



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-50434

54. TÍTULO

"ESTERES Y AMIDAS COMO AGNISIAZ PPAR-ACFA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C2C 309/00 AGIK 31/166

71. SOLICITANTE

DR. ZEDDY'S LABORATORIES LTD.

DOMICILIO

AMEERPET, HYDERABAD, INDIA

74. APODERADO

JOSE ANTONIO LUZEDA

T.P. 10784
Artigo 231

22. BOGOTÁ, D. C.,

31 Mayo 2004

SS

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 04850434 00000000 Folios: 276
 Fecha (IMP): 2004-03-31 16:32:18
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Documento: 2020 ATUACION DE MARCAS COLECTIVAS

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

② S LICITANTE (71)	Nombre: DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. Dirección: Ameerpet, 7-1-27, 500016 Hyderabad, Andhra Pradesh, India. Nacionalidad o Domicilio: Ameerpet, Hyderabad, India. Lugar de Constitución: India. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>17.159.881</u> <u>TP 10.784</u>
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: BHUNIYA, Debnath; DAS, Saibal, Kumar; MADHAVAN, Gurrarn, Ranga; IQBAL, Javed; CHAKRABARTI, Ranjan y VIKRAMADITHYAN, Reeba, Kannimel. Dirección: Discovery Research, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., 7-1-27, Ameerpet, 500016 Hyderabad, Andhra Pradesh Nacionalidad o Domicilio: INDIA	

⑤ **PCT (86)**
 Solicitud Internacional No. PCT/IB02/05064 Fecha: 02-12-2002
 Publicación Internacional No. WO 03/048116 A2 Fecha: 12-06-2003

⑥ **Título (54) "ESTERES Y AMIDAS COMO AGONISTAS PPAR-ALFA"**

⑦ **Clasificación Internacional (51)** C07C 309/00 A61K 31/166; 31/10

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen IN	(32) Fecha 03-12-2001	(31) Número de Solicitud 971/MAS/2001
--	---------------------------	--------------------------	--

⑨ **Comprobante de Pago No.** 04-41,762 **Fecha:** Mayo 26 de 2004

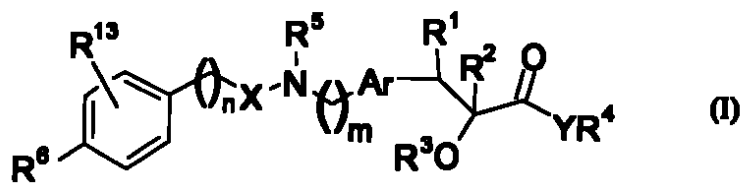
ANEXOS

10

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Opinión Escrita con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las reivindicaciones.

FIGURA CARACTERISTICA:

11



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

JOSE ANTONIO LLORESA

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Btá. T.P 10.784

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04530434 00000000
Fecha (REC): 2004-05-31 16:52:18
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2920 DIVISION DE NUEVAS CREATIVIDADES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 41,762
FECHA : MAYO 26 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

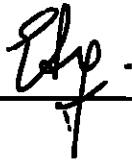
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	20067994	26/05/2004	9,250,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PEBOS

RESPONSABLE :

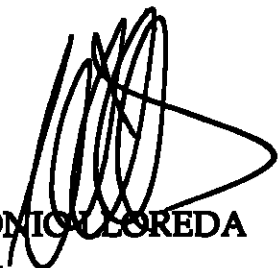


RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

74

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ /y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

TRADUCCION OFICIAL No. 2003-12-16-706
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

Caso: 1124/MAS/2000

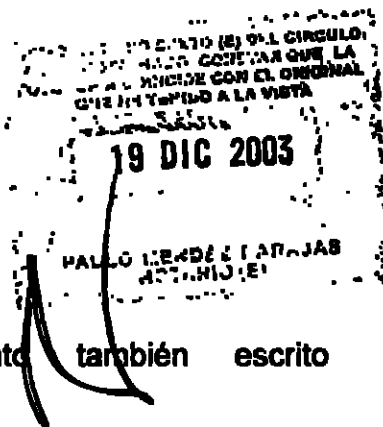
Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: JOSE LLOREDA CAAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA por DR. REDDY'S LABORATORIES LTD., documento escrito simultáneamente en inglés y en español.

Dado y firmado por DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.

Por. (firma: ilegible)

R. Rajagopalan

Presidente



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD). documento también escrito simultáneamente en inglés y en español.

Sello Notarial (firma: ilegible)

ATESTADO

G. JAYARAMAJAH. B.A.B.L.

Sello y estampilla

Abogado & Notario

4

5

Nombrado por el Gobierno de
Andhra Pradesh, India,
Plot No. 101, Balaaji Villa, Plot No.
43, 44, A. S. Raju Nagar,
Kukatpally, R. R. Dist.,
Mi Comisión Expira el 1 de junio de
2007

Sello de:

La Federación de Andhra Pradesh – Cámaras de Comercio & Industria
No. 1030 de 64-65 HYDERABAD.

Legalización ante el Consulado de Colombia en Nueva Delhi. No. 1708/2003.

COMO NOTARIO SUJETO DEL CIRCULO
DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE HE VISTO A LA VISTA

Legalización de la firma de Olga Bula ante el Ministerio de Relaciones Exteriores. No. 510592 2003 DEC 16 P.M. 2:43. (firma: ilegible) Jefe de Legalizaciones.

No. 510592 2003 DEC 16 P.M. 2:43. (firma: ilegible) Jefe de Legalizaciones.

PACLO ELA
10/12/03

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 16 de diciembre de 2003, en
la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EX.

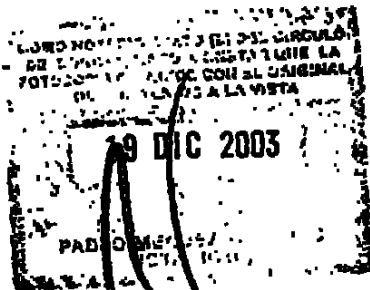
Barra
24h 22 E
Esobar

CUYA FIRMA AGAZAR EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

11 DIC 2003 A 10:30

FE DE LEGALIZACIONES
00631A D.C.



Los abajo firmados,

DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.,
una compañía de la India,
con domicilio en
7-1-27, Amserpet, Hyderabad 500 016,
India

nombramos por el presente a JOSE LLOREDA CAMACHO,
y/o JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o AURA DUENAS RODRIGUEZ,
y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o
ALICIA LLOREDA
domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas
en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, Piso 6o.,
nuestros representantes legales y verdaderos en
Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y
nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con
el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del Artículo
543 del Decreto 410 de 1971.

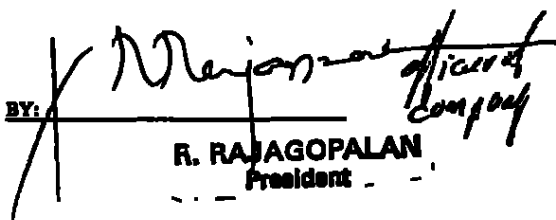
Los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO,
y/o JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o AURA DUENAS RODRIGUEZ,
y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o
ALICIA LLOREDA

o los apoderados que cualquiera de ellos designe,
quedan especialmente facultados para representarnos
ante las autoridades colombianas, administrativas,
judiciales o de policía, en todos los trámites relativos
a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos
para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios
al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones y
reclamos; formular descripciones, enmiendas; oposiciones
y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos
administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas
y efectuar todo otro pago determinado por la ley;
recibir todos los documentos y valores, dando el
descargo respectivo; llenar cualesquiera otros
requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que
creyeren conducentes al resguardo de nuestros
intereses; y en caso de producirse oposición,
pasando los antecedentes a los tribunales,
quedan facultados para tomar intervención como
demandantes o demandados ante los jueces que
sean competentes, pudiendo transar, someter
a árbitros, desistír, percibir y apelar, con
todas las demás facultades que resulten
necesarias, y por el presente declaramos desde
ahora válido y bueno cuanto dichas representantes
y/o los apoderados que cualquiera de ellos
nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores
JOSE LLOREDA CAMACHO, y/o JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o
AURA DUENAS RODRIGUEZ, y/o GUSTAVO TAMAYO y/o
ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, para solicitar en
la Oficina de Propiedad Industrial la
protocolización de este documento y de cualquier
poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro,
así como para substituir el presente.

Dado y firmado

DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.

BY: 
R. RAJAGOPALAN
President

The undersigned,

DR. REDDY'S LABORATORIES LTD., an Indian company,

of 7-1-27, Amserpet, Hyderabad 500 016, India

herely appoint JOSE LLOREDA CAMACHO, and/or
JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or AURA DUENAS RODRIGUEZ,
and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO
and/or ALICIA LLOREDA
of Bogotá, Colombia, with offices
in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our
true and legal representatives in Bogotá, with power
to receive notifications and to appoint judicial or
extrajudicial agents, so as to comply with paragraph
1 of Article 543 of Decree 410 of 1971.

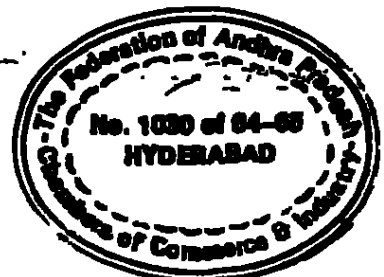
Doctors JOSE LLOREDA CAMACHO, and/or
JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or AURA DUENAS RODRIGUEZ,
and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO
and/or ALICIA LLOREDA

or the agents by any one of them appointed,
are especially empowered to represent us before the
administrative, judicial or police authorities of
Colombia in all proceedings pertaining to industrial
property, for which purpose we authorize them to take
before the said authorities all the necessary steps to the
said end; to file petitions, declarations, claims,
cancellation and administrative injunction proceedings;
to draw up specifications; to make amendments; oppositions
and appeals, to pay all installments and effect all other
payments prescribed by law; to receive proper receipts, to
comply with all other requirements and, in short, to take
all those measures which they may deem fit for the
protection of our interests; and in case of opposition,
where the proceedings be passed over the courts, we
authorize said agents to act on our behalf, as complainants
as well as defendants, before the competent judges, with
full powers to make arrangements, to submit to
arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in
short, with all such further powers as may be required; and
we hereby declare from now on as valid and good all that said
representatives and/or the agents by any one of them
appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors JOSE LLOREDA CAMACHO, RAJAS
and/or JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or AURA DUENAS
RODRIGUEZ, and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA
RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, to apply for protocolization of
this document and of any power of attorney by any one
of them conferred in our name, before the Office of
Industrial Property, as well as to
substitute these presents.

Given and signed this

To Be Legalized - NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



**CERTIFICADO NOTARIAL
(SOCIEDAD)**

)
) SS
)

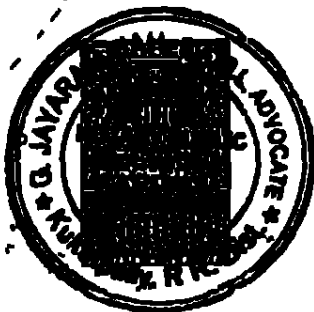
Hoy del _____ de 200__ compareció
R RAJAGOPALAN a quien conozco y de
quien me consta que firmó el anterior documento y quien
debidamente juramentado declaró y dijo que él es
Presidente de DR REDDY'S
LABORATORIES LTD
la compañía nombrada en el documento que antecede una
sociedad debidamente organizada y existente conforme a
las leyes de INDIA
domiciliada en 7-1-27 Amarpurpet, Hyderabad 500 016
y legalmente constituida para un
período de duración que aún no ha terminado que el declarante
está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder
que el sello estampado por él al pie de tal poder en nombre y
en representación de la expresada Compañía es el sello oficial
de ella y que el objeto para el cual se confiere este
instrumento está comprendido dentro del de la sociedad

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación
firmados en

con fecha _____ y certifica que de
conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior
declaración juramentada es prueba suficiente de que los
hechos sobre que ella versa son ciertos or verdaderos
de lo cual da fe

Notary Public (Notario Público)

NOTARY SEAL



ATTESTED
G. Jayaramiah
G. JAYARAMIAH, B.A.L., ADVOCATE & NOTARY
Appointed by Govt. of Andhra Pradesh, India.
Plot No. 101 Balaji Villa, Plot No. 43, 44,
A.S. Raju Nagar Kukatpally R. R. Dist.
My Commission Expires on 1st June 2007

**NOTARIAL CERTIFICATE
(CORPORATION)**

INDIA)
) SS
)

On this _____ day of _____ 200__ personally
came R RAJAGOPALAN
to me known and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument who being by me duly
sworn did depose and say that he is the President
of

DR. REDDY'S LABORATORIES LTD
the Company named within a Corporation
organized and existing under the laws of INDIA
domiciled 7 1 27 Amarpurpet Hyderabad
500 016 India
and legally constituted for a period of tenure not yet expired
that the deponent is authorized by said Company to confer
this Power of Attorney that the seal affixed hereunto by
the deponent in the name and on behalf of said Corporation
is the corporate seal thereof and that the purpose for which
this instrument is granted is included within the corporate
purposes of the Company

The undersigned Notary Public has seen the Articles
of Incorporation of said Corporation executed at

under date of _____
and hereby certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts
therein contained are true which he attests

NO NOTARIAL DEATH IN THE COUNTRY
EN BODICA, P. J. CONSTATAR QUE LA
FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL
QUE SE TIENDE A LA VISTA
19 DIC 2003

ATTESTED
M. V. V. S. Rayalu
M. V. V. S. RAYALU
ASST. SECRETARY



PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE US\$ 8=

PAGADOS DERECHOS CONSULARES US\$ 15=

CONSULADO DE COLOMBIA

NEW DELHI

No 1708/2003

El suscrito Consul de Colombia CERTIFICA que el señor *R. K. GILLANI* que autoriza el presente documento, ejerce legalmente en la fecha allí expresada, las funciones de *Director General de Migración (D.G. Mig. Rel. Ex. 2)* y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales

El consul no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

[Signature]

OLGA BULA
Consul de Colombia



21 NOV 2003

15/

[Handwritten notes and stamps]

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2803 DEC 16 P 243

OFICINA DE LEGALIZACIONES
MINISTERIO DE BOGOTÁ D.C.

0312371A

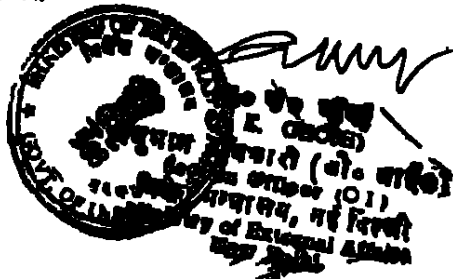
OLGA BULA, Hija AMARAYAL D
Appointed by Govt of India
For No. 101 Bala Vises For No. 24
A.2. Raju Hagar, Kharipally R. D.
My Commission Expires on 1st June 2005

19 DEC 2003



1207

वर्तमान में भारत के राजदूत श्री/श्रीमती *[Name]*
जिसके द्वारा यह प्रमाणित किया जा रहा है।
The signature of Agent Secretary
Copies: - 1. Original of *[Name]*
2. *[Name]*



MINISTERIO DE RELACIONES

510542-
Olga Bula
WHITFIELD, DE LEJILL
DOCUMENTO NÚMERO
LAS FIRMAS SON LAS

Expediente No		04050434	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones: no contiene Acta final			

Folio 8: Tarjeta Arte Final
Folio 9: Extracto Publicación
Folio 10: Tarjeta Autor
Folio 11: Tarjeta Temática

9

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente 971MAS01	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/IB 02/05064	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 02/12/2002	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 03/12/2001
Solicitante DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 8 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

I. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla II).

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

ESTERES Y AMIDAS COMO AGONISTAS DE PPAR-ALFA

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☒ Ninguna de las figuras.

10 **REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/IB 02/05064

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07C309/66 C07C309/73 C07C311/55 A61K31/145 A61K31/27
A61K31/167 A61P3/10

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07C A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

Dato BBILSTEIN, EPO-Interno, Dato WPI, PAJ, Datos CHEM ABS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P,X	EP 1 216 980 A (EISAI); Junio 26 de 2002 (2002-06-26) parágrafo '0279!; reivindicación 1; ejemplo 57	1-5, 9-44
X	& WO 01 25181 A Abril 12 de 2001 (2001-04-12)	1-5, 9-44
A	--- WO 99 62870 A (ASTRAZENECA) Diciembre 9 de 1999 (1999-12-09) página 4	1,9,12
A	----- WO 99 62871 A (ASTRAZENECA) Diciembre 9 de 1999 (1999-12-09) página 4 -página 6	1,9,12
A	----- WO 99 62872 A (ASTRAZENECA) Diciembre 9 de 1999 (1999-12-09) página 4	1,9,12

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'B' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

Abril 28 de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

13/05/2003

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

English, R

13

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/IB 02/05064

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WP 01 40172 A (ASTRAZENECA) Junio 7 de 2001 (2001-06-07) página 3, línea 24 –página 6, línea 53 -----	1,9,12
X	P.M. DHAMASENA, ET AL.: "El efecto de grupos aceptores de electrones en los componentes amida y bromo sobre el rendimiento de la reacción de Goldberg" JOURNAL OF CHEMICAL RESEARCH (MINIPRINT), no. 8, 1994, páginas 1601-1611, XP008015283 Royal Society of Chemistry, Letchworth, GB página 1604, compuesto 28 -----	7

Form. PCT/ISA/210 (continuación de la hoja segunda) (Julio 1992)

INFORMACIÓN ADICIONAL CONTINUADA DE PCT/ISA/210
Continuación de la Casilla I.2 Reivindicaciones Nos. : 1-3, 5, 8 (todas parcialmente) El alcance de las reivindicaciones 1-3, 5, 8, en cuanto se trata de los términos "derivados" y "análogos", es tan confuso (Art. 6 del PCT) que una Búsqueda Internacional significativa es imposible con respecto a estos términos. Se dirige la atención del solicitante al hecho que las reivindicaciones, o parte de las reivindicaciones, se refieren a invenciones con respecto de las cuales no ha sido establecido reporte de búsqueda internacional no necesitan ser objeto de un examen preliminar internacional (Regla 66.1(e) del PCT). Se notifica al solicitante que la política de la EPO cuando actúa como una Autoridad de Examen Preliminar Internacional es normalmente no llevar a cabo un examen preliminar sobre materia que no ha sido buscada. Este es el caso independiente de si o no las reivindicaciones son modificadas siguiendo la recepción del reporte de búsqueda o durante cualquier procedimiento del Capítulo II.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/IB 02/05064

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque las reivindicaciones 12-33 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados de los compuestos/composiciones.

2. ☒ Reivindicaciones Nos.: 1-3,5,8 (todas parcialmente)

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

VER INFORMACION ADICIONAL HOJA PCT/ISA/210

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

74

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/IB 02/05064

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
EP	1216980	A	26-06-2002	AU	7449900	A	10-05-2001
				EP	1216980	A1	26-06-2002
				CN	1377336	T	30-10-2002
				WO	0125181	A1	12-04-2001
WO	9962870	A	09-12-1999	AU	4667099	A	20-12-1999
				AU	752262	B2	12-09-2002
				AU	4667299	A	20-12-1999
				BR	9910913	A	06-03-2001
				BR	9910921	A	06-03-2001
				CA	2334107	A1	09-12-1999
				CA	2334374	A1	09-12-1999
				CN	1312795	T	12-09-2001
				CN	1311769	T	05-09-2001
				EE	200000717	A	15-08-2001
				EE	200000725	A	17-06-2002
				EP	1084101	A1	21-03-2001
				EP	1084102	A1	21-03-2001
				HU	0103226	A2	28-01-2002
				JP	2002516898	T	11-06-2002
				JP	2002516899	T	11-06-2002
				NO	20006114	A	02-02-2001
				NO	20006116	A	02-02-2001
				PL	344681	A1	19-11-2001
				PL	344682	A1	19-11-2001
				WO	9962870	A1	09-12-1999
				WO	9962871	A1	09-12-1999
				SK	17672000	A3	06-08-2001
				SK	17692000	A3	10-05-2001
				TR	200003543	T2	20-04-2001
				TR	200003583	T2	21-05-2001
				TW	446694	B	21-07-2001
				ZA	200006771	A	20-05-2002
WO	9962871	A	09-12-1999	AU	4667099	A	20-12-1999
				AU	752262	B2	12-09-2002
				AU	4667299	A	20-12-1999
				BR	9910913	A	06-03-2001
				BR	9910921	A	06-03-2001
				CA	2334107	A1	09-12-1999
				CA	2334374	A1	09-12-1999
				CN	1312795	T	12-09-2001
				CN	1311769	T	05-09-2001
				EE	200000717	A	15-08-2001
				EE	200000725	A	17-06-2002
				EP	1084101	A1	21-03-2001
				EP	1084102	A1	21-03-2001
				HU	0103226	A2	28-01-2002
				JP	2002516898	T	11-06-2002
				JP	2002516899	T	11-06-2002
				NO	20006114	A	02-02-2001
				NO	20006116	A	02-02-2001
				PL	344681	A1	19-11-2001
				PL	344682	A1	19-11-2001
				WO	9962870	A1	09-12-1999
				WO	9962871	A1	09-12-1999
				SK	17672000	A3	06-08-2001
				SK	17692000	A3	10-05-2001

72

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/IB 02/05064

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9962871 A		TR 200003543 T2 20-04-2001 TR 200003583 T2 21-05-2001 TW 446694 B 21-07-2001 ZA 200006771 A 20-05-2002 AU 752261 B2 12-09-2002 AU 4667199 A 20-12-1999 BR 9910928 A 13-02-2001 CA 2333938 A1 09-12-1999 CN 1311772 T 05-09-2001 EE 200000720 A 15-04-2002 EP 1084103 A1 21-03-2001 HR 20000782 A1 30-06-2001 HU 0103376 A2 29-05-2002 JP 2002516900 T 11-06-2002 NO 20006115 A 07-02-2001 PL 345205 A1 03-12-2001 WO 9962872 A1 09-12-1999 SK 17682000 A3 06-08-2001 TR 200003581 T2 21-06-2001 TW 446696 B 21-07-2001	
WO 9962872 A	09-12-1999	AU 752261 B2 12-09-2002 AU 4667199 A 20-12-1999 AU 752262 B2 12-09-2002 AU 4667299 A 20-12-1999 BR 9910921 A 06-03-2001 BR 9910928 A 13-02-2001 CA 2333938 A1 09-12-1999 CA 2334374 A1 09-12-1999 CN 1311772 T 05-09-2001 CN 1312795 T 12-09-2001 EE 200000720 A 15-04-2002 EE 200000725 A 17-06-2002 EP 1084103 A1 21-03-2001 EP 1084102 A1 21-03-2001 HR 20000782 A1 30-06-2001 HU 0103226 A2 28-01-2002 HU 0103376 A2 29-05-2002 JP 2002516899 T 11-06-2002 JP 2002516900 T 11-06-2002 NO 20006115 A 07-02-2001 NO 20006116 A 02-02-2001 PL 344681 A1 19-11-2001 PL 345205 A1 03-12-2001 WO 9962872 A1 09-12-1999 WO 9962871 A1 09-12-1999 SK 176820000 A3 06-08-2001 SK 17692000 A3 10-05-2001 TR 200003581 T2 21-06-2001 TR 200003583 T2 21-05-2001 TW 446696 B 21-07-2001 US 2003027859 A1 06-02-2003 US 6258850 B1 10-07-2001 US 2001034371 A1 25-10-2001	
WO 0140172 A	07-06-2001	AU 2035101 A 12-06-2001 BR 0016130 A 20-08-2002 CN 1402703 T 12-03-2003	

15

15

**Solicitud Internacional No.
PCT/IB 02/05064**

Forma PCT ISA 210 (anexo familia de patentes) (Julio 1992)

PATENT COOPERATION TREATY

Dr. REDDY'S
EPO: 971 MAS 01

17

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

To:
DR. REDDY'S RESEARCH FOUNDATION
7-1-27, Ameerpet
500 016 Hyderabad
INDIA

Date of mailing
(day/month/year) 13/05/2003

Applicant's or agent's file reference
971MAS01

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.
PCT/IB 02/05064

International filing date
(day/month/year) 02/12/2002

Applicant

DR. REDDY'S LABORATORIES LTD

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for International publication.

Within 18 months from the priority date, a demand for International preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 18 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marthe Oldendorf

28

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the letter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/will accompany the amendments?

Letter (Section 285(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 48.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Office, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 971MAS01	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/IB 02/05064	International filing date (day/month/year) 02/12/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 03/12/2001
Applicant DR. REDDY'S LABORATORIES LTD		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 8 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

ESTERS AND AMIDES AS PPAR-ALPHA AGONISTS

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C309/66 C07C309/73 C07C311/55 A61K31/145 A61K31/27
A61K31/167 A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BEILSTEIN Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	EP 1 216 980 A (EISAI) 26 June 2002 (2002-06-26) paragraph '0279!; claim 1; example 57	1-5,9-44
X	& WO 01 25181 A 12 April 2001 (2001-04-12)	1-5,9-44
A	WO 99 62870 A (ASTRAZENECA) 9 December 1999 (1999-12-09) page 4	1,9,12
A	WO 99 62871 A (ASTRAZENECA) 9 December 1999 (1999-12-09) page 4 -page 6	1,9,12
A	WO 99 62872 A (ASTRAZENECA) 9 December 1999 (1999-12-09) page 4	1,9,12
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 Apr11 2003

Date of mailing of the international search report

13/05/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Palantien 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

22

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 40172 A (ASTRAZENECA) 7 June 2001 (2001-06-07) page 3, line 24 -page 6, line 53	1,9,12
X	P.M. DHAMASENA, ET AL.: "The effect of electro-withdrawing groups in the amide and bromo components on the yield of the Goldberg reaction" JOURNAL OF CHEMICAL RESEARCH (MINIPRINT), no. 8, 1994, pages 1601-1611, XP008015283 Royal Society of Chemistry, Letchworth, GB page 1604, compound 28	7

25
8

23

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-3,5,8 (all partially)

The scope of claims 1-3,5,8, in as far as the terms "derivatives" and "analogues" are concerned, is so unclear (Art. 6 PCT) that a meaningful International Search is impossible with regard to these terms.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

26
7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB 02/05064

24

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 12-33 are directed to methods of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds/compositions.
2. ☒ Claims Nos.: 1-3,5,8 (all partially)
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

27
28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB 02/05064

25

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1216980	A	26-06-2002	AU 7449900 A 10-05-2001
		EP 1216980 A1	26-06-2002
		CN 1377336 T	30-10-2002
		WO 0125181 A1	12-04-2001
WO 9962870	A	09-12-1999	AU 4667099 A 20-12-1999
		AU 752262 B2	12-09-2002
		AU 4667299 A	20-12-1999
		BR 9910913 A	06-03-2001
		BR 9910921 A	06-03-2001
		CA 2334107 A1	09-12-1999
		CA 2334374 A1	09-12-1999
		CN 1312795 T	12-09-2001
		CN 1311769 T	05-09-2001
		EE 200000717 A	15-08-2001
		EE 200000725 A	17-06-2002
		EP 1084101 A1	21-03-2001
		EP 1084102 A1	21-03-2001
		HU 0103226 A2	28-01-2002
		JP 2002516898 T	11-06-2002
		JP 2002516899 T	11-06-2002
		NO 20006114 A	02-02-2001
		NO 20006116 A	02-02-2001
		PL 344681 A1	19-11-2001
		PL 344682 A1	19-11-2001
		WO 9962870 A1	09-12-1999
		WO 9962871 A1	09-12-1999
		SK 17672000 A3	06-08-2001
		SK 17692000 A3	10-05-2001
		TR 200003543 T2	20-04-2001
		TR 200003583 T2	21-05-2001
		TW 446694 B	21-07-2001
		ZA 200006771 A	20-05-2002
WO 9962871	A	09-12-1999	AU 4667099 A 20-12-1999
		AU 752262 B2	12-09-2002
		AU 4667299 A	20-12-1999
		BR 9910913 A	06-03-2001
		BR 9910921 A	06-03-2001
		CA 2334107 A1	09-12-1999
		CA 2334374 A1	09-12-1999
		CN 1312795 T	12-09-2001
		CN 1311769 T	05-09-2001
		EE 200000717 A	15-08-2001
		EE 200000725 A	17-06-2002
		EP 1084101 A1	21-03-2001
		EP 1084102 A1	21-03-2001
		HU 0103226 A2	28-01-2002
		JP 2002516898 T	11-06-2002
		JP 2002516899 T	11-06-2002
		NO 20006114 A	02-02-2001
		NO 20006116 A	02-02-2001
		PL 344681 A1	19-11-2001
		PL 344682 A1	19-11-2001
		WO 9962870 A1	09-12-1999
		WO 9962871 A1	09-12-1999
		SK 17672000 A3	06-08-2001
		SK 17692000 A3	10-05-2001

26/9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB 02/05064

26

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9962871 A		TR 200003543 T2	20-04-2001
		TR 200003583 T2	21-05-2001
		TW 446694 B	21-07-2001
		ZA 200006771 A	20-05-2002
		AU 752261 B2	12-09-2002
		AU 4667199 A	20-12-1999
		BR 9910928 A	13-02-2001
		CA 2333938 A1	09-12-1999
		CN 1311772 T	05-09-2001
		EE 200000720 A	15-04-2002
		EP 1084103 A1	21-03-2001
		HR 20000782 A1	30-06-2001
		HU 0103376 A2	29-05-2002
		JP 2002516900 T	11-06-2002
		NO 20006115 A	07-02-2001
		PL 345205 A1	03-12-2001
		WO 9962872 A1	09-12-1999
		SK 17682000 A3	06-08-2001
		TR 200003581 T2	21-06-2001
		TW 446696 B	21-07-2001
WO 9962872 A	09-12-1999	AU 752261 B2	12-09-2002
		AU 4667199 A	20-12-1999
		AU 752262 B2	12-09-2002
		AU 4667299 A	20-12-1999
		BR 9910921 A	06-03-2001
		BR 9910928 A	13-02-2001
		CA 2333938 A1	09-12-1999
		CA 2334374 A1	09-12-1999
		CN 1311772 T	05-09-2001
		CN 1312795 T	12-09-2001
		EE 200000720 A	15-04-2002
		EE 200000725 A	17-06-2002
		EP 1084103 A1	21-03-2001
		EP 1084102 A1	21-03-2001
		HR 20000782 A1	30-06-2001
		HU 0103226 A2	28-01-2002
		HU 0103376 A2	29-05-2002
		JP 2002516899 T	11-06-2002
		JP 2002516900 T	11-06-2002
		NO 20006115 A	07-02-2001
		NO 20006116 A	02-02-2001
		PL 344681 A1	19-11-2001
		PL 345205 A1	03-12-2001
		WO 9962872 A1	09-12-1999
		WO 9962871 A1	09-12-1999
		SK 17682000 A3	06-08-2001
		SK 17692000 A3	10-05-2001
		TR 200003581 T2	21-06-2001
		TR 200003583 T2	21-05-2001
		TW 446696 B	21-07-2001
		US 2003027859 A1	06-02-2003
		US 6258850 B1	10-07-2001
		US 2001034371 A1	25-10-2001
WO 0140172 A	07-06-2001	AU 2035101 A	12-06-2001
		BR 0016130 A	20-08-2002
		CN 1402703 T	12-03-2003

26/10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB 02/05064

27

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0140172 A		EP 1237856 A1	11-09-2002
		NO 20022590 A	29-07-2002
		WO 0140172 A1	07-06-2001

36
11

28

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación

Junio 12 de 2003 (12.06.2003)

PCT

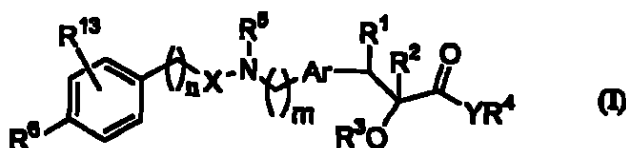
(10) Número de Publicación Internacional

WO 03/048116 A2

- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07C 309/00 Kaasimel IN/IN; Discovery Research, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., 7-1-27, Amcetpet 500016 Hyderabad, Andhra Pradesh (IN).
- (21) Número de Solicitud Internacional: PCT/IB02/03064 (74) Representante Común: DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. Amcetpet 7-1-27, 500016 Hyderabad, Andhra Pradesh (IN).
- (22) Fecha de Registro Internacional: Diciembre 2 de 2002 (02.12.2002) (81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (25) Idioma de registro: Inglés
- (26) Idioma de Publicación: Inglés
- (30) Información de Prioridad: (84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LJ, MC, NL, PT, SE, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 971/MAS/2001 Diciembre 3 de 2001 (03.12.2001) IN
- (71) Solicitante: DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. [IN/IN]; Amcetpet 7-1-27, 500016 Hyderabad, Andhra Pradesh (IN).
- (71) Solicitantes e: Publiendo:
- sin reporte de búsqueda internacional y para ser republicado a la recepción de ese reporte
- (72) Inventores: BHUNIYA, Debnath [IN/IN]; Discovery Research, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., 7-1-27, Amcetpet 500016 Hyderabad, Andhra Pradesh (IN). DAS, Salilal, Kumar; [IN/IN]; Discovery Research, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., 7-1-27, Amcetpet 500016 Hyderabad, Andhra Pradesh (IN). MADHAVAN, Gurrum, Ranga [IN/IN]; Discovery Research, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., 7-1-27, Amcetpet 500016 Hyderabad, Andhra Pradesh (IN). IQBAL, Javed [IN/IN]; Discovery Research, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., 7-1-27, Amcetpet 500016 Hyderabad, Andhra Pradesh (IN). CHAKRABARTI, Ranjan [IN/IN]; Discovery Research, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., 7-1-27, Amcetpet 500016 Hyderabad, Andhra Pradesh (IN). VIKRAMADITHYAN, Reeba,

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "NUEVOS COMPUESTOS Y SU USO EN MEDICINA, PROCESO PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN"



(57) Resumen: La presente invención se refiere a nuevos compuestos antidiabéticos, hipolipidémicos, antiobesidad e hipocolesterolemicos de fórmula (I), sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos. Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I) que son predominantemente agonistas de PPAR alfa, sus

derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos. La presente invención también se refiere a procesos para la preparación de nuevos compuestos de fórmula (I), nuevos intermediarios, procesos para su preparación, uso de los nuevos intermediarios en la preparación de los compuestos antes dichos y sus uso como compuestos antidiabéticos, hipolipidémicos, antiobesidad e hipocolesterolemicos.

31

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

29

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(43) International Publication Date
12 June 2003 (12.06.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/048116 A2

(51) International Patent Classification: C07C 309/00

Kanaimel [IN/IN]; Discovery Research, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., 7-1-27, Amecpet, 500016 Hyderabad, Andhra Pradesh (IN).

(21) International Application Number: PCT/IB02/05064

(22) International Filing Date: 2 December 2002 (02.12.2002)

(74) Common Representative: DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.; Amecpet, 7-1-27, 500016 Hyderabad, Andhra Pradesh (IN).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(30) Priority Date:
971/MAS/2001 3 December 2001 (03.12.2001) IN

(71) Applicant: DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. [IN/IN]; Amecpet, 7-1-27, 500016 Hyderabad, Andhra Pradesh (IN).

