % de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1,5 mL) que se calentó a 120 °C. La mezcla se calentó durante 1 h a 120 °C, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua fría en hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 5:1) dando el compuesto del título (20 mg) como un cristal amarillo (20 mg, rendimiento 20 %).

45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 1,36 (6H, d, J=7 Hz), 2,23 (3H, s), 3,2-3,5 (5H, m), 6,94 (1H, s), 7,37 (1H, s), 7,53 (1H, d, J=8 Hz), 7,93 (1H, d, J=8 Hz), 8,04 (1H, s).

50 (5) 3-[2-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]-5-metilbencisoxazol-6-iloxiacetato de etilo

El compuesto del título se preparó a partir del 3-[2-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]-6-hidroxi-5-metilbencisoxazol (20 mg, 0,048 mmoles) anteriormente mencionado en un procedimiento similar al del Ejemplo 1 (2) como un aceite amarillo (14 mg, rendimiento 60 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 1,26 (3H, t, J=7 Hz), 1,35 (6H, d, J=7 Hz), 2,27 (3H, s), 3,2-3,5 (5H, m), 4,27 (2H, q, J=7 Hz), 4,71 (2H, s), 6,72 (1H, s), 7,18 (1H, s), 7,52 (1H, d, J=8 Hz), 7,93 (1H, d, J=8 Hz), 8,18 (1H, s).

(6) Ácido 3-[2-[3-Isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]-etil]-5-metilbencisoxazol-6-iloxiacético

5 El compuesto del título se preparó a partir del 3-[2-[3-isopropil-6-(trifluorometil)-benzotiofen-2-il]etil]-5-metilbencisoxazol-6-iloxiacetato de etilo (14 mg, 28 μmoles) anteriormente mencionado en un procedimiento similar al del Ejemplo 1 (3) como un cristal amarillo pálido (3 mg, rendimiento 23 %)

FAB-EM (m/e): 478 (M+1)

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 1,36 (6H, d, J=7 Hz), 2,27 (3H, s), 3,30 (2H, dd, J=7 Hz, J=8 Hz), 3,3-3,5 (1H, m), 3,46 (2H, dd, J=7 Hz, J=8 Hz), 4,78 (2H, s), 6,87 (1H, s), 7,23 (1H, d, J=8 Hz), 7,52 (1H, d, J=8 Hz), 7,93 (1H, d, J=8 Hz), 8,05 (1H, s).

Ejemplo 20 (como referencia)

N-[3-[2-[3-Isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]-5-metilbencisoxazol-6-il]-N-metilglicina

(1) 3-[2-[3-Isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]-etil]-5-metil-6-metilaminobencisoxazol

15 Se disolvió la N-[3-[2-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]-etil]-5-metilbencisoxazol-6-il]acetamida (100 mg, 0,217 mmoles) obtenida anteriormente en DMF anhidra (1,0 mL). A la disolución resultante se añadió 60 % de hidruro de sodio (10 mg, 0,26 mmoles) con enfriamiento con hielo. Entonces, la mezcla se agitó durante 10 minutos a la misma temperatura y se añadió yoduro de metilo (0,027 mL, 0,43 mmoles). La mezcla se agitó durante 3 horas a la misma temperatura, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se recogió, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, dando N-[3-[2-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]-5-metilbencisoxazol-6-il]-N-metilacetamida como un aceite marrón. El compuesto del título se preparó a partir de la N-[3-[2-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]-5-metilbencisoxazol-6-il]-N-metilacetamida anteriormente mencionada en un procedimiento similar al del Ejemplo 19-(3) como un aceite marrón (39 mg, rendimiento 42 %).

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 1,37 (6H, d, J=7 Hz), 2,11 (3H, s), 2,95 (3H, s), 3,25 (2H, t, J=8 Hz), 3,3-3,5 (1H, m), 3,4-3,5 (2H, m), 4,03 (1H, s a), 6,59 (1H, s), 7,06 (1H, s), 7,52 (1H, d, J=8 Hz), 7,93 (1H, d, J=8 Hz), 8,04 (1H, s).

(2) Éster etílico de N-[3-[2-[3-Isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]-5-metilbencisoxazol-6-il]-N-metilglicina

30 A una disolución del 3-[2-[3-isopropil-6-(trifluorometil)-benzotiofen-2-il]etil]-5-metil-6-metilaminobencisoxazol (39 mg, 90 μmoles) obtenido anteriormente y diisopropiletilamina (80 μL, 0,45 mmoles) en DMF anhidra (0,45 mL) se añadió bromoacetato de etilo (50 μL, 0,45 mmoles). La mezcla se calentó durante 21 horas a 110 °C y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/cloroformo, 5:1) dando el compuesto del título como un aceite amarillo (35 mg, rendimiento 75 %).

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 1,30 (3H, t, J=7 Hz), 1,35 (6H, d, J=7 Hz), 2,28 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,29 (2H, dd, J=5 Hz, J=8 Hz), 3,3-3,5 (1H, m), 3,45 (2H, dd, J=5 Hz, 8 Hz), 3,77 (2H, s), 4,25 (2H, q, J=7 Hz), 7,19 (1H, s), 7,20 (1H, s), 7,52 (1H, d, J=8 Hz), 7,93 (1H, d, J=8 Hz), 8,05 (1H, s).

(3) N-[3-[2-[3-Isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]-5-metilbencisoxazol-6-il]-N-metilglicina

40 El compuesto del título se preparó a partir del éster etílico de N-[3-[2-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]-5-metilbencisoxazol-6-il]-N-metilglicina (35 mg, 68 μmoles) anteriormente mencionado en un procedimiento similar al del Ejemplo 1 (3) como un cristal amarillo pálido (15 mg, rendimiento 45 %).