(71) Applicants and

(72) Inventors: BHUNIYA, Debnath [IN/IN]; Discovery Research, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., 7-1-27, Amecpet, 500016 Hyderabad, Andhra Pradesh (IN). DAS, Saibal, Kumar [IN/IN]; Discovery Research, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., 7-1-27, Amecpet, 500016 Hyderabad, Andhra Pradesh (IN). MADHAVAN, Gurram, Ranga [IN/IN]; Discovery Research, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., 7-1-27, Amecpet, 500016 Hyderabad, Andhra Pradesh (IN). IQBAL, Javed [IN/IN]; Discovery Research, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., 7-1-27, Amecpet, 500016 Hyderabad, Andhra Pradesh (IN). CHAKRABARTI, Ranjan [IN/IN]; Discovery Research, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., 7-1-27, Amecpet, 500016 Hyderabad, Andhra Pradesh (IN). VIKRAMADITHYAN, Reeba,

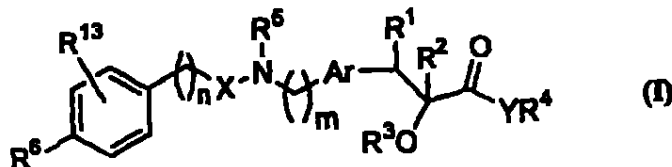
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KB, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NEW COMPOUNDS AND THEIR USE IN MEDICINE, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM



(57) Abstract: The present invention relates to novel antidiabetic, hypolipidemic, antiobesity and hypocholesterolemic compounds of formula (I), their derivatives, their analogs, their tautomeric forms, their stereoisomers, their polymorphs, their pharmaceutically acceptable salts, their pharmaceutically acceptable solvates and pharmaceutically acceptable compositions

containing them. More particularly, the present invention relates to compounds of the general formula (I) which are predominantly PPAR alpha agonists, their derivatives, their analogs, their tautomeric forms, their stereoisomers, their polymorphs, their pharmaceutically acceptable salts, their pharmaceutically acceptable solvates and pharmaceutically acceptable compositions containing them. The present invention also relates to processes for the preparation of novel compounds of formula (I), novel intermediates, processes for their preparation, use of the novel intermediates in the preparation of the above said compounds and their use as antidiabetic, hypolipidemic, antiobesity and hypocholesterolemic compounds.

WO 03/048116 A2

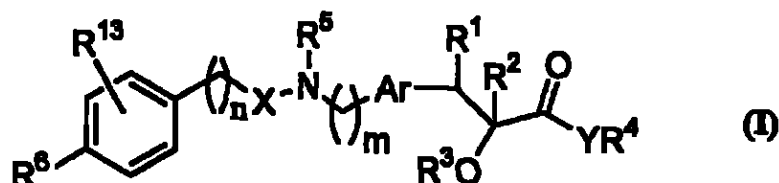
32
X

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL CON SU TRADUCCION**

Reivindicaciones

Habiéndose descrito la invención como antecede se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones

1. Un compuesto caracterizado porque es de la fórmula general (I)



10

sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables en donde R^1 representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ alquilo lineal o ramificado, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ alcoxi lineal o ramificado, un grupo arilalquilo sustituido o no sustituido forman un enlace junto con el grupo adyacente R^2 ;

R^2 representa hidrógeno, halógeno, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ alquilo lineal o ramificado, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ alcoxi lineal o ramificado, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ alcanoilo, aroilo, arilalcanoilo, arilalquilo sustituido o no sustituido o R^3 forman un enlace junto con R^1 ;

R^3 representan un átomo de hidrógeno o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de grupos $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ alquilo lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, arilo, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ alcanoilo, aroilo, arilalquilo, arilalcanoilo, heterociclilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, o arilaminocarbonilo;

R⁴ representa hidrógeno o grupos substituidos o no substituidos seleccionados de grupos (C₁-C₁₂) alquilo lineal o ramificado, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

5 Y representa oxígeno, NR⁷ o N(R⁷)O, donde R⁷ representa hidrógeno o grupos substituidos o no substituidos seleccionados de grupos (C₁-C₁₂) alquilo, arilo, arilalquilo, hidroxialquilo, alcanoilo, aroilo, arilalcanoilo, heterociclilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxycarbonilo o arilalcoxycarbonilo; o
10 R⁴ y R⁷ juntos forman una estructura cíclica substituida o no substituida de 5 ó 6 miembros que contiene átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, la cual opcionalmente contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados
15 de oxígeno, azufre o nitrógeno;

R⁵ representa hidrógeno o grupos substituidos o no substituidos seleccionados de grupos alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, o arilalquilo,;

Ar representa grupos substituidos o no substituidos
20 seleccionados de fenileno divalente, naftileno, piridilo, quinolinilo, benzofurilo, dihidrobenzofurilo, benzopiranilo, dihidrobenzopiranilo, indolilo, indolinilo, azaindolilo, azaindolinilo, pirazolilo, benzotiazolilo o benzoxazolilo;

X representa -C(=O)-, -C(=S)-, -C(=S)-O-, -C(=O)-O-, -
25 C(=O)-S-, -C(=S)-O- -O-(CH₂)_d-, -NH-(CH₂)_d-, en donde d es 1 hasta 4; -O-C(=O)-, -C(O)CH₂-, -CR^a=CR^b-CH₂-; -CR^a=CR^b-CO- donde R^a y R^b son iguales o diferentes y representan hidrógeno o (C₁-C₆) alquilo o X representa un enlace;

R⁶ representa un grupo substituido o no substituido
30 seleccionado de ariloxycarbonilo, arilalcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alcoxycarbonilamino,

32

- ariloxycarbonilamino, arilalcoxycarbonilamino,
 fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc),
 fluorenilmetoxycarbonilamino (N-Fmoc), $-\text{OSO}_2\text{R}^8$, $-\text{OCONR}^8\text{R}^9$,
 NR^8COOR^9 , $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, $\text{NR}^8\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^8\text{CSNR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$,
 5 $-\text{SOR}^8$, $-\text{SR}^8$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{OR}^8$, $-\text{COOR}^9$, $-\text{COR}^9$, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, en
 donde R^8 , R^9 y R^{10} pueden ser iguales o diferentes y
 representan independientemente hidrógeno, o alquilo
 substituido o no substituido, arilo, arilalquilo,
 alcoxycarbonilo o arilalcoxycarbonilo; R^8 y R^9 cuando
 10 presentan un átomo de nitrógeno juntos pueden formar, una
 estructura cíclica de 5 ó 6 miembros que contiene átomos de
 carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno,
 azufre o nitrógeno; o R^6 es hidrógeno cuando R^{13} está en la
 tercera posición del anillo de fenilo y no representa
 15 hidrógeno.

R^{13} representa hidrógeno, halógeno, nitro, ciano,
 amino, haloalquilo, hidroxilo o un grupo substituido o no
 substituido seleccionado de ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$) alquilo lineal o
 ramificado, arilo, arilalquilo, heteroarilo,
 20 heteroarilalquilo, heterociclilo, alcoxi, monoalquilamino,
 dialquilamino, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo,
 arilalcoxycarbonilo, ariloxi, arilalcoxi,
 alquilcarboniloxi, alcoxycarbonilamino,
 ariloxycarbonilamino, arilalcoxycarbonilamino,
 25 fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc),
 fluorenilmetoxycarbonilamino (N-Fmoc), $-\text{OSO}_2\text{R}^8$, $-\text{OCONR}^8\text{R}^9$,
 NR^8COOR^9 , $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, $\text{NR}^8\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^8\text{CSNR}^8\text{R}^9$,
 $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{SOR}^8$, $-\text{SR}^8$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{OR}^8$, $-\text{COOR}^9$, $-\text{COR}^9$, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, en donde R^8 , R^9 y R^{10} pueden ser iguales o
 30 diferentes y representan independientemente hidrógeno, o
 alquilo substituido o no substituido, arilo, arilalquilo,

alcoxicarbonilo o arilalcoxicarbonilo; R^8 y R^9 cuando se presentan en un átomo de nitrógeno juntos forman una estructura cíclica de 5 ó 6 miembros que contiene átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno; n es de 1 hasta 6, y m es de 0 hasta 6.

2. El compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque

R^1 es hidrógeno, el grupo (C_1-C_6) alquilo lineal o ramificado o forma un enlace con R_2 .

10 R^2 es hidrógeno, el grupo (C_1-C_6) alquilo lineal o ramificado o forma un enlace con R_1 .

R^3 es hidrógeno, (C_1-C_{12}) alquilo lineal o ramificado, el grupo (C_3-C_7) cicloalquilo, el grupo arilo o el grupo aril alquilo;

15 R^4 es hidrógeno, (C_1-C_{12}) alquilo lineal o ramificado, el grupo (C_3-C_7) cicloalquilo, el grupo arilo o el grupo arilo alquilo.

R^5 es hidrógeno, el grupo (C_1-C_{12}) alquilo o (C_3-C_7) cicloalquilo.

20 R^6 es fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), fluorenilmetoxycarbonilamino (N-Fmoc), $-OSO_2R^8$, $-OCONR^8R^9$, $-NR^8COOR^9$, $-NR^8COR^9$ ó $-NR^8SO_2R^9$.

R^8 es hidrógeno, grupo (C_1-C_6) alquilo lineal o ramificado o el grupo arilo substituido o no substituido.

25 R^9 es hidrógeno, (C_1-C_6) alquilo lineal o ramificado, el grupo t-butiloxycarbonilo o benciloxycarbonilo.

R^{13} es hidrógeno o $-OSO_2R^8$.

X es $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-C(O)CH_2-$, $O-C(=O)-$, $-O(CH_2)_4-$, $-CH=CH-CH_2-$; $-CH=CH-CO-$ o X representa un enlace.

30 Y es oxígeno;

d es un entero desde 1-4;

m es un entero desde 0 hasta 1; y

n es un entero desde 0 hasta 2.

3. El compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque:

5 R^1 es hidrógeno o forma un enlace con R^2 .

R^2 es hidrógeno o forma un enlace con R_1 .

R^3 es hidrógeno, o el grupo (C_1-C_{12}) alquilo lineal o ramificado.

10 R^4 es hidrógeno, o el grupo (C_1-C_{12}) alquilo lineal o ramificado.

R^5 es hidrógeno o el grupo (C_1-C_{12}) alquilo.

R^6 es $-OSO_2R^8$ ó $-NR^8SO_2R^9$.

15 R^8 es un (C_1-C_6) alquilo lineal o ramificado, o un grupo arilo sustituido, en donde el substituyente es el grupo (C_1-C_6) alquilo lineal o ramificado.

R^9 es (C_1-C_6) alquilo lineal o ramificado, un grupo t-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo.

R^{13} es hidrógeno o $-OSO_2R^8$.

20 X es $-C(=O)-$, $O-C(=O)-$, $-O(CH_2)_d$, $-CH=CH-CH_2-$; $-CH=CH-CO-$ ó X representa un enlace; y

Y es oxígeno.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1-3, caracterizado porque se selecciona de:

25 2-metoxi-3-[4-3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

30 2-etoxi-3-[4-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

30

2-etoxi-3-[4-3-(4-metansulfoniloxifenil)propiloxicarbonilamino}fenil]propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

5 2-etoxi-3-[4-{3-(3-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

2-etoxi-3-[4-{3-(4-(tolueno-4-sulfoniloxi)fenil)propilamino}fenil]propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

2-etoxi-3-[3-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propionato etílico
15 o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

2-isopropoxi-3-[4-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propionato etílico
o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un
20 racemato.

2-etoxi-3-[4-(4-metilsulfoniloxifenetilamino)fenil]propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

25 2-etoxi-3-[4-[(E)-3-(4-metilsulfoniloxifenil)-2-propenilamino}fenil]propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

2-etoxi-3-[4-(4-metansulfoniloxibencilamino)fenil]propionato metílico o sus
30 sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

ácido 2-metoxi-3-[4-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino} fenil] propionico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

5 ácido 2-etoxi-3-[4-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil] propionico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

ácido 2-etoxi-3-[4-(3-(4-metansulfoniloxifenil)propiloxycarbonilamino}fenil]propionico
10 o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

ácido 2-etoxi-3-[4-{3-(3-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propionico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

2-etoxi-3-[4-(3-(4-(tolueno-4-sulfoniloxi)fenil)propilamino}fenil]propionato o sus sales
20 en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

ácido 2-etoxi-3-[3-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propionico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

25 ácido 2-isopropoxi-3-[4-3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propionico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

ácido 2-etoxi-3-[4-(4-metansulfoniloxibencilamino)fenil]propionico o sus sales en
30 su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

ácido 2-etoxi-3-[4-(4-metilsulfoniloxifenetilamino)fenil]propionico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

5 ácido 2-etoxi-3-[4-[(E)-3-(4-metilsulfoniloxifenil)-2-propenilamino]fenil]propionico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

2-etoxi-3-[4-(4-metilsulfoniloxibencilcarboxamido)fenil]-propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

Ácido 2-etoxi-3-[4-(4-metilsulfoniloxibencilcarboxamido) fenil]propionico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

15 2-etoxi-3-[4-{3-(4-tert-butoxi-4-metilsulfonamidofenil)propil-amino}fenil]propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

20 ácido 2-etoxi-3-[4-{3-(4-tert-butoxi-4-metilsulfonamidofenil)propilamino}-fenil]propiónico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

2-etoxi-3-{4-[(E)-2-(4-metilsulfoniloxifenil)-1-etenilcarboxamido]fenil}propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

ácido 2-etoxi-3-{4-[(E)-2-(4-metilsulfoniloxifenil)-1-etenilcarboxamido]-fenil}propiónico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

30 2-etoxi-3-[4-(4-metilsulfoniloxifenetilcarboxamido)fenil]-propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o

como un racemato.

ácido 2-etoxi-3-[4-(4-metilsulfoniloxifenetenilcarboxamido) fenil]propanoico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

2-metoxi-3-[4-{(E)-3-(4-metilsulfoniloxifenil)-2-propenilamino}fenil]propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

Ácido 2-metoxi-3-[4-{(E)-3-(4-metilsulfoniloxifenil)-2-propenilamino}fenil]propionico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

2-metoxi-3-[4-{3-(3-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil] propanoato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

ácido 2-metoxi-3-[4-(3-(3-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propanoico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

2-etoxi-3-[4-[(E)-3-(4-metilsulfoniloxifenil)-2-propenil(fenil)carboxamido]fenil]propanoato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

ácido 2-etoxi-3-[4-[(E)-3-(4-metilsulfonil-oxifenil)-2-propenil(fenil)carboxamido]fenil]propanoico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

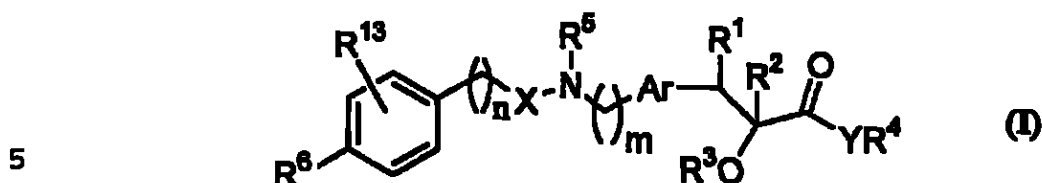
2-metoxi-3-[4-[(E)-3-(4-metil-sulfoniloxifenil)-2-propenil (fenil)carboxamido]fenil]propanoato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

ácido 2-metoxi-3-[4-(E)-3-(4-metilsulfonil-oxifenil)-2-propenil(fenil)carboxamido]fenil]propanoico o sus sales

en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

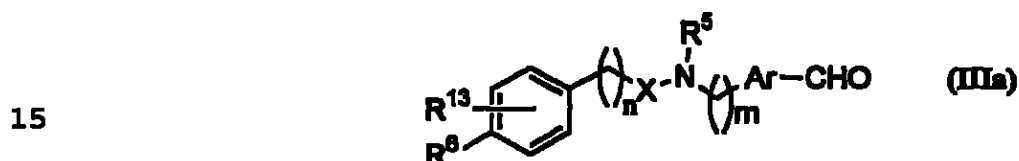
5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona de Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Al, Mn; N,N'-diacetiletilendiamina, betaina, cafeina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, hidrabamina, isopropilamina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, procaina, teobromina, valinol, dietilamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, adamantil amina, dietanolamina, meglumina, etilendiamina, N,N'-difeniletilendiamina, N,N'-dibenciletilendiamina, N-bencilo feniletilamina, colina, hidróxido de colina, diciclohexilamina, metformina, bencilamina, feniletilamina, dialquilamina, trialquilamina, tiamina, aminopirimidina, aminopiridina, purina, pirimidina, espermidina, alquilfenilamina, glicinol, fenilo glicinol, glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, norleucina, tirosina, cistina, cisteína, metionina, prolina, hidroxil prolina, histidina, ornitina, lisina, arginina, serina, treonina, fenilalanina; aminoácidos no naturales; isómeros D o aminoácidos substituidos; sales de aminoácidos ácidos seleccionadas de ácido aspártico o ácido glutámico; guanidina, guanidina substituida en donde los substituyentes son seleccionados de nitro, amino, alquilo, alquenilo o alquinilo, amonio, sales amonio substituidas, sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, hidrohalogenuros (HCl, HBr, HI), acetatos, tartratos, maleatos, citratos, succinatos, palmoatos, metansulfonatos, benzoatos, salicilatos, hidroxinaftoatos, bencensulfonatos, ascorbatos, glicerofosfatos, o sal de cetoglutarato.

6. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, o sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque todos los símbolos son como se definen antes, caracterizado porque comprende

a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IIIa)

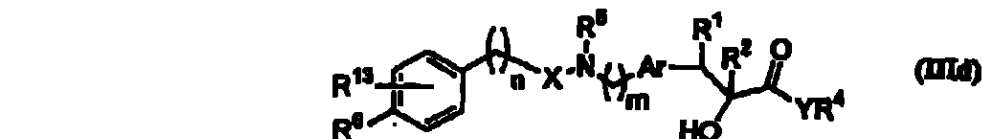


cuando R^5 , R^6 , R^{13} , X , m y son como se definen en la reivindicación 1 con un compuesto de fórmula (IIIb)



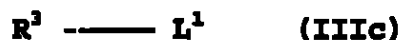
cuando Y es como se define en la reivindicación 1 excluyendo NH , R^{11} representa un (C_1-C_6) alquilo lineal o ramificado y todos los otros símbolos son como se definen en la reivindicación 1, para producir un compuesto de fórmula (I) en donde Y es como se define arriba excluyendo NH y todos los otros símbolos son como se definieron arriba; o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IIIc)



en donde R^6 , R^{13} son como se definen previamente excluyendo NR^8R^9 , Y es como se definió en la reivindicación 1,

excluyendo NH y todos los otros símbolos son como se definieron arriba con un compuesto de la fórmula (IIIc)



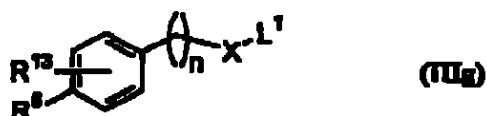
en donde R^3 es como se definió en la reivindicación 1, excluyendo hidrógeno y L^1 es un grupo de partida para producir un compuesto de fórmula (I) en donde Y es como se definió arriba excluyendo NH y todos los otros símbolos son como se definieron arriba; o

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IIIa) en donde todos los símbolos son como se definieron arriba con un compuesto de fórmula (IIIe)

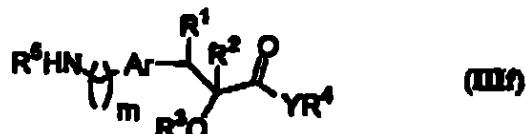


en donde R^2 representa un átomo de hidrógeno; Y es como se definió arriba excluyendo NH y todos los otros símbolos son como se definieron arriba para producir un compuesto de fórmula (I) en donde Y es como se definió arriba, excluyendo NH y todos los otros símbolos son como se definieron arriba; o

d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IIIg)

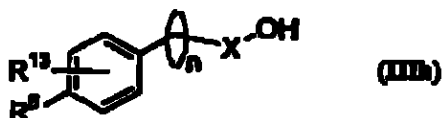


en donde R^6 , R^{13} , X y n, son como se definen en la reivindicación 1 y L^1 representa un grupo de partida con un compuesto de fórmula (IIIf)



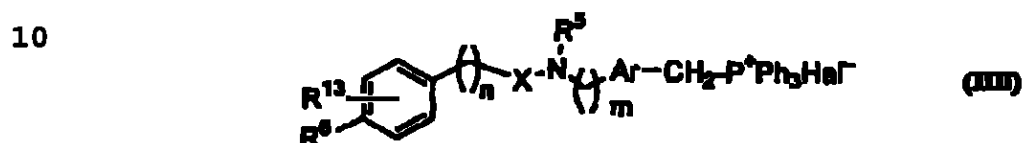
en donde R^1 y R^2 juntos representan un enlace y todos los otros símbolos son como se definieron arriba para producir un compuesto de la fórmula (I); o

e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIIh)



en donde R^6 , R^{13} , X y n, son como se definen en la
5 reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula (IIIIf) en
donde R^1 y R^7 juntos representan un enlace y todos los otros
símbolos son como se definieron arriba para producir un
compuesto de la fórmula (I); o

f) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IIIi)

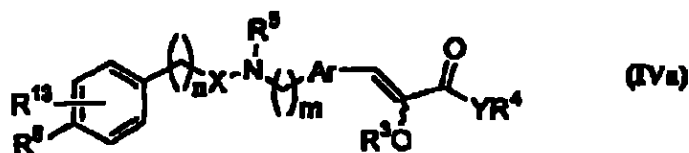


en donde todos los símbolos son como se definieron
previamente con un compuesto de la fórmula (IIIj)



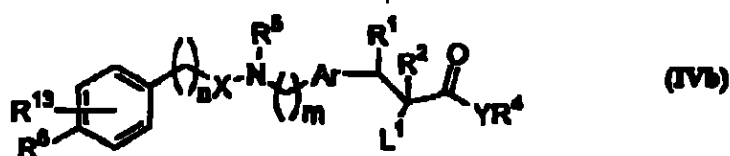
en donde Y representa oxígeno, $\text{R}^3 = \text{R}^4$ y son como se
definen arriba excluyendo hidrógeno, para producir un
compuesto de la fórmula (I) en donde R^1 y R^2 juntos
representan un enlace, Y representa un átomo de oxígeno y
20 todos los otros símbolos son como se definieron arriba;

g) reducir el compuesto de fórmula (IVa)



25 el cual representa un compuesto de la fórmula (I) en
donde R^1 y R^2 juntos representan un enlace e Y representa un
átomo de oxígeno y todos los otros símbolos son como se
definieron arriba para producir un compuesto de fórmula (I)
30 en donde R^1 y R^2 representan cada uno hidrógeno, y todos los
símbolos son como se definieron arriba;

h) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IVb)

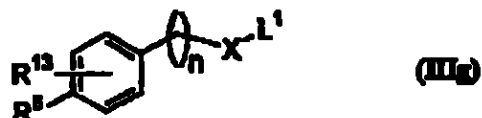


5 en donde R^4 es como se definió arriba, excluyendo hidrógeno; L^1 es un grupo de partida y todos los otros símbolos son como se definieron arriba con un compuesto de la fórmula (IVc)

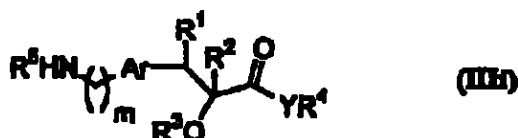


10 en donde R^3 es como se definió arriba excluyendo al hidrógeno, para producir un compuesto de la fórmula (I); o

i) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IIIg)

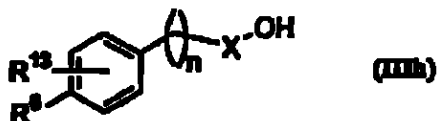


15 en donde todos los símbolos son como se definieron arriba con un compuesto de la fórmula (IIIIf)



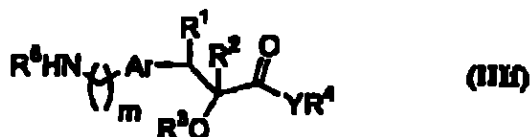
20 en donde todos los símbolos son como se definieron arriba, para producir un compuesto de la fórmula (I) en donde todos los símbolos son como se definieron arriba;

j) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IIIh)



25

en donde todos los símbolos son como se definieron arriba con un compuesto de la fórmula (IIIIf)

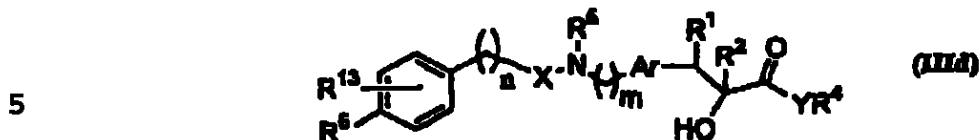


30

en donde todos los símbolos son como se definieron

arriba, para producir un compuesto de la fórmula (I) en donde todos los símbolos son como se definieron arriba; o

k) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IIIId)

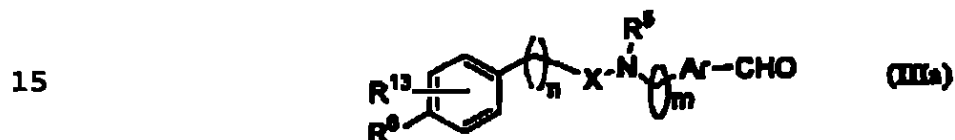


en donde todos los símbolos son como se definieron arriba con un compuesto de la fórmula (IIIc)



en donde R^3 es como se definió arriba, excluyendo hidrógeno y L^1 es un grupo de partida para producir un compuesto de fórmula (I), en donde todos los símbolos son como se definieron arriba; o

l) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IIIa)

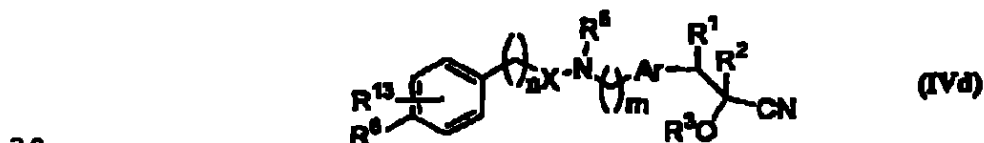


en donde todos los símbolos son como se definieron arriba con un compuesto de la fórmula (IIIe)



en donde R^2 representa un átomo de hidrógeno; Y es como se definió arriba excluyendo NH y todos los otros símbolos son como se definieron arriba, para producir un compuesto de fórmula (I) en donde R^2 representa un átomo de hidrógeno, Y es como se definió arriba, excluyendo NH y todos los otros símbolos son como se definieron arriba; o

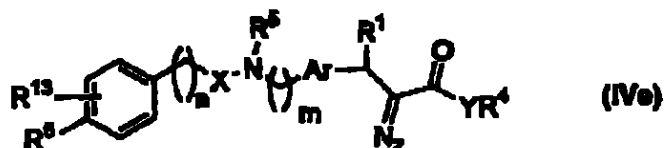
m) convertir el compuesto de fórmula (IVd)



en donde todos los símbolos son como se definieron

arriba, para un compuesto de la fórmula (I) en donde Y representa un átomo de oxígeno y todos los otros símbolos son como se definieron arriba en presencia de un ácido o una base; o

5 n) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IVe)



10 en donde R⁴ es como se definió arriba, excluyendo hidrógeno y todos los símbolos son como se definieron arriba, con un compuesto de la fórmula (IVc)



15 en donde R³ es como se definió arriba excluyendo al hidrógeno, para producir un compuesto de la fórmula (I); en donde R³ y R⁴ son como se definieron arriba, excluyendo al hidrógeno y todos los otros símbolos son como se definieron arriba; o

o) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IVg)



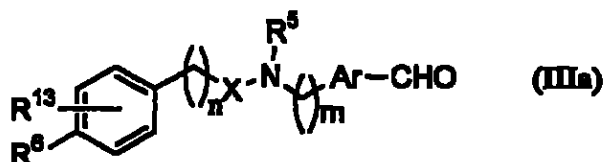
20 en donde G² representa NH₂ o -CHO y todos los otros símbolos son como se definieron arriba con un compuesto de la fórmula (IVf)



25 en donde G¹ es NH₂ cuando G² es -CHO o G¹ es -CHO cuando G² es NH₂, q es 0 hasta 6, y todos los otros símbolos son como se definieron arriba, para producir un compuesto de la fórmula (I) en donde R⁵ representa hidrógeno y todos los otros símbolos son como se definieron arriba.

7. Un intermediario de la fórmula (IIIa)

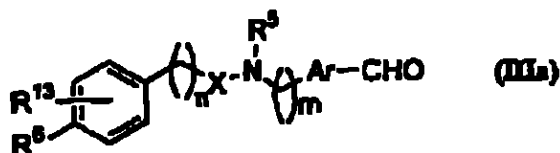
5



sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sales, sus solvatos, caracterizado porque R^5 representa hidrógeno o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de un grupo alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo o arilalquilo; n y m son enteros en el rango desde 0-6; Ar representa grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados de fenileno divalente, naftileno, piridilo, quinolinilo, benzofurilo, dihidrobenzofurilo, benzopiraniilo, dihidrobenzopiraniilo, indolilo, indolinilo, azaindolilo, azaindolinilo, pirazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo y similares. Los substituyentes en el grupo representados por Ar se pueden seleccionar de $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo lineal o ramificado opcionalmente halogenado, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alcoxi opcionalmente halogenado, halógeno, acilo, amino, acilamino, tio o ácidos carboxílicos o sulfónicos y sus derivados; X representa C=O , C=S , $-\text{C(O)CH}_2-$, $-\text{CH=CH-CH}_2-$; $-\text{CH=CH-CO-}$ o X representa un enlace; R^6 representa un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de ariloxycarbonilo, arilalcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilamino, ariloxycarbonilamino, arilalcoxycarbonilamino, fluorenilmetoxycarbonil (Fmoc), fluorenilmetoxycarbonilamino (N-Fmoc), OSO_2R^8 , $-\text{OCONR}^8\text{R}^9$, NR^8COOR^9 , $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, $\text{NR}^8\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^8\text{CSNR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{SOR}^8$, $-\text{SR}^8$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{OR}^8$, $-\text{COOR}^9$, $-\text{COR}^9$, o $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, en

donde R^8 , R^9 y R^{10} pueden ser iguales o diferentes y representan independientemente hidrógeno, o alquilo, arilo, arilalquilo, alcóxicarbonilo o arilalcóxicarbonilo substituido o no substituido; R^8 y R^9 cuando se presentan en el átomo de nitrógeno, juntos pueden formar una estructura cíclica de 5 ó 6 miembros que contiene átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno o R^8 es hidrógeno; cuando R^{13} está en la tercera posición del anillo fenilo y no representa hidrógeno; R^{13} representa hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, amino, haloalquilo, hidroxilo o un grupo substituido o no substituido seleccionado de (C_1-C_{12}) alquilo lineal o ramificado, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, alcoxi, monoalquilamino, dialquilamino, alcóxicarbonilo, ariloxycarbonilo, arilalcóxicarbonilo, ariloxi, arilalcoxi, alquilcarboniloxi, alcóxicarbonilamino, ariloxycarbonilamino, arilalcóxicarbonilamino, fluorenilmetoxycarbonil (Fmoc), fluorenilmetoxycarbonilamino (N-Fmoc), $-OSO_2R^8$, $-OCONR^8R^9$, NR^8COOR^9 , $-NR^8COR^9$, $-NR^8R^9$, $-NR^8SO_2R^9$, $NR^8CONR^9R^{10}$, $-NR^8CSNR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-SOR^8$, $-SR^8$, $-SO_2NR^8R^9$, $-SO_2OR^8$, $-COOR^9$, $-COR^9$, $-CONR^8R^9$, en donde R^8 , R^9 y R^{10} pueden ser iguales o diferentes y representan independientemente hidrógeno, o alquilo, arilo, arilalquilo, alcóxicarbonilo o arilalcóxicarbonilo substituido o no substituido; R^8 y R^9 cuando se presentan en el átomo de nitrógeno, juntos pueden formar una estructura cíclica de 5 ó 6 miembros que contiene átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno.

8. Un proceso para el compuesto de fórmula (IIIa)

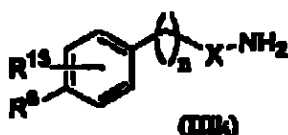


5

sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, como se definen en la reivindicación 7, caracterizado porque comprende:

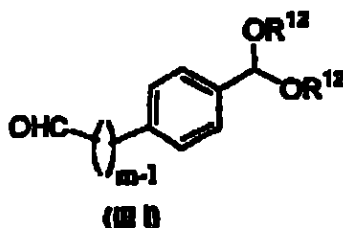
a) i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIIk)

10



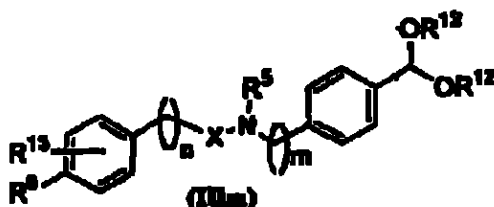
X representa $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{---}$, $\text{---CH=CH---CH}_2\text{---}$; o X representa un enlace y R^6 y R^{13} son como se define en la reivindicación 6 con un compuesto de la fórmula (III l)

15



en donde R^{12} representa hidrógeno o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{---C}_6$)

20 y m se define como arriba, para proporcionar un compuesto de fórmula (IIIIm)



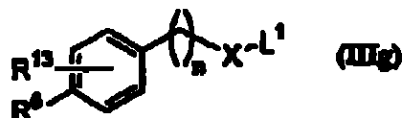
25 en donde todos los símbolos son como se definieron arriba.

ii) el compuesto de fórmula (IIIIm) se convierte a un compuesto de fórmula (IIIa) en presencia de un ácido o una base en donde R^5 representa hidrógeno; X representa $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{---}$, $\text{---CH=CH---CH}_2\text{---}$; o X representa un enlace; m es 0; Ar representa fenilo y todos los otros símbolos son como se definieron arriba;

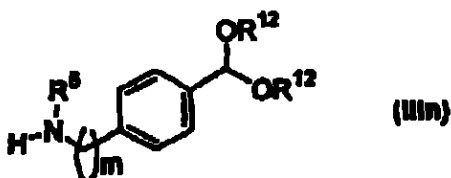
30

82

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIIg)

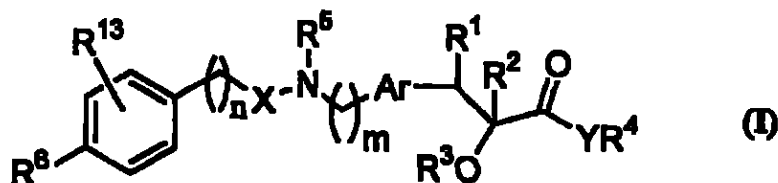


en donde todos los símbolos son como se definieron
5 previamente con un compuesto de la fórmula (IIIh)



en donde R^{12} representa hidrógeno o un grupo alquilo; m es
10 un entero que va desde 0-6 y R^5 es como se definió arriba,
para producir un compuesto de fórmula (IIIa), en donde R^5
representa hidrógeno o un grupo alquilo; m es 0 ó 1, y
todos los otros símbolos son como se definieron arriba.

9. Una composición, caracterizada porque comprende un
15 compuesto de fórmula (I)



20 como se define en cualesquiera de las reivindicaciones 1 a
5, y un portador, diluyente, excipiente o solvato
farmacéuticamente aceptable.

10. Una composición caracterizada porque comprende, un
compuesto de fórmula (I) como se define en la
25 reivindicación 1 a la 5, y un inhibidor de la HMG CoA
reductasa; inhibidor de la absorción de colesterol; fármaco
antiobesidad; fármaco para un tratamiento de un trastorno
de lipoproteína; agente hipoglicémico; insulina; biguanida;
sulfonilurea; tiazolidindiona; PPAR α dual y agonista y o
30 una mezcla de los mismos, y un portador, diluyente,
excipiente o solvato farmacéuticamente aceptable.

11. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, caracterizada porque está en forma de tableta, cápsula, polvo, jarabe, solución o suspensión.

12. Un método para el tratamiento y/o prevención de la diabetes provocada por resistencia a la insulina o tolerancia perjudicial a la glucosa, caracterizado porque comprende administrar un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 ó 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, a un paciente que necesite del mismo.

13. Un método para el tratamiento y/o prevención de la diabetes provocada por resistencia a la insulina o tolerancia perjudicial a la glucosa, o complicación de diabetes, caracterizado porque la complicación es dislipidemia, apoplejía, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperglicemia, osteoporosis, aterosclerosis, resistencia a la leptina, hipertensión, obesidad, enfermedad de las arterias coronarias, trastornos cardiovasculares, enfermedad renal, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensa, nefropatía, retinopatía, trastornos relacionados con la activación de células endoteliales, psoriasis, síndrome ovárico poliquístico (PCOS), demencia, enfermedad inflamatoria del intestino, distrofia miotónica, pancreatitis, arterioesclerosis, xantoma, trastornos del comer, cáncer u osteoporosis, o como un inhibidor de la aldosa reductas o como un agente antiinflamatorio que comprende administrar un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10 a un paciente que necesite del mismo.

14. Un método de tratamiento y/o prevención hiperlipidemia, hipercolesteremia, hiperglicemia, osteoporosis, obesidad, tolerancia perjudicial a la glucosa, aterosclerosis, resistencia a la leptina, resistencia a la insulina o enfermedades en las cuales la resistencia a la insulina es el mecanismo patofisiológico subyacente, caracterizado porque comprende administrar un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10 a un paciente que necesita del mismo.

15. Un método para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos relacionados con el Síndrome X, caracterizado porque comprende administrar un agonista de PPAR de fórmula (I), de conformidad con la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10 a un paciente que necesita del mismo.

16. El método de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque el trastorno es hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, aterosclerosis, enfermedad de las arterias coronarias o trastorno cardiovascular.

17. Un método para la reducción del colesterol total, peso corporal, glucosa en plasma sanguíneo, insulina, HbA_{1c}, triglicéridos, LDL, VLDL o ácidos grasos libres, o incrementar el HDL en el plasma, caracterizado porque comprende administrar un compuesto de fórmula (1), de conformidad con la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10 a un paciente que necesita del mismo.

18. Un método de tratamiento y/o prevención de

hiperlipidemia, hipercolesteremia, hiperglicemia, osteoporosis, obesidad, tolerancia perjudicial a la glucosa, aterosclerosis, resistencia a la leptina, resistencia a la insulina o enfermedades en las cuales la resistencia a la insulina es el mecanismo patofisiológico subyacente, caracterizado porque comprende administrar un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, en combinación/en paralelo con un inhibidor de la HMG CoA reductasa; inhibidor de la absorción de colesterol; fármaco antiobesidad; fármaco para un tratamiento de un trastorno de lipoproteína; agente hipoglicémico; insulina; biguanida; sulfonilurea; tiazolidindiona; PPAR α dual y agonista y o una mezcla de los mismos, o su combinación dentro de tal periodo de manera de actuar sinérgicamente y/o en forma aditiva.

19. Un método para el tratamiento y/o prevención de la diabetes provocada por resistencia a la insulina o tolerancia perjudicial a la glucosa, o complicación de diabetes, caracterizado porque la complicación es dislipidemia, apoplejía, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperglicemia, osteoporosis, aterosclerosis, resistencia a la leptina, hipertensión, obesidad, enfermedad de las arterias coronarias, trastornos cardiovasculares, enfermedad renal, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensa, nefropatía, retinopatía, trastornos relacionados con la activación de células endoteliales, psoriasis, síndrome ovárico poliquístico (PCOS), demencia, enfermedad inflamatoria del intestino, distrofia miotónica,

pancreatitis, arterioesclerosis, xantoma, trastornos del comer, cáncer u osteoporosis, o como un inhibidor de la aldosa reductasa o como un agente antiinflamatorio que comprende administrar un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10 a un paciente que necesite del mismo, en combinación/en paralelo con un inhibidor de la HMG CoA reductasa; inhibidor de la absorción de colesterol; fármaco antiobesidad; fármaco para un tratamiento de un trastorno de lipoproteína; agente hipoglicémico; insulina; biguanida; sulfonilurea; tiazolidindiona; PPAR α dual y agonista y o una mezcla de los mismos, o su combinación dentro de tal periodo de manera de actuar sinérgicamente y/o en forma aditiva.

20. Un método para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos relacionados con el Síndrome X, caracterizado porque comprende administrar a un paciente que necesita del mismo, un agonista de PPAR de fórmula (I), de conformidad con la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, y un inhibidor de la HMG CoA reductasa; inhibidor de la absorción de colesterol; fármaco antiobesidad; fármaco para un tratamiento de un trastorno de lipoproteína; agente hipoglicémico; insulina; biguanida; sulfonilurea; tiazolidindiona; PPAR α dual y agonista y o una mezcla de los mismos, o su combinación dentro de tal periodo de manera de actuar sinérgicamente y/o en forma aditiva.

21. El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque el trastorno es hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, aterosclerosis,

enfermedad de las arterias coronarias o trastorno cardiovascular.

22. Un método para la reducción del colesterol total, peso corporal, glucosa en plasma sanguíneo, insulina, HbA_{1c}, triglicéridos, LDL, VLDL o ácidos grasos libres, o incrementar el HDL en el plasma, caracterizado porque comprende administrar un compuesto de fórmula (1), de conformidad con la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, en combinación/en paralelo con un inhibidor de la HMG CoA reductasa; inhibidor de la absorción de colesterol; fármaco antiobesidad; fármaco para un tratamiento de un trastorno de lipoproteína; agente hipoglicémico; insulina; biguanida; sulfonilurea; tiazolidindiona; PPAR α dual y agonista y o una mezcla de los mismos, o su combinación dentro de tal periodo de manera de actuar sinérgicamente y/o en forma aditiva, junto con un paciente que necesita del mismo.

23. El uso de un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, para el tratamiento y/o prevención de la diabetes provocada por resistencia a la insulina o tolerancia perjudicial a la glucosa.

24. El uso de un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, para el tratamiento y/o prevención de la diabetes provocada por resistencia a la insulina o tolerancia perjudicial a la glucosa, o una complicación de la diabetes, en donde la complicación es dislipidemia,

50

apoplejía, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperglicemia, osteoporosis, aterosclerosis, resistencia a la leptina, hipertensión, obesidad, enfermedad de las arterias coronarias, trastornos cardiovasculares, enfermedad renal, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensa, nefropatía, retinopatía, trastornos relacionados con la activación de células endoteliales, psoriasis, síndrome ovárico poliquístico (PCOS), demencia, enfermedades inflamatorias del intestino, distrofia miotónica, pancreatitis, arterioesclerosis, xantoma, trastornos del comer, cáncer u osteoporosis, o como un inhibidor de la aldosa reductasa o como un agente antiinflamatorio.

25. El uso de un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, para tratamiento y/o prevención de hiperlipidemia, hipercolesteremia, hiperglicemia, osteoporosis, obesidad, tolerancia perjudicial a la glucosa, aterosclerosis, resistencia a la leptina, resistencia a la insulina o enfermedades en las cuales la resistencia a la insulina es el mecanismo patofisiológico subyacente.

26. El uso de un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, para el tratamiento y/o prevención de trastornos relacionados con el Síndrome X, que comprende administrar un agonista de PPAR α y/o PPAR γ .

27. El uso de un compuesto de conformidad con la reivindicación 26, en donde el trastorno es hipertensión,

59

obesidad, resistencia a la insulina, aterosclerosis, enfermedad de las arterias coronarias o trastorno cardiovascular.

28. El uso de un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, para la reducción del colesterol total, peso corporal, glucosa en plasma sanguíneo, insulina, HbA_{1c}, triglicéridos, LDL, VLDL o ácidos grasos libres, o incrementar el HDL en el plasma.

29. El uso de un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, en combinación/en paralelo con un inhibidor de la HMG CoA reductasa; inhibidor de la absorción de colesterol; fármaco antiobesidad; fármaco para un tratamiento de un trastorno de lipoproteína; agente hipoglicémico; insulina; biguanida; sulfonilurea; tiazolidindiona; PPAR α dual y agonista β , o su combinación dentro de tal periodo de manera de actuar sinérgicamente y/o en forma aditiva, para tratamiento y/o prevención de hiperlipidemia, hipercolesteremia, hiperglicemia, osteoporosis, obesidad, tolerancia perjudicial a la glucosa, aterosclerosis, resistencia a la leptina, resistencia a la insulina o enfermedades en las cuales la resistencia a la insulina es el mecanismo patofisiológico subyacente que comprende administrar a un paciente que necesita del mismo.

30. El uso de un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la

reivindicación 9 ó 10, para el tratamiento y/o prevención de la diabetes provocada por resistencia a la insulina o tolerancia perjudicial a la glucosa, o una complicación de la diabetes, en donde la complicación es dislipidemia, apoplejía, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperglicemia, osteoporosis, aterosclerosis, resistencia a la leptina, hipertensión, obesidad, enfermedad de las arterias coronarias, trastornos cardiovasculares, enfermedad renal, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensa, nefropatía, retinopatía, trastornos relacionados con la activación de células endoteliales, psoriasis, síndrome ovárico poliquístico (PCOS), demencia, enfermedades inflamatorias del intestino, distrofia miotónica, pancreatitis, arterioesclerosis, xantoma, trastornos del comer, cáncer u osteoporosis, o como un inhibidor de la aldosa reductasa o como un agente antiinflamatorio.

31. El uso de un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, en combinación/en paralelo con un inhibidor de la HMG CoA reductasa; inhibidor de la absorción de colesterol; fármaco antiobesidad; fármaco para un tratamiento de un trastorno de lipoproteína; agente hipoglicémico; insulina; biguanida; sulfonilurea; tiazolidindiona; PPAR α dual y agonista γ , o su combinación dentro de tal periodo de manera de actuar sinérgicamente y/o en forma aditiva, para tratamiento y/o profilaxis de trastornos relacionados con el síndrome X, que comprende administrar a un paciente que necesita del mismo, un agonista PPAR α y/o PPAR γ .

32. El uso de un compuesto de conformidad con la reivindicación 31, en donde el trastorno es hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, aterosclerosis, enfermedad de las arterias coronarias o trastorno cardiovascular.

33. El uso de un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, en combinación/en paralelo con un inhibidor de la HMG CoA reductasa; inhibidor de la absorción de colesterol; fármaco antiobesidad; fármaco para un tratamiento de un trastorno de lipoproteína; agente hipoglicémico; insulina; biguanida; sulfonilurea; tiazolidindiona; PPAR α dual y agonista γ , o una mezcla del mismo, para reducir el colesterol total, peso corporal, glucosa en plasma sanguíneo, insulina, HbA_{1c}, triglicéridos, LDL, VLDL o ácidos grasos libres, o incrementar el HDL en el plasma.

34. Una medicina para el tratamiento y/o prevención de la diabetes, provocada por resistencia a la insulina o tolerancia perjudicial a la glucosa, caracterizada porque comprende administrar un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10 a un paciente que necesita del mismo.

35. Una medicina para el tratamiento y/o prevención de la diabetes provocada por resistencia a la insulina o tolerancia perjudicial a la glucosa, o una complicación de la diabetes, en donde la complicación es dislipidemia, apoplejía, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperglicemia, osteoporosis, aterosclerosis, resistencia a

la leptina, hipertensión, obesidad, enfermedad de las arterias coronarias, trastornos cardiovasculares, enfermedad renal, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensa, nefropatía, retinopatía, trastornos relacionados con la activación de células endoteliales, psoriasis, síndrome ovárico poliquístico (PCOS), demencia, enfermedades inflamatorias del intestino, distrofia miotónica, pancreatitis, arterioesclerosis, xantoma, trastornos del comer, cáncer u osteoporosis, o como un inhibidor de la aldosa reductasa o como un agente antiinflamatorio, caracterizada porque comprende administrar un compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 a la 10 a un paciente que necesita del mismo.

36. Una medicina para el tratamiento y/o prevención de hiperlipidemia, hipercolesteremia, hiperglicemia, osteoporosis, obesidad, tolerancia perjudicial a la glucosa, aterosclerosis, resistencia a la leptina, resistencia a la insulina o enfermedades en las cuales la resistencia a la insulina es el mecanismo patofisiológico subyacente, caracterizado porque comprende administrar un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, en un paciente que necesita del mismo.

37. Una medicina para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos relacionados con el Síndrome X, caracterizada porque comprende administrar un agonista de PPAR α y/o PPAR γ de fórmula (I), de conformidad con la reivindicación 1 a la

5, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, a un paciente que necesita del mismo.

38. La medicina de conformidad con la reivindicación 5 37, caracterizada porque el trastorno es hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, aterosclerosis, enfermedad de las arterias coronarias o trastorno cardiovascular.

39. Una medicina para la reducción del colesterol 10 total, peso corporal, glucosa en plasma sanguíneo, insulina, HbA_{1c}, triglicéridos, LDL, VLDL o ácidos grasos libres, o incrementar el HDL en el plasma, caracterizada porque comprende administrar un compuesto de fórmula (1), de conformidad con la reivindicación 1 a la 5, o una 15 composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, a un paciente que necesita del mismo.

40. Una medicina para el tratamiento y/o prevención de hiperlipidemia, hipercolesteremia, hiperglicemia, 20 osteoporosis, obesidad, tolerancia perjudicial a la glucosa, aterosclerosis, resistencia a la leptina, resistencia a la insulina o enfermedades en las cuales la resistencia a la insulina es el mecanismo patofisiológico subyacente, caracterizada porque comprende administrar a un 25 paciente que necesita del mismo, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, en combinación/en paralelo con un inhibidor de la HMG CoA reductasa; 30 inhibidor de la absorción de colesterol; fármaco antiobesidad; fármaco para un tratamiento de un trastorno

64

de lipoproteína; agente hipoglicémico; insulina; biguanida; sulfonilurea; tiazolidindiona; PPAR α dual y agonista β o su combinación dentro de tal periodo de manera de actuar sinérgicamente y/o en forma aditiva.

5 41. Una medicina para el tratamiento y/o prevención de la diabetes provocada por resistencia a la insulina o tolerancia perjudicial a la glucosa, o una complicación de la diabetes, en donde la complicación es dislipidemia, apoplejía, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, 10 hiperglicemia, osteoporosis, aterosclerosis, resistencia a la leptina, hipertensión, obesidad, enfermedad de las arterias coronarias, trastornos cardiovasculares, enfermedad renal, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensa, nefropatía, 15 retinopatía, trastornos relacionados con la activación de células endoteliales, psoriasis, síndrome ovárico poliquístico (PCOS), demencia, enfermedades inflamatorias del intestino, distrofia miotónica, pancreatitis, arterioesclerosis, xantoma, trastornos del comer, cáncer u 20 osteoporosis, o como un inhibidor de la aldosa reductasa o como un agente antiinflamatorio, caracterizada porque comprende administrar un compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la 25 reivindicación 9 a la 10 a un paciente que necesita del mismo.

42. Una medicina para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos relacionados con el Síndrome X, caracterizada porque comprende administrar a un paciente que necesita del 30 mismo, un agonista de PPAR α y/o PPAR γ de fórmula (I), de conformidad con la reivindicación 1 a la 5, o una

composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, y un inhibidor de la HMG CoA reductasa; inhibidor de la absorción de colesterol; fármaco antiobesidad; fármaco para un tratamiento de un trastorno de lipoproteína; agente hipoglicémico; insulina; biguanida; sulfonilurea; tiazolidindiona; PPAR α dual y agonista β , o su combinación dentro de tal periodo de manera de actuar sinérgicamente y/o en forma aditiva.

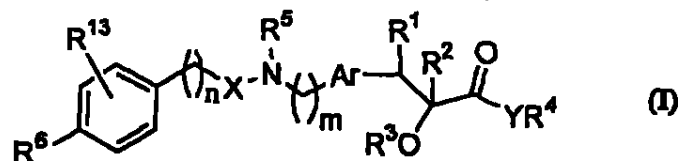
43. La medicina de conformidad con la reivindicación 42, caracterizada porque el trastorno es hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, aterosclerosis, enfermedad de las arterias coronarias o trastorno cardiovascular.

44. Una medicina para la reducción del colesterol total, peso corporal, glucosa en plasma sanguíneo, insulina, HbA_{1c}, triglicéridos, LDL, VLDL o ácidos grasos libres, o incrementar el HDL en el plasma, caracterizada porque comprende administrar un compuesto de fórmula (1), de conformidad con la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, en combinación/en paralelo con un inhibidor de la HMG CoA reductasa; inhibidor de la absorción de colesterol; fármaco antiobesidad; fármaco para un tratamiento de un trastorno de lipoproteína; agente hipoglicémico; insulina; biguanida; sulfonilurea; tiazolidindiona; PPAR α dual y agonista β o una mezcla de los mismos, o su combinación dentro de tal periodo de manera de actuar sinérgicamente y/o en forma aditiva, junto con un paciente que necesita del mismo.

64

We claim:

1. A compound of the formula (I)



its derivatives, its analogs, its tautomeric forms, its stereoisomers, its polymorphs, its pharmaceutically acceptable salts, their pharmaceutically acceptable solvates, wherein R^1 represents hydrogen, hydroxy, halogen, linear or branched (C_1 - C_{12}) alkyl, linear or branched (C_1 - C_{12}) alkoxy, substituted or unsubstituted arylalkyl group or forms a bond together with the adjacent group R^2 ;

R^2 represents hydrogen, halogen, linear or branched (C_1 - C_{12}) alkyl, linear or branched (C_1 - C_{12}) alkoxy, (C_1 - C_{12}) alkanoyl, aroyl, arylalkanoyl, substituted or unsubstituted arylalkyl or R^2 forms a bond together with R^1 ;

R^3 represents hydrogen atom or substituted or unsubstituted groups selected from linear or branched (C_1 - C_{12}) alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, aryl, (C_1 - C_{12}) alkanoyl, aroyl, arylalkyl, arylalkanoyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkoxyalkyl, alkoxy carbonyl, aryloxy carbonyl, alkylaminocarbonyl, or arylaminocarbonyl groups;

R^4 represents hydrogen or substituted or unsubstituted groups selected from linear or branched (C_1 - C_{12}) alkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heteroaryl or heteroarylalkyl groups;

Y represents oxygen, NR^7 or $N(R^7)O$, where R^7 represents hydrogen or substituted or unsubstituted groups selected from (C_1 - C_{12}) alkyl, aryl, arylalkyl, hydroxyalkyl, alkanoyl, aroyl, arylalkanoyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkoxy carbonyl or arylalkoxy carbonyl groups; or R^4 and R^7 together form a substituted or unsubstituted 5 or 6 membered cyclic structure containing carbon atoms and a nitrogen atom, which may optionally contain one or more additional heteroatoms selected from oxygen, sulfur or nitrogen;

R^5 represents hydrogen or substituted unsubstituted group selected from alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl or arylalkyl group;

Ar represents substituted or unsubstituted groups selected from divalent phenylene, naphthylene, pyridyl, quinoliny, benzofuryl, dihydrobenzofuryl, benzopyranyl, dihydrobenzopyranyl, indolyl, indoliny, azaindolyl, azaindoliny, pyrazolyl, benzothiazolyl, or benzoxazolyl;

64

65

X represents $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-C(=S)-O-$, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)-S-$, $-C(=S)-O-$, $-O-(CH_2)_d-$, $-NH-(CH_2)_d-$ where d is 1 to 4, $-O-C(=O)-$, $-C(O)CH_2-$, $-CR^a=CR^b-CH_2-$, $-CR^a=CR^b-CO-$ where R^a and R^b are the same or different and represent hydrogen or (C_1-C_6) alkyl or X represents a bond;

- 5 R^6 represents substituted or unsubstituted group selected from aryloxycarbonyl, arylalkoxycarbonyl, alkylcarbonyloxy, alkoxycarbonylamino, aryloxycarbonylamino, arylalkoxycarbonylamino, fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc), fluorenylmethoxycarbonylamino (N-Fmoc), $-OSO_2R^8$, $-OCONR^8R^9$, NR^8COOR^9 , $-NR^8COR^9$, $-NR^8SO_2R^9$, $NR^8CONR^9R^{10}$, $-NR^8CSNR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-SOR^8$, $-SR^8$, $-SO_2NR^8R^9$, $-SO_2OR^8$, $-COOR^9$, $-COR^9$ or $-CONR^8R^9$, wherein R^8 , R^9 and R^{10} are the same or different and independently represent hydrogen, or substituted or unsubstituted alkyl, aryl, arylalkyl, alkoxycarbonyl or arylalkoxycarbonyl; R^8 and R^9 when present on nitrogen atom together form a 5 or 6 membered cyclic structure containing carbon atoms and one or more heteroatoms selected from oxygen, sulfur or nitrogen; or R^6 is hydrogen,
- 10 R^{13} is at the third position of the phenyl ring and does not represent hydrogen; R^{13} represents hydrogen, halogen, nitro, cyano, amino, haloalkyl, hydroxy or substituted or unsubstituted group selected from linear or branched (C_1-C_{12}) alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, alkoxy, monoalkylamino, dialkylamino, alkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl, arylalkoxycarbonyl, aryloxy, arylalkoxy,
- 20 alkylcarbonyloxy, alkoxycarbonylamino, aryloxycarbonylamino, arylalkoxycarbonylamino, fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc), fluorenylmethoxycarbonylamino (N-Fmoc), $-OSO_2R^8$, $-OCONR^8R^9$, NR^8COOR^9 , $-NR^8COR^9$, $-NR^8R^9$, $-NR^8SO_2R^9$, $NR^8CONR^9R^{10}$, $-NR^8CSNR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-SOR^8$, $-SR^8$, $-SO_2NR^8R^9$, $-SO_2OR^8$, $-COOR^9$, $-COR^9$, $-CONR^8R^9$, wherein R^8 , R^9 and R^{10} are the same or different and independently represent hydrogen, or substituted or unsubstituted alkyl,
- 25 aryl, arylalkyl, alkoxycarbonyl or arylalkoxycarbonyl; R^8 and R^9 when present on nitrogen atom together form a 5 or 6 membered cyclic structure containing carbon atoms and one or more heteroatoms selected from oxygen, sulfur or nitrogen; n is 1 to 6, and m is 0 to 6.

- 30 2. A compound of formula (I) as claimed in claim 1, wherein

R^1 is hydrogen, linear or branched (C_1-C_6) alkyl group or forms a bond with R_2 ;

R^2 is hydrogen, linear or branched (C_1-C_6) alkyl group or forms a bond with R_1 ;

R^3 is hydrogen, linear or branched (C_1-C_{12}) alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl group, aryl group or aryl alkyl group;

68

66

R^4 is hydrogen, linear or branched (C_1-C_{12}) alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl group, aryl group or aryl alkyl group;

R^5 is hydrogen, (C_1-C_{12}) alkyl or (C_3-C_7) cycloalkyl group;

R^6 is fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc), fluorenylmethoxycarbonylamino (N-Fmoc), $-OSO_2R^8$, $-OCONR^8R^9$, NR^8COOR^9 , $-NR^8COR^9$, $-NR^8SO_2R^9$;

R^8 is hydrogen, linear or branched (C_1-C_6) alkyl group or substituted or unsubstituted aryl group;

R^9 is hydrogen, linear or branched (C_1-C_6) alkyl, t-butyloxycarbonyl or benzyloxycarbonyl group;

R^{13} is hydrogen or $-OSO_2R^8$;

X is $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-C(O)CH_2-$, $O-C(=O)-$, $-O(CH_2)_d$, $-CH=CH-CH_2-$; $-CH=CH-CO-$ or X represents a bond;

Y is oxygen;

d is an integer from 1-4;

m is an integer from 0 to 1; and

n is an integer from 0 to 2.

3. A compound of formula (I) as claimed in claim 2 wherein

R^1 is hydrogen or forms a bond with R_2 ;

R^2 is hydrogen or forms a bond with R_1 ;

R^3 is hydrogen, or linear or branched (C_1-C_{12}) alkyl group;

R^4 is hydrogen, or linear or branched (C_1-C_{12}) alkyl group;

R^5 is hydrogen or (C_1-C_{12}) alkyl group;

R^6 is $-OSO_2R^8$ or $-NR^8SO_2R^9$;

R^8 is or linear or branched (C_1-C_6) alkyl, or substituted aryl group wherein the substituent is linear or branched (C_1-C_6) alkyl group;

R^9 is linear or branched (C_1-C_6) alkyl, t-butyloxycarbonyl or benzyloxycarbonyl group;

R^{13} is hydrogen or $-OSO_2R^8$;

X is $-C(=O)-$, $O-C(=O)-$, $-O(CH_2)_d$, $-CH=CH-CH_2-$; $-CH=CH-CO-$ or X represents a bond and

Y is oxygen.

4. A compound according to claim 1-3 which is selected from:

69

67

- Ethyl 2-methoxy-3-[4-{3-(4-methanesulfonyloxyphenyl)propylamino}phenyl] propionate or its salts in its single enantiomeric form or as a racemate.
- Ethyl 2-ethoxy-3-[4-{3-(4-methanesulfonyloxyphenyl)propylamino}phenyl] propionate or its salts in its single enantiomeric form or as a racemate.
- 5 Ethyl 2-ethoxy-3-[4-{3-(4-methanesulfonyloxyphenyl) propyloxycarbonylamino}phenyl] propionate or its salts in its single enantiomeric form or as a racemate.
- Ethyl 2-ethoxy-3-[4-{3-(3-methanesulfonyloxyphenyl)propylamino}phenyl] propionate or its salts in its single enantiomeric form or as a racemate.
- Ethyl 2-ethoxy-3-[4-{3-(4-(toluene-4-sulfonyloxy)phenyl)propylamino}phenyl] propionate or its salts in its single enantiomeric form or as a racemate.
- 10 Ethyl 2-ethoxy-3-[3-{3-(4-methanesulfonyloxyphenyl)propylamino}phenyl] propionate or its salts in its single enantiomeric form or as a racemate.
- Ethyl 2-isopropoxy-3-[4-{3-(4-methanesulfonyloxyphenyl)propylamino}phenyl] propionate or its salts in its single enantiomeric form or as a racemate.
- 15 Ethyl 2-ethoxy-3-[4-(4-methylsulfonyloxyphenethylamino)phenyl]propionate or its salts in its single enantiomeric form or as a racemate.
- Ethyl 2-ethoxy-3-[4-{[(E)-3-(4-methylsulfonyloxyphenyl)-2-propenylamino]phenyl}propionate or its salts in its single enantiomeric form or as a racemate.
- Methyl 2-ethoxy-3-[4-(4-methanesulfonyloxybenzylamino)phenyl]propionate or its salts in its single enantiomeric form or as a racemate.
- 20 2-Methoxy-3-[4-{3-(4-methanesulfonyloxyphenyl)propylamino}phenyl]propionic acid or its salts in its single enantiomeric form or as a racemate.
- 2-Ethoxy-3-[4-{3-(4-methanesulfonyloxyphenyl)propylamino}phenyl]propionic acid or its salts in its single enantiomeric form or as a racemate.
- 25 2-Ethoxy-3-[4-{3-(4-methanesulfonyloxyphenyl)propyloxycarbonylamino}phenyl] propionic acid or its salts in its single enantiomeric form or as a racemate.
- 2-Ethoxy-3-[4-{3-(3-methanesulfonyloxyphenyl)propylamino}phenyl]propionic acid or its salts in its single enantiomeric form or as a racemate.
- 2-ethoxy-3-[4-{3-(4-(toluene-4-sulfonyloxy)phenyl)propylamino}phenyl] propionate or its salts in its single enantiomeric form or as a racemate.
- 30 2-Ethoxy-3-[3-{3-(4-methanesulfonyloxyphenyl)propylamino}phenyl]propionic acid or its salts in its single enantiomeric form or as a racemate.
- 2-Isopropoxy-3-[4-{3-(4-methanesulfonyloxyphenyl)propylamino}phenyl]propionic acid or its salts in its single enantiomeric form or as a racemate.

70

- 2-ethoxy-3-[4-(4-methanesulfonyloxybenzylamino)phenyl]propionic acid or its salts in its single enantiomeric form or as a racemate.
- 2-ethoxy-3-[4-(4-methylsulfonyloxyphenethylamino)phenyl]propionic acid or its salts in its single enantiomeric form or as a racemate.
- 5 2-Ethoxy-3-{4-[(E)-3-(4-methylsulfonyloxyphenyl)-2-propenylamino]phenyl}propionic acid or its salts in its single enantiomeric form or as a racemate.
- Ethyl 2-ethoxy-3-[4-(4-methylsulfonyloxybenzylcarboxamido)phenyl]-propionate or its salts in its single enantiomeric form or as a racemate.
- 2-Ethoxy-3-[4-(4-methylsulfonyloxybenzylcarboxamido)phenyl]propionic acid or its salts
- 10 in its single enantiomeric form or as a racemate.
- Ethyl 2-ethoxy-3-[4-{3-(4-*tert*-butoxy-4-methylsulfonamidophenyl)propylamino}phenyl]propionate or its salts in its single enantiomeric form or as a racemate.
- 2-Ethoxy-3-[4-{3-(4-*tert*-butoxy-4-methylsulfonamidophenyl)propylamino}-phenyl]propionic acid or its salts in its single enantiomeric form or as a racemate.
- 15 Ethyl 2-ethoxy-3-{4-[(E)-2-(4-methylsulfonyloxyphenyl)-1-ethenylcarboxamido]phenyl}propionate or its salts in its single enantiomeric form or as a racemate.
- 2-Ethoxy-3-{4-[(E)-2-(4-methylsulfonyloxyphenyl)-1-ethenylcarboxamido]-phenyl}propionic acid or its salts in its single enantiomeric form or as a racemate.
- Ethyl 2-ethoxy-3-[4-(4-methylsulfonyloxyphenethylcarboxamido)phenyl]-propionate or
- 20 its salts in its single enantiomeric form or as a racemate.
- 2-Ethoxy-3-[4-(4-methylsulfonyloxyphenethylcarboxamido)phenyl]propanoic acid or its salts in its single enantiomeric form or as a racemate.
- Ethyl 2-methoxy-3-[4-{(E)-3-(4-methylsulfonyloxyphenyl)-2-propenylamino}phenyl]propionate or its salts in its single enantiomeric form or as a racemate.
- 25 2-Methoxy-3-[4-{(E)-3-(4-methylsulfonyloxyphenyl)-2-propenylamino}phenyl]propionic acid or its salts in its single enantiomeric form or as a racemate.
- Ethyl 2-methoxy-3-[4-{3-(3-methanesulfonyloxyphenyl)propylamino}phenyl]propanoate or its salts in its single enantiomeric form or as a racemate.
- 2-Methoxy-3-[4-{3-(3-methanesulfonyloxyphenyl)propylamino}phenyl]propanoic acid or
- 30 its salts in its single enantiomeric form or as a racemate.
- Ethyl 2-ethoxy-3-{4-[(E)-3-(4-methylsulfonyloxyphenyl)-2-propenyl(phenyl)carboxamido]phenyl}propanoate or its salts in its single enantiomeric form or as a racemate.
- 2-ethoxy-3-{4-[(E)-3-(4-methylsulfonyloxyphenyl)-2-propenyl(phenyl)carboxamido]
- 35 phenyl}propanoic acid or its salts in its single enantiomeric form or as a racemate.

69

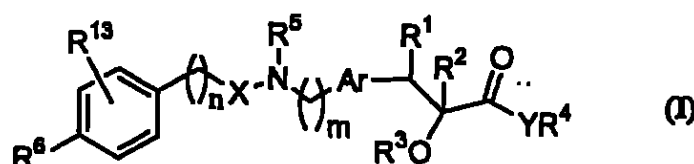
Methyl 2-methoxy-3-{4-[(E)-3-(4-methylsulfonyloxyphenyl)-2-propenyl(phenyl)carboxamido]phenyl}propanoate or its salts in its single enantiomeric form or as a racemate.

2-methoxy-3-{4-[(E)-3-(4-methylsulfonyl-oxyphenyl)-2-propenyl(phenyl)

5 carboxamido]phenyl}propanoic acid or its salts in its single enantiomeric form or as a racemate.

5. A compound according to claim 1 wherein the pharmaceutically acceptable salt is selected from the group consisting of Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Al, Mn; N,N'-diacetylenediamine, betaine, caffeine, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, N-ethylmorpholine, N-ethylpiperidine, glucamine, glucosamine, hydrabamine, isopropylamine, methylglucamine, morpholine, piperazine, piperidine, procaine, theobromine, valinol, diethylamine, triethylamine, trimethylamine, tripropylamine, tromethamine, adamantyl amine, diethanolamine, meglumine, ethylenediamine, N,N'-diphenylethylenediamine, N,N'-dibenzylethylenediamine, N-benzyl phenylethylamine, choline, choline hydroxide, dicyclohexylamine, metformin, benzylamine, phenylethylamine, dialkylamine, trialkylamine, thiamine, aminopyrimidine, aminopyridine, purine, pyrimidine, spermidine; alkylphenylamine, glycinol, phenyl glycinol; glycine, alanine, valine, leucine, isoleucine, norleucine, tyrosine, cystine, cysteine, methionine, proline, hydroxy proline, histidine, ornithine, lysine, arginine, serine, threonine, phenylalanine; unnatural amino acids; D-isomers or substituted amino acids; salts of acidic amino acids selected from aspartic acid or glutamic acid; guanidine, substituted guanidine wherein the substituents are selected from nitro, amino, alkyl, alkenyl or alkynyl; ammonium, substituted ammonium salts; sulphates, nitrates, phosphates, perchlorates, borates, hydrohalides (HCl, HBr, HI), acetates, tartrates, maleates, citrates, succinates, palmoates, methanesulphonates, benzoates, salicylates, hydroxynaphthoates, benzenesulfonates, ascorbates, glycerophosphates, or ketoglutarate salt.