FAB-EM (m/e): 491 (M+1)

45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 1,35 (6H, d, J=7 Hz), 2,30 (3H, s), 2,91 (3H, s), 3,31 (2H, dd, J=7 Hz, 8 Hz), 3,3-3,4 (1H, m), 3,46 (2H, dd, J=7 Hz, 8 Hz), 3,80 (2H, s), 7,2-7,3 (2H, m), 7,52 (1H, d, J=8 Hz), 7,93 (1H, d, J=8 Hz), 8,05 (1H, s).

Ejemplo 21 (como referencia)

Ácido 3-[3-[2-[3-Isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]-etil]-5-metilbencisoxazol-6-il]propiónico

(1) 2-Bromo-3-[3-[2-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]-5-metilbencisoxazol-6-il]propionato de metilo

A una disolución de 6-amino-[3-[2-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]-5-metil]bencisoxazol (150 mg, 0,358 mmoles) en metanol (1 mL)-acetona (2 mL) se añadió 48 % de HBr (0,17 mL, 1,4 mmoles) con enfriamiento

con hielo, y entonces se añadió a la disolución resultante la disolución de nitrito de sodio (30 mg, 0,43 mmoles) en agua (1,0 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas con enfriamiento con hielo, y ascendió hasta temperatura ambiente. Se añadieron acrilato de metilo (0,23 mL, 2,5 mmoles) y óxido de cobre (I) (5,0 mg) a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 30 minutos. Después de la eliminación del disolvente, la disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió a la mezcla resultante, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 5:1) dando el compuesto del título como un cristal amarillo pálido (135 mg, rendimiento 66 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 1,33 (6H, dd, J=1 Hz, 7 Hz), 2,33 (3H, s), 3,3-3,4 (4H, m), 3,47 (2H, dd, J=5 Hz, 8 Hz), 3,57 (1H, dd, J=5 Hz, 8 Hz), 3,75 (3H, s), 4,42 (1H, dd, J=7 Hz, 8 Hz), 7,23 (1H, s), 7,37 (1H, s), 7,52 (1H, dd, J=1 Hz, 8 Hz), 7,92 (1H, d, J=8 Hz), 8,05 (1H, s).

(2) 3-[3-[2-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]-5-metilbencisoxazol-6-il]acrilato de metilo

A una disolución del 2-bromo-3-[3-[2-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]-5-metil-bencisoxazol-6-il]propionato de metilo (135 mg, 0,238 mmoles) anteriormente mencionado en MeOH (1,2 mL) se añadió trietilamina (70 µL, 0,48 mmoles). La mezcla se calentó durante 19 horas a reflujo y se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y HCl 1 M, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida dando el compuesto del título como un aceite marrón (104 mg, rendimiento 90 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 1,35 (6H, d, J=7 Hz), 2,41 (3H, s), 3,3-3,5 (3H, m), 3,48 (2H, dd, J=5, 8 Hz), 3,83 (3H, s), 6,44 (1H, d, J=16 Hz), 7,27 (1H, s), 7,53 (1H, d, J=8 Hz), 7,69 (1H, s), 7,93 (1H, d, J=8 Hz), 7,99 (1H, d, J=16 Hz), 8,05 (1H, s).

(3) Ácido 3-[3-[2-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]-5-metilbencisoxazol-6-il]acrílico

El compuesto del título (75 mg, rendimiento 72 %) se preparó a partir del 3-[3-[2-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]-5-metilbencisoxazol-6-il]acrilato de metilo (104 mg, 0,213 mmoles) anteriormente mencionado en un procedimiento similar al del Ejemplo 1 (3).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 1,35 (6H, d, J=7 Hz), 2,42 (3H, s), 3,3-3,4 (3H, m), 3,49 (2H, dd, J=5, 8 Hz), 6,47 (1H, d, J=16 Hz), 7,28 (1H, s), 7,53 (1H, d, J=8 Hz), 7,74 (1H, s), 7,93 (1H, d, J=8 Hz), 8,05 (1H, s), 8,09 (1H, d, J=16 Hz).

(4) Ácido 3-[3-[2-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]-5-metilbencisoxazol-6-il]propiónico

A una disolución del ácido 3-[3-[2-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]-5-metilbencisoxazol-6-il]acrílico (75 mg, 0,15 mmoles) anteriormente mencionado en MeOH (0,8 mL) se añadió monohidrato de hidracina (0,15 mL, 3,1 mmoles). La mezcla se calentó reflujo durante 4 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua con hielo y HCl 1 M, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida dando el compuesto del título como un aceite marrón (57 mg, rendimiento 78 %).

FAB-EM (m/e): 476 (M+1)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 1,35 (6H, d, J=7 Hz), 2,32 (3H, s), 2,71 (2H, t, J=7 Hz), 3,07 (2H, t, J=7 Hz), 3,32 (2H, dd, J=7 Hz, 8 Hz), 3,3-3,5 (1H, m), 3,47 (2H, dd, J=7 Hz, 8 Hz), 7,25 (1H, d, J=8 Hz), 7,36 (1H, s), 7,52 (1H, d, J=8 Hz), 7,93 (1H, d, J=8 Hz), 8,04 (1H, s).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2975, 2929, 1702, 1436, 1328, 1303, 1259, 1234, 1213, 1162, 1153, 1116, 1083, 883, 869, 815, 721, 418.

Ejemplo 22

Ácido 5-hidroxi-2-metil-4[3-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]fenoxiacético

(1) 1-(2,4-Dibenciloxi-5-metilfenil)-3-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propenona

A una disolución de 1-(2,4-dibenciloxi-5-metilfenil)-etanona (128 mg, 0,368 mmoles) en THF anhidro (2 mL) se añadió gota a gota MeONa 0,5 M (0,9 mL, 0,44 mmoles) con enfriamiento con hielo. La disolución se agitó durante 10 minutos a la misma temperatura, y entonces se añadió a la disolución resultante una disolución de 3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-carboxaldehído (100 mg, 0,368 mmoles) en THF anhidro (1,7 mL). La mezcla se agitó durante 2,5 horas, y se añadió MeONa 0,5 M/MeOH (2,2 mL, 1,1 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17,5 horas y se calentó reflujo durante 3 horas. Y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con HCl 1 M con enfriamiento con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se lavó con hexano dando el compuesto del título como un cristal amarillo (154 mg, rendimiento 70 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 0,98 (3H, t, J=7 Hz), 1,67 (2H, q, J=7 Hz), 2,25 (3H, s), 2,98 (2H, t, J=7 Hz), 5,13 (4H, s), 6,56 (1H, s), 7,3-7,4 (4H, m), 7,4-7,5 (6H, m), 7,55 (1H, d, J=9 Hz), 7,61 (1H, d, J=15 Hz), 7,72 (1H, s), 7,78 (1H, d, J=9 Hz), 7,96 (1H, s), 8,01 (1H, d, J=15 Hz).

(2) 1-(2,4-Dihidroxi-5-metilfenil)-3-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propenona

5 A una disolución de la 1-(2,4-dibenciloxi-5-metilfenil)-3-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propenona (100 mg, 0,166 mmoles) anteriormente mencionada en AcOH (4,0 mL) se añadió HCl conc. (2,0 mL). La mezcla se calentó durante 23 horas a reflujo, y a continuación se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se añadió agua con hielo. La mezcla se neutralizó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 5:1) dando el compuesto del título como un cristal amarillo pálido (66 mg, rendimiento 94 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 1,01 (3H, t, J=7 Hz), 1,7-1,8 (2H, m), 2,27 (3H, s), 3,05 (2H, t, J=7 Hz), 6,41 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,45 (1H, d, J=15 Hz), 7,60 (1H, d, J=9 Hz), 7,84 (1H, d, J=9 Hz), 8,08 (1H, s), 8,21 (1H, d, J=15 Hz), 8,20 (1H, s).

15 (3) 1-(2,4-Dihidroxi-5-metilfenil)-3-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propan-1-ona

Se disolvió 1-(2,4-Dihidroxi-5-metilfenil)-3-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propenona en MeOH (1,6 mL), se añadió a la disolución 5 % de Pd-C (13 mg), y la mezcla se agitó durante 3 horas bajo atmósfera de H<sub>2</sub>. La mezcla resultante se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol, 100:1) dando el cristal marrón. El cristal se recristalizó en hexano-acetato de etilo, dando el compuesto del título como un cristal amarillo pálido (33 mg, rendimiento 51 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 1,01 (3H, t, J=7 Hz), 1,6-1,7 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,82 (2H, t, J=7 Hz), 3,34 (4H, s), 6,35 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,56 (1H, d, J=9 Hz), 7,71 (1H, d, J=9 Hz), 8,04 (1H, s), 12,45 (1H, s).

(4) 5-Hidroxi-2-metil-4-[3-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]fenoxiacetato de etilo

25 Se suspendió en acetona (0,8 mL) 1-(2,4-dihidroxi-5-metilfenil)-3-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propan-1-ona y carbonato de cesio (33 mg, 0,788 mmoles). Después de la adición de bromoacetato de etilo 1 M en acetona (79 µL), la mezcla se agitó durante 7 horas a temperatura ambiente, se diluyó con agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 6:1) dando el compuesto del título como un cristal amarillo pálido (34 mg, rendimiento 86 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 1,01 (3H, t, J=7 Hz), 1,31 (3H, t, J=7 Hz), 1,6-1,7 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,83 (2H, t, J=7 Hz), 3,34 (4H, s), 4,27 (2H, q, J=7 Hz), 4,66 (2H, s), 6,25 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,56 (1H, d, J=8 Hz), 7,71 (1H, d, J=8 Hz), 8,04 (1H, s), 12,54 (1H, s).

(5) Ácido 5-hidroxi-2-metil-4-[3-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]fenoxiacético

35 En una mezcla de etanol (0,2 mL) y agua (0,1 mL) se suspendió 5-hidroxi-2-metil-4-[1-hidroxiimino-3-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propil]fenoxiacetato de etilo (15 mg, 0,0295 mmoles) obtenido anteriormente. Después de la adición de monohidrato de hidróxido de litio (3,7 mg, 0,0885 mmoles), la suspensión se calentó durante 1 hora a reflujo, y a continuación se dejó que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua con hielo. La mezcla se acidificó mediante la adición de HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se recristalizó en acetato de etilo-hexano dando el compuesto del título como un cristal amarillo pálido (9,7 mg, rendimiento 69 %).