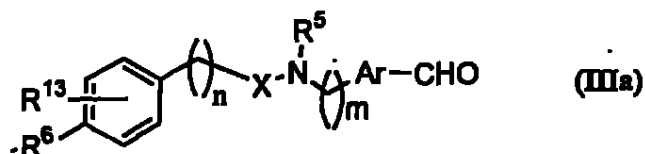
6. A process for the preparation of compound of formula (I)



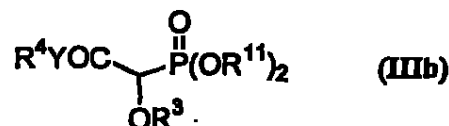
R2

its derivatives, its analogs, its tautomeric forms, its stereoisomers, or its pharmaceutically acceptable salts, their pharmaceutically acceptable solvates according to claim 1 wherein all the symbols are as defined earlier which comprises

a) reacting a compound of formula (IIIa)



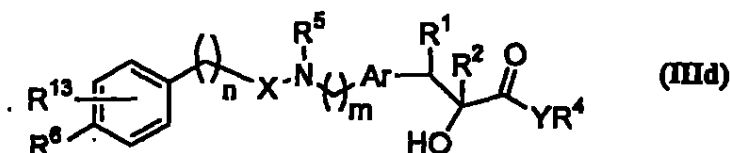
where R^5 , R^6 , R^{13} , X , m and n are as defined in claim 1 with a compound of formula (IIIb)



where Y is as defined in claim 1 excluding NH , R^{11} represents linear or branched (C_1 – C_6)alkyl and all other symbols are as defined in claim 1 to produce a compound of formula (I) where Y is as defined above excluding NH and all other symbols are as defined above;

or

b) reacting a compound of formula (IIIc)



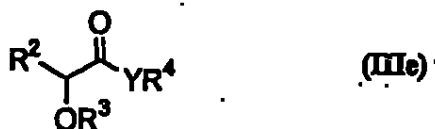
where R^6 , R^{13} are as defined earlier excluding NR^8R^9 ; Y is as defined in claim 1 excluding NH and all other symbols are as defined above with a compound of formula (IIIe)



where R^3 is as defined in claim 1 excluding hydrogen and L^1 is a leaving group to produce a compound of formula (I) where Y is as defined above excluding NH and all other symbols are as defined above;

or

c) reacting a compound of formula (IIIa) where all symbols are as defined above with a compound of formula (IIIe)

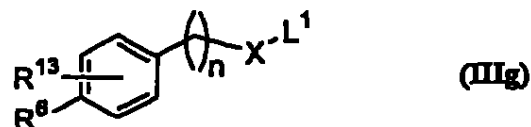


where R^2 represents hydrogen atom; Y is as defined above excluding NH and all other symbols are as defined above to produce a compound of formula (I) where Y is as defined above excluding NH and all other symbols are as defined above;

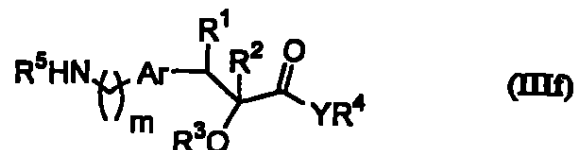
71

or

d) reacting the compound of formula (IIIg)



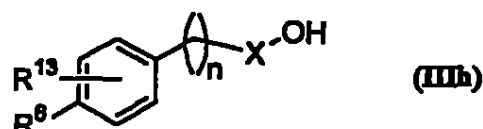
where R^6 , R^{13} , X , and n are as defined in claim 1 and L^1 represents a leaving group with a
5 compound of formula (IIIf)



where R^1 and R^2 together represent a bond and all other symbols are as defined above to
produce a compound of the formula (I);

or

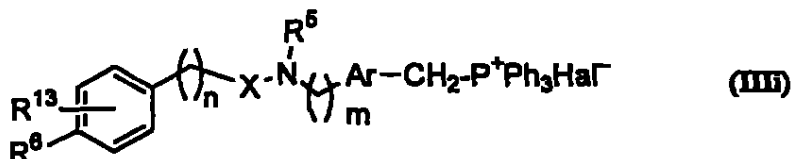
10 e) reacting a compound of formula (IIIh)



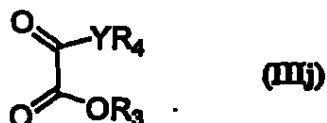
where R^6 , R^{13} , X , and n are as defined in claim 1 with a compound of formula (IIIf) where
 R^1 and R^2 together represent a bond and all other symbols are as defined above to
yield a compound of the formula (I);

or

15 f) reacting a compound of formula (IIIi)



where all symbols are as defined earlier with a compound of formula (IIIj)



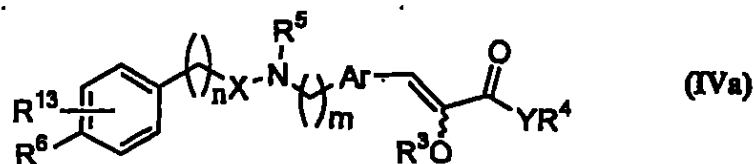
20 where Y represents oxygen, $\text{R}^3 = \text{R}^4$ and are as defined above excluding hydrogen, to
produce a compound of the formula (I) where R^1 and R^2 together represent a bond, Y
represents oxygen atom and all other symbols are as defined above;

or

g) reducing the compound of formula (IVa)

74

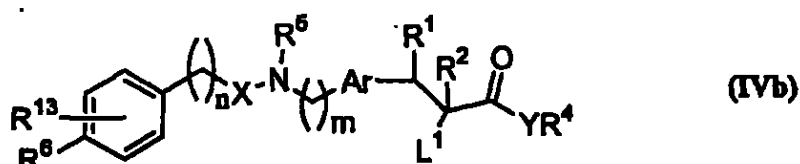
72



which represents a compound of formula (I) where R^1 and R^2 together represent a bond and Y represent oxygen atom and all other symbols are as defined above to yield a compound of formula (I) where R^1 and R^2 each represent hydrogen and all symbols are as defined above;

or

h) reacting the compound of formula (IVb)



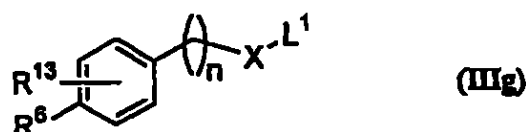
where R^4 is as defined above excluding hydrogen; L^1 is a leaving group and all other symbols are as defined above with a compound of formula (IVc)



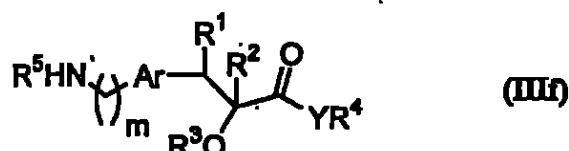
where R^3 is as defined above excluding hydrogen to produce a compound of the formula (I);

or

i) reacting the compound of formula (IIIg)



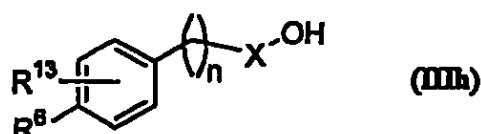
where all the symbols are as defined above with a compound of formula (IIIf)



where all the symbols are as defined above to yield a compound of formula (I) where all the symbols are as defined above;

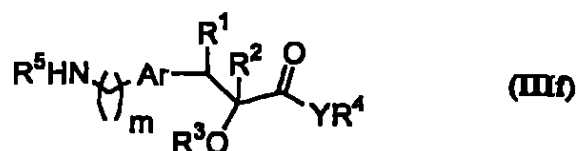
or

j) reacting the compound of formula (IIIh)



75

where all the symbols are as defined above with a compound of formula (IIIf)

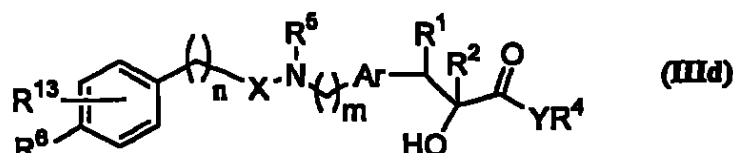


where all the symbols are as defined above to yield a compound of formula (I) where all the symbols are as defined above;

5

or

k) reacting the compound of formula (IIIc)



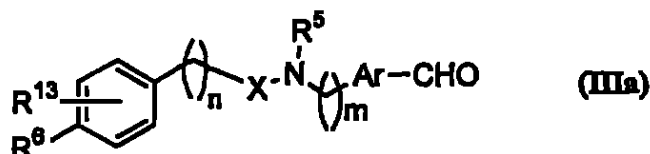
where all the symbols are as defined above, with a compound of formula (IIIc)



10 where R^3 is as defined above excluding hydrogen and L^1 is a leaving group to yield a compound of formula (I) where all the symbols are as defined above;

or

l) reacting the compound of formula (IIIa)



15 where all the symbols are as defined above with a compound of formula (IIIe)

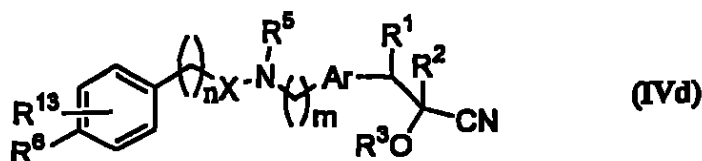


where R^2 represents hydrogen atom; Y is as defined above excluding NH and all other symbols are as defined above to yield a compound of formula (I) where R^2 represents hydrogen atom; Y is as defined above excluding NH and all other symbols are as defined above;

20

or

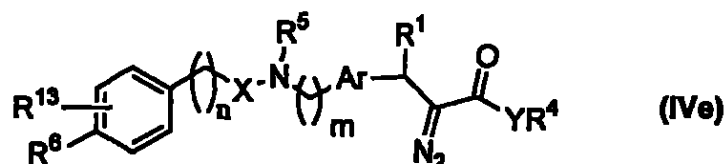
m) converting the compound of formula (IVd)



where all symbols are as defined above to a compound of formula (I) where Y represents oxygen atom and all other symbols are as defined above, in the presence of an acid or a base;

or

5 n) reacting the compound of formula (IVe)



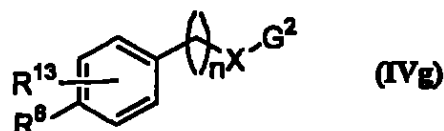
where R⁴ is as defined above excluding hydrogen and all symbols are as defined above with a compound of formula (IVc)



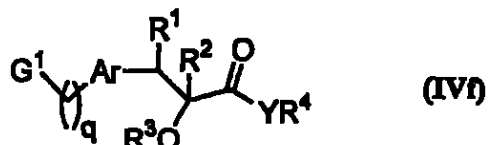
10 where R³ is as defined above excluding hydrogen to produce a compound of formula (I)
where R³ and R⁴ are as defined above excluding hydrogen and all other symbols are as
defined above;

or

o) reacting a compound of formula (IVg)

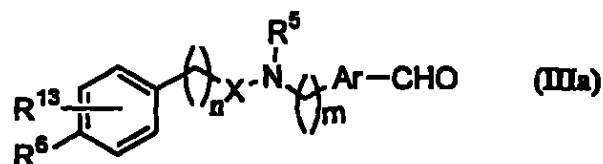


15 where G^2 represents either NH_2 or $-CHO$ and all other symbols are as defined above with a compound of formula (IVf)



where G¹ is NH₂ when G² is -CHO or G¹ is -CHO when G² is NH₂, 9 is 0 to 6 and all
20 other symbols are as defined above to yield a compound of formula (I) where R⁵
represents hydrogen and all other symbols are as defined above.

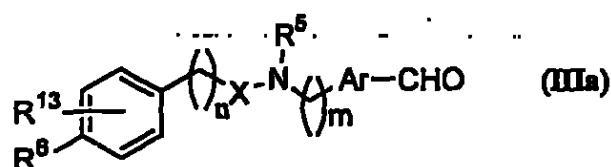
7. An intermediate of the formula (IIIa)



72

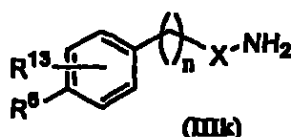
76

8. A process for the compound of formula (IIIa)

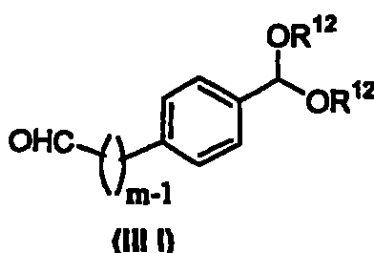


their derivatives, their analogs, their tautomeric forms, their stereoisomers, as defined in claim 7 which comprises:

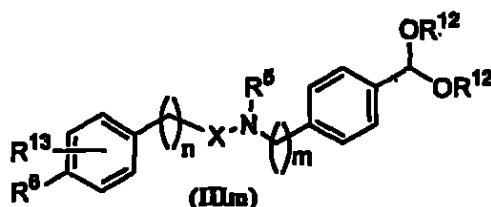
5 a) i) reacting a compound of formula (IIIk)



X represents $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$; or X represents a bond and R^6 and R^{13} are as defined in claim 6 with a compound of formula (III)



10 where R¹² represents hydrogen or (C₁-C₆)alkyl group and m is defined as above to provide a compound of formula (III_m)

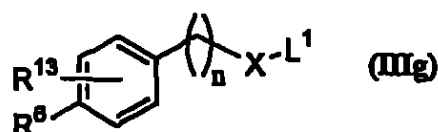


where all symbols are as defined above.

ii) the compound of formula (III_m) is converted to compound of formula (III_a) in the presence of an acid or a base wherein R⁵ represents hydrogen; X represents C(O)CH₂-, -CH=CH-CH₂-, or X represents a bond; m is 0; Ar represents phenyl and all other symbols are as defined above;

of

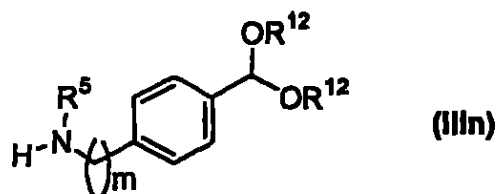
b) reacting a compound of formula (IIIg)



79

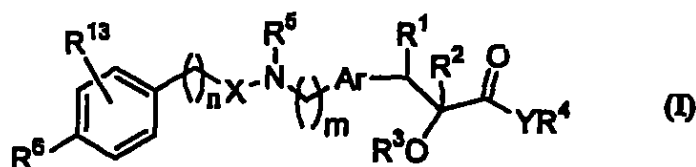
77

where all symbols are as defined earlier with a compound of formula (III_n)



- where R¹² represents hydrogen or alkyl group; m is an integer ranging from 0-6 and R⁵ is as defined above to yield a compound of formula (III_a) where R⁵ represents hydrogen or alkyl group; m is 0 or 1, and all other symbols are as defined above.

9. A composition, which comprises a compound of formula (I)



- as defined in any one of claims 1 to 5 and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, excipient or solvate.
10. A composition which comprises a compound of formula (I) as defined in claim 1 to 5 and an HMG CoA reductase inhibitor; cholesterol absorption inhibitor; antiobesity drug; lipoprotein disorder treatment drug; hypoglycemic agent: insulin; biguanide; sulfonylurea; thiazolidinedione; dual PPAR α and γ agonist or a mixture thereof and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, excipient or solvate.
11. A pharmaceutical composition as claimed in claim 9 or 10 in the form of a tablet, capsule, powder, syrup, solution or suspension.
12. A method for treating and/or preventing diabetes caused by insulin resistance or impaired glucose tolerance comprising administering a compound of formula (I) as defined in claim 1 to 5 or a pharmaceutical composition according to claim 9 or 10 to a patient in need thereof.
13. A method for treating and/or preventing diabetes caused by insulin resistance or impaired glucose tolerance or complication of diabetes wherein the complication is dyslipidemia, stroke, hyperlipidemia, hypercholesteremia, hyperglycemia, osteoporosis, atherosclerosis, leptin resistance, hypertension, obesity, coronary artery disease, cardiovascular disorders; renal disease, glomerulonephritis, glomerulosclerosis, nephrotic syndrome, hypertensive nephrosclerosis, nephropathy; retinopathy, disorders related to endothelial cell activation, psoriasis, polycystic ovarian syndrome (PCOS), dementia, inflammatory bowel diseases, myotonic dystrophy, pancreatitis, arteriosclerosis, xanthoma, eating disorders, cancer or osteoporosis, or as an aldose reductase inhibitor or

60

as an antiinflammatory agent comprising administering a compound of formula (I) as defined in claim 1 to 5 or a pharmaceutical composition according to claim 9 or 10 to a patient in need thereof.

14. A method of treating and/or preventing hyperlipidemia, hypercholesteremia, hyperglycemia, osteoporosis, obesity, impaired glucose tolerance, atherosclerosis, leptin resistance, insulin resistance or diseases in which insulin resistance is the underlying pathophysiological mechanism comprising administering a compound of formula (I) as defined in claim 1 to 5 or a pharmaceutical composition according to claim 9 or 10 to a patient in need thereof.

15. A method for the treatment and/ or prophylaxis of disorders related to Syndrome X, which comprises administering an agonist of PPAR of formula (I) as claimed in claim 1 to 5 or a pharmaceutical composition according to claim 9 or 10 to a patient in need thereof.

16. The method according to claim 15 wherein the disorder is hypertension, obesity, insulin resistance, atherosclerosis, coronary artery disease or cardiovascular disorder.

17. A method for reducing total cholesterol, body weight, blood plasma glucose, insulin, HbA_{1c}, triglycerides, LDL, VLDL or free fatty acids or increasing HDL in the plasma comprising administering a compound of formula (I), as defined in claim 1 to 5 or a pharmaceutical composition according to claim 9 or 10 to a patient in need thereof.

18. A method of treating and/or preventing hyperlipemia, hypercholesteremia, hyperglycemia, osteoporosis, obesity, impaired glucose tolerance, atherosclerosis, leptin resistance, insulin resistance, or diseases in which insulin resistance is the underlying pathophysiological mechanism comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of formula (I) as defined in claim 1 to 5 or a pharmaceutical composition according to claim 9 or 10 in combination/concomittant with a HMG CoA reductase inhibitor; cholesterol absorption inhibitor; antiobesity drug; lipoprotein disorder treatment drug; hypoglycemic agent: insulin; biguanide; sulfonylurea; thiazolidinedione; dual PPAR α and γ agonist or a mixture thereof or their combination within such a period so as to act synergistically and/ or additively.

19. A method for treating and/or preventing diabetes caused by insulin resistance or impaired glucose tolerance or complication of diabetes wherein the complication is dyslipidemia, stroke, hyperlipidemia, hypercholesteremia, hyperglycemia, osteoporosis, atherosclerosis, leptin resistance, hypertension, obesity, coronary artery disease, cardiovascular disorders; renal disease, glomerulonephritis, glomerulosclerosis, nephrotic syndrome, hypertensive nephrosclerosis, nephropathy; retinopathy, disorders related to endothelial cell activation, psoriasis, polycystic ovarian syndrome (PCOS), dementia,

79.

inflammatory bowel diseases, myotonic dystrophy, pancreatitis, arteriosclerosis, xanthoma, eating disorders, cancer or osteoporosis, or as an aldose reductase inhibitor or as an antiinflammatory agent comprising administering a compound of formula (I) as defined in claim 1 to 5 or a pharmaceutical composition according to claim 9 or 10 to a patient in need thereof in combination/concomitant with a HMG CoA reductase inhibitor; cholesterol absorption inhibitor; antiobesity drug; lipoprotein disorder treatment drug; hypoglycemic agent: insulin; biguanide; sulfonylurea; thiazolidinedione; dual PPAR α and γ agonist or a mixture thereof or their combination within such a period so as to act synergistically and/or additively.

10 20. A method for the treatment and / or prophylaxis of disorders related to Syndrome X, which comprises administering to a patient in need thereof an agonist of PPAR of formula (I) as claimed in claim 1 to 5 or a pharmaceutical composition according to claim 9 or 10 and a HMG CoA reductase inhibitor; cholesterol absorption inhibitor; antiobesity drug; lipoprotein disorder treatment drug; hypoglycemic agent: insulin; biguanide; 15 sulfonylurea; thiazolidinedione; dual PPAR α and γ agonist or a mixture thereof or their combination within such a period as to act synergistically and/or additively.

21. The method according to claim 20, wherein the disorder is hypertension, obesity, insulin resistance, atherosclerosis, coronary artery disease or a cardiovascular disorder.

22. A method of reducing total cholesterol, body weight, blood plasma glucose, 20 insulin, HbA_{1c}, triglycerides, LDL, VLDL or free fatty acids or increasing HDL in the plasma, which comprises administering a compound of formula (I) as claimed in claim 1 to 5 or a pharmaceutical composition according to claim 9 or 10, in combination/concomitant with a HMG CoA reductase inhibitor; cholesterol absorption inhibitor; antiobesity drug; lipoprotein disorder treatment drug; hypoglycemic agents: 25 insulin; biguanide; sulfonylurea; thiazolidinedione; dual PPAR α and γ agonist or a mixture thereof which may be administered together or within such a period as to act synergistically and/or additively together to a patient in need thereof.

23. Use of a compound of formula (I) as claimed in claim 1 to 5 or a pharmaceutical composition according to claim 9 or 10 for treating and/or preventing diabetes caused by 30 insulin resistance or impaired glucose tolerance.

24. Use of a compound of formula (I) as claimed in claim 1 to 5 or a pharmaceutical composition according to claim 9 or 10 for treating and/or preventing diabetes caused by insulin resistance or impaired glucose tolerance or complication of diabetes wherein the complication is dyslipidemia, stroke, hyperlipidemia, hypercholesteremia, hyperglycemia,

82

osteoporosis, atherosclerosis, leptin resistance, hypertension, obesity, coronary artery disease, cardiovascular disorders; renal disease, glomerulonephritis, glomerulosclerosis, nephrotic syndrome, hypertensive nephrosclerosis, nephropathy; retinopathy, disorders related to endothelial cell activation, psoriasis, polycystic ovarian syndrome (PCOS),
5 dementia, inflammatory bowel diseases, myotonic dystrophy, pancreatitis, arteriosclerosis, xanthoma, eating disorders, cancer or osteoporosis, or as an aldose reductase inhibitor or as an antiinflammatory agent.

25. Use of a compound of formula (I) as claimed in claim 1 to 5 or a pharmaceutical composition according to claim 9 or 10 for treating and/or preventing hyperlipidemia,
10 hypercholesteremia, hyperglycemia, osteoporosis, obesity, impaired glucose tolerance, atherosclerosis, leptin resistance, insulin resistance or diseases in which insulin resistance is the underlying pathophysiological mechanism.

26. Use of a compound of formula (I) as claimed in claim 1 to 5 or a pharmaceutical composition according to claim 9 or 10 for treating and/or preventing of disorders related
15 to Syndrome X, which comprises administering an agonist of PPAR α and/or PPAR γ .

27. Use of a compound according to claim 26 wherein the disorder is hypertension, obesity, insulin resistance, atherosclerosis, coronary artery disease or a cardiovascular disorder.

28. Use of a compound of formula (I) as claimed in claim 1 to 5 or a pharmaceutical composition according to claim 9 or 10 for reducing total cholesterol, body weight, blood
20 plasma glucose, insulin, HbA_{1c}, triglycerides, LDL, VLDL or free fatty acids or increasing HDL in the plasma.

29. Use of a compound of formula (I) as claimed in claim 1 to 5 or a pharmaceutical composition according to claim 9 or 10 in combination/concomittant with a HMG CoA
25 reductase inhibitor; cholesterol absorption inhibitor; antiobesity drug; lipoprotein disorder treatment drug; hypoglycemic agent: insulin; biguanide; sulfonylurea; thiazolidinedione; dual PPAR α and β agonist or their combination within such a period so as to act synergistically and/ or additively for treating and/or preventing hyperlipemia, hypercholesteremia, hyperglycemia, osteoporosis, obesity, impaired glucose tolerance,
30 atherosclerosis, leptin resistance, insulin resistance, or diseases in which insulin resistance is the underlying pathophysiological mechanism comprising administering to a patient in need thereof.

30. Use of a compound of formula (I) as claimed in claim 1 to 5 or a pharmaceutical composition according to claim 9 or 10 for treating and/or preventing diabetes caused by

insulin resistance or impaired glucose tolerance or complication of diabetes wherein the complication is dyslipidemia, stroke, hyperlipidemia, hypercholesteremia, hyperglycemia, osteoporosis, atherosclerosis, leptin resistance, hypertension, obesity, coronary artery disease, cardiovascular disorders; renal disease, glomerulonephritis, glomerulosclerosis, nephrotic syndrome, hypertensive nephrosclerosis, nephropathy; retinopathy, disorders related to endothelial cell activation, psoriasis, polycystic ovarian syndrome (PCOS), dementia, inflammatory bowel diseases, myotonic dystrophy, pancreatitis, arteriosclerosis, xanthoma, eating disorders, cancer or osteoporosis, or as an aldose reductase inhibitor or as an antiinflammatory agent.

- 10 31. Use of a compound of formula (I) as claimed in claim 1 to 5 or a pharmaceutical composition according to claim 9 or 10 in combination/concomittant with a HMG CoA reductase inhibitor; cholesterol absorption inhibitor; antiobesity drug; lipoprotein disorder treatment drug; hypoglycemic agent: insulin; biguanide; sulfonylureas; thiazolidinedione; dual PPAR α and γ agonist or their combination within such a period so as to act synergistically and/ or additively for the treatment and/or prophylaxis of disorders related to syndrome X, which comprises administering to a patient in need thereof an agonist of PPAR α and/or PPAR γ .

- 15 32. Use of a compound according to claim 31, wherein the disorder is hypertension, obesity, insulin resistance, atherosclerosis, coronary artery disease or a cardiovascular disorder.

- 20 33. Use of a compound of formula (I) as claimed in claim 1 to 5 or a pharmaceutical composition according to claim 9 or 10 in combination/concomittant with a HMG CoA reductase inhibitor; cholesterol absorption inhibitor; antiobesity drugs; lipoprotein disorder treatment drug; hypoglycemic agent: insulin; biguanide; sulfonylurea; thiazolidinedione; dual PPAR α and γ agonist or a mixture thereof for reducing total cholesterol, body weight, blood plasma glucose, insulin, HbA_{1c}, triglycerides, LDL, VLDL or free fatty acids or increasing HDL in the plasma.

- 25 34. A medicine for treating and/or preventing diabetes caused by insulin resistance or impaired glucose tolerance comprising administering a compound of formula (I) as claimed in claim 1 to 5 or a pharmaceutical composition according to claim 9 or 10 to a patient in need thereof.

- 30 35. A medicine for treating and/or preventing diabetes caused by insulin resistance or impaired glucose tolerance or complication of diabetes wherein the complication is dyslipidemia, stroke, hyperlipidemia, hypercholesteremia, hyperglycemia, osteoporosis,

32

atherosclerosis, leptin resistance, hypertension, obesity, coronary artery disease, cardiovascular disorders; renal disease, glomerulonephritis, glomerulosclerosis, nephrotic syndrome, hypertensive nephrosclerosis, nephropathy; retinopathy, disorders related to endothelial cell activation, psoriasis, polycystic ovarian syndrome (PCOS), dementia, inflammatory bowel diseases, myotonic dystrophy, pancreatitis, arteriosclerosis, xanthoma, eating disorders, cancer or osteoporosis, or as an aldose reductase inhibitor or as an antiinflammatory agent comprising administering a compound of formula (I) as claimed in claim 1 to 5 or a pharmaceutical composition according to claim 9 or 10 to a patient in need thereof.

36. A medicine for treating and/or preventing hyperlipidemia, hypercholesteremia, hyperglycemia, osteoporosis, obesity, impaired glucose tolerance, atherosclerosis, leptin resistance, insulin resistance or diseases in which insulin resistance is the underlying pathophysiological mechanism comprising administering a compound of formula (I) as claimed in claim 1 to 5 or a pharmaceutical composition according to claim 9 or 10 to a patient in need thereof.

37. A medicine for the treatment and/ or prophylaxis of disorders related to Syndrome X, which comprises administering an agonist of PPAR α and/or PPAR γ of formula (I) as claimed in claim 1 to 5 or a pharmaceutical composition according to claim 9 or 10 to a patient in need thereof.

38. The medicine according to claim 37 wherein the disorder is hypertension, obesity, insulin resistance, atherosclerosis, coronary artery disease or a cardiovascular disorder.

39. A medicine for reducing total cholesterol, body weight, blood plasma glucose, insulin, HbA_{1c}, triglycerides, LDL, VLDL or free fatty acids or increasing HDL in the plasma comprising administering a compound of formula (I), as claimed in claim 1 to 5 or a pharmaceutical composition according to claim 9 or 10 to a patient in need thereof.

40. A medicine for treating and/or preventing hyperlipemia, hypercholesteremia, hyperglycemia, osteoporosis, obesity, impaired glucose tolerance, atherosclerosis, leptin resistance, insulin resistance, or diseases in which insulin resistance is the underlying pathophysiological mechanism comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of formula (I) as claimed in claim 1 to 5 or a pharmaceutical composition according to claim 9 or 10 in combination/concomittant with a HMG CoA reductase inhibitor; cholesterol absorption inhibitor; antiobesity drug; lipoprotein disorder treatment drug; hypoglycemic agent: insulin; biguanide; sulfonylurea; thiazolidinedione; dual PPAR α and β agonist or their combination within such a period so as to act synergistically and/ or additively.

85

41. A medicine for treating and/or preventing diabetes caused by insulin resistance or impaired glucose tolerance or complication of diabetes wherein the complication is dyslipidemia, stroke, hyperlipidemia, hypercholesteremia, hyperglycemia, osteoporosis, atherosclerosis, leptin resistance, hypertension, obesity, coronary artery disease, cardiovascular disorders; renal disease, glomerulonephritis, glomerulosclerosis, nephrotic syndrome, hypertensive nephrosclerosis, nephropathy; retinopathy, disorders related to endothelial cell activation, psoriasis, polycystic ovarian syndrome (PCOS), dementia, inflammatory bowel diseases, myotonic dystrophy, pancreatitis, arteriosclerosis, xanthoma, eating disorders, cancer or osteoporosis, or as an aldose reductase inhibitor or as an antiinflammatory agent comprising administering a compound of formula (I) as claimed in claim 1 to 5 or a pharmaceutical composition according to claim 9 or 10 to a patient in need thereof.

42. A medicine for the treatment and / or prophylaxis of disorders related to Syndrome X, which comprises administering to a patient in need thereof an agonist of PPAR α and/or PPAR γ of formula (I) as claimed in claim 1 to 5 or a pharmaceutical composition according to claim 9 or 10 and a HMG-CoA reductase inhibitor; cholesterol absorption inhibitor; antiobesity drug; lipoprotein disorder treatment drug; hypoglycemic agent; insulin; biguanide; sulfonylurea; thiazolidinedione; dual PPAR α and β agonist or their combination within such a period as to act synergistically and/or additively.

43. The medicine according to claim 42, wherein the disorder is hypertension, obesity, insulin resistance, atherosclerosis, coronary artery disease or a cardiovascular disorder.

44. A medicine for reducing total cholesterol, body weight, blood plasma glucose, insulin, HbA_{1c}, triglycerides, LDL, VLDL or free fatty acids or increasing HDL in the plasma, which comprises administering a compound of formula (I) as claimed in claim 1 to 5 or a pharmaceutical composition according to claim 9 or 10, in combination/concomittant with a HMG CoA reductase inhibitor; cholesterol absorption inhibitor; antiobesity drug; lipoprotein disorder treatment drug; hypoglycemic agent; insulin; biguanide; sulfonylurea; thiazolidinedione; dual PPAR α and β agonist or a mixture thereof which may be administered together or within such a period as to act synergistically and/or additively together to a patient in need thereof.

84

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)
(Reporte Racionalizado de acuerdo a la Notificación del Presidente de la EPO publicado en el OJ11/2001)

Registro de referencia del solicitante o agente 971MAS01	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/PEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/IB 02/05064	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 02/12/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 03/12/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07C309/66		
Solicitante DR. REDDY'S LABORATORIES LTD et al		

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>2</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de <u> </u> páginas.	
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 23/06/2003	Fecha de terminación de este reporte 10/11/2003
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk-Netherlands Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario Autorizado VERHULST W Tel. (49-89) 2399 2828

85

I. Base del reporte

La base de este examen preliminar internacional es la solicitud como fue originalmente presentada.

III. No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

La cuestión de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar un nivel inventivo, o ser industrialmente aplicable no ha sido el objeto del examen preliminar internacional, con respecto a las reivindicaciones las cuales no han sido buscadas (Artículo 17(2)(a) ó (3) y Regla 66.1 (c) del PCT; ver también reporte de búsqueda internacional).

V. Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial

Al punto que el Examen Preliminar Internacional se ha realizado (ver ítem III arriba), se precisa lo siguiente:

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención según lo definido en por lo menos algunas de las reivindicaciones, las cuales han sido el objeto de un reporte de búsqueda internacional, no parecen cumplir con los criterios mencionados en el Artículo 33(1) del PCT, esto es, no parece ser novedoso y/o involucrar un nivel inventivo (ver el reporte de búsqueda internacional, en particular los documentos citados X y/o Y y las correspondientes referencias de las reivindicaciones).

86

DR REDDYS
971 MAS01
fresh 86
24/11/19

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

V.M. Sharma
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.
Ameerpet, 7-1-27
500016 Hyderabad, Andhra Pradesh
INDE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing (day/month/year) 19/11/2003	
Applicant's or agent's file reference 971MAS01	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/IB 02/05064	International filing date (day/month/year) 02/12/2002
Priority date (day/month/year) 03/12/2001	
Applicant DR. REDDY'S LABORATORIES LTD et al	

- The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
- A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
- Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands
Tel.: (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

LAFITTE-DE JONG S H F
Tel. (+49-89) 2399 2828



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 971MAS01	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/IB 02/ 05064	International filing date (day/month/year) 02/12/2002	Priority date (day/month/year) 03/12/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G07C309/66		
Applicant DR. REDDY'S LABORATORIES LTD et al		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

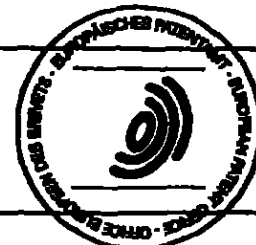
These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 23/06/2003	Date of completion of this report 10/11/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office, P.B. 3818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands Tel.: (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)

190
26

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT; see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD EXAMINADORA PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para: V.M. Sharma DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. Amecerpel, 7-1-27 500016 Hyderabad, Andhra Pradesh INDE		OPINION ESCRITA (PCT Regla 66)	
Registro de referencia del solicitante o agente 971MAS01		Fecha de envío (día/mes/año) 18/08/2003	
Solicitud Internacional No. PCT/IB 02/05064		Fecha de registro internacional (día/mes/año) 02/12/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 03/12/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC: C07C309/66			
Solicitante DR. REDDY'S LABORATORIES LTD et al			
1. Esta opinión escrita la redacta primero la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional. 2. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: - I ☒ Bases de opinión - II ☐ Prioridad - III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. - IV ☐ Falta de unidad de invención - V ☒ declaración razonada de según la regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. - VI ☐ Ciertos documentos citados - VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional - VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional 3. El solicitante por el presente está invitado a contestar a esta opinión. ¿Cuándo? Ver el límite de tiempo indicado anteriormente. El solicitante puede, antes de la expiración del límite de tiempo, solicitar a esta Autoridad que otorgue una extensión, ver Regla 66.2(d). ¿Cómo? Presentando una respuesta escrita, acompañada de, cuando sea apropiado, de enmiendas, según Regla 66.3. Para el formulario y el idioma de las enmiendas, ver las Reglas 66.8 y 66.9 También: Para una oportunidad adicional de presentar enmiendas, ver Regla 66.4. Para la obligación del examinador de considerar las enmiendas y/o argumentos, ver Norma 66.4b1a. Para una comunicación informal con el examinador, ver Regla 66.6. Si no se registra una respuesta, el informe del examen preliminar internacional se establecerá según esta opinión. 4. La fecha final por medio de la cual se debe establecer el informe del examen preliminar internacional según la Regla 69.2 es: 03/04/2004			
Nombre y dirección de correo de IPEA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands Tel. (+31-70) 340 2040 Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Examinador	
		Funcionario para Formalidades (Incl. Extensión de límites de tiempo) Tel. (+49-89) 2399 2828	

I. Base de la opinión

La base de esta opinión escrita es la solicitud como fue originalmente presentada.

III. No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

La cuestión de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar un nivel inventivo, o tener aplicación industrial no ha sido y no será el objeto del examen preliminar internacional, con respecto a las reivindicaciones las cuales no han sido buscadas (Artículo 17(2)(a) ó (3) y Regla 66.1 (e) del PCT; ver también reporte de búsqueda internacional).

V. Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(II) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial

1. Al punto que el Examen Preliminar Internacional se ha realizado (ver item III arriba), se precisa lo siguiente:
2. A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención como se definió en por lo menos algunas de las reivindicaciones, las cuales han sido el objeto de un reporte de búsqueda internacional, no parece cumplir con los criterios mencionados en el Artículo 33(1) del PCT, esto es, no parece ser novedosa y/o involucrar un nivel inventivo (ver el reporte de búsqueda internacional, en particular los documentos citados X y/o Y y las referencias correspondientes de la reivindicación).
3. Si las modificaciones son presentadas, el solicitante debe cumplir con los requerimientos de la Regla 66.8 del PCT e indicar las bases de las modificaciones en los documentos de la solicitud como fue originalmente presentada (Artículo 34 (2) (b) del PCT) de otra manera estas modificaciones no serán tomadas en consideración para el establecimiento del reporte del examen preliminar internacional.
Se dirige la atención del solicitante al hecho que si la solicitud contiene una pluralidad innecesaria de reivindicaciones independientes, no se realizará ningún examen de cualquiera de las reivindicaciones.

NB: Si el solicitante decide solicitar el examen sustantivo detallado, entonces normalmente se establecerá directamente un reporte de examen preliminar internacional.

Excepcionalmente el examinador puede dirigir una segunda opinión escrita, esta debe ser requerida explícitamente.

PATENT COOPERATION TREATY

DR. REDDYS
EPO 971 MAS01 6
PCT 03/03/03 91

PCT

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

V.M. Sharma
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.
Ameerpet, 7-1-27
500016 Hyderabad, Andhra Pradesh
INDE

Date of mailing
(day/month/year) 18/08/2003

Applicant's or agent's file reference
971MAS01

REPLY DUE
within 2/00 months/days
from the above date of mailing

International application No.

PCT/IB 02/05064

International filing date (day/month/year)

02/12/2002

Priority date (day/month/year)

03/12/2001

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

C07C309/66

Applicant

DR. REDDY'S LABORATORIES LTD et al

1. This written opinion is the first drawn-up by this International Preliminary Examining Authority.

2. This opinion contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3.
For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 03/04/2004

Name and mailing address of the IPEA/

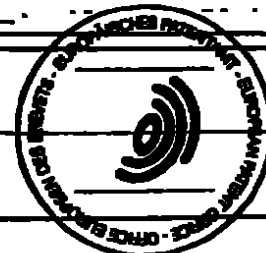


European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands
Tel: (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Examiner

Formalities officer
(incl. extension of time limits)
Tel. (+49-89) 2399 2828



7-11

92

I. Basis of the opinion

The basis of this written opinion is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been and will not be the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT; see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

1. To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:
2. In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).
3. If amendments are filed, the applicant should comply with the requirements of Rule 66.8 PCT and indicate the basis of the amendments in the documents of the application as originally filed (Article 34 (2) (b) PCT) otherwise these amendments may not be taken into consideration for the establishment of the international preliminary examination report. The attention of the applicant is drawn to the fact that if the application contains an unnecessary plurality of independent claims, no examination of any of the claims will be carried out.

NB: Should the applicant decide to request detailed substantive examination, then an international preliminary examination report will normally be established directly. Exceptionally the examiner may draw up a second written opinion, should this be explicitly requested.

95
2

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

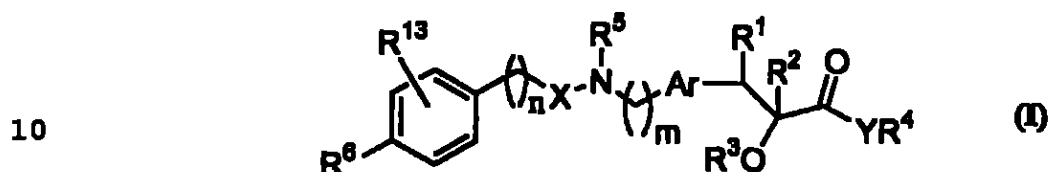
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

ESTERES Y AMIDAS COMO AGONISTAS PPAR-ALFA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a compuestos
novedosos antidiabéticos, hipolipidémicos, antiobesidad e
hipocolesterolémicos novedosos de fórmula (I),



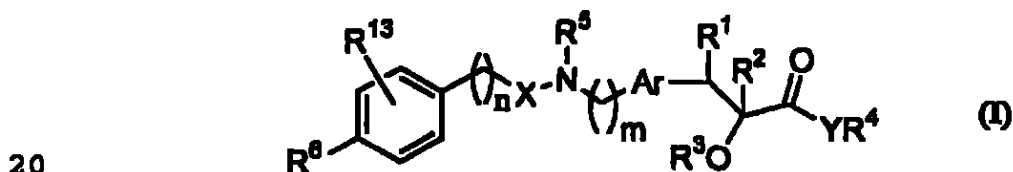
sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus
estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales
farmacéuticamente aceptables, sus solvatos
15 farmacéuticamente aceptables y composiciones
farmacéuticamente aceptables que los contienen. Más
particularmente, la presente invención se refiere a
compuestos de la fórmula general (I) que son
predominantemente agonistas PPAR alfa, sus derivados, sus
20 análogos, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus
polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus
solvatos farmacéuticamente aceptables y composiciones
farmacéuticamente aceptables que los contienen. La presente
invención también se refiere a un proceso para la
25 preparación de los compuestos novedosos de la fórmula (I),
intermediarios novedosos, procesos para su preparación, uso
de los intermediarios novedosos en la preparación de los
compuestos anteriores y su uso como compuestos
antidiabéticos, hipolipidémicos, antiobesidad e
30 hipocolesterolémicos.

ESTERES Y AMIDAS COMO AGONISTAS PPAR-ALFA

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a compuestos
5 novedosos antidiabéticos, hipolipidémicos, antiobesidad,
hipocolesterolémicos de fórmula (I), sus derivados, sus
análogos, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus
polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus
solvatos farmacéuticamente aceptables y composiciones
10 farmacéuticamente aceptables que los contienen.

Más particularmente, la presente invención se refiere
a compuestos de la fórmula general (I) que son
predominantemente agonistas PPAR α , sus derivados, sus
análogos, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus
15 polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus
solvatos farmacéuticamente aceptables y composiciones
farmacéuticamente aceptables que los contienen



En donde R^1 representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno,
(C_1 - C_{12}) alquilo lineal o ramificado, (C_1 - C_{12}) alcoxi lineal
o ramificado, grupo aralquilo sustituido o no sustituido
forman un enlace junto con el grupo adyacente R^2 ;

25 R^2 representa hidrógeno; halógeno, (C_1 - C_{12}) alquilo
lineal o ramificado, (C_1 - C_{12}) alcoxi lineal o ramificado,
(C_1 - C_{12}) alcanilo, aroilo, arilalcanoilo, arilalquilo
sustituido o no sustituido o R^2 forma un enlace junto con
 R^1 ;

30 R^3 representa átomo de hidrógeno o grupos sustituidos
o no sustituidos seleccionados de grupos (C_1 - C_{12}) alquilo

lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, arilo, (C₁-C₁₂) alcanoilo, arilo, arilalquilo, arilalcanoilo, heterociclilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, 5 ariloxycarbonilo, alquilaminocarbonilo o arilaminocarbonilo;

R⁴ representa hidrógeno o grupos substituidos o no substituidos seleccionados de grupos (C₁-C₁₂)alquilo lineales o ramificados, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, 10 heterociclilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

Y representa oxígeno o NR⁷ ó N(R⁷)O, donde R⁷ representa hidrógeno o grupos substituidos o no substituidos seleccionados de grupos (C₁-C₁₂) alquilo lineal o ramificado, arilo, arilalquilo, hidroxialquilo, alcanoilo, aroilo, 15 arilalcanoilo, heterociclilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxycarbonilo o arilalcoxycarbonilo; R⁴ y R⁷ juntos pueden átomos de carbono que contienen estructuras cíclicas substituidas o no substituidas de 5 ó 6 miembros, un átomo de nitrógeno, el cual puede opcionalmente 20 contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionado de oxígeno, azufre o nitrógeno;

R⁵ representa hidrógeno o grupo substituidos o no substituidos de grupos alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, aroilo o 25 aralcanoilo;

Ar representa grupos substituidos o no substituidos seleccionados de fenileno divalente, naftileno, piridilo, quinolinilo, benzofurilo, dihidrobenzofurilo, benzopiranilo, dihidrobenzopiranilo, indolilo, indolinilo, 30 azaindolilo, azaindolinilo, pirazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo y similares.

X representa $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-C(=S)-O-$, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)-S-$, $-O-(CH_2)_d-$, $-NH-(CH_2)_d-$, $-O-C(=O)-$, $-C(O)CH_2-$, $-CR^a=CR^b-CH_2-$; $-CR^a=CR^b-CO-$ donde R^a y R^b pueden ser iguales o diferente y representan hidrógeno o (C_1-C_6) alquilo, d es un
 5 entero de 1 hasta 4 o X representa un enlace;

R^6 representa un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de ariloxycarbonilo, arilalcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alcoxycarbonilamino, ariloxycarbonilamino, arilalcoxycarbonilamino,
 10 fluorenilmetoxycarbonil (Fmoc), fluorenilmetoxycarbonilamino (N-Fmoc), $-OSO_2R^8$, $-OCONR^8R^9$, NR^8COOR^9 , $-NR^8COR^9$, $-NR^8SO_2R^9$, $NR^8CONR^9R^{10}$, $-NR^8CSNR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-SOR^8$, $-SR^8$, $-SO_2NR^8R^9$, $-SO_2OR^8$, $-COOR^9$, $-COR^9$, ó $-CONR^8R^9$, en donde R^8 , R^9 y R^{10} pueden ser iguales o diferentes y
 15 representan independientemente hidrógeno, o alquilo sustituido o no sustituido, arilo, arilalquilo, alcoxycarbonilo o arilalcoxycarbonilo; R^8 y R^9 cuando se presenta en átomo de nitrógeno pueden formar una estructura cíclica de 5 ó 6 miembros que contiene átomos de carbono y
 20 uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno. R^6 es hidrógeno, cuando R^{13} está en la tercera posición del anillo de fenilo y no representa hidrógeno.

R^{13} representa hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, amino, haloalquilo, hidroxilo o un grupo sustituido o no
 25 sustituido seleccionado de (C_1-C_{12}) alquilo lineal o ramificado, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, alcoxi, monoalquilamino, dialquilamino, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, arilalcoxycarbonilo, ariloxi, arilalcoxi,
 30 alquilcarboniloxi, alcoxycarbonilamino, ariloxycarbonilamino, arilalcoxycarbonilamino,

700

fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc),
 fluorenilmetoxycarbonilamino (N-Fmoc), $-\text{OSO}_2\text{R}^8$, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$,
 NR^8COOR^9 , $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, $\text{NR}^8\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^8\text{CSNR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{SOR}^8$, $-\text{SR}^8$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{OR}^8$, $-\text{COOR}^9$, $-\text{COR}^9$, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, en donde R^8 , R^9 y R^{10} pueden ser iguales o
 diferente y representan independientemente hidrógeno, o
 alquilo substituido o no substituido, arilo, arilalquilo,
 alcoxycarbonilo o arilalcoxycarbonilo; R^8 y R^9 cuando se
 presenta en el átomo de nitrógeno puede formar una
 10 estructura cíclica de 5 ó 6 miembros que contiene átomos
 de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de
 oxígeno, azufre o nitrógeno.

m es un entero desde 0 hasta 6 y n es un entero desde
 0 hasta 6.

15 La presente invención también se refiere a un proceso
 para la preparación de los compuestos anteriores, sus
 análogos, sus derivados, sus formas tautoméricas, sus
 estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales
 farmacéuticamente aceptables, sus solvatos
 20 farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas
 que los contienen.

La presente invención también se refiere a
 intermediarios novedosos, procesos para su preparación, su
 uso en la preparación de compuestos de fórmula (I) y su uso
 25 como compuestos antidiabéticos, hipolipidémicos,
 antiobesidad e hipocolesterolémicos.

Los compuestos de la presente invención disminuyen la
 glucosa en plasma, triglicéridos, insulina, disminuye el
 colesterol total (TC) e incrementan la lipoproteína de alta
 30 densidad (HDL) y disminuyen la lipoproteína de baja
 densidad (LDL), que tiene un efecto benéfico en la

~~101~~

enfermedad coronaria del corazón y aterosclerosis.

Los compuestos de la fórmula general (I), son útiles en la reducción del peso corporal y para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades tales como la aterosclerosis, apoplejía, enfermedades vasculares periféricas y trastornos relacionados. Estos compuestos son útiles para el tratamiento de hiperlipidemia, hiperglicemia, hipercolesterolemia, disminución de lipoproteínas aterogénicas, VLDL (lipoproteína de muy baja densidad) y LDL. Los compuestos de la presente invención, se pueden usar para el tratamiento de enfermedades renales incluyendo glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensa, y nefropatía. Los compuestos de formula general (I) también son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de resistencia a la leptina, tolerancia perjudicial a la glucosa, trastorno relacionados con el síndrome X tal como hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, enfermedad coronaria del corazón y otros trastorno cardiovasculares. Estos compuestos también pueden ser útiles como inhibidores de la aldosa reductasa, para mejorar las funciones cognoscitivas en demencia, tratamiento de complicaciones en diabéticos, trastornos relacionados con la activación celular endotelial, psoriasis, síndrome ovárico poliquístico (PCSO); enfermedad inflamatoria del intestino, osteoporosis, distrofia miotónica, pancreatitis, arterosclerosis, retinopatía, xantoma, trastornos del comer, inflamación y para el tratamiento del cáncer. Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades anteriores en combinación/concomitante con uno o más del inhibidor de HMG

CoA reductasa; inhibidor de la absorción del colesterol; fármacos anti-obesidad; fármaco para el tratamiento de trastorno de lipoproteína; agentes hipoglicémicos, insulina, biguanida; sulfonilurea, tiazolidindiona, PPARα dual y agonista y o una mezclas de los mismos.

Antecedentes de la Invención

La aterosclerosis y otras enfermedades vasculares periféricas afectan la calidad de vida de millones de personas. Por lo tanto, se ha dirigido una atención considerable hacia el entendimiento de la etiología de la hipercolesterolemia e hiperlipidemia y el desarrollo de estrategias terapéuticas efectivas.

La hipercolesterolemia se ha definido como un nivel de colesterol en plasma que supera el valor arbitrariamente definido denominado nivel "normal". Recientemente, se ha aceptado que los niveles ideales en plasma del colesterol, están muy abajo del nivel normal de colesterol en la población en general, y el riesgo de enfermedad de las arterias coronarias (CAD por sus siglas en inglés) se incrementa cuando el nivel de colesterol se eleva arriba del valor óptimo (o "ideal"). Existe claramente una causa definida y una relación de efecto entre la hipercolesterolemia y CAD, particularmente para individuos con factores de riesgo múltiple. La mayoría del colesterol está presente en las formas esterificadas con diversas lipoproteínas tales como la lipoproteína de baja densidad (LDL), lipoproteína de densidad intermedia (IDL), lipoproteína de alta densidad (HDL), y parcialmente como lipoproteína de muy baja densidad (VLDL). Los estudios claramente indican que hay una correlación inversa entre

CAD y la aterosclerosis con las concentraciones de colesterol HDL en suero (Stampfer et al., N. Engl. J. Med., 325 (1991), 373-381). El riesgo de CAD se incrementa con niveles crecientes de LDL y VLDL.

5 En la CAD, generalmente los "brotos grasos" en las carótidas, arterias coronarias y cerebrales, se encuentra que son principalmente colesterol libre y esterificado. Miller et al., (Br. Med. J., 282 (1981), 1741-1744) han demostrado que un incremento en las partículas de HDL puede
10 disminuir el número de sitios de estenosis en arterias coronarias de humanos, y el alto nivel del colesterol HDL puede proteger contra el avance del aterosclerosis. Picardo et al., Arteriosclerosis 6 (1986) 434-441 han demostrado por un experimento in vitro que el HDL puede retirar el
15 colesterol de las células. Sugieren que el HDL pueden suprimir tejidos del colesterol libre en exceso y transferirlo al hígado, que se conoce como transporte del colesterol inverso (Macikinnon et al., J. Biol. chem. 261 (1986), 2548-2552). Por lo tanto, los agentes que
20 incrementan el colesterol HDL tendrían una importancia terapéutica para el tratamiento de la hipercolesterolemia y enfermedades cardíacas coronarias (CHD).

La obesidad es una enfermedad altamente prevalente en la sociedades modernas y en el mundo en desarrollo, y es
25 un causa principal de morbilidad y mortalidad. Es un estado de acumulación en exceso de grasa corporal. Las causas de la obesidad no están claras. Se cree que son de origen genético o se promueven por una interacción entre el genotipo y el medio ambiente. Independientemente de la
30 causa, el resultado es la deposición de grasa, debido a un desbalance entre la ingesta de energía contra el gasto de

p2

energía. La dieta, ejercicio y supresión del apetito han sido parte del tratamiento de la obesidad. Existe la necesidad de una terapia eficiente para combatir esta enfermedad, ya que puede conducir a enfermedad cardiaca coronaria, diabetes, apoplejía hiperlipidemia, gota, osteoartritis, fertilidad reducida y muchos otros problemas psicológicos y sociales.

La diabetes y/o resistencia a la insulina, es todavía otra enfermedad que afecta severamente la calidad de gran parte de la población en el mundo. La resistencia a la insulina es la capacidad disminuida de la insulina para ejercer su acción biológica a través de un amplio rango de concentraciones. En la resistencia a la insulina, el cuerpo segrega cantidad normalmente altas de insulina para compensar este defecto, con la falla del cual, la concentración de glucosa en plasma inevitablemente se eleva y se desarrolla en diabetes. Entre los países desarrollados, la diabetes mellitus es un problema común, y se asocia con una diversidad de anormalidades incluyendo obesidad, hipertensión, hiperlipidemia (J. Clin. Invest., 75 (1985) 809-817; N. Engl. J. Med. 317 (1987) 350-357; J. Clin. Endocrinol. Metab., 66 (1988) 580-583; J. Clin. Invest., 68 (1975) 957-969) y otras complicaciones renales (publicación de patente No. WO 95/21608). Se reconoce ahora crecientemente, que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia reducida, tienen un papel de contribución en la obesidad, hipertensión, aterosclerosis, y diabetes mellitus de tipo 2. La asociación de la resistencia a la insulina con la obesidad, hipertensión y angina se ha descrito como un síndrome que tiene resistencia a la insulina como la ligadura patogénica central-síndrome X.

Xes

La hiperlipidemia es la causa principal de enfermedades cardiovasculares (CVD por sus siglas en inglés) y otras enfermedades vasculares periféricas. El alto riesgo de CVD se relaciona con un LDL superior
5 (lipoproteína de baja densidad) y VLDL (lipoproteína de muy baja densidad) que se observa en la hiperlipidemia. Los pacientes que tienen intolerancia a la glucosa/resistencia a la insulina además de hiperlipidemia, tienen un mayor riesgo de CVD. Diversos estudios en el pasado, han
10 demostrado que al disminuir los triglicéridos en el plasma y el colesterol total, en particular LDL y VLDL y al incrementarse el colesterol HDL, ayuda a prevenir las enfermedades cardiovasculares.

Los receptores activados con el proliferador de
15 peroxisoma (PPARs por sus siglas en inglés) son receptores huérfanos que pertenecen a la superfamilia del receptor esteroide/retinoide, de los factores de transcripción activados con el ligando (Wilson T. M. y Wahli W., Curr. Opin. Chem. Biol. , 1997, Vol. 1,235-241). Tres receptores
20 activados por el proliferador de peroxisoma de mamíferos (PPARs) se han aislado y denominado PPAR- α , PPAR- γ y PPAR- δ . Estos PPARs regulan la expresión de genes objetivo al unirse a elementos de la secuencia de ADN.

Ciertos compuestos que activan o interactúan de otra
25 manera con uno o más de los PPAR, se han implicado en la regulación de los niveles de triglicéridos y colesterol en modelos de animales (patentes de E.U.A. No. 5,847, 008; 5,859, 051 y publicaciones PCT WO 97/28149; WO 99/04815).

Existe una riqueza de información en la influencia de
30 los agonistas PPAR α sobre el perfil de riesgo cardiovascular, por ejemplo, la clase de compuestos de

fibrato que son agonistas débiles de PPAR α corrigen la dislipoproteínemia aterogénica. Diversos ensayos de interacción angiográfica han demostrado una acción benéfica de estos fármacos en el avance de la lesión aterosclerótica, y resulta de ensayos de prevención primarios y secundario que muestran una incidencia disminuida de los eventos cardiovasculares (Ricote M. and Glass C., K.; Trends in Pharmacological Sciences; 2001; 22 (9); 441-443.

10 A pesar del hecho de que los fibratos que son activadores débiles PPAR- α , reducen los niveles de triglicéridos en plasma y elevan los niveles de HDL-C simultáneamente, no son los fármacos de elección debido a una baja eficacia que requiere de altas dosis, incidencia de miositis y se contraindica en pacientes con función renal y hepática afectada y en mujeres embarazadas y en lactancia.

Sin embargo, ha habido un avance rápido en el entendimiento del papel de PPAR- α en diferentes condiciones patofisiológicas, además de los efectos favorables bien documentados en el perfil de lípidos. La activación inflamatoria de las células del músculo liso aórtico, que son un punto de referencia de la aterosclerosis, parece ser inhibida por un actividad mejorada de PPAR- α (Vamecq J. and Latruffe N; Lancet; 1999; 354; 141-148).

La evidencia reciente, sugiere el papel de los receptores PPAR- α en la mejora de la sensibilidad la insulina. Se ha demostrado que al disminuir los lípidos circulatorios y en músculo en modelos de roedores

resistentes a la insulina, tales como ratas Zucker obesas, los ratones alimentados con alta grasa y ratones alimentados con manteca y sacarosa, los ligandos PPAR- α mejoran la sensibilidad a la insulina y la obesidad. 5 Además, la actividad que disminuye los lípidos de las estatinas se ha ligado a un intercambio de agudezas con el receptor PPAR- α además de la disponibilidad limitada del colesterol. Algunos ensayos clínicos han demostrado mejora en los índices de sensibilidad a la insulina, en donde se 10 emplean los fibratos (Guerre-Millo M, Rounalt C. and Poulain P; Diabetes; 2001; 50; 2809-2814, Muoio D. M. , Way J. M. and Tanner C. J.; Diabetes; 2002; 51; 901-909, Ye J, Doyle P. J. and Iglesias M. A.; Diabetes; 2001; 50; 411-417, and Roglans N, Sanguino E. and Peris C; JPET; 2002; 15 302; 232-239).

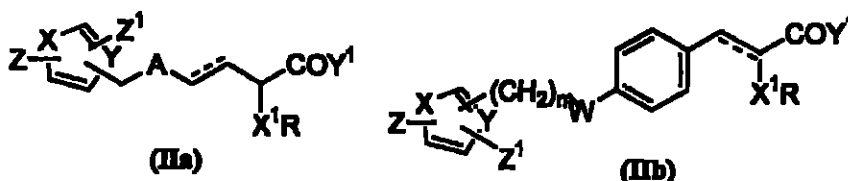
Así, hay una evidencia interesante para que los agonistas PPAR- α se usen para el control de lípidos y como una evidencia reciente aun para resistencia a la insulina. Las limitaciones de los medicamentos actualmente 20 disponibles acoplado con el hecho de que las anormalidades de lípidos están creciendo a nivel mundial, necesitan del descubrimiento de agonistas PPAR- α más potentes y más seguros. Como continuación del trabajo de investigación en los agonistas PPAR (patentes de E.U.A. No. 5,885,997; 25 6,054,453; 6,265,401: solicitud PCT PCT/IB02/04275) para atender esta necesidad no cubierta se han sintetizado una serie de compuestos que se han descrito en la invención actual.

Arte previo

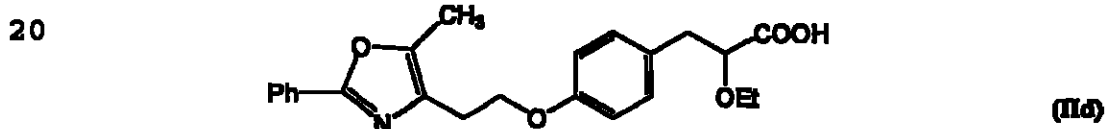
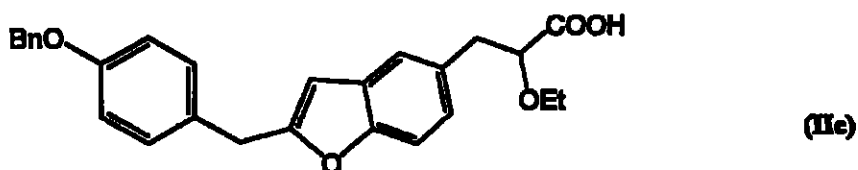
Unos cuantos ácidos alquilcarboxílicos, sus derivados y sus análogos se han reportado por ser útiles en el tratamiento de la hiperglicemia y la hipercolesterolemia.

5 Algunos de tales compuestos descritos en el arte previo, se detallan a continuación.

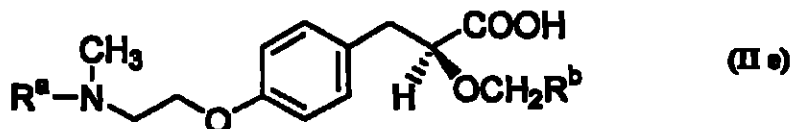
i) patente de E.U.A. No. 5,306, 726, WO 91/19702 describe diversos derivados de ácido 3-aril-2-hidroxi-1-propionico de las fórmulas generales (IIA) y (IIB) como agentes hipolipidémicos e hipoglicémicos.



15 Ejemplos de estos compuestos se muestran en las fórmulas (IIc) y (IId)

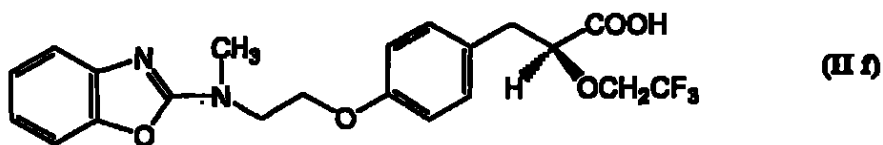


ii) La publicación internacional Nos. WO 95/03038 y WO 25 96/04260 describe compuestos de la fórmula (II e)

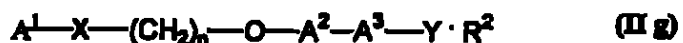


Un ejemplo de estos compuestos se presenta en la

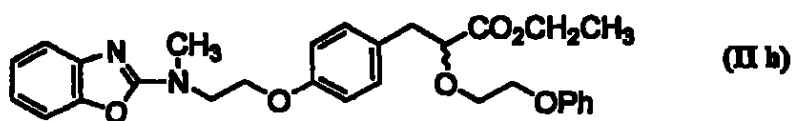
fórmula (II f)



5 iii) La publicación internacional Nos. WO 94/13650, WO 94/01420 y WO 95/17394 describe los compuestos de la fórmula general (II g)



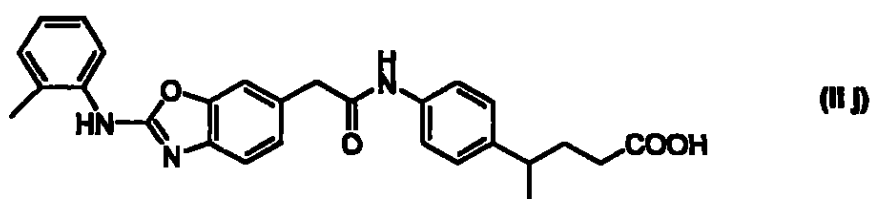
10 Un ejemplo de estos compuestos se presenta en la fórmula (II h)



15 iv) La publicación internacional No. WO 00/49005 describe los compuestos de la fórmula general (II i)



20 Un ejemplo de estos compuestos se presenta en la fórmula (II j)

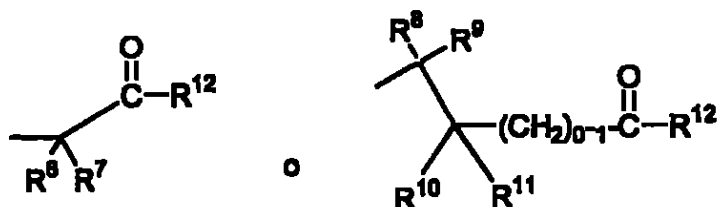


25

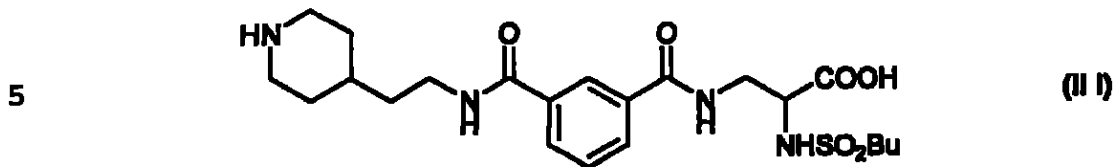
v) La publicación internacional No. WO 94/12181 describe los compuestos de la fórmula general (II k)



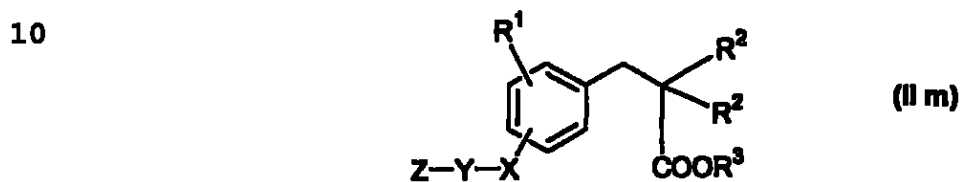
30



Un ejemplo de estos compuestos se presenta en la fórmula (II l)

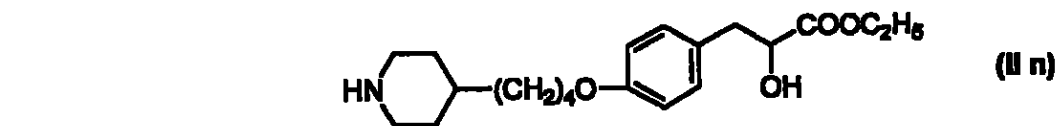


vi) La publicación internacional No. WO 93/16697 y patente E.U.A. No. 5,227,490 describe los compuestos de la fórmula general (II m)



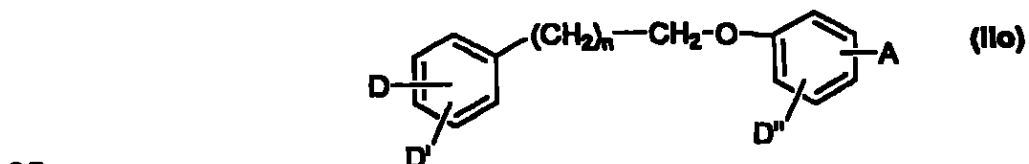
15

Un ejemplo de estos compuestos se presenta en la fórmula (II n)



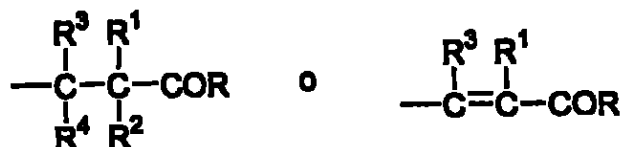
25

vii) La publicación internacional No. WO 99/62871 describe los compuestos de la fórmula general (II o)



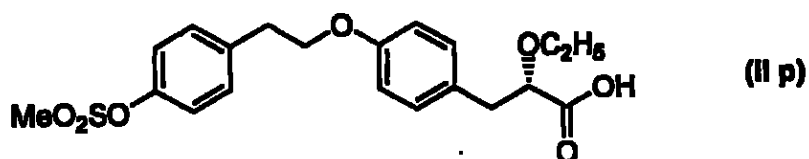
30

en donde A esta situada en la posición orto, meta o para y representa



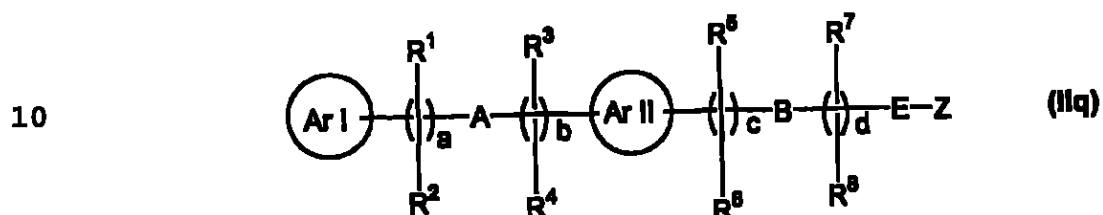
[Handwritten signature]

Un ejemplo de estos compuestos se presenta en la fórmula (II p)



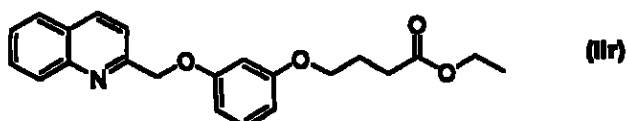
5

viii) La publicación internacional No. WO 00/64888 describe los compuestos de la fórmula general (IIq)



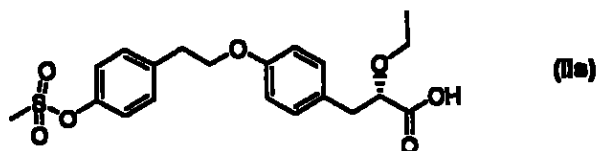
10

Un ejemplo de estos compuestos se presenta en la fórmula (IIr)



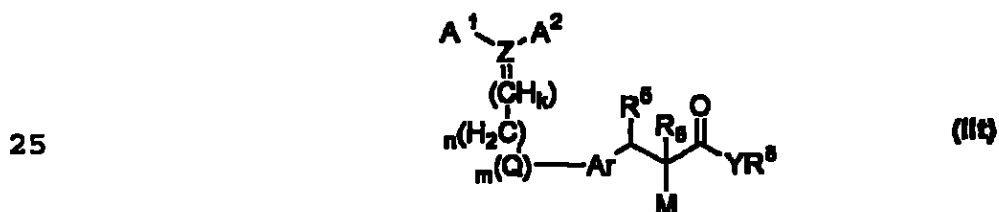
15

ix) La publicación internacional No. WO 99/62872 describe los compuestos de la fórmula (IIs)



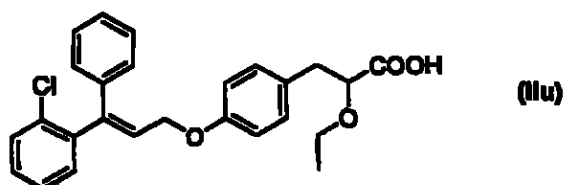
20

x) La publicación internacional No. WO 00/63153 describe los compuestos de la formula (IIt)



25

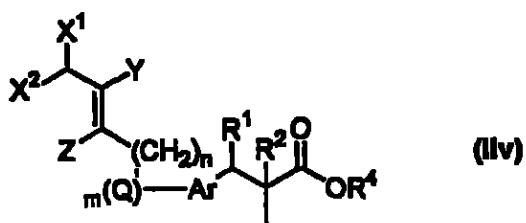
Un ejemplo de estos compuestos se presenta en la fórmula (IIu)



30

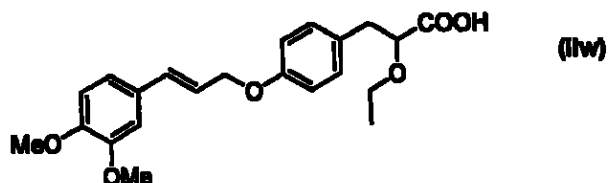
xi) La publicación internacional No. WO 01/55085 describe los compuestos de la fórmula (IIv)

5



Un ejemplo de estos compuestos se presenta en la
fórmula (IIw)

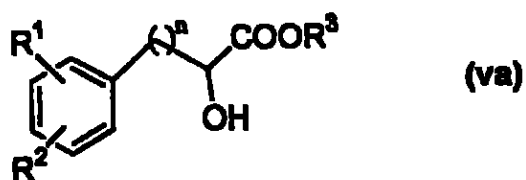
10



Pocos derivados del ácido β-fenil α-hidroxisustituido
propiónico se han reportado que se usan como intermediarios
de la síntesis de moléculas objetivo. Algunos de tales
compuestos descritos en el arte previo son descritos a
continuación.

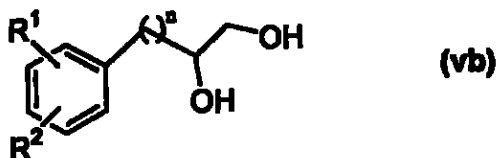
i) Solicitud de Patente Europea No. EP0816316 describe
compuestos de la fórmula (va)

20



Los compuestos de la fórmula (va) se convierten
adicionalmente a 1,2-etanodiol derivado de la fórmula (vb)

25



30

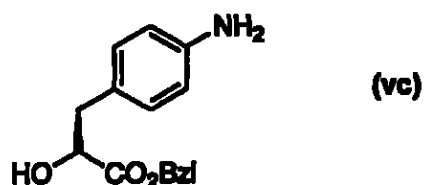
Estos derivados de 1,2-etanodiol son intermediarios

113

útiles para la farmacéutica y los químicos de la agricultura.

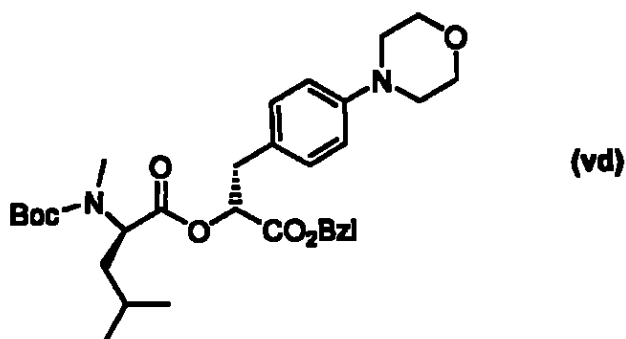
ii) Solicitud de Patente Japonesa JP 10017540 describe los compuestos de la fórmula (vc)

5



El compuesto de la fórmula (vc) se convierte
10 adicionalmente a un compuesto de la fórmula (vd)

15



Breve descripción de la Invención

El objetivo de la presente invención es suministrar compuestos novedosos de fórmula general (I) que tienen
20 predominantemente una actividad agonista PPAR α con toxicidades notablemente reducidas asociadas con la activación PPAR y para reducir la glucosa, niveles de lípidos, disminuir el colesterol y reducir el peso corporal con efectos benéficos en el tratamiento y/o
25 profilaxis de enfermedades relacionadas con niveles crecientes de lípidos, aterosclerosis, enfermedades de las arterias coronarias, síndrome X, tolerancia perjudicial a la glucosa, resistencia a la insulina, resistencia a la insulina que conduce a la diabetes tipo
30 2 y complicaciones diabéticas de las mismas, para el tratamiento de enfermedades en donde la resistencia a la

XLY

insulina es un mecanismo patofisiológico, y para el tratamiento de la hipertensión, con mejor eficacia, potencia y menor toxicidad, se focaliza la investigación para desarrollar nuevos compuestos efectivos en el
5 tratamiento de las enfermedades antes mencionadas. El esfuerzo en esta dirección ha conducido a compuestos que tienen la fórmula general (I).