FAB-EM (m/e): 481 (M+1)

45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 1,00 (3H, t, J=7 Hz), 1,6-1,7 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,83 (2H, t, J=7 Hz), 3,35 (4H, s), 4,73 (2H, s), 6,29 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,56 (1H, d, J=8 Hz), 7,72 (1H, d, J=8 Hz), 8,03 (1H, s), 12,53 (1H, s).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2964, 2929, 2870, 2584, 2359, 1751, 1637, 1574, 1498, 1460, 1427, 1375, 1327, 1279, 1238, 1215, 1159, 1115, 1082, 1049, 980, 910, 883, 814, 762, 719, 685, 652.

Ejemplo 23

Ácido 5-Hidroxi-4-[1-hidroxiimino-3-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propil]-2-metil-fenoxiacético

50 (1) 5-hidroxi-4-[1-hidroxiimino-3-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propil]-2-metilfenoxiacetato de etilo

A una disolución de 5-hidroxi-2-metil-4-[3-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]-fenoxiacetato de etilo

(obtenido en el Ejemplo 22-(4), 19 mg, 0,0381 mmoles) en EtOH(0,4 mL) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (2,9 mg, 0,0419 mmoles) y acetato sódico (3,8 mg, 0,0457 mmoles) en agua (0,3 mL). La mezcla se calentó durante 10 horas a reflujo y se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se recristalizó en cloroformo-hexano, dando el compuesto del título como un cristal blanco (7,5 mg, rendimiento 38 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 0,99 (3H, t, J=7 Hz), 1,31 (3H, t, J=7 Hz), 1,6-1,7 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,80 (2H, t, J=7 Hz), 3,19 (4H, s), 4,27 (2H, q, J=7 Hz), 4,64 (2H, s), 6,34 (1H, s), 6,97 (1H, s), 7,15 (1H, s), 7,56 (1H, d, J=9 Hz), 7,72 (1H, d, J=9 Hz), 8,06 (1H, s), 11,04 (1H, s a).

10 (2) Ácido 5-hidroxi-4-[1-hidroxiimino-3-[3-propil-6-(trifluorometil)-benzotiofen-2-il]propil]-2-metilfenoxiacético

En una mezcla de EtOH (0,2 mL) y H<sub>2</sub>O (0,1 mL) se suspendió el 5-hidroxi-4-[1-hidroxiimino-3-[3-propil-6-(trifluorometil)-benzotiofen-2-il]propil]-2-metilfenoxiacetato de etilo (7,5 mg, 0,0143 mmoles) obtenido anteriormente. Después de la adición del monohidrato de hidróxido de litio (1,8 mg, 0,0429 mmoles), la mezcla se calentó durante 1 hora a reflujo, y a continuación se dejó que se enfriara hasta temperatura ambiente y se añadió agua con hielo. La mezcla se acidificó mediante la adición de HCl 1 M, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida dando el compuesto del título (8,0 mg, rendimiento >99 %) como un cristal marrón.

FAB-EM (m/e): 496 (M+1)

20 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ: 1,00 (3H, t, J=7 Hz), 1,6-1,7 (2H, m), 2,07 (3H, s), 2,82 (2H, t, J=7 Hz), 3,19 (4H, s), 4,63 (2H, s), 6,31 (1H, s), 7,35 (2H, d, J=8 Hz), 7,10 (1H, s), 7,57 (1H, d, J=8 Hz), 7,80 (1H, d, J=8 Hz), 8,12 (1H, s).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2958, 2931, 2871, 2353, 2322, 1732, 1628, 1581, 1504, 1404, 1350, 1325, 1267, 1194, 1171, 1153, 1117, 1080, 1057, 976, 941, 879, 818, 769, 719, 667.

Ejemplo 24 (como referencia)

25 N-[5-Metil-3-[2-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]bencisoxazol-6-il]-N-metilglicina

Se obtuvieron los siguientes compuestos de un modo similar a como se describe en los Ejemplos 19 y 20.

(1) N-[5-Metil-3-[2-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]bencisoxazol-6-il]acetamida

Cristal amarillo pálido

Rendimiento: 38 %

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 0,94 (3H, t, J=7 Hz), 1,5-1,6 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,67 (2H, t, J=7 Hz), 3,2-3,5 (4H, m), 7,09 (1H, s a), 7,16 (1H, s), 7,55 (1H, d, J=8 Hz), 7,67 (1H, d, J=8 Hz), 8,06 (1H, s), 8,40 (1H, s a).

(2) N-Metil-N-[5-metil-3-[2-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]bencisoxazol-6-il]-acetamida

Cristal amarillo pálido

Rendimiento: 99 %

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 0,95 (3H, t, J=7 Hz), 1,5-1,6 (2H, m), 1,75 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,68 (2H, t, J=7 Hz), 3,20 (3H, s), 3,3-3,4 (2H, m), 3,4-3,5 (2H, m), 7,35 (2H, d, J=8 Hz), 7,55 (1H, d, J=8 Hz), 7,67 (1H, d, J=8 Hz), 8,06 (1H, s).

(3) 5-Metil-6-metilamino-3-[2-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]bencisoxazol

Cristal púrpura

40 Rendimiento: 82 %

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 0,95 (3H, t, J=7 Hz), 1,5-1,6 (2H, m), 2,10 (3H, s), 2,72 (2H, t, J=7 Hz), 2,95 (3H, d, J=3 Hz), 3,2-3,5 (4H, m), 4,02 (1H, s a), 6,60 (1H, s), 7,05 (1H, s), 7,54 (1H, d, J=9 Hz), 7,68 (1H, d, J=9 Hz), 8,05 (1H, s).