El aspecto principal de la presente invención es por lo tanto, proporcionar ácidos alquil carboxílicos novedosos
10 de la fórmula general (I), sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas que los contienen o sus mezclas.

Otro aspecto de la presente invención, es proporcionar
15 ácidos carboxílicos novedosos, sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, y composiciones
20 farmacéuticas que los contienen o sus mezclas que pueden tener actividad agonista contra PPAR α y/o PPAR γ , y opcionalmente inhibir la HMG CoA reductasa, además de tener una actividad agonista contra PPAR α y/o PPAR γ .

Todavía otro aspecto de la presente invención, es
25 proporcionar un proceso para la preparación de ácidos alquil carboxílicos de fórmula (I), sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

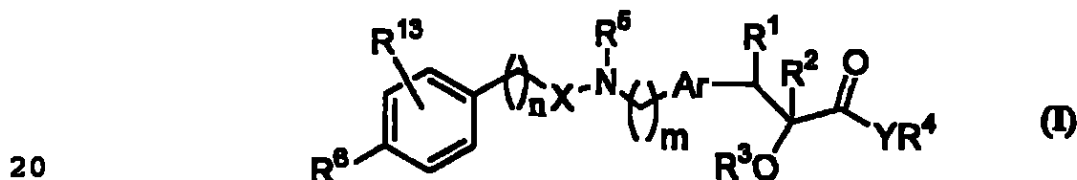
Todavía otro aspecto de la presente invención es
30 proporcionar composiciones farmacéuticas que contienen los

compuestos de la fórmula general (I), sus análogos, sus derivados, sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales, solvatos o sus mezclas en combinación con portadores, solventes, diluyentes adecuados y otros medios normalmente empleados en preparación de tales composiciones.

Otro aspecto de la presente invención, es proporcionar intermediarios novedosos, un proceso para su preparación y uso de los intermediarios en procesos para la preparación de ácidos alquil carboxílicos de fórmula (I), sus derivados, sus análogos, sus tautómeros, sus estereoisómeros, y su uso como compuestos antidiabéticos, hipolipidémicos, antiobesidad e hipocolesterolemicos.

15 Descripción Detallada de la Invención

Los ácidos β -aril α -oxisubstituido propanoico novedosos tienen la fórmula general (I)



sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables en donde:

25 R^1 representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, (C_1-C_{12}) alquilo lineal o ramificado, (C_1-C_{12}) alcoxi lineal o ramificado, un grupo arilalquilo substituido o no substituido forman un enlace junto con el grupo adyacente R^2 ;

30 R^2 representa hidrógeno, halógeno, (C_1-C_{12}) alquilo lineal o ramificado, (C_1-C_{12}) alcoxi lineal o ramificado,

116

(C₁-C₁₂) alcanoilo, aroilo, arilalcanoilo, arilalquilo substituido o no substituido o R² forman un enlace junto con R¹;

R³ representan un átomo de hidrógeno o un grupo
5 substituido o no substituido seleccionado de grupos (C₁-C₁₂)
alquilo lineal o ramificado, cicloalquilo,
cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, arilo, (C₁-C₁₂)
alcanoilo, aroilo, arilalquilo, arilalcanoilo,
heterociclilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,
10 alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo,
alquilaminocarbonilo, o arilaminocarbonilo;

R⁴ representa hidrógeno o grupos substituidos o no
substituidos seleccionados de grupos (C₁-C₁₂) Alquilo lineal
o ramificado, cicloalquilo, arilo, arilalquilo,
15 heterociclilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

Y representa oxígeno NR⁷ o N(R⁷)O, donde R⁷ representa
hidrógeno o grupos substituidos o no substituidos
seleccionados de grupos (C₁-C₁₂) Alquilo lineal o
ramificado, arilo, arilalquilo, hidroxialquilo, alcanoilo,
20 aroilo, arilalcanoilo, heterociclilo, heteroarilo,
heteroarilalquilo, alcoxicarbonilo o arilalcoxicarbonilo;
R⁴ y R⁷ juntos pueden formar un átomos de carbono que
contiene estructura cíclica substituido o no substituido de
5 6 6 miembros, un átomo de nitrógeno, el cual
25 opcionalmente contiene uno o más heteroátomos adicionales
seleccionado de oxígeno, azufre o nitrógeno;

R⁵ representa hidrógeno o grupos substituidos o no
substituidos seleccionados de grupos Alquilo, alquenilo,
cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo,
30 aroilo o aralcanoilo;

n y m son enteros en el rango desde 0-6;

117

Ar representa grupos substituidos o no substituidos seleccionados de fenileno divalente, naftileno, piridilo, quinolinilo, benzofurilo, dihidrobenzofurilo, benzopiranilo, dihidrobenzopiranilo, indolilo, indolinilo, azaindolilo, azaindolinilo, pirazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo y similares. Los substituyentes en el grupo representados por Ar pueden ser seleccionados de (C₁-C₆) alquilo opcionalmente halogenado lineal o ramificado, (C₁-C₃) alcoxi opcionalmente halogenado, halógeno, acilo tal como acetilo, COC₂H₅, butanoilo, pentanoilo, propionilo, benzoilo y similares amino, acilamino, tal como NHCOCH₃, NHCOC₂H₅, NHCOC₃H₇ y NHCOC₆H₅ y similares; ácidos tio o carboxílico o sulfónico y sus derivados. Los derivados del ácido carboxílico y ácido sulfónico incluyen amidas, cloruros, ésteres y anhídridos del ácido carboxílico y ácido sulfónico.

X representa -C(=O)-, -C(=S)-, -C(=S)-O-, -C(=O)-O-, -C(=O)-S-, -O-(CH₂)_d-, -NH-(CH₂)_d-, -O-C(=O)-, -C(O)CH₂-, -CR^a=CR^b-CH₂-; -CR^a=CR^b-CO- donde R^a y R^b pueden ser iguales o diferente y representan hidrógeno o (C₁-C₆) alquilo; d es 1 hasta 4; o X representa un enlace;

R⁶ representa un grupo substituido o no substituido seleccionado de ariloxycarbonilo, arilalcoxycarbonilo, alquylcarboniloxi, alcoxycarbonilamino, ariloxycarbonilamino, arilalcoxycarbonilamino, fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), fluorenilmetoxycarbonilamino (N-Fmoc), -OSO₂R⁸, -OCONR⁸R⁹, NR⁸COOR⁹, -NR⁸COR⁹, -NR⁸SO₂R⁹, NR⁸CONR⁹R¹⁰, -NR⁸CSNR⁸R⁹, -SO₂R⁸, -SOR⁸, -SR⁸, -SO₂NR⁸R⁹, -SO₂OR⁸, -COOR⁹, -COR⁹, -CONR⁸R⁹, en donde R⁸, R⁹ y R¹⁰ pueden ser iguales o diferente y representan independientemente hidrógeno, o alquilo substituido o no substituido, arilo, arilalquilo,

118

alcoxicarbonilo o arilalcoxicarbonilo; R^8 y R^9 cuando presentan un átomo de nitrógeno juntos pueden formar, una estructura cíclica de 5 ó 6 miembros que contiene átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno. R^6 es hidrógeno cuando R^{13} está en la tercera posición del anillo de fenilo no representa hidrógeno.

R^{13} representa hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, amino, haloalquilo, hidroxilo o un grupo substituido o no substituido seleccionados de (C_1-C_{12}) alquilo lineal o ramificado, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, alcoxi, monoalquilamino, dialquilamino, alcoxicarbonilo, ariloxycarbonilo, arilalcoxicarbonilo, ariloxi, arilalcoxi, alquilcarboniloxi, alcoxycarbonilamino, ariloxycarbonilamino, arilalcoxicarbonilamino, fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), fluorenilmetoxycarbonilamino (N-Fmoc), $-OSO_2R^8$, $-CONR^8R^9$, NR^8COOR^9 , $-NR^8COR^9$, $-NR^8R^9$, $-NR^8SO_2R^9$, $NR^8CONR^9R^{10}$, $-NR^8CSNR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-SOR^8$, $-SR^8$, $-SO_2NR^8R^9$, $-SO_2OR^8$, $-COOR^9$, $-COR^9$, $-CONR^8R^9$, en donde R^8 , R^9 y R^{10} pueden ser iguales o diferente y representan independientemente hidrógeno, o alquilo substituido o no substituido, arilo, arilalquilo, alcoxicarbonilo o arilalcoxicarbonilo; R^8 y R^9 cuando se presentan en un átomo de nitrógeno juntos pueden formar una estructura cíclica de 5 ó 6 miembros que contiene átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno.

Los grupos apropiados representados por R^1 pueden ser seleccionados de un grupo hidrógeno, hidroxilo, halógeno, (C_1-C_{12}) alquilo lineal o ramificado, preferiblemente $(C_1-$

C₆) alquilo grupos tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo o t-butilo; (C₁-C₁₂) alcoxi lineal o ramificado, preferiblemente (C₁-C₆) alcoxi lineal o ramificado tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y similares; arilalquilo
5 substituido o no substituido tal como bencilo, fenetilo y similares o R¹ junto con R² pueden formar un enlace. El arilalquilo puede ser substituido por un grupo (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi o hidroxilo.

Los grupos apropiados representados por R² pueden ser
10 seleccionados de hidrógeno, halógeno, (C₁-C₁₂) alquilo lineal o ramificado, preferiblemente (C₁-C₆) alquilo, grupos tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo o t-butilo; (C₁-C₁₂) alcoxi lineal o ramificado, preferiblemente (C₁-C₆) alcoxi lineal o ramificado tal como metoxi, etoxi,
15 propoxi, isopropoxi y similares; (C₁-C₁₂) alcanoil tal como acetilo, propanoilo, butanoilo, pentanoilo y similares; aroil tal como benzoilo y similares; arilalcanoilo tal como fenil acetilo, fenil propanoilo y similares o arilalquilo substituido o no substituido tal como bencilo, fenetilo y
20 similares o R² junto con R¹ pueden formar un enlace. El arilalquilo puede ser substituido por grupos (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi o hidroxilo.

Los grupos apropiados representados por R³ pueden seleccionarse de hidrógeno, substituido o no substituido,
25 (C₁-C₁₂) alquilo lineal o ramificado, grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo y similares; (C₁-C₁₂) alcanoil substituido o no substituido, un grupo preferiblemente (C₂-C₆) alcanoil, grupo tal como acetilo,
30 propanoilo, butanoilo, pentanoilo y similares; el grupo aroilo tal como benzoilo y similares, los cuales pueden ser

substituidos; el grupo arilalcanoilo tal como fenil acetilo, fenil propanoilo y similares, los cuales pueden ser substituidos; el grupo (C₃-C₇) cicloalquilo tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y
5 similares, el grupo cicloalquilo puede ser substituido; el grupo (C₃-C₇) cicloalquilalquilo tal como ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, ciclohexilpropilo, ciclohexilbutilo y similares, los cuales pueden ser substituidos; el grupo (C₃-C₇) cicloalquenilo tal como ciclopropenilo,
10 ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, y similares, el grupo cicloalquenilo puede ser substituido; el grupo arilo tal como fenilo, naftilo y similares, el grupo arilo puede ser substituido; arilalquilo tal como bencilo, fenetilo, C₆H₅CH₂CH₂CH₂, naftilmetilo y similares, el grupo
15 arilalquilo puede ser substituido; el grupo heterociclilo tal como aziridinilo, pirrolidinilo, piperidinilo y similares, el grupo heterociclilo puede ser substituido; el grupo heteroarilo tal como piridilo, tienilo, furilo y similares, el grupo heteroarilo puede ser substituido; el
20 grupo heteroarilalquilo tal como furanmetilo, piridinmetilo, oxazolmetilo, oxazoletilo y similares, el grupo heteroarilalquilo puede ser substituido; el grupo (C₁-C₆) alcoxi (C₁-C₆) alquilo tal como metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, etoxipropilo y similares, el
25 grupo alcoxialquilo puede ser substituido; (C₁-C₆) alcoxycarbonilo tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo y similares, los cuales pueden ser substituidos; ariloxycarbonilo tal como fenoxycarbonilo, naftiloxycarbonilo y similares, los cuales pueden ser
30 substituidos; (C₁-C₆) alquilaminocarbonilo, tal como metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo,

propilaminocarbonilo y similares, los cuales pueden ser
substituidos; y arilaminocarbonilo tal como PhNHCO ,
naftilaminocarbonilo y similares, los cuales pueden ser
substituidos. Los substituyentes en el grupo representados
5 por R^3 pueden ser seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano
o nitro o grupos substituidos o no substituidos
seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alcoxi,
cicloalcoxi, tal como ciclopropilo, ciclobutilo,
ciclopentilo, ciclohexilo y similares;
10 arilalcoxialquilo tal como bencilo- CH_2 -, bencilo- CH_2 -
 CH_2 , naftilo- CH_2 -, 2-fenilo- CH_2 - y similares; arilo,
arilalquilo, heterociclilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,
acilo, acilo tal como OCOMe , OCOEt , OCOPh y similares;
hidroxialquilo, amino, acilamino tal como NHCOCH_3 , NHCOC_2H_5 ,
15 y similares; arilamino tal como HNC_6H_5 , $\text{NCH}_3(\text{C}_6\text{H}_5)$,
 $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{-Hal}$ y similares; aminoalquilo, arilo,
alcoxicarbonilo, alquilamino, tal como NHCH_3 , NHC_2H_5 ,
 NHC_3H_7 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{NCH}_3(\text{C}_2\text{H}_5)$, $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ y similares;
alcoxialquilo, alquiltio tal como metiltio, etiltio,
20 propiltio, isopropiltio y similares; tioalquilo tal como
tiometilo, tioetilo, tiopropilo y similares, ácido
carboxílico o estos derivados, o ácido sulfónico o estos
derivados. Los derivados del ácido carboxílico y ácido
sulfónico incluyen amidas, cloruros, ésteres anhídridos del
25 ácido carboxílico y ácido sulfónico.

Los grupos apropiados representados por R^4 pueden ser
seleccionados de hidrógeno el grupo $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ alquilo lineal
o ramificado, substituidos o no substituidos, tal como
metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo,
30 pentilo, hexilo, heptilo, octilo y similares; $(\text{C}_3\text{-C}_7)$
cicloalquilo tal como ciclopropilo, ciclopentilo,

ciclohexilo y similares, el grupo cicloalquilo puede ser substituido; el grupo arilo tal como fenilo, naftilo y similares, el grupo arilo puede ser substituido; el grupo arilalquilo tal como bencilo y fenetilo, el grupo arilalquilo puede ser substituido; el grupo heterociclilo tal como aziridinilo, pirrolidinilo, piperidinilo y similares, el grupo heterociclilo puede ser substituido; el grupo heteroarilo tal como piridilo, tienilo, furilo y similares, el grupo heteroarilo puede ser substituido; el grupo heteroarilalquilo tal como furanmetilo, piridinmetilo, oxazolmetilo, oxazoletilo y similares, el grupo heteroarilalquilo puede ser substituido. Los substituyentes en el grupo representados por R^4 tal como ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y similares; arilalcoxialquilo tal como benciloxi- CH_2 -, benciloxi- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -, naftiloxi- CH_2 -, 2-fenetiloxi- CH_2 - y similares; arilo, arilalquilo, heterociclilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, acilo, aciloxi tal como OCOMe , OCOEt , OCOPh y similares; hidroxialquilo, amino, acilamino tal como NHCOCH_3 , NHCOC_2H_5 y similares; arilamino tal como HNC_6H_5 , $\text{NCH}_3(\text{C}_6\text{H}_5)$, $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{-Hal}$ y similares; aminoalquilo, ariloxi, alcoxicarbonilo, alquilamino, tal como NHCH_3 , NHC_2H_5 , NHC_3H_7 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{NCH}_3(\text{C}_2\text{H}_5)$, $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ y similares; alcoxialquilo, alquiltio tal como metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio y similares; tioalquilo tal como tiometilo, tioetilo, tiopropilo y similares ácido, el carboxílico o sus derivados, o ácidos sulfónico o sus derivados.

Los grupos apropiados representados por R^5 pueden ser seleccionados de hidrógeno substituidos o no substituidos,

(C₁-C₁₆) alquilo lineal o ramificado, preferiblemente el grupo (C₁-C₁₂) alquilo tal como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo y similares; substituidos o no
5 substituidos, (C₂-C₈) alqueno lineal o ramificado, tal como etenilo, N-propenilo, n-butenilo, iso-butenilo, n-pentenilo, hexenilo, heptenilo y similares; el grupo (C₃-C₇) cicloalquilo tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares, el grupo
10 cicloalquilo puede ser substituido; el grupo (C₃-C₇) cicloalquilo (C₁-C₁₀) alquilo tal como ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, ciclohexilpropilo, ciclohexilbutilo y similares, el cual puede ser substituido; el grupo arilo tal como fenilo, naftilo y similares, el grupo arilo puede
15 ser substituido; arilalquilo tal como bencilo, fenetilo, C₆H₅CH₂CH₂CH₂-, naftilmetilo y similares, el grupo arilalquilo puede ser substituido; aroilo tal como benzoilo y similares el cual puede ser substituido; aralcanoilo tal como fenilo acetilo, fenilo propanoilo y similares el cual
20 puede ser substituido. Los substituyentes en el grupo representados por R⁵ puede ser seleccionados de halógeno, hidroxilo, nitro, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, arilo, arilalquilo, arilalcoxialquilo, tal como C₆H₅CH₂OCH₂-, C₆H₅CH₂OCH₂CH₂-, C₆H₅CH₂CH₂OCH₂CH₂-, C₆H₅CH₂CH₂OCH₂- y
25 similares; heterociclilo, heteroarilo y amino.

Los grupos apropiados representados por R⁶ pueden ser seleccionados del grupo ariloxycarbonilo substituido o no substituido tal como fenoxycarbonilo, naftiloxycarbonilo y similares; el grupo arilalcoxycarbonilo tal como
30 benciloxycarbonilo, fenetiloxycarbonilo, naftilmetoxycarbonilo y similares, el cual puede ser

substituido; el grupo alquilcarboniloxi tal como metilcarboniloxi, etilcarboniloxi, propilcarboniloxi y similares, el cual puede ser substituido; alcoxycarbonilamino group tal como metoxycarbonilamino, 5 etoxycarbonilamino, propoxycarbonilamino, butoxycarbonilamino, t-butoxycarbonilamino y similares, el cual puede ser substituido; el grupo ariloxycarbonilamino tal como NHCOOCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)\text{COOC}_6\text{H}_5$, $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{COOC}_6\text{H}_5$, $\text{NHCOOC}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, $\text{NHCOOC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ y similares, el cual puede ser substituido; el 10 grupo arilalcoxycarbonilamino tal como $\text{NHCOOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{NHCOOCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{NHCOOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, $\text{NHCOOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ y similares, el cual puede ser substituido; fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc), fluorenilmetoxycarbonilamino (N-Fmoc), $-\text{OSO}_2\text{R}^8$, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, 15 NR^8COOR^9 , $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, $\text{NR}^8\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^8\text{C}^5\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{SOR}^8$, $-\text{SR}^8$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{OR}^8$, $-\text{COOR}^9$, $-\text{COR}^9$ ó $-\text{CONR}^8\text{R}^9$. R^6 es hidrógeno cuando R^{13} está en la tercera posición del anillo de fenilo y no representa hidrógeno.

Cuando los grupos representados por R^6 son 20 substituidos, los substituyentes pueden ser seleccionados de halógeno, hidroxilo, nitro, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, arilo, arilalquilo o amino.

Los grupos apropiados representados por R^{13} pueden ser seleccionados de hidrógeno, átomo de halógeno tal como 25 flúor, cloro, bromo o yodo; hidroxilo, amino, nitro, ciano, o substituido o no substituido, el grupo $(\text{C}_1-\text{CH}_{12})$ alquilo lineal o ramificado tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo y similares; haloalquilo tipo 30 trifluorometilo y similares; (C_1-C_6) alcoxi tal como metoxi, etoxi, propoxi y similares, el cual puede ser

substituido; el grupo arilo tal como fenilo, naftilo y similares, el grupo arilo puede ser substituido; arilalquilo tal como bencilo, fenetilo, $C_6H_5CH_2CH_2CH_2$, naftilmetilo y similares, el grupo arilalquilo puede ser substituido; el grupo heteroarilo tal como piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, benzopiraniilo, benzofuraniilo y similares, el grupo heteroarilo puede ser substituido; los grupos heteroarilalquilo tal como furanmetilo, piridinmetilo, oxazolmetilo, oxazoletilo y similares, el grupo heteroarilalquilo puede ser substituido; los grupos heterociclico tal como aziridinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y similares, el grupo heterociclico puede ser substituido; el grupo monoalquilamino tal como $NHCH_3$, NHC_2H_5 , NHC_3H_7 , NHC_6H_{13} y similares, el cual puede ser substituido; el grupo dialquilamino tal como $N(CH_3)_2$, $NCH_3(C_2H_5)$, $N(C_2H_5)_2$ y similares, el cual puede ser substituido; alcoxycarbonilo tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, butoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo y similares, el cual puede ser substituido; el grupo ariloxycarbonilo tal como fenoxycarbonilo, naftiloxycarbonilo y similares, el cual puede ser substituido; el grupo arilalcoxycarbonilo tal como benciloxycarbonilo, fenetiloxycarbonilo, naftilmetoxycarbonilo y similares, el cual puede ser substituido; el grupo ariloxi tal como fenoxi, naftiloxi y similares, el grupo ariloxi puede ser substituido; el grupo arilalcoxi tal como benciloxi, fenetiloxi, naftilmetiloxi, fenilpropiloxi y similares, el grupo arilalcoxi puede ser substituido; el grupo alquilcarboniloxi tal como metilcarboniloxi, etilcarboniloxi, propilcarboniloxi y

124

similares, el cual puede ser substituido; el grupo alcoxycarbonilamino tal como metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, propoxycarbonilamino, butoxycarbonilamino, t-butoxycarbonilamino y similares, el

5 cual puede ser substituido; el grupo ariloxycarbonilamino tal como $\text{NHCOOC}_6\text{H}_5$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{COOC}_6\text{H}_5$, $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{COOC}_6\text{H}_5$, $\text{NHCOOC}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, $\text{NHCOOC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ y similares, el cual puede ser substituido; el grupo arilalcoxycarbonilamino tal como

10 $\text{NHCOOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{NHCOOCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{NHCOOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, $\text{NHCOOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ y similares, el cual puede ser substituido; fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), fluorenilmetoxycarbonilamino (N-Fmoc), $-\text{OSO}_2\text{R}^8$, $-\text{OCONR}^8\text{R}^9$, NR^8COOR^9 , $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, $\text{NR}^8\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^8\text{CSNR}^8\text{R}^9$,

15 $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{SOR}^8$, $-\text{SR}^8$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{OR}^8$, $-\text{COOR}^9$, $-\text{COR}^9$, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$.

Cuando los grupos representados por R^{13} son substituido, los substituyentes pueden ser seleccionados de halógeno, hidroxilo, nitro, alquilo, cicloalquilo, alcoxi,

20 arilo, arilalquilo o amino.

Los grupos apropiados representados por R^8 , R^9 , R^{10} pueden ser seleccionados de hidrógeno no substituido, el grupo ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$) alquilo lineal o ramificado tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-

25 butilo, pentilo, hexilo, octilo y similares; el grupo arilo tal como fenilo, naftilo y similares, el grupo arilo puede ser substituido; arilalquilo tal como bencilo, fenetilo, $\text{C}_6\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, naftilmetilo y similares, el grupo arilalquilo puede ser substituido; el grupo alcoxycarbonilo

30 tal como t-butiloxycarbonilo (BOC) y similares; los grupos arilalcoxycarbonilo tal como benciloxycarbonilo (CBZ) y

122

similares. R^8 y R^9 cuando presentan un átomo de nitrógeno juntos forman un sistema de anillo cíclico de 5 ó 6 miembros que contienen átomos de carbono, al menos un nitrógeno y opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el sistema de anillo cíclico contiene uno o dos enlaces dobles o este puede ser aromático. Los sustituyentes en los grupos representados por R^8 , R^9 y R^{10} pueden ser seleccionados de grupos halógeno, hidroxilo, alcoxi, ciano, nitro, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, acilo, aciloxi, hidroxialquilo, amino, ariloxi, alquiltio o tioalquilo.

Los grupos apropiados representados por R^7 pueden ser seleccionados de hidrógeno o sustituidos o no sustituidos, (C_1-C_{12}) alquilo lineal o ramificado; el grupo arilo tal como fenilo, naftilo y similares, el grupo arilo puede ser sustituido; hidroxilo (C_1-C_6) alquilo, el cual puede ser sustituido; el grupo arilalquilo tal como bencilo y fenetilo y similares, el cual puede ser sustituido; el grupo heterociclilo tal como aziridinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, y similares, el cual puede ser sustituido; el grupo heteroarilo tal como piridilo, tienilo, furilo y similares, el cual puede ser sustituido; el grupo heteroarilalquilo tal como furanmetilo, piridinmetilo, oxazolmetilo, oxazoletilo y similares, el cual puede ser sustituido; el grupo (C_2-C_9) alcanoil lineal o ramificado tal como acetilo, propanoilo, butanoilo, pentanoilo y similares, el cual puede ser sustituido; el grupo aroilo tal como benzoilo y similares, el cual puede ser sustituido; el grupo arilalcanoil tal como fenilo acetilo, fenilo propanoilo y similares, el cual puede ser sustituido; el grupo

alcoxicarbonilo tal como t-butiloxicarbonilo y similares; los grupos arilalcoxicarbonilo tal como benciloxicarbonilo y similares. Los sustituyentes del grupo representados por R^7 pueden ser seleccionados de grupos halógeno, 5 hidroxilo, alcoxi, ciano, nitro, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, acilo, aciloxi, hidroxialquilo, amino, ariloxi, alquiltio o tioalquilo.

Las estructuras de anillo apropiadas formadas por R^4 y R^7 juntos pueden ser seleccionados de pirrolidinilo, 10 piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolinilo y similares.

Los sustituyentes apropiados en la estructura cíclica formada por R^4 y R^7 tomados juntos pueden ser seleccionados de hidroxilo, alquilo, oxo, arilalquilo y similares.

15 Los grupos apropiados representados por Ar pueden ser seleccionados de grupos fenileno divalente sustituido o no sustituido, naftileno, benzofurilo, indolilo, indolinilo, quinolinilo, azaindolilo, azaindolinilo, benzotiazolilo o benzoxazolilo, los cuales pueden ser sustituidos o no 20 sustituidos por grupos alquilo, haloalquilo, metoxi o haloalcoxi.

Los enteros apropiados n y m están en el rango desde 0-6.

Los X apropiados representan $-C(=O)-$, $-O(CH_2)_d$, (donde 25 d es un entero desde 1 hasta 4) $-C(=S)-$, $O-C(=O)-$, $-C(O)CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-$; $-CH=CH-CO-$ o X representa un enlace.

Los compuestos preferidos de la presente invención son aquellos de la fórmula (I) en donde:

30 R^1 es hidrógeno, el grupo (C_1-C_6) alquilo lineal o ramificado o forma un enlace con R_2 .

R^2 es hidrógeno, el grupo (C_1-C_6) alquilo lineal o ramificado o forma un enlace con R_1 .

R^3 es hidrógeno, (C_1-C_{12}) alquilo lineal o ramificado, el grupo (C_3-C_7) cicloalquilo, el grupo arilo tal como
5 fenilo, el grupo naftilo o aril alquilo.

R^4 es hidrógeno, (C_1-C_{12}) alquilo lineal o ramificado, el grupo (C_3-C_7) cicloalquilo, el grupo arilo tal como fenilo, el grupo naftilo o arilo alquilo.

R^5 es hidrógeno, el grupo (C_1-C_{12}) alquilo o (C_3-C_7)
10 cicloalquilo.

R^6 es fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), fluorenilmetoxycarbonilamino (N-Fmoc), $-OSO_2R^8$, $-OCONR^8R^9$, $-NR^8COOR^9$, $-NR^8COR^9$ ó $-NR^8SO_2R^9$.

R^8 es hidrógeno, (C_1-C_6) alquilo lineal o ramificado o
15 el grupo arilo el cual puede ser substituido.

R^9 es hidrógeno, (C_1-C_6) alquilo lineal o ramificado, el grupo t-butiloxycarbonilo o benciloxycarbonilo.

R^{13} es hidrógeno o $-OSO_2R^8$.

X es $-C(=O)-$, $O-C(=O)-$, $-O(CH_2)_d$, (donde d es un
20 entero desde 1 hasta 4) $-C(=S)-$, $-CH=CH-CH_2-$; $-CH=CH-CO-$ o X representa un enlace.

Y es oxígeno o NR^7 .

R^7 es hidrógeno substituido o no substituido, (C_1-C_{12}) alquilo lineal o ramificado o; el grupo arilo, el grupo
25 arilo puede ser substituido;

d es un entero desde 1-4.

m es un entero desde 0 hasta 1.

n es un entero desde 0 hasta 2.

Todavía los compuestos más preferidos de la presente
30 invención son aquellos de la fórmula (I) en donde:

R^1 es hidrógeno o forma un enlace con R^2 .

R^2 es hidrógeno o forma un enlace con R_1 .

R^3 es hidrógeno, el grupo (C_1-C_{12}) alquilo lineal o ramificado.

R^4 es hidrógeno, el grupo (C_1-C_{12}) alquilo lineal o
5 ramificado.

R^5 es hidrógeno o el grupo (C_1-C_{12}) alquilo.

R^6 es $-\text{OSO}_2R^8$ ó $-\text{NR}^8\text{SO}_2R^9$.

R^8 es un (C_1-C_6) alquilo lineal o ramificado, o un grupo arilo substituido, en donde el substituyente es el
10 grupo (C_1-C_6) alquilo lineal o ramificado.

R^9 es (C_1-C_6) alquilo lineal o ramificado, un grupo t-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo.

R^{13} es hidrógeno o $-\text{OSO}_2R^8$.

X es $-\text{C}(=\text{O})-$, $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_d$ (d es 1 hasta 4), -
15 $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$ ó X representa un enlace.

Y es oxígeno.

Las sales farmacéuticamente aceptables forman parte de esta invención e incluyen sales derivadas de bases inorgánicas tales como Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, AL, Mn; sales de base orgánicas tales como N,N'-
20 diacetiletildiamina, betaina, cafeina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, hidrabamina, isopropilamina, metilglucamina, morfolina, piperazina,
25 piperidina, procaina, teobromina, valinol, dietilamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, adamantil amina, dietanolamina, meglumina, etilendiamina, N,N'-difenetildiamina, N,N'-dibenziletildiamina, N-bencilo feniletilamina, colina, hidróxido de colina,
30 diciclohexilamina, metformina, bencilamina, feniletilamina, dialquilamina, trialquilamina, tiamina, aminopirimidina,

aminopiridina, purina, pirimidina, espermidina, y similares; bases quirales tipo alquilfenilamina, glicinol, fenilo glicinol y similares, sales de aminoácidos naturales tales como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, 5 norleucina, tirosina, cistina, cisteina, metionina, prolina, hidroxiprolina, histidina, ornitina, lisina, arginina, serina, treonina, fenilalanina; aminoácidos no naturales tal como isómeros D o aminoácidos substituidos; sales de aminoácidos tales como ácido aspártico, 10 ácido glutámico; guanidina, guanidina substituida en donde los substituyentes son seleccionados de nitro, amino, alquilo, alqueno, alquino, amonio o sales amonio substituidas. Las sales pueden incluir sales de adición ácida donde es apropiado que sean sulfatos, nitratos, 15 fosfatos, percloratos, boratos, hidrohaluros (HCl, HBr, HI), acetatos, tartratos, maleatos, citratos, succinatos, palmoatos, metansulfonatos, benzoatos, salicilatos, hidroxinaftoatos, benzensulfonatos, ascorbatos, glicerofosfatos, cetoglutaratos y similares. Los solvatos 20 farmacéuticamente aceptables pueden ser hidratos o comprenden otros solvente de cristalización tal como alcoholes.

Los compuestos particularmente útiles de conformidad a la presente invención incluyen:

25 2-metoxi-3-[4-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino]fenil]propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

2-etoxi-3-[4-(3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino]fenil]propionato etílico 30 o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un

racemato.

2-etoxi-3-[4-3-(4-metansulfoniloxifenil)propiloxycarbonilamino}fenil]propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o
5 como un racemato.

2-etoxi-3-[4-{3-(3-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

10 2-etoxi-3-[4-{3-(4-(tolueno-4-sulfoniloxy)fenil)propilamino}fenil]propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

2-etoxi-3-[3-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

2-isopropoxi-3-[4-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

2-etoxi-3-[4-(4-metilsulfoniloxifenetilamino)fenil]propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un
25 racemato.

2-etoxi-3-{4-[(E)-3-(4-metilsulfoniloxifenil)-2-propenilamino]fenil}propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

2-etoxi-3-[4-(4-metansulfoniloxibencilamino)fenil]propionato metílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un
30

racemato.

ácido 2-metoxi-3-[4-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino} fenil] propionico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un
5 racemato.

ácido 2-etoxi-3-[4-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil] propionico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

10 ácido 2-etoxi-3-[4-(3-(4-metansulfoniloxifenil)propiloxicarbonilamino}fenil]propionico
o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

15 ácido 2-etoxi-3-[4-{3-(3-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propionico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

20 2-etoxi-3-[4-(3-(4-(tolueno-4-sulfoniloxi)fenil)propilamino}fenil]propionato o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

ácido 2-etoxi-3-[3-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propionico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un
25 racemato.

ácido 2-isopropoxi-3-[4-3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propionico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

30 ácido 2-etoxi-3-[4-(4-metansulfoniloxibencilamino)fenil]propionico o sus sales en

su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

ácido 2-etoxi-3-[4-(4-metilsulfoniloxifenetilamino)fenil]propionico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

5 ácido 2-etoxi-3-[4-[(E)-3-(4-metilsulfoniloxifenil)-2-propenilamino]fenil]propionico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

2-etoxi-3-[4-(4-metilsulfoniloxibenzilcarboxamido)fenil]-propionato etílico
10 o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

Ácido 2-etoxi-3-[4-(4-metilsulfoniloxibenzilcarboxamido) fenil]propionico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un
15 racemato.

2-etoxi-3-[4-{3-(4-tert-butoxi-4-metilsulfonamidofenil)propil-amino}fenil]propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

20 ácido 2-etoxi-3-[4-{3-(4-tert-butoxi-4-metilsulfonamidofenil)propilamino}-fenil]propiónico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

2-etoxi-3-{4-[(E)-2-(4-metilsulfoniloxifenil)-1-etenilcarboxamido]fenil}propionato etílico o sus sales en
25 su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

ácido 2-etoxi-3-{4-[(E)-2-(4-metilsulfoniloxifenil)-1-etenilcarboxamido]-fenil}propiónico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

30 2-etoxi-3-[4-(4-metilsulfoniloxifenetilcarboxamido)fenil]-propionato

etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

ácido 2-etoxi-3-[4-(4-metilsulfoniloxifenetenilcarboxamido) fenil]propanoico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

2-metoxi-3-[4-{(E)-3-(4-metilsulfoniloxifenil)-2-propenilamino}fenil]propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

10 Ácido 2-metoxi-3-[4-{(E)-3-(4-metilsulfoniloxifenil)-2-propenilamino}fenil]propionico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

2-metoxi-3-[4-{3-(3-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil] propanoato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

ácido 2-metoxi-3-[4-(3-(3-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propanoico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

20 2-etoxi-3-{4-[(E)-3-(4-metilsulfoniloxifenil)-2-propenil(fenil)carboxamido]fenil}propanoato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

ácido 2-etoxi-3-{4-[(E)-3-(4-metilsulfoniloxifenil)-2-propenil(fenil)carboxamido]fenil}propanoico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

2-metoxi-3-{4-[(E)-3-(4-metil-sulfoniloxifenil)-2-propenil (fenil)carboxamido]fenil}propanoato etílico o sus sales en su forma enantiomérica

sencilla o como un racemato.

ácido 2-metoxi-3-{4-(E)-3-(4-metilsulfonil-oxifenil)-2-

propenil(fenil)carboxamido]fenil}propanoico o sus

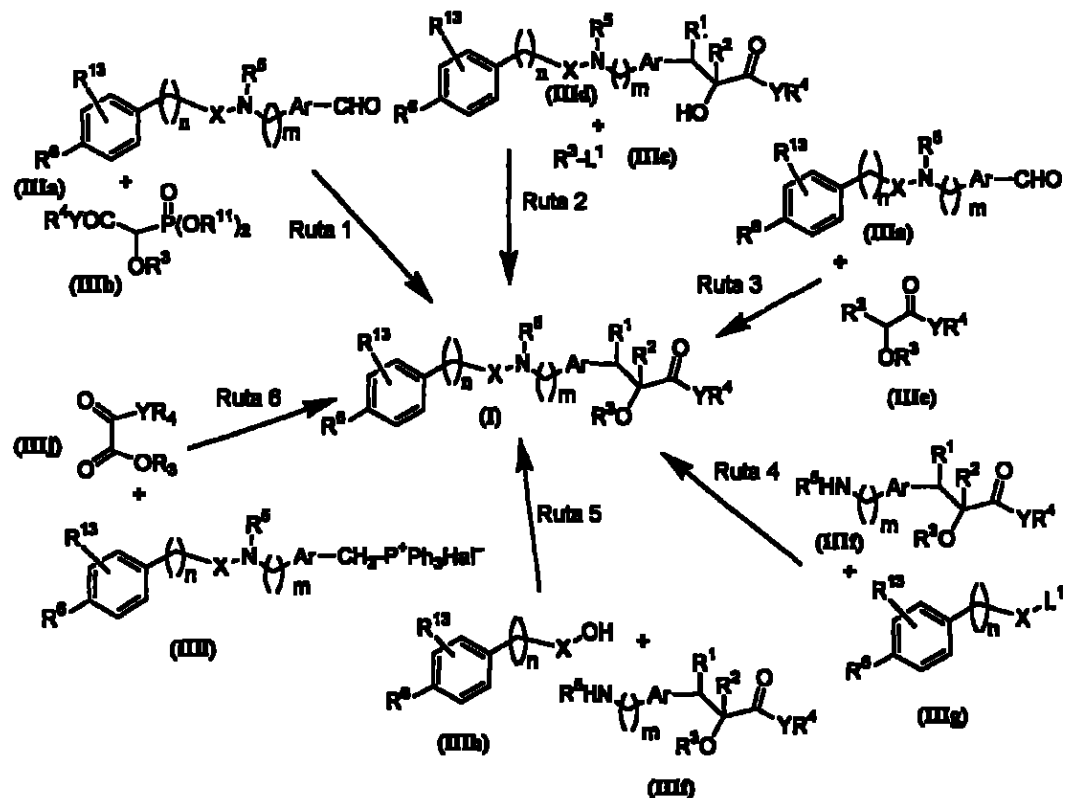
5 sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

De conformidad con una característica de la presente invención, el compuesto de la fórmula (I) donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{13} , X, Y, n, m y Ar son como se definen previamente, pueden ser preparados por cualquiera de las siguientes rutas mostradas en el Esquema de Reacción I a continuación.

15

20

25



Esquema de Reacción-I

30 Ruta (1): La reacción del compuesto de la fórmula general (IIIa) donde todos los símbolos son como se define

previamente con el compuesto de la fórmula (IIIb) donde Y es como se define arriba excluyendo NH, R^{11} representa (C_1-C_6) alquilo lineal o ramificado y todos los otros símbolos son como se definió previamente para proporcionar el compuesto de la fórmula general (I) donde Y es como se define arriba excluyendo NH y todos los otros símbolos son como se define arriba, puede llevarse a cabo en presencia de una base tal como hidruros de metal alcalino tipo NaH o KH; organolitios tales como CH_3Li , BuLi, LDA, TMEDA y similares; alcóxidos tales como NaOMe, NaOEt, K^+BuO^- y similares o mezclas de los mismos. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de solventes tales como éter dietílico, THF, dioxano, DMF, DMSO, DME, tolueno, benceno y similares, o mezclas de los mismos. Puede usarse HMPA como co-solvente. La temperatura de reacción puede estar en el rango desde -78° hasta 50°C, preferiblemente a una temperatura en el rango de -10°C hasta 30°C. La reacción es más efectiva bajo condiciones anhidras. El compuesto de la fórmula general (IIIb) puede prepararse por reacción de Arbuzov (Annalen. Chemie, 1996, 53, 699).

Alternativamente, el compuesto de la fórmula (I) puede prepararse al hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IIIa) donde todos los símbolos son como se define previamente con reactivos Wittig tales como $Hal^-Ph_3P^+CH-(OR^3)CO_2R^4$ bajo condiciones de reacción similares a las que se describen arriba, donde R^3 y R^4 son como se define arriba.

Ruta (2): La reacción del compuesto de la fórmula (IIIId) donde R^6 es como se define previamente, NR^8R^9 , y

es como se define arriba excluyendo NH y todos los otros símbolos son como se define arriba con el compuesto de la fórmula (IIIc), donde R^3 es como se define previamente excluyendo hidrógeno y L^1 es un grupo de partida tal como átomo de halógeno, p-toluensulfonato, metansulfonato, trifluorometansulfonato y similares, para proporcionar el compuesto de la fórmula (I), puede llevarse a cabo en presencia de solventes tales como éter dietílico, THF, DMF, DMSO, DME, tolueno, benceno y similares. La atmósfera inerte puede mantenerse usando gases inertes, tales como N_2 , Ar, He y similares. La reacción puede efectuarse en presencia de una base tal como KOH, NaOH, NaOMe, t-BuO⁻K⁺, NaH, KH, LDA, NaHMDS, K_2CO_3 , Na_2CO_3 y similares. Un catalizador de transferencia de fase tal como haluros o hidróxidos o bisulfatos de tetraalquilamonio, puede emplearse. La temperatura de reacción puede estar en el rango desde -20°C hasta 200°C, preferiblemente a una temperatura en el rango de 0° hasta 150°. La duración de la reacción puede estar en el rango desde 1 hasta 72 horas, preferiblemente desde 1 hasta 12 horas. La reacción también puede llevarse a cabo usando agentes alquilantes tal como dialquilsulfatos tipo sulfato dietílico o sulfato dimetílico; haluros de alquilo tipo yoduro metílico, bromuro metílico, yoduro etílico, bromuro etílico y similares.

Ruta (3): La reacción del compuesto de la fórmula general (IIIa) donde todos los símbolos son como se define previamente, con el compuesto de la fórmula (IIIe) donde R^3

representa átomo de hidrógeno, Y es como se define arriba
excluyendo NH, y todos los otros símbolos son como se
definió previamente, puede llevarse a cabo en presencia de
una base. La naturaleza de la base no es crítica. Cualquier
5 base normalmente empleada para la reacción de condensación
de aldol puede emplearse; bases tipo hidruro de metal tal
como NaH, KH, alcóxidos de metal tal como NaOMe, t-BuO⁻K⁺,
NaOEt, amidas de metal tal como LiNH₂, LiN(ipr)₂ pueden
usarse. Los solventes apróticos tales como THF, éter,
10 dioxano pueden usarse. La reacción puede llevarse a cabo en
una atmósfera inerte, la cual puede mantenerse usando gases
inertes, tales como N₂, Ar, o He y la reacción es más
efectiva bajo condiciones anhidras. La temperatura en el
rango de -80°C hasta 35°C puede usarse. El producto β-
15 hidroxí inicialmente producido puede deshidratarse bajo
condiciones de deshidratación convencionales tal como
tratamiento con p-TSA en solventes tales como benceno o
tolueno. La naturaleza del solvente y el agente
deshidratante no son críticas. La temperatura en el rango
20 de 20°C hasta temperatura de reflujo del solvente usado
puede emplearse, preferiblemente a temperatura de reflujo
del solvente por remoción continua del agua usando un
separador de agua Dean Stark.

25 Ruta (4): La reacción del compuesto de la fórmula
(IIIg) donde R⁶, R¹³, X, n son como se define
previamente y L¹ representa un grupo de partida tal
como un átomo de halógeno tipo cloro o bromo o yodo,
p-toluensulfonato, metansulfonato,
30 trifluorometansulfonato y similares, preferiblemente
un átomo de halógeno con el compuesto de la fórmula

(IIIIf) donde R^1 y R^2 juntos representan un enlace y todos los otros símbolos son como se definió previamente para producir el compuesto de la fórmula (I) definido arriba, puede llevarse a cabo en presencia de solventes apróticos tales como éter dietílico, THF, DMF, DMSO, DME, tolueno, benceno, acetona, acetonitrilo y similares o mezclas de los mismos. La reacción puede llevarse a cabo en una atmósfera inerte, la cual puede mantenerse usando gases inertes, tales como N_2 , Ar, He y similares. La reacción puede efectuarse en presencia de una base tal como K_2CO_3 , Na_2CO_3 o NaH o mezclas de los mismos. La temperatura de reacción puede estar en el rango desde $-20^\circ C$ - $120^\circ C$, preferiblemente a una temperatura en el rango de $0^\circ C$ - $120^\circ C$. La duración de la reacción puede estar en el rango desde 1 hasta 48 horas. Un catalizador de transferencia de fase tal como haluros o hidróxidos o bisulfatos de tetraalquilamonio puede emplearse.

20

Ruta (5): La reacción del compuesto de la fórmula general (IIIh) donde R^6 , R^{13} , X, n son como se define previamente con un compuesto de la fórmula general (IIIIf) donde R^1 y R^2 juntos representan un enlace, R^5 es hidrógeno y todos los otros símbolos son como se definió previamente, puede llevarse a cabo usando agentes de acoplamiento apropiados, tal como cloroformiato isobutílico o cloroformiato etílico/ Et_3N , cloruro de povaloil/ Et_3N , diciclohexil urea, triarilfosfina/dialquilazadicarboxilato tal como PPh_3 /DEAD y similares. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de solventes tales como THF, DME, CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, tolueno,

30

XVI

acetonitrilo, tetracloruro de carbono y similares. La atmósfera inerte puede mantenerse usando gases inertes, tales como N₂, Ar, He y similares. La reacción puede efectuarse en presencia de DMAP, HOBT y ésta puede usarse
5 en el rango de 0.05 hasta 2 equivalentes, preferiblemente 0.25 hasta 1 equivalente. La temperatura de reacción puede estar en el rango de 0°C hasta 100°C, preferiblemente a una temperatura en el rango de 20°C hasta 80°C. La duración de la reacción puede estar en el rango desde 0.5 hasta 48
10 horas, preferiblemente desde 0.5 hasta 24 horas.

Ruta 6: La reacción del compuesto de la fórmula (IIIIi) donde todos los símbolos son como se define previamente, con el compuesto de la fórmula (IIIIj) donde
15 Y representa oxígeno, R³ = R⁴ y son como se define previamente, excluyendo hidrógeno, para producir el compuesto de la fórmula (I) donde R¹ y R² juntos representan un enlace, Y representa átomo de oxígeno, puede llevarse a cabo de manera pura en presencia de una
20 base tal como hidruros de metal alcalino tipo NaH, KH u organolitios tipo CH₃Li, BuLi y similares o alcóxidos tal como NaOMe, NaOEt, t-BuO⁻K⁺ y similares o mezclas de los mismos. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de solventes apróticos tales como THF, dioxano, DMF,
25 DMSO, DME y similares o mezclas de los mismos. El HMPA pueden usarse como co-solvente. La temperatura de reacción puede estar en el rango desde -78° hasta 100°C, preferiblemente a una temperatura en el rango de -10°C hasta 50°C. La duración de la reacción puede estar en el
30 rango desde 1 hasta 48 horas.

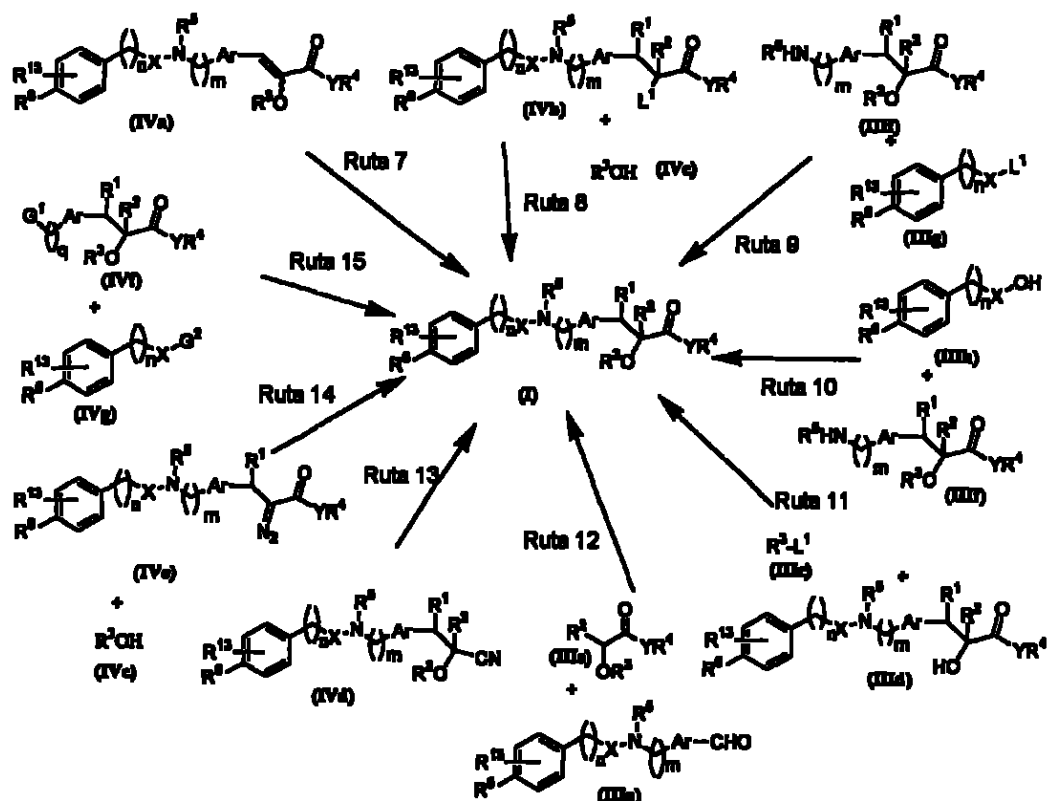
Todavía en otra modalidad de la presente invención,

el compuesto de la fórmula general (I) donde R^1 representa un átomo de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, halógeno, alquilo inferior, grupo arilalquilo sustituido o no sustituido; R^2 representa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcanoilo, aroilo, arilalcanoilo, arilalquilo sustituido o no sustituido; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{13} , X, Y, Ar, m y n son como se define previamente, pueden prepararse por uno o más de los procesos mostrados en el Esquema de Reacción II abajo.

10

15

20



25

Esquema de Reacción II

Ruta 7: La reducción del compuesto de la fórmula (IVa) la cual representa el compuesto de la fórmula (I) donde R^1 y R^2 juntos representan un enlace e Y representa un átomo de oxígeno, y todos los otros símbolos son como se definió previamente, obtenido como se describe previamente (Esquema de Reacción 1), para proporcionar el compuesto de la

fórmula general (I) donde R^1 y R^2 cada uno representa átomo de hidrógeno y todos los símbolos son como se define previamente, puede llevarse a cabo en presencia de hidrógeno gaseoso y un catalizador tal como Pd/C, Rh/C, Pt/C, y similares. Pueden usarse mezclas de catalizadores. La reacción también puede conducirse en presencia de solventes tales como dioxano, ácido acético, acetato etílico, alcohol tal como metanol, etanol y similares. Una presión entre presión atmosférica y 40 hasta 80 psi (2.81 hasta 5.62 Kg/cm²) puede emplearse. El catalizador puede ser preferiblemente Pd/C al 5-10% y la cantidad de catalizador usada puede estar en el rango desde 5-100% p/p. La reacción también puede llevarse a cabo al emplear reducción de solvente de metal tal como magnesio o samario en alcohol o amalgama de sodio en alcohol, preferiblemente metanol. La hidrogenación puede llevarse a cabo en presencia de catalizadores de metal que contienen ligandos quirales para obtener el compuesto de la fórmula (I) en forma ópticamente activa. El catalizador de metal puede contener Rodio, Rutenio, Indio y similares. Los ligandos quirales pueden preferiblemente ser fosfinas quirales tal como enantiómeros ópticamente puros de 2,3-bis(difenilfosfina)butano, 2,3-isopropilideno-2,3-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfina)butano y similares. Cualquier catalizador quiral apropiado puede emplearse el cual debería dar la pureza óptica requerida del producto (I) (Ref: Principles of Asymmetric Synthesis, Tetrahedron Series Vol 14, pp311-316, Ed. Baldwin J. E.).

Ruta 8: La reacción del compuesto de la fórmula (IVb) donde R^6 es como se define previamente; R^4 es como se define

previamente excluyendo hidrógeno, y todos los otros
símbolos son como se definió previamente, y L^1 es un grupo
de partida tal como átomo de halógeno tipo cloro, bromo o
yodo; sulfonato de metano, sulfonato de p-tolueno,
5 trifluorosulfonato de metano con un alcohol de la fórmula
general (IVc), donde R^3 es como se define previamente,
excluyendo hidrógeno para producir el compuesto de la
fórmula (I) definido previamente, puede llevarse a cabo en
presencia de solventes tales como éter dietílico, THF, DMF,
10 DMSO, DME, éter dietílico, tolueno, benceno y similares o
mezclas de los mismos. La reacción puede llevarse a cabo en
una atmósfera inerte, la cual puede mantenerse usando gases
inertes, tales como N_2 , Ar, He y similares. La reacción
puede efectuarse en presencia de una base tal como KOH,
15 NaOH, NaOMe, NaOEt, $t\text{-BuO}^-\text{K}^+$, NaH, KH o mezclas de los
mismos. Los catalizadores de transferencia de fase tales
como haluros, bisulfatos o hidróxidos de tetraalquilamonio
pueden emplearse. La temperatura de reacción puede estar en
el rango desde -20°C hasta 120°C , preferiblemente a una
20 temperatura en el rango de 0°C hasta 100°C . La duración de
la reacción puede estar en el rango desde 1 hasta 48 horas,
preferiblemente desde 1 hasta 24 horas.

Ruta 9: La reacción del compuesto de la fórmula (IIIg)
25 definido previamente con el compuesto de la fórmula (IIIf),
donde todos los símbolos son como se definen previamente,
para producir el compuesto de la fórmula (I) definido
arriba, puede llevarse a cabo en presencia de solventes
tales como éter dietílico, THF, DMF, DMSO, DME, tolueno,
30 benceno, acetona, acetonitrilo y similares o mezclas de los
mismos. La reacción puede llevarse a cabo en una atmósfera

inerte, la cual se mantiene al usar gases inertes tales como N_2 , Ar, He y similares. La reacción puede efectuarse en presencia de una base tal como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaH y similares, o mezclas de los mismos. La temperatura de
5 reacción puede estar en el rango desde $-20^\circ C$ hasta $120^\circ C$, preferiblemente a una temperatura en el rango de $0^\circ C$ - $120^\circ C$. La duración de la reacción puede estar en el rango desde 1 hasta 48 horas, preferiblemente desde 1 hasta 24 horas. Un catalizador de transferencia de fase tal como haluros de
10 tetraalquilamonio o hidróxidos puede emplearse.

Ruta 10: La reacción del compuesto de la fórmula general (IIIh) definido previamente con un compuesto de la fórmula general (IIIf), donde todos los símbolos son como se define
15 arriba, puede llevarse a cabo usando agentes de acoplamiento apropiados tal como cloroformiato isobutílico, cloroformiato etílico/ Et_3N o cloruro de pivaloilo/ Et_3N , dicitclohexil urea, triarilfosfina/dialquilazadicarboxilato tal como PPh_3 /DEAD y similares. La reacción puede llevarse
20 a cabo en presencia de solventes tales como THF, DME, CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, tolueno, acetonitrilo, tetracloruro de carbono y similares. La atmósfera inerte puede mantenerse usando gases inertes, tales como N_2 , Ar, He y similares. La reacción puede efectuarse en presencia de DMAP, HOBT y esta
25 puede usarse en el rango de 0.05 hasta 2 equivalentes, preferiblemente 0.25 hasta 1 equivalente. La temperatura de reacción puede estar en el rango de $0^\circ C$ hasta $100^\circ C$, preferiblemente a una temperatura en el rango de $20^\circ C$ hasta $80^\circ C$. La duración de la reacción puede estar en el rango
30 desde 0.5 hasta 48 horas, preferiblemente desde 6 hasta 24 horas.

Ruta 11: La reacción del compuesto de la fórmula (IIIId), la cual representa el compuesto de la fórmula (I) donde todos los símbolos son como se define arriba, con el compuesto de la fórmula (IIIc) donde R^3 es como se define previamente excluyendo hidrógeno y L^1 es un grupo de partida tal como átomo de halógeno tipo cloro, bromo o yodo; sulfonato de metano, sulfonato de p-tolueno, trifluorosulfonato de metano y similares, puede llevarse a cabo en presencia de solventes tales como éter dietílico, THF, DMF, DMSO, DME, tolueno, benceno, acetona, acetonitrilo y similares. La atmósfera inerte puede mantenerse usando gases inertes, tales como N_2 , Ar, He y similares. La reacción puede efectuarse en presencia de una base tal como KOH, NaOH, NaOMe, t-BuO⁻K⁺, NaH, KH, LDA, NaHMDS, K_2CO_3 , Na_2CO_3 y similares. Un catalizador de transferencia de fase, tal como haluros o hidróxidos o bisulfatos de tetraalquilamonio puede emplearse. La temperatura de reacción puede estar en el rango desde -20°C hasta 200°C, preferiblemente a una temperatura en el rango de 0° hasta 150°. La duración de la reacción puede estar en el rango desde 1 hasta 72 horas, preferiblemente desde 1 hasta 12 horas. La reacción también puede llevarse a cabo usando agentes alquilantes tal como dialquilsulfatos tipo sulfato dietílico o sulfato dimetílico; haluros de alquilo tipo yoduro metílico, bromuro metílico, yoduro etílico, bromuro etílico y similares.

Ruta 12: La reacción del compuesto de la fórmula general (IIIa) definido previamente, con el compuesto de la fórmula (IIIe) donde R^1 representa átomo de hidrógeno, Y es como se

147

define arriba excluyendo NH y todos los otros símbolos son como se definió previamente, puede llevarse a cabo bajo condiciones convencionales. Cualquier base normalmente empleada para reacción de condensación de aldol puede 5 emplearse, hidruro de metal tal como NaH o KH; alcóxidos de metal tal como NaOMe, $t\text{-BuO}^-\text{K}^+$ o NaOEt; amidas de metal tal como LiNH_2 , $\text{LiN}(\text{iPr})_2$. Un solvente aprótico tal como THF, DMF o éter dietílico puede usarse. Puede emplearse atmósfera inerte tal como argón, y la reacción es más 10 efectiva bajo condiciones anhidras. La temperatura en el rango de -80°C hasta 25°C puede usarse. El producto β -hidroxi aldol puede deshidroxilarse usando métodos convencionales, convenientemente por técnica de hidrogenación iónica tal como por tratamiento con un 15 trialquilsilano en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético. Un solvente tal como CH_2Cl_2 pueden usarse. Favorablemente, la reacción procede a 25°C . Pueden emplearse temperaturas mayores si la reacción es lenta. La deshidroxilación también puede llevarse a cabo usando el 20 procedimiento de desoxigenación Barton (Ref. D. H. R. Barton et al J. Chem. Soc., Perkin Trans I, 1975, 1574; F. S. Martin et al Tetrahedron Lett., 1992, 33, 1839).

Ruta 13: La conversión del compuesto de la fórmula (IVd), 25 donde todos los símbolos son como se define previamente, al compuesto de la fórmula (I) donde Y representa átomo de oxígeno, y todos los otros símbolos son como se definió previamente, puede llevarse a cabo ya sea en presencia de una base o ácido y la selección de la base o ácido no es 30 crítica. Cualquier base normalmente usada para hidrólisis del nitrilo al ácido puede emplearse, hidróxidos de metal

tal como NaOH o KOH en un solvente acuoso o cualquier ácido normalmente usado para hidrólisis del nitrilo al éster puede emplearse, tal como HCl en un exceso de alcohol tal como metanol, etanol, propanol etc. La reacción puede
5 llevarse a cabo a la temperatura en el rango de 0°C hasta temperatura de reflujo del solvente usado, preferiblemente a una temperatura en el rango de 25°C hasta temperatura de reflujo del solvente usado. La duración de la reacción puede estar en el rango desde 0.25 hasta 48 horas.

10

Ruta 14: La reacción del compuesto de la fórmula (IVe) donde R^4 es como se define previamente excluyendo hidrógeno, y todos los símbolos son como se define previamente, con el compuesto de la fórmula (IVc) donde R^3
15 es como se define previamente, excluyendo hidrógeno, para producir el compuesto de la fórmula (I) (por una reacción de inserción mediada por carbenoide rodio), puede llevarse a cabo en presencia de sales de rodio (II), tal como acetato de rodio (II). La reacción puede llevarse a cabo en
20 presencia de solventes tales como benceno, tolueno, dioxano, éter, THF y similares o una combinación de los mismos o cuando es práctico en presencia de R^3OH como solvente a cualquier temperatura que proporcione una relación conveniente de formación del producto requerido,
25 generalmente a una temperatura elevada, tal como temperatura de reflujo del solvente. La atmósfera inerte puede mantenerse usando gases inertes, tales como N_2 , Ar, He y similares. La duración de la reacción puede estar en el rango desde 0.5 hasta 24 h, preferiblemente desde 0.5
30 hasta 6 h.

Ruta 15: La reacción del compuesto de la fórmula (IVg) con

el compuesto de la fórmula (IVf) donde G^1 y G^2 son diferentes y representan independientemente NH_2 o CHO , q es un entero en el rango desde 0-6 y todos los otros símbolos son como se definió previamente, para dar el compuesto de la fórmula (I) donde R^5 representa hidrógeno y todos los otros símbolos son como se define arriba, puede llevarse a cabo en dos etapas, la primer etapa es la formación de imina, seguido por la reducción. La formación de imina puede llevarse a cabo en solventes tales como MeOH, EtOH, i-PrOH y similares. La reacción puede efectuarse en presencia de una base, tal como NaOAc, KOAc y similares, o mezclas de los mismos. La temperatura de reacción puede estar en el rango desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del solvente usado. El tiempo de reacción puede ser 2 h hasta 24 h, preferiblemente en el rango de 2 h hasta 12 h.

La imina también puede obtenerse por la reacción del compuesto de la fórmula general (IVg) con el compuesto de la fórmula (IVf) donde G^1 y G^2 son diferentes y representan independientemente NH_2 o CHO , q es un entero en el rango desde 0-6 y todos los otros símbolos son como se definió previamente, usando solventes tales como CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, clorobenceno, benceno, THF, en presencia de un catalizador tal como ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico, TFA, TfoH, $BF_3 \cdot OEt_2$ y similares. La reacción también puede llevarse a cabo en presencia de tamices moleculares activados. La temperatura de la reacción puede estar en el rango desde $10^\circ C$ hasta $100^\circ C$, preferiblemente a la temperatura en el rango desde $10^\circ C$ hasta $60^\circ C$. El tiempo de reacción puede estar en el rango desde 1 h hasta 48 h.

El producto de imina de esta manera obtenido arriba

puede reducirse al usar $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3\text{-HCl}$ (ref: Hutchins, R. O. et al. J Org. Chem. 1983, 48, 3433), NaBH_4 , $\text{H}_2\text{-Pd]/C}$, $\text{H}_2\text{-Pt/C}$, $\text{H}_2\text{-Rh/C}$ y similares en solventes tales como metanol, etanol y similares.

5 El compuesto de la fórmula (I) donde R^5 representa hidrógeno, también puede prepararse usando un procedimiento de etapa sencilla, usando el compuesto de la fórmula (IVg) y (IVf) donde todos los símbolos son como se define previamente, por aminación reductiva usando hidrógeno como
10 el agente reductor. Los compuestos de las fórmulas (IVg) y (IVf) en condensación bajo presión en presencia de hidrógeno, pueden darse para el compuesto de la fórmula (I). La presión puede variar desde 10 hasta 90 psi (0.70 hasta 6.32 Kg/cm^2), preferiblemente entre 20 y 60 psi (1.40
15 y 4.21 Kg/cm^2). Los solventes pueden seleccionarse de uno de MeOH, EtOH, EtOAc, dioxano, tolueno y similares. La temperatura puede estar en el rango desde TA hasta 50°C, preferiblemente un rango de TA hasta 40°C. El catalizador puede usarse tal como Pd/C, Rh/C, Pt/C y similares.

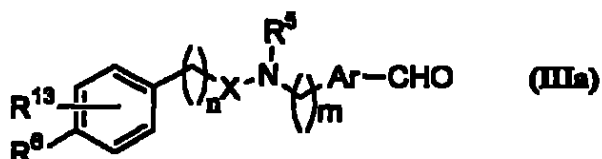
20 El compuesto de la fórmula general (I) donde R^4 representa átomo de hidrógeno, puede prepararse por hidrólisis usando métodos convencionales, el compuesto de la fórmula (I) donde R^4 representa todos los grupos definidos previamente excepto hidrógeno. La hidrólisis
25 puede llevarse a cabo en presencia de una base tal como Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaOH, KOH, LiOH y similares, y un solvente apropiado tal como metanol, etanol, agua y similares o mezclas de los mismos. La reacción puede llevarse a cabo a la temperatura en el rango de 20-120°C. El tiempo de
30 reacción puede estar en el rango desde 2 hasta 48 h, preferiblemente desde 2 hasta 12 h.

El compuesto de la fórmula general (I) donde Y representa oxígeno y R^4 representa hidrógeno o un grupo alquilo inferior puede convertirse al compuesto de la fórmula (I), donde Y representa NR^7 por la reacción con aminas apropiadas de la fórmula NHR^4R^7 , donde R^4 y R^7 son como se define previamente, para proporcionar el compuesto de la fórmula (I) donde Y representa NR^7 y todos los otros símbolos son como se definió previamente. Alternativamente, el compuesto de la fórmula (I) donde YR^4 representa OH puede convertirse al haluro ácido, preferiblemente $YR^4 = Cl$, al hacer reaccionar con reactivos apropiados tales como cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo y similares, seguido por tratamiento con aminas de la fórmula NHR^4R^7 donde R^4 y R^7 son como se define previamente. Alternativamente, pueden prepararse mezclas de anhídridos a partir del compuesto de la fórmula (I) donde YR^4 representa OH y todos los otros símbolos son como se definió previamente, por el tratamiento con haluros ácidos tales como cloruro de acetilo, bromuro de acetilo, cloruro de pivaloilo, cloruro de diclorobenzoilo y similares. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de piridina, trietilamina, diisopropil etilamina y similares. Los reactivos de acoplamiento tales como DCC/DMAP DCC/HOBt, EDCI/HOBT, etilcloroformiato, isobutilcloroformiato, también pueden usarse para activar el ácido. Los solventes tales como hidrocarburos halogenados tipo $CHCl_3$ o CH_2Cl_2 ; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno y similares pueden usarse. La reacción puede llevarse a cabo a la temperatura en el rango de $-40^\circ C$ hasta $40^\circ C$, preferiblemente a una temperatura en el rango de $0^\circ C$

12

hasta 20°. El haluro ácido o anhídrido mezclado o ácido
 activado obtenido por los reactivos de acoplamiento
 descritos arriba, de esta manera preparados, puede además
 tratarse con las aminas apropiadas de la fórmula NHR^4R^7
 5 donde R^4 y R^7 son como se define previamente, para
 proporcionar el compuesto de la fórmula (I) donde Y
 representa NR^7 y todos los otros símbolos son como se
 definió previamente.

Todavía en otra modalidad de la presente invención, el
 10 intermediario novedoso de la fórmula (IIIa)



15 sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas,
 sus estereoisómeros, sus sales, sus solvatos en donde R^5
 representa hidrógeno o un grupo sustituido o no
 sustituido seleccionado de un grupo alquilo, alquenilo,
 cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo o arilalquilo; n y
 20 m son enteros en el rango desde 0-6; Ar representa grupos
 sustituidos o no sustituidos seleccionados de fenileno
 divalente, naftileno, piridilo, quinolinilo, benzofurilo,
 dihidrobenzofurilo, benzopiraniilo, dihidrobenzopiraniilo,
 indolilo, indolinilo, azaindolilo, azaindolinilo,
 25 pirazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo y similares; X
 representa $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$ o X
 representa un enlace; R^6 representa un grupo sustituido o
 no sustituido seleccionado de ariloxycarbonilo,
 arilalcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi,
 30 alcoxycarbonilamino, ariloxycarbonilamino,
 arilalcoxycarbonilamino, fluorenilmetoxycarbonil (Fmoc),

fluorenilmetoxycarbonilamino (N-Fmoc), OSO_2R^8 , $-\text{OCONR}^8\text{R}^9$,
 NR^8COOR^9 , $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, $\text{NR}^8\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^8\text{CSNR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$,
 $-\text{SOR}^8$, $-\text{SR}^8$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{OR}^8$, $-\text{COOR}^9$, $-\text{COR}^9$, o $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, en
5 representan independientemente hidrógeno, o alquilo, arilo,
arilalquilo, alcoxycarbonilo o arilalcoxycarbonilo
substituido o no substituido; R^8 y R^9 cuando se presentan
en el átomo de nitrógeno, juntos pueden formar una
estructura cíclica de 5 ó 6 miembros que contiene átomos de
10 carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno,
azufre o nitrógeno o R^6 es hidrógeno; cuando R^{13} está en la
tercera posición del anillo fenilo y no representa
hidrógeno.

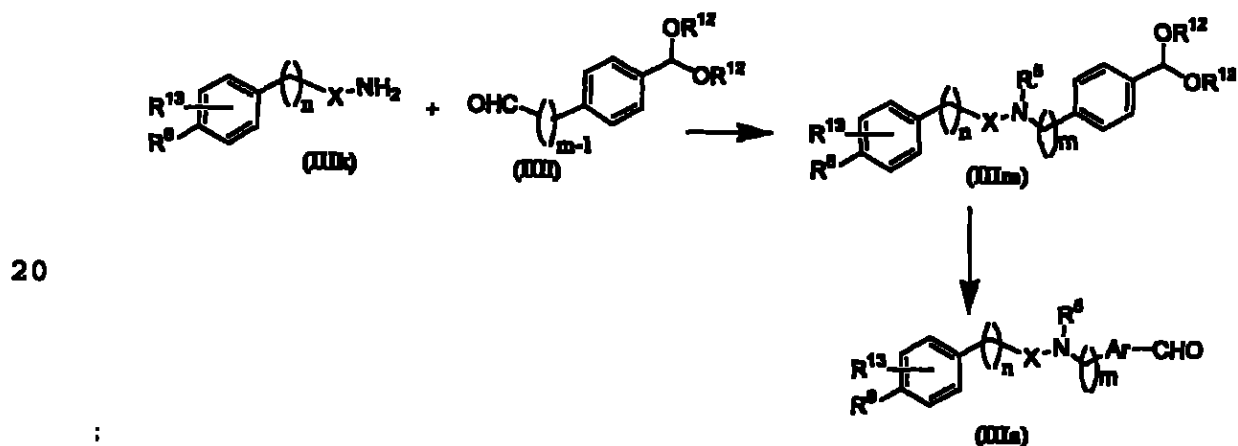
R^{13} representa hidrógeno, halógeno, nitro, ciano,
15 amino, haloalquilo, hidroxilo o un grupo substituido o no
substituido seleccionado de $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ alquilo lineal o
ramificado, arilo, arilalquilo, heteroarilo,
heteroarilalquilo, heterociclilo, alcoxi, monoalquilamino,
dialquilamino, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo,
20 arilalcoxycarbonilo, ariloxi, arilalcoxi,
alquilcarboniloxi, alcoxycarbonilamino,
ariloxycarbonilamino, arilalcoxycarbonilamino,
fluorenilmetoxycarbonil (Fmoc),
fluorenilmetoxycarbonilamino (N-Fmoc), $-\text{OSO}_2\text{R}^8$, $-\text{OCONR}^8\text{R}^9$,
25 NR^8COOR^9 , $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, $\text{NR}^8\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^8\text{CSNR}^8\text{R}^9$,
 $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{SOR}^8$, $-\text{SR}^8$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{OR}^8$, $-\text{COOR}^9$, $-\text{COR}^9$, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$,
en donde R^8 , R^9 y R^{10} pueden ser iguales o diferente y
representan independientemente hidrógeno, o alquilo, arilo,
arilalquilo, alcoxycarbonilo o arilalcoxycarbonilo
30 substituido o no substituido; R^8 y R^9 cuando se presentan
en el átomo de nitrógeno, juntos pueden formar una

estructura cíclica de 5 6 6 miembros que contiene átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno.