(4) Éster etílico de N-[5-Metil-3-[2-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]bencisoxazol-6-il]-N-metilglicina

45 Cristal naranja pálido

Rendimiento: 78 %

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 0,95 (3H, t, J=7 Hz), 1,26 (3H, t, J=7 Hz), 1,5-1,6 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,70 (2H, t, J=7 Hz), 2,94 (3H, s), 3,1-3,5 (4H, m), 3,78 (2H, s), 4,1-4,2 (2H, m), 7,20 (2H, s), 7,55 (1H, d, J=9 Hz), 7,68 (1H, d, J=9 Hz), 8,05 (1H, s).

(5) N-[5-Metil-3-[2-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]bencisoxazol-6-il]-N-metilglicina

5 Cristal amarillo pálido

P.f.: 147-149 °C

Rendimiento: 88 %

FAB-EM (m/e): 491 (M+1)

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 0,95 (3H, t, J=7 Hz), 1,5-1,6 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,70 (2H, t, J=7 Hz), 2,92 (3H, s), 3,3-3,5 (4H, m), 3,80 (2H, s), 7,24 (2H, d, J=8 Hz), 7,56 (1H, d, J=8 Hz), 7,69 (1H, d, J=8 Hz), 8,06 (1H, s).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2958, 2931, 2873, 1738, 1622, 1516, 1489, 1466, 1441, 1406, 1369, 1322, 1257, 1171, 1105, 1078, 1061, 991, 943, 876, 845, 822, 793, 719, 702, 669, 656.

Ejemplo 25 (como referencia)

Ácido [5-Metil-3-[2-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]bencisoxazol-6-il]acético

15 Se obtuvieron los siguientes compuestos de un modo similar a como se describe en el Ejemplo 19.

(1) 6-Amino-5-metil-3-[2-[3-propil-6-(trifluorometil)-benzotiofen-2-il]etil]bencisoxazol

Cristal naranja

Rendimiento: 87 %

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 0,95 (3H, t, J=8 Hz), 1,5-1,6 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,71 (2H, t, J=7 Hz), 3,2-3,5 (4H, m), 3,99 (2H, s), 6,75 (1H, s), 7,08 (1H, s), 7,55 (1H, d, J=8 Hz), 7,68 (1H, d, J=8 Hz), 8,05 (1H, s).

(2) 6-Hidroxil-5-metil-3-[2-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]bencisoxazol

Cristal naranja

Rendimiento: 16 %

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 0,95 (3H, t, J=7 Hz), 1,5-1,6 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,70 (2H, t, J=7 Hz), 3,2-3,5 (4H, m), 5,35 (1H, s), 6,93 (1H, s), 7,16 (1H, s), 7,55 (1H, d, J=9 Hz), 7,68 (1H, d, J=9 Hz), 8,05 (1H, s).

(3) [5-metil-3-[2-[3-propil-6-(trifluorometil)-benzotiofen-2-il]etil]bencisoxazol-6-il]acetato de etilo

Cristal amarillo pálido

Rendimiento: 68 %

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 0,95 (3H, t, J=8 Hz), 1,31 (3H, t, J=7 Hz), 1,5-1,6 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,72 (2H, t, J=7 Hz), 3,2-3,5 (4H, m), 4,28 (2H, q, J=7 Hz), 4,71 (2H, s), 6,82 (1H, s), 7,20 (1H, s), 7,55 (1H, d, J=8 Hz), 7,69 (1H, d, J=8 Hz), 8,05 (1H, s).

(4) Ácido [5-metil-3-[2-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]bencisoxazol-6-il]acético

Cristal amarillo pálido

Rendimiento: 99 %

35 FAB-EM (m/e): 478 (M+1)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 0,95 (3H, t, J=7 Hz), 1,5-1,6 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,70 (2H, t, J=7 Hz), 3,2-3,5 (4H, m), 4,78 (2H, s), 6,87 (1H, s), 7,20 (1H, s), 7,55 (1H, d, J=8 Hz), 7,69 (1H, d, J=8 Hz), 8,05 (1H, s).

Ejemplo 26 (como referencia)

Ácido 3-[5-Metil-3-[2-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]bencisoxazol-6-il]propiónico

40 Se obtuvieron los siguientes compuestos de un modo similar a como se describe en el Ejemplo 21.

(1) 2-bromo-3-[5-metil-3-[2-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]bencisoxazol-6-il]propionato de metilo

Aceite amarillo

Rendimiento: 70 %

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 0,94 (3H, t, J=7 Hz), 1,5-1,6 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,68 (2H, t, J=7 Hz), 3,3-3,6 (6H, m), 3,75 (3H, s), 4,42 (1H, t, J=7 Hz), 7,23 (1H, s), 7,37 (1H, s), 7,55 (1H, d, J=8 Hz), 7,67 (1H, d, J=8 Hz), 8,05 (1H, s).

(2) 3-[5-metil-3-[2-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]bencisoxazol-6-il]acrilato de metilo

Cristal naranja pálido

Rendimiento: 94 %

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 0,95 (3H, t, J=7 Hz), 1,5-1,6 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,70 (2H, t, J=7 Hz), 3,3-3,5 (4H, m), 3,84 (3H, s), 6,44 (1H, d, J=16 Hz), 7,25 (1H, s), 7,55 (1H, d, J=9 Hz), 7,68 (1H, d, J=9 Hz), 7,70 (1H, s), 8,00 (1H, d, J=16 Hz), 8,06 (1H, s).

(3) Ácido 3-[5-Metil-3-[2-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]bencisoxazol-6-il]acrílico

Cristal amarillo pálido

Rendimiento: 97 %

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 0,95 (3H, t, J=7 Hz), 1,5-1,6 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,70 (2H, t, J=8 Hz), 3,3-3,5 (4H, m), 6,47 (1H, d, J=16 Hz), 7,26 (1H, s), 7,55 (1H, d, J=9 Hz), 7,68 (1H, d, J=9 Hz), 7,73 (1H, s), 8,06 (1H, s), 8,07 (1H, d, J=16 Hz).

(4) Ácido 3-[5-Metil-3-[2-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]bencisoxazol-6-il]propiónico

Cristal amarillo pálido

20 Rendimiento: 72 %

FAB-EM (m/e): 476 (M+1)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 0,94 (3H, t, J=7 Hz), 1,5-1,6 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,70 (2H, t, J=7 Hz), 2,71 (2H, t, J=7 Hz), 3,07 (2H, t, J=7 Hz), 3,3-3,5 (4H, m), 7,24 (1H, s), 7,37 (1H, s), 7,55 (1H, d, J=8 Hz), 7,69 (1H, d, J=8 Hz), 8,05 (1H, s).

25 IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2964, 2929, 2376, 2349, 1705, 1624, 1516, 1518, 1458, 1437, 1406, 1360, 1327, 1257, 1217, 1155, 1113, 1082, 1057, 957, 883, 843, 818, 719, 673, 648.

Ejemplo 27 (como referencia)

Ácido 2-[3-[2-[3-Isopropil-6-(trifluorometil) benzotiofen-2-il]etil]bencisoxazol-6-iloxi]propiónico

Se obtuvieron los siguientes compuestos de un modo similar a como se describe en el Ejemplo 19.

30 (1) 2-[3-[2-[3-Isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]bencisoxazol-6-iloxi]propionato de etilo

Aceite amarillo pálido

Rendimiento: 26 %

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 1,26 (3H, t, J=7 Hz), 1,36 (6H, d, J=7 Hz), 1,68 (3H, d, J=7 Hz), 2,26 (3H, s), 3,1-3,2 (2H, m), 3,3-3,4 (1H, m), 3,4-3,5 (2H, m), 4,22 (2H, q, J=7 Hz), 4,81 (1H, q, J=7 Hz), 6,79 (1H, s), 7,20 (1H, s), 7,52 (1H, d, J=9 Hz), 7,93 (1H, d, J=9 Hz), 8,05 (1H, s).

(2) Ácido 2-[3-[2-[3-Isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]bencisoxazol-6-iloxi]propiónico

Cristal amarillo pálido

Rendimiento 98 %

P.f.: 159-161°C

40 FAB-EM (m/e): 492 (M+1)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 1,35 (6H, d, J=7 Hz), 1,74 (3H, d, J=7 Hz), 2,25 (3H, s), 3,29 (2H, dd, J=6 Hz, 8 Hz),

3,3-3,4 (1H, m), 3,45 (2H, dd, J=6 Hz, 8 Hz), 4,88 (1H, q, J=7 Hz), 6,85 (1H, s), 7,21 (1H, s), 7,52 (1H, d, J=8 Hz), 7,92 (1H, d, J=8 Hz), 8,04 (1H, s).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2964, 2927, 2854, 2359, 1726, 1622, 1604, 1518, 1448, 1375, 1329, 1300, 1275, 1244, 1151, 1119, 1082, 1045, 1003, 931, 881, 814, 721, 673.

5 Ejemplo 28 (como referencia)

N-[3-[2-[3-Isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]bencisoxazol-6-il]-N-metilglicina

Se obtuvieron los siguientes compuestos de un modo similar a como se describe en el Ejemplo 19.

(1) N-[3-[2-[3-Isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]bencisoxazol-6-il]acetamida

Cristal amarillo pálido

10 Rendimiento: 37 %

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 1,28 (6H, d, J=7 Hz), 2,15 (3H, s), 3,3-3,4 (1H, m), 3,37 (2H, t, J=7 Hz), 3,49 (2H, t, J=7 Hz), 7,24 (1H, dd, J=1 Hz, 8 Hz), 7,52 (1H, dd, J=1 Hz, 8 Hz), 7,55 (1H, dd, J=8 Hz), 8,00 (1H, d, J=8 Hz), 8,10 (2H, s).

(2) N-[3-[2-[3-Isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]bencisoxazol-6-il]-N-metilacetamida

15 Aceite amarillo

Rendimiento: 66 %

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 1,37 (6H, d, J=7 Hz), 1,91 (3H, s a), 3,32 (3H, s), 3,3-3,4 (1H, m), 3,39 (2H, dd, J=6,7 Hz), 3,51 (2H, dd, J=6,7 Hz), 7,12 (1H, d, J=8 Hz), 7,42 (1H, d, J=1 Hz), 7,52 (1H, dd, J=1,8 Hz), 7,57 (1H, d, J=8 Hz), 7,93 (1H, d, J=8 Hz), 8,04 (1H, s).

20 (3) 3-[2-[3-Isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]-6-metilaminobencisoxazol

Cristal marrón pálido

Rendimiento: 85 %

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ :

25 1,37 (6H, d, J=7 Hz), 2,90 (3H, s), 3,26 (2H, dd, J=7 Hz, 8 Hz), 3,3-3,4 (1H, m), 3,44 (2H, dd, J=7 Hz, 8 Hz), 4,17 (1H, s a), 6,52 (1H, dd, J=2,9 Hz), 6,57 (1H, d, J=2 Hz), 7,23 (1H, d, J=9 Hz), 7,51 (1H, d, J=9 Hz), 7,92 (1H, d, J=9 Hz), 8,04 (1H, s).

(4) Éster etílico de N-[3-[2-[3-Isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]-N-metilglicina

Cristal amarillo pálido

Rendimiento: 74 %

30 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 1,25 (3H, t, J=7 Hz), 1,38 (6H, d, J=7 Hz), 3,15 (3H, s), 3,27 (2H, dd, J=7 Hz, 8 Hz), 3,3-3,4 (1H, m), 3,45 (2H, dd, J=7 Hz, 8 Hz), 4,13 (2H, s), 4,19 (2H, q, J=7 Hz), 6,66 (1H, dd, J=1 Hz, 9 Hz), 6,69 (1H, d, J=1 Hz), 7,34 (1H, d, J=9 Hz), 7,52 (1H, d, J=9 Hz), 7,93 (1H, d, J=9 Hz), 8,04 (1H, s).

(5) N-[3-[2-[3-Isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]-N-metilglicina

Cristal amarillo pálido

35 P.f.: 153-156 °C

Rendimiento: 96 %

FAB-EM (m/e): 477 (M+1)

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ :

40 1,38 (6H, d, J=7 Hz), 3,15 (3H, s), 3,25 (2H, dd, J=7,8 Hz), 3,3-3,4 (1H, m), 3,45 (2H, dd, J=7,8 Hz), 4,19 (2H, s), 6,67 (1H, dd, J=1,9 Hz), 6,71 (1H, d, J=1 Hz), 7,36 (1H, d, J=9 Hz), 7,51 (1H, d, J=9 Hz), 7,92 (1H, d, J=9 Hz), 8,03 (1H, s).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2972, 2871, 2395, 2350, 1747, 1626, 1520, 1477, 1404, 1371, 1327, 1259, 1246, 1211, 1178, 1161,

1113, 1080, 1059, 976, 955, 881, 817, 723, 642, 615.

Ejemplo 29

Experimentos farmacológicos

I. Procedimientos de experimental

5 Transfección

Se midieron los efectos de activación de PPAR de los compuestos de prueba por el siguiente procedimiento.

10 Se transfectan en células CV-1 ((ATCC), Colección Americana de Cultivos Tipo) un plásmido de expresión de receptor (pSG5-GAL4-hPPAR  $\alpha$  o  $\gamma$  o  $\delta$  LBD), un plásmido de expresión de luciferasa (pUC8-MH100x4-TK-Luc) y un plásmido de expresión de  $\beta$ -galactosidasa (pCMX- $\beta$ -GAL) (Kliewer, S.A., y col., (1992) Nature, 358: 771-774). Posteriormente, se incuban durante aproximadamente 40 horas en presencia del compuesto de prueba. Entonces, se miden en las células solubles la actividad de luciferasa y la actividad de  $\beta$ -GAL. Se calibra la actividad de luciferasa por la actividad de  $\beta$ -GAL. Se calcula una actividad relativa de ligando en vista de una actividad de luciferasa (asignada al 100 %) de células tratadas con GW-590735 (agonista selectivo para PPAR  $\alpha$ ), rosiglitazona (agonista selectivo para PPAR  $\gamma$ ) o GW-501516 (agonista selectivo para PPAR  $\delta$ ).

15 Resultados experimentales

TABLA 24

Compuesto de prueba	Actividad de PPAR		
	$\alpha$	$\gamma$	$\delta$
Ejemplo 3	Inactivo	Inactivo	4,4 %
Ejemplo 4	2,6 %	9,0 %	19,2 %
Ejemplo 5	Inactivo	Inactivo	23,0 %
Ejemplo 6	Inactivo	Inactivo	40,8 %
Ejemplo 7	Inactivo	Inactivo	51,4 %
Ejemplo 8	Inactivo	Inactivo	81,0 %
Ejemplo 9	Inactivo	1,3 %	83,5 %
Ejemplo 10	Inactivo	2,2 %	66,1 %
Ejemplo 11	Inactivo	Inactivo	60,9 %
Ejemplo 12	Inactivo	Inactivo	87,3 %
Ejemplo 13	Inactivo	Inactivo	90,4 %
Ejemplo 14	Inactivo	Inactivo	73,0 %
Ejemplo 15	Inactivo	Inactivo	77,4 %
Ejemplo 16	Inactivo	Inactivo	51,7 %
Ejemplo 17	Inactivo	Inactivo	45,9 %
*Ejemplo 19	Inactivo	Inactivo	91,7 %
*Ejemplo 20	1,1 %	Inactivo	88,0 %
*Ejemplo 21	Inactivo	Inactivo	94,2 %

\* = ejemplo de referencia

Actividad de PPAR: se calcula el valor relativo (%) del compuesto de prueba con respecto al 100 % del compuesto de control, y la actividad se muestra como CE<sub>50</sub> ( $\mu$ M), es decir, la concentración del compuesto de prueba que da el 50 % del valor relativo.

$\alpha$ : GW-590735 =  $10^{-6}$  M

$\gamma$ : Rosiglitazona =  $10^{-5}$  M

$\delta$ : GW-501516 =  $10^{-7}$  M

5 Como es evidente de la Tabla 24, los compuestos de la invención muestran un excelente efecto de activación de PPAR  $\delta$ .

Ejemplo 30 (como referencia)

Experimentos farmacológicos (procedimientos de Experimental)

Se midió el efecto de activación de PPAR ( $CE_{50}$  ( $\mu$ M)) en los compuestos del Ejemplo 19, 21 y GW-501516 por el procedimiento descrito en el Ejemplo 29.

10

TABLA 25

Compuesto de prueba	Actividad de PPAR ( $CE_{50}$ ( $\mu$ M))		
	$\alpha$	$\gamma$	$\delta$
Ejemplo 19	>10	>10	0,0048
Ejemplo 21	>10	>10	0,0013
GW-501516	0,88	3,9	0,0013

Como es evidente de la Tabla 25, los compuestos del Ejemplo 19 y 21 muestran una selectividad del efecto de activación de PPAR  $\delta$  superior a la de GW-501516.

Ejemplo 31

15 Se midió el efecto de activación de PPAR en el compuesto de los Ejemplos por el procedimiento descrito en el Ejemplo 29.

Resultados experimentales

TABLA 26 (\* = ejemplo de referencia)

Compuesto de prueba	Actividad de PPAR		
	$\alpha$	$\gamma$	$\delta$
Ejemplo 22	Inactivo	Inactivo	70,9 %
Ejemplo 23	Inactivo	Inactivo	5,1 %
* Ejemplo 24	16,4 %	5,8 %	77,2 %
*Ejemplo 25	Inactivo	Inactivo	87,4 %
*Ejemplo 26	Inactivo	Inactivo	88,8 %
*Ejemplo 27	Inactivo	Inactivo	63,7 %
*Ejemplo 28	Inactivo	Inactivo	81,3 %

20 Actividad de PPAR: valor relativo (%) del compuesto de prueba ( $10^{-7}$  M) con respecto al 100 % del compuesto de control

$\alpha$ : GW-590735 -  $10^{-6}$  M

$\gamma$ : Rosiglitazona -  $10^{-5}$  M

$\delta$ : GW-501516 -  $10^{-7}$  M

Como es evidente de la Tabla 26, el compuesto de los Ejemplos 22 y 23 según la invención muestra un excelente efecto de activación de PPAR  $\delta$ .

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo seleccionado del grupo que consiste en:

ácido 2-metil-4-[3-(3-metilbenzotiofen-2-il)propionil]fenoxiacético,

5 ácido 2-metil-2-[2-metil-4-[3-(3-metilbenzotiofen-2-il)-propionil]fenoxi]propiónico,

ácido 2-metil-4-[3-[3-metil-5-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]fenoxiacético,

ácido 2-metil-2-[2-metil-4-[3-[3-metil-5-(trifluorometil)-benzotiofen-2-il]propionil]fenoxi]propiónico,

ácido 2-metil-4-[3-[3-metil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]fenoxiacético,

ácido 2-metil-2-[2-metil-4-[3-[3-metil-6-(trifluorometil)-benzotiofen-2-il]propionil]fenoxi]propiónico,

10 ácido 3-[4-[3-[3-metil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]-propionil]-2-metilfenil]propiónico,

ácido 3-[4-[3-[3-etil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]-2-metilfenil]propiónico,

ácido 3-[2-metil-4-[3-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]fenil]propiónico,

ácido 3-[2-metil-4-[3-[3-butil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]fenil]propiónico,

ácido 3-[2-metil-4-[3-[3-isobutil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]fenil]propiónico,

15 ácido 3-[2-metil-4-[3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]fenil]propiónico,

ácido 3-[4-[1-hidroxiimino-3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propil]-2-metilfenil]propiónico,

ácido 3-[4-[1-[2-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]etil]vinil]-2-metilfenil]propiónico,

ácido 4-[3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]-2-metilfenoxiacético,

ácido 4-[1-hidroxiimino-3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propil]-2-metilfenoxiacético,

20 ácido 4-[3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]-1-metoxiiminopropil]-2-metilfenoxiacético, y

ácido 4-[1-benciloxiimino-3-[3-isopropil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propil]-2-metilfenoxiacético;

ácido 5-hidroxi-2-metil-4-[3-[3-propil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]propionil]fenoxiacético; y

ácido 5-hidroxi-4-[1-hidroxiimino-3-[3-propil-6-(trifluorometil)-benzotiofen-2-il]propil]-2-metilfenoxiacético.

25 2. Un activador del receptor activado por proliferadores de peroxisomas  $\delta$  que contiene como componente eficaz un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo definido en la reivindicación 1.

3. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo definido en la reivindicación 1 para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad mediada por el receptor activado por proliferadores de peroxisomas.

30 4. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para el uso de la reivindicación 3, en el que la enfermedad es hiperlipidemia, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipo-HDL-emia, hiper-LDL-emia y/o no HLD-emia, hiper-VLDL-emia, dislipoproteinemia, hipoproteinemia de apolipoproteína A-I, aterosclerosis, enfermedad de esclerosis arterial, enfermedad de los aparatos cardiovasculares, enfermedad cerebrovascular, enfermedad circulatoria periférica, síndrome metabólico, síndrome X, obesidad que incluye tipo graso en las vísceras, diabetes, hiperglucemia, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinismo, complicación diabética, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, cardiomiopatía, hipertensión, hígado graso, hepatitis grasa no alcohólica, trombo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad desmielinizante, esclerosis múltiple, leucodistrofia suprarrenal, dermatitis, psoriasis, acné, envejecimiento de la piel, tricosis, inflamación, artritis, asma, síndrome del intestino hipersensible, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, pancreatitis, o cáncer que incluye cáncer de colon, cáncer del intestino grueso, cáncer de piel, cáncer de mama, carcinoma de próstata, cáncer de ovario o cáncer de pulmón.

40 5. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para el uso de la reivindicación 4, en el que la enfermedad es dislipidemia, síndrome metabólico, obesidad que incluye tipo graso en las vísceras, aterosclerosis o enfermedad asociada a ella, o diabetes.