Los sustituyentes de los grupos representados por Ar, R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , y R^{13} son como se define por el compuesto de la fórmula (I).

m es un entero desde 0 hasta 6 y n es un entero desde 0 hasta 6.

Aún en otra modalidad de la presente invención, el compuesto de la fórmula (IIIa) donde R^5 representa hidrógeno; X representa $C(O)CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-$; o X representa un enlace; m es 0, Ar representa fenilo y todos los otros símbolos son como se define arriba, pueden prepararse siguiendo el proceso descrito en el Esquema de Reacción III abajo:



Esquema de Reacción III

25 La reacción del compuesto de la fórmula (IIIk) donde todos los símbolos son como se define arriba con el compuesto de la fórmula (IIIl) donde R^{12} representa hidrógeno o un grupo (C_1-C_6) alquilo para dar el compuesto de la fórmula (IIIIm) donde todos los símbolos son como se definió previamente, puede llevarse a cabo en dos etapas, la primera etapa es la formación de imina, seguido por la

30

reducción. La formación de imina puede llevarse a cabo en solventes tales como MeOH, EtOH, i-PrOH y similares. La reacción puede efectuarse en presencia de un promotor tal como NaOAc, KOAc y similares, o mezclas de los mismos. La temperatura de reacción puede estar en el rango desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del solvente usado. El tiempo de reacción puede ser 2 h hasta 24 h, preferiblemente en el rango de 2 h hasta 12 h.

La imina también puede obtenerse por la reacción del compuesto de la fórmula general (IIIk) con el compuesto de la fórmula (IIIl) usando solventes tales como CH_2Cl_2 , CHCl_3 , clorobenceno, benceno, THF, en presencia de un catalizador tal como ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico, TFA, TfoH, $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ y similares. La reacción también puede llevarse a cabo en presencia de tamices moleculares activados. La temperatura de la reacción puede estar en el rango desde 10°C hasta 100°C , preferiblemente a una temperatura en el rango desde 10°C hasta 60°C . El tiempo de reacción puede ser 1 h hasta 48 h.

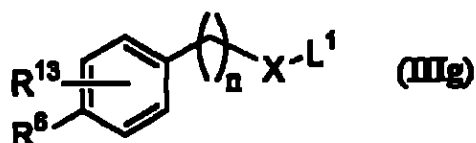
El producto de imina de esta manera obtenido arriba puede reducirse al usar $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3\text{-HCl}$ (ref: Hutchins, R. O. et al. J. Org Chem. 1983, 48, 3433), NaBH_4 , $\text{H}_2\text{-Pd]/C}$, $\text{H}_2\text{-Pt/C}$, $\text{H}_2\text{-Rh/C}$ y similares, en solventes tales como metanol, etanol y similares.

La hidrólisis del compuesto de la fórmula (IIIm) donde todos los símbolos son como se definió previamente, para producir el compuesto de la fórmula (IIIa), puede llevarse a cabo ya sea en presencia de una base o ácido, y la selección de la base o ácido no es crítica. Las bases tales como hidróxidos de metal tipo NaOH o KOH en un solvente

acuoso, o ácidos tal es como HCl acuoso o TFA en solventes tales como CH₂Cl₂, THF, acetona, metanol, etanol, propanol, agua etc, pueden usarse. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura en el rango de 0°C hasta temperatura de reflujo del solvente usado, preferiblemente a una temperatura en el rango de 0°C hasta temperatura de reflujo del solvente usado. La duración de la reacción puede estar en el rango desde 0.25 hasta 48 hrs.

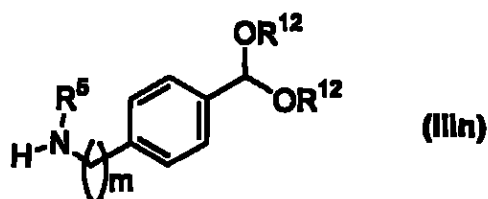
Aún en otra modalidad de la presente invención, el compuesto de la fórmula (IIIa) donde R⁵ representa hidrógeno o un grupo alquilo; m es 0, y todos los otros símbolos son como se define arriba, puede prepararse por un proceso que comprende hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IIIg),

15



donde todos los símbolos son como se definió previamente, con el compuesto de la fórmula (IIIIn),

20



donde R¹² representa hidrógeno o un grupo alquilo y R⁵ es como se define arriba, m es un entero en el rango desde 0-6.

La reacción del compuesto de la fórmula (IIIg) con el compuesto de la fórmula (IIIIn) puede llevarse a cabo en presencia de solventes tales como THF, DMF, DMSO, DME, tolueno, benceno, acetona, acetonitrilo y similares o mezclas de los mismos. La reacción puede llevarse a cabo en

30

una atmósfera inerte, la cual se mantiene al usar gases inertes tales como N_2 , Ar, He y similares. La reacción puede efectuarse en presencia de una base tal como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaH y similares o mezclas de los mismos. La temperatura de reacción puede estar en el rango desde 20°C hasta 120°C, preferiblemente a una temperatura en el rango de 30°C-80°C. La duración de la reacción puede estar en el rango desde 1 hasta 24 horas, preferiblemente desde 1 hasta 12 horas.

10 El intermediario (IIIIf) de la presente invención y su proceso se hace la materia objeto para la solicitud PCT no. PCT/IB02/04274.

Se apreciará que en cualquiera de las reacciones antes mencionadas, se puede proteger cualquier grupo reactivo en la molécula del sustrato de acuerdo con la práctica química convencional. Los grupos protectores adecuados en cualquiera de las reacciones antes mencionadas son butildimetilsililo terciario, metoximetilo, trifenilmetilo, benciloxycarbonilo, THP etc, para proteger el grupo hidroxilo o hidroxifenólico, N-Boc, N-Cbz, N-Fmoc, benzofenonaimina etc, para protección del grupo amino o anilina, protección de acetal para aldehído, protección de cetel para cetona y similares. Los métodos de eliminación y formación de tales grupos protectores, son aquellos métodos convencionales adecuados para la molécula a protegerse.

Las sales farmacéuticamente aceptables, se preparan al reaccionar el compuesto de fórmula I con 1 a 4 equivalentes de una base tal como hidróxido de sodio, metóxido de sodio, hidruro de sodio, hidróxido de potasio, t-butoxido de potasio, hidróxido de

calcio, hidróxido de magnesio y similares en solventes como el éter, THF, metanol, t-butanol, dioxano, isopropanol, etanol, etc. Se pueden usar mezclas de solventes. También se pueden usar bases
5 orgánicas como la lisina, arginina, dietanol amina, colina, guanidina, trometamina, y sus derivados etc. Alternativamente las sales de adición ácidas en donde se apliquen, se preparan por tratamiento por ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico,
10 ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido salicílico, ácido hidroxinaftoico, ácido ascórbico, ácido palmítico, ácido succínico,
15 ácido benzoico, ácido bencensulfónico, ácido tartárico, y similares en solventes como el acetato de etilo, éter alcoholes acetona, THF dioxano, etc. También se pueden usar mezclas de los solventes.

Los estereoisómeros de los compuestos que forman parte
20 de esta invención, se pueden preparar al usar reactivos en su forma enantiomérica sencilla en el proceso en donde sea posible, o al efectuar la reacción en presencia de reactivos o catalizadores en su forma de enantiómeros sencillos, o al resolver la mezcla de estereoisómeros por
25 métodos convencionales. Algunos de los métodos preferidos incluyen el uso de resolución microbiana, resolver las sales diastereoméricas formadas con ácidos quirales tales como ácido mandelico, ácido camforsulfónico, ácido tartárico, ácido láctico, y similares en donde apliquen o
30 bases quirales tales como brucina, alcaloides de cincona y sus derivados y similares. Los métodos comúnmente usados

están compilados por Iaques et al en "Enantiomers, Racemates and Resolution" (Wiley Interscience, 1981). Más específicamente el compuesto de fórmula I donde YR^{10} representa OH se puede convertir a una mezcla 1:1 de amidas diastereoméricas al tratar con amidas quirales, aminoácidos, aminoalcoholes derivados de aminoácidos, se pueden emplear condiciones de reacción convencionales para convertir el ácido en una amida, los diastereómeros se pueden separar por cristalización fraccionada o por cromatografía y los estereoisómeros del compuesto de fórmula I se puede preparar al hidrolizar la amida pura diastereomérica.

Se pueden preparar diversos polimorfos de un compuesto de fórmula general I, que forma parte de esta invención por cristalización del compuesto de fórmula I bajo condiciones diferentes. Por ejemplo, al hacer uso de los solventes comúnmente usados o sus mezclas para recristalización, cristalización, a temperaturas diferentes, diversos modos de enfriamiento, que van desde muy rápido hasta enfriamiento muy lento durante la cristalización. También se pueden obtener los polimorfos al calentar o fusionar el compuesto seguido por un enfriamiento gradual o rápido. Se puede determinar la presencia de polimorfos por espectroscopia de RMN en sonda sólida, espectroscopia IR, calorimetría por barrido diferencial, difracción con polvo de rayos X o tales otras técnicas.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene los compuestos de fórmula general I como se definen arriba, sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables o sus solvatos

farmacéuticamente aceptables en combinación con los portadores y diluyentes usuales farmacéuticamente empleados y similares, útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades tales como la hipertensión, enfermedad

5 cardiaca coronaria, aterosclerosis, apoplejía, enfermedades vasculares periféricas y trastornos relacionados. Estos compuestos son útiles para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiares, hipertrigliceridemia, disminución de las lipoproteínas aterogénicas, VLDL y LDL.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden usar para el tratamiento de ciertas enfermedades renales incluyendo glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva, nefropatía. Los compuestos de fórmula general I también son útiles para el

15 tratamiento/profilaxis de la resistencia a la insulina (diabetes tipo II), tolerancia perjudicial a la glucosa, resistencia a la leptina, dislipidemia, trastornos relacionados con el síndrome X tal como hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, enfermedad cardiaca

20 coronaria, y otros trastornos cardiovasculares.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles como inhibidores de la aldosa reductasa, para mejorar las funciones cognoscitivas en la demencia, como agentes inflamatorios, tratamiento de complicaciones de

25 diabético, trastornos relacionados con la activación de células endoteliales, psoriasis, síndrome ovárico policístico, (PCOS), enfermedades inflamatorias del intestino, osteoporosis, distrofia miotónica, pancreatitis, retinopatía, artereosclerosis, xantoma y para el

30 tratamiento del cáncer.

Los compuestos de la presente invención son útiles en

el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades anteriores en combinación/conmitante con uno o más de los inhibidores de la HMG CoA reductasa, inhibidor de la absorción de colesterol, fármacos antiobesidad, fármacos para el tratamiento de trastornos con lipoproteína, agentes lipoglicémicos, insulina, biguanida, sulfonilurea y tiazolidinidiona; PPAR α dual y el agonista y o una mezcla de los mismos. Los compuestos de la presente invención en combinación con el inhibidor de HMG CoA reductasa, inhibidor de la absorción del colesterol, fármacos antiobesidad, agentes hipoglicémicos se pueden administrar junto o dentro de tal periodo para actuar de forma sinérgica.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene los compuestos de la fórmula general I como se define arriba, sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables o sus solvatos farmacéuticamente aceptables y uno o mas inhibidores HMG CoA; inhibidor de absorción del colesterol, fármacos antiobesidad; fármacos para el tratamiento de trastornos de la lipoproteína, agentes lipoglicémicos; insulina, biguanida, sulfonilurea, tiazolidindiona, PPAR α dual y el agonista y o una mezcla de los mismos, en combinación con los portadores, diluyentes y similares usuales farmacéuticamente empleados.

La composición farmacéutica puede estar en las formas normalmente empleadas, tales como tabletas, cápsulas, polvos, jarabes, soluciones, suspensiones y

similares, pueden contener saborizantes, edulcorantes, etc, en portadores o diluyentes sólidos o líquidos adecuados, o en medios estériles adecuados para formar soluciones o suspensiones inyectables.

5 Tales composiciones contienen de 1 a 20%, preferiblemente de 1 a 10% en peso del compuesto activo, el resto de la composición son portadores, diluyentes o solventes farmacéuticamente aceptable.

Los portadores farmacéuticamente aceptables
10 adecuados incluyen rellenos o diluyentes sólidos y soluciones acuosas u orgánicas estériles. El ingrediente activo estará presente en tales composiciones farmacéuticas en cantidades suficientes para suministrar la dosis deseada en el intervalo
15 como se describe arriba. Así, para la administración oral, los compuestos se pueden combinar con un portador o diluyente sólido, líquido apropiado para formar cápsulas, tabletas, polvos, jarabes, soluciones suspensiones, y similares. Las
20 composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, contener componentes adicionales tales como saborizantes, edulcorantes, excipientes y similares. Para la administración parenteral, los compuestos se pueden combinar con medios estériles acuosos u
25 orgánicos para formar soluciones o suspensiones inyectables. Por ejemplo, soluciones en aceite de ajonjolí o de cacahuete, propilen glicol acuoso y similares se pueden usar, así como soluciones acuosas de sales de adición ácidas farmacéuticamente
30 aceptables solubles en agua, o sales con una base de los compuestos. También se pueden usar para

soluciones inyectables, soluciones acuosas con el ingrediente activo disuelto en aceite de ricino polihidroxilado. Las soluciones inyectables preparadas de esta manera luego se pueden administrar
5 intravenosamente, intraperitonealmente, subcutáneamente, o intramuscularmente, prefiriéndose la administración intramuscular en humanos.

Para la administración nasal, la preparación puede contener los compuestos de la presente
10 invención disueltos o suspendidos en un portador líquido, en particular un portador acuoso, para aplicación en aerosol. El portador puede contener aditivos tales como agentes solubilizantes, tales como el propilen glicol, tensoactivos,
15 intensificadores de la absorción tales como lecitina (fósfatidilcolina) o ciclodextrina o conservadores tales como parabenos.

Las tabletas, grageas o cápsulas que tienen talco y/o un aglutinante que lleva carbohidrato o similares
20 son particularmente adecuadas para cualquier aplicación oral. Preferiblemente, los portadores para grageas o cápsulas incluyen lactosa, almidón de maíz y/o almidón de papa. Un jarabe o elixir se puede usar en casos en donde el vehículo endulzado se pueda
25 emplear.

Los compuestos de fórmula I como se definen arriba, se administran clínicamente a mamíferos, incluyendo el hombre, por medio de vías orales o parenterales. La administración por la vía oral se
30 prefiere, siendo más conveniente y evitando el dolor posible o irritación de la inyección. Sin embargo, en

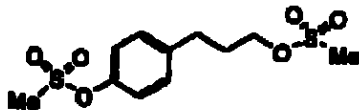
circunstancias en donde el paciente no puede tragar el medicamento o se imposibilita la absorción que sigue a la administración oral, como por enfermedad u otra anormalidad, es esencial que el fármaco se administre parenteralmente. Por cualquier ruta, la dosis está en el rango de alrededor de 0.01 alrededor de 100 mg/kg de peso corporal del sujeto por día, o preferiblemente alrededor de 0.01 alrededor de 50 mg/kg peso corporal por día, administrado sencillamente o como una dosis dividida. Sin embargo, la dosis óptima para el sujeto individual a tratarse, se determina por la persona responsable del tratamiento, generalmente las dosis más pequeñas se administran inicialmente y posteriormente se hacen incrementos para determinar la dosis más adecuada.

Los compuestos de la presente invención disminuyen el nivel aleatorio del azúcar en la sangre, triglicéridos, colesterol total, LDL, VLDL e incrementan el HDL por un mecanismo agonístico. Esto se puede demostrar por experimentos animales in vitro así como in vivo.

La invención se explica en detalle en los ejemplos que se dan a continuación, que se suministran solamente a manera de ilustración y por lo tanto no se deben constituir como que limitan el alcance de la invención.

Preparación 1

4-(3-metansulfoniloxipropil)fenilmetansulfonato:



5 Etapa (i)

A una suspensión de LAH (22.1 g, 2.5 eq, 583 mmol) en THF seco (1.0 L), se le agregó gota a gota una solución de THF (50 mL) de 3-(4-hidroxifenil)propionato metílico (21 g, 1.0 eq, 116 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de
 10 reacción se puso a reflujo durante 4-5 h. Esto se trabajó por apagado con exceso de acetato etílico seguido por adición de agua (23 mL), NaOH 15% acuoso (23 mL) y agua (70 mL) bajo agitación controlada y manteniendo temperatura ambiente. A la mezcla de trabajo se le agregó HCl
 15 concentrado para ajustar el pH a 7.0. Esto se filtró luego a través de celite y se lavó con acetato etílico. El filtrado combinado se secó (Na_2SO_4) y se condensó. El residuo obtenido se procesó por cromatografía (acetato etílico/hexanos) para obtener 3-(4-hidroxifenil)propanol
 20 (17 g, 100%) como sólido blanco.

Pf: 52-54°C.

^1H RMN (CDCl_3 , 200 MHz δ : 1.78-1.86 (m, 2H); 2.63 (t, J = 7.9 Hz, 2H); 3.67 (t, J = 6.3 Hz, 2H); 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

25 IR (puro) cm^{-1} : 3485, 3029, 2940, 1505.

Masa m/z (CI): 152 [M + 1].

Etapa (ii)

A una solución DCM (550 mL) de 3-(4-hidroxifenil)propanol (17 g, 1.0 eq, 111.8 mmol),
 30 obtenido en la etapa (i) y trietilamina (93.3 mL, 6.0 eq, 670.8 mmol) se le agregó cloruro de metansulfonilo

(26 mL, 3.0 eq, 335.4 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después de los cual esto se trabajó por dilución con exceso de DCM y se lavó la capa orgánica con HCl diluido, agua y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto deseado de la masa cruda se purificó por recristalización del diisopropiléter. El licor madre restante se condensó y se procesó por cromatografía (acetato etílico/hexanos) para obtener una cantidad adicional del compuesto deseado (rendimiento total 20.8 g, 61%) como un sólido blanco.

Pf: 60-62°C.

¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz: δ 2.00-2.18 (m, 2H); 2.77 (t, J = 7.8 Hz, 2H); 3.00 (s, 3H); 3.13 (s, 3H); 4.23 (t, J = 6.3 Hz, 2H); 7.22 (aromáticos, 4H):

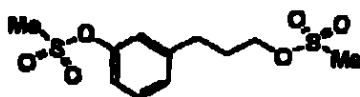
IR (puro) cm⁻¹: 3029, 2935, 1504.

Masa m/z (CI): 309 [M + 1].

20

Preparación 2

3-(3-metansulfoniloxipropil)fenilmetansulfonato:



Se preparó siguiendo el procedimiento típico de la preparación 1

Etapas (1)

A partir de 3-hidroxifenilpropionato metílico; el 3-(3-hidroxifenil)propanol se obtuvo como masa líquida (100%).

¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz: δ 1.80-1.88 (m, 2H); 2.64 (t, J =

7.9 Hz, 2H); 3.49 (bs, -OH); 3.67 (t, J = 6.5 Hz, 2H); 6.65-6.76 (aromáticos, 3H); 7.09-7.17 (aromáticos, 1H).

IR (puro) cm^{-1} : 3353, 2932, 2859, 1590.

Masa m/z (CI): 152 [M + 1].

5

Etapas (ii)

A partir de 3-(3-hidroxifenil)propanol (900 mg, 1.0 eq, 5.92 mmol), obtenido en la etapa (i); el 3-(3-metansulfoniloxipropil)fenilmetansulfonato se obtuvo (52%) como sólido blanco.

Pf: 60-62°C.

^1H RMN (CDCl_3 , 200 MHz: δ 2.00-2.18 (m, 2H); 2.79 (t, J = 7.8 Hz, 2H); 3.00 (s, 3H); 3.15 (s, 3H); 4.22 (t, J = 6.4 Hz, 2H); 7.10-7.20 (aromáticos, 3H); 7.21-7.40 (m, 1H).

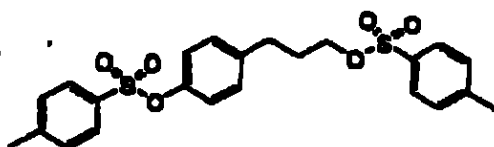
IR (puro) cm^{-1} : 3030, 2941, 1586.

Masa m/z (CI): 309 [M + 1].

Preparación 3

4-(3-(toluen-4-sulfoniloxi)propil)feniltoluen-4-sulfonato:

20



A una solución de 3-(4-hidroxifenil)propanol (2.5 g, 1.0 eq, 16.44 mmol), obtenido en la etapa (i) de la preparación 1 en DCM (82 mL) y trietilamina (11.4 mL, 5.0 eq, 82.2 mmol), se le agregó cloruro toluen-4-sulfonílico (9.4 g, 3.0 eq, 49.3 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después de lo cual esto se trabajó por dilución con exceso de DCM y se lavó la capa orgánica con agua y salmuera. El residuo crudo obtenido después de secar (Na_2SO_4) y

105

condensar, se procesó por cromatografía (acetato etílico/hexanos) para obtener el compuesto deseado (5.1 g, 67.7%) como un líquido espeso.

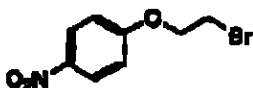
¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz: δ 1.90 (quinteto, J = 7.9 Hz, 2H);
5 2.44 (s, 6H); 2.61 (t, J = 6.8 Hz, 2H); 3.98 (t, J = 6.3 Hz, 2H); 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 2H); 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H).

IR (puro) cm⁻¹: 2926, 1597, 1502, 1364.

10 Masa m/z (CI): 461 [M + 1].

Preparación 4

Bromuro 2-(4-nitrofenoxi)etílico



15

Una mezcla de 4-nitrofenol (1.0 g, 1.0 eq., 7.19 mmol), 1,2-dibromoetano (3.85 mL, 6.0 eq, 43.1 mmol), y K₂CO₃ anhidro (3.0 g, 3 eq, 21.5 mmol) en acetona seca (36 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla
20 de reacción se filtró, y el filtrado se condensó. La masa condensada se disolvió nuevamente en acetato etílico y se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuosa. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se condensó, y el residuo se procesó por cromatografía usando acetato etílico y hexanos
25 para obtener el compuesto del título como un sólido (540 mg, 32%).

Pf: 168°C

¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz): δ 3.67 (t, J = 6.1 Hz, 2H); 4.38 (t, J = 6.1 Hz, 2H); 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H); 8.20 (d, J =
30 8.7 Hz, 2H).

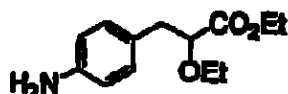
IR (puro) CM⁻¹: 2925, 1592, 1511, 1330.

Masa m/z (CI): 245 [M(⁷⁹Br)], 246 [M(⁷⁹Br) + 1], 247 [M(⁸¹Br)], 248 [M(⁸¹Br) + 1].

5

Preparación 5

2-etoxi-3-(4-aminofenil)propionato etílico



Etapa (i)

10 Las sales hechas del 2-etoxifosfonoacetato trietílico (26.5 g, 1.5 eq, 99.3 mmol) y NaH (50% en aceite) (5.3 g, 2 eq, 132.4 mmol) se prepararon en THF (350 mL) a 0°C. A este sólido 4-nitrobenzaldehído (10 g, 1 eq, 66.2 mmol) se le agregó en porciones a 0°C y la solución resultante se agitó

15 a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato etílico y se lavó con NH₄Cl acuoso. El crudo contiene p-nitro-2-etoxicinnamato etílico en ambos estereoisómeros Z y E (11 g).

20 Etapa (ii)

El p-nitro-2-etoxicinnamato etílico obtenido en la etapa (i) se hidrogenó usando Pd-C-H₂ al 10% (60 psi [4.21 Kg/cm²]) (11 g) en acetato etílico (150 mL) a temperatura ambiente y se procesó por cromatografía usando acetato

25 etílico/hexano para proporcionar el compuesto del título como aceite viscoso (9.41 g, 60%).

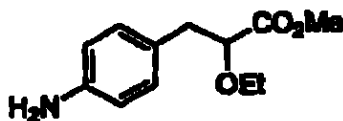
¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.90 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.30 (bs, 2H, NH₂), 3.35 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.94 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.15 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 2H).

IR (puro) CM^{-1} : 3372, 1738.

Masa m/z (CI): 238 (M+1), 192 (M- OC_2H_5).

Preparación 6

5 2-etoxi-3-(4-aminofenil)propionato metílico



Etapa (i)

Las sales hechas del 2-etoxifosfonacetato trietilico
10 (34.3 mL, 2 eq, 132 mmol) y NaH (50% en aceite) (6.28 g, 2
eq, 132 mmol) se prepararon en THF (350 mL) a 0°C. A este
sólido, se le agregó p-nitrobenzaldehído (10 g, 1 eq, 66
mmol) en porciones a 0°C. La solución resultante se agitó a
temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se
15 diluyó con acetato etílico y se lavó con NH_4Cl acuoso. El
crudo contiene p-nitro-2-etoxicinnamato etílico en ambos
estereoisómeros Z y E (15 g, 86%).

Etapa (ii)

20 El compuesto crudo (15 g, 1 eq, 56.6 mmol) obtenido en
la etapa (i) se disolvió en metanol (250 mL). A este
formiato de amonio (35.6 g, 10 eq, 566 mmol) y Pd-C al 10%
(40 g) se le agregó, y la mezcla de reacción se agitó a
temperatura ambiente durante 16 h. El catalizador se filtró
25 completamente y el filtrado se condensó en un evaporador
rotatorio. El residuo se diluyó con acetato etílico y se
lavó con agua y salmuera. La masa cruda se procesó por
cromatografía para proporcionar 2-etoxi p-amino cinnamato
etílico como isómeros (E) y (Z) (10 g, 75%).

30

Etapa (iii)

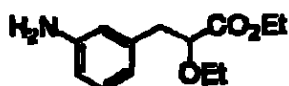
177

El p-amino cinnamato 2-etoxi etílico (10 g, 1 eq, 42.5 mmol) obtenido en la etapa (ii) se trató con magnesio (20.4 g, 20 eq, 850 mmol) y metanol seco (500 mL). La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 2-3 h, y se permitió
5 agitar a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato etílico y se apagó con cloruro de amonio acuoso frío. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. El residuo se procesó por cromatografía usando acetato etílico y hexano para proporcionar el
10 compuesto del título como un líquido viscoso (8.06 g, 80%).
 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 1.64 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.90 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.22-3.42 (m, 1H), 3.42-3.65 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.96 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 7.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H);
15 IR (puro) CM^{-1} : 3350 (br), 1735.
Masa m/z (CI): 224 $[\text{M}+1]$.

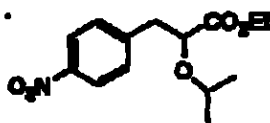
Preparación 7

2-etoxi-3-(3-aminofenil)propionato etílico

20



Partiendo del 3-nitro benzaldehído y siguiendo el procedimiento típico para la preparación de 5, el compuesto del título se obtuvo como aceite espeso (etapa dos 60%).
25 ^1RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 1.17 (t, $J = 7$ Hz, 3H); 1.22 (t, $J = 7$ Hz, 3H); 2.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H); 3.30-3.48 (m, 1H); 3.48-3.62 (m, 1H); 4.00 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H); 4.17 (q, $J = 7$ Hz, 2H); 6.50-6.70 (aromáticos, 3H); 7.06 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H).
30 IR (puro) cm^{-1} : 3374, 2978, 1738, 1606
Masa m/z (CI): 238 $[\text{M}+1]$

Preparación 8**2-Isopropoxi-3-(4-nitrofenil)propionato etílico**

5

Etapas (i):

La 4-nitrofenilalanina (5 g, 1 eq, mmol) se le agregó en porciones a una solución de etanol seco (50 mL) y cloruro de tionilo (5 mL) a -5°C. Esto se agitó a esa temperatura durante otra hora, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se condensó en un evaporador rotatorio, se hizo azeotrópica con tolueno, y luego se secó sobre una bomba de alto vacío para obtener el clorohidrato de éster etílico de 4-nitrofenilalanina como sólido blanco (rendimiento cuantitativo).

15

Etapas (ii):

El clorohidrato de éster etílico de 4-nitrofenilalanina (2 g, 1.0 eq, 7.28 mmol) obtenido en la etapa (i) se disolvió en acetato etílico (150 mL). A esto, el Na₂CO₃ (386 mg, 0.5 eq, 3.64 mmol) se agregó y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), y se condensó para obtener el éster etílico de 4-nitrofenilalanina como aceite espeso (1.55 g, 89%).

20

25

Etapas (iii):

El éster etílico de 4-nitrofenilalanina (1.55 g, 1.0 eq, 6.51 mmol), obtenido en la etapa (ii) anterior, se disolvió en cloroformo (33 mL). A esto, el ácido acético

30

glacial (20 μ L, 0.05 eq, 0.33 mmol), e isoamilnitrito (958 μ L, 1.1 eq, 7.16 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, y se lavó con NaHCO_3 acuoso. La
 5 capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se condensó (!precaución!) a un líquido amarillento.

Etapa (iv):

El líquido (1.54 g, 1.0 eq, 6.18 mmol) así obtenido en
 10 la etapa (iii), se disolvió en isopropanol seco (31 mL), y a esto, una cantidad catalítica de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (38 mg, 0.02 eq, 0.12 mmol) se le agregó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16h. Se condensó el isopropanol, y la mezcla de reacción se diluyó con acetato
 15 etílico. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró. La cromatografía de columna, usando acetato etílico y hexanos, proporcionó el compuesto deseado 2-isopropoxi-3-(4-nitrofenil)propionato etílico (1.25 g, 61% general).

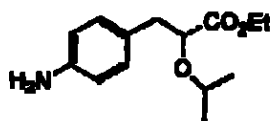
20 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.92 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 3.00-3.10 (m, 2H), 3.52 (quinteto, 1H); 4.08 (dd, $J = 8.7$ y 4.8 Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.16 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H).

25 IR (puro) cm^{-1} : 2975, 1747, 1602, 1522, 1347.

Masa m/z (CI): 282 $[\text{M}+1]$

Preparación 9

2-isopropoxi-3-(4-aminofenil)propionato etílico



El 2-isopropoxi-3-(4-nitrofenil)propionato etílico (1.52 g, 5.4 mmol) obtenido en la preparación 8, se hidrogenó bajo una presión 10 psi (0.70 Kg/cm²) de hidrógeno molecular usando Pd/C al 10% (700 mg) como catalizador en acetato etílico (200 mL) a temperatura ambiente durante 3-4 h. El producto deseado se aisló después de filtrar la mezcla de reacción y se concentró el filtrado bajo presión reducida. La cromatografía de columna de la masa cruda, usando acetato etílico y hexanos, proporciona el compuesto deseado 2-isopropoxi-3-(4-aminofenil)propionato etílico (1.16 g, 86% general).

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 0.97 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.80-2.95 (m, 2H), 3.49 (quinteto, 1H); 3.98 (dd, J= 8.1 y 5.7 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 2H).

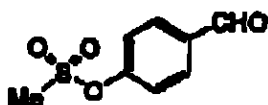
IR (puro) cm⁻¹: 3455, 3371, 2975, 2929, 1737, 1626, 1519.

Masa m/z (CI): 252 [M+1]

20

Preparación 10

4-metansulfoniloxibenzaldehído



Una mezcla de 4-hidroxibenzaldehído (5.0 gm, 1.0 eq, 40.98 mmol), K₂CO₃ anhidro (17 g, 3 eq, 123 mmol), y cloruro metansulfonílico (4.76 mL, 1.5 eq, 61.37 mmol) en DMF seco (200 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato etílico (200 mL) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se condensó, y el residuo obtenido se procesó por cromatografía usando acetato etílico y hexanos

para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (2.0 g, 25%).

Pf: 60-62°C.

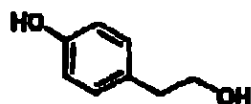
¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ: 3.21 (s, 3H); 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 10.01 (s, 1H).

IR (puro) cm⁻¹: 3024, 2932, 1701, 1591, 1502.

Masa m/z (CI): 201 [M + 1].

Preparación 11

10 2-(4-hidroxifenil)-1-etanol



Una solución de 2-(4-hidroxifenil)acetato metílico (3.0 g, 18.07 mmol), en THF (20 mL) se le agregó a una
15 suspensión agitada de LAH (0.89 g, 23.49 mmol) en THF (20 mL) a 0°C. La agitación continuó a temperatura ambiente durante 4 h. El exceso de LAH se apagó con solución de Na₂SO₄ saturada y el precipitado formado se filtró completamente. El filtrado se extrajo con acetato etílico y
20 el extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó hasta secarse. La purificación en columna con acetato etílico al 50%-éter pet proporcionó el compuesto del título (1.1 g, 44%) como un sólido blanco.

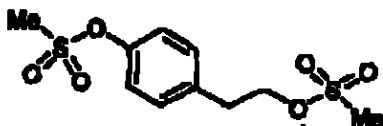
Pf: 88-92°C.

25 ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃+DMSO-d₆): δ 2.75 (t, J = 7.1 Hz, 2H); 3.75 (t, J = 6.3 Hz, 2H); 6.75 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 2H).

Masa m/z (CI): 138 [M].

Preparación 12

metansulfonato 4-(2-metilsulfoniloxietil)fenílico



5 El compuesto del título (2 g, 94%) se obtuvo a partir del 2-(4-hidroxifenil)-1-etanol (1.0 g, 7.25 mmol), obtenido a partir de la preparación 11, en DCM (20 mL) usando trietil amina (2.52 mL, 16.1 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0.83 mL, 15.9 mmol) a temperatura ambiente

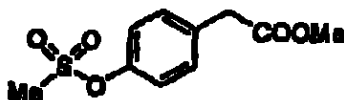
10 durante 2 h siguiendo un procedimiento similar como se describe en la preparación 1, etapa (ii).

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 2.91 (s, 3H); 3.08 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H); 3.15 (s, 3H); 4.42 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H); 7.20-7.34 (m, 4H).

15 Masa m/z (CI): 199 $[\text{M}-\text{OSO}_2\text{Me}]$.

Preparación 13

2-(4-metilsulfoniloxifenil)acetato metílico



20

El compuesto del título (1.7 g, 77%) se obtuvo a partir del 2-(4-hidroxifenil)acetato metílico (1.5 g, 9.04 mmol), en DCM (20 mL) usando trietil amina (3.14 mL, 22.59 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0.84 mL, 10.84 mmol) a

25 temperatura ambiente durante 2 h, siguiendo un procedimiento similar como se describe en preparación 1, etapa (ii).

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 3.14 (s, 3H); 3.64 (s, 2H); 3.71 (s, 3H); 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H); 7.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).

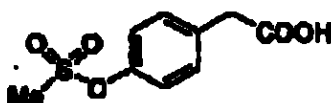
30

Masa m/z: 244 [M].

177

Preparación 14

Ácido 2-(4-metilsulfoniloxifenil)acético



5

A una solución de 2-(4-metilsulfoniloxifenil)acetato metílico (0.95 g, 3.89 mmol), obtenido en la preparación 13, en metanol (10 mL), Na_2CO_3 (2.06 g, 19.48 mmol) en agua (5 mL) se le agregó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se evaporó el metanol y el residuo se tomó en agua y lavó con acetato etílico para liberar de impurezas, si las hay. La capa acuosa se hizo ácida hasta pH ~2 cuando el compuesto del título se separó (0.55 g, 61.4%) como un sólido blanco.

15 Pf: 158-162°C.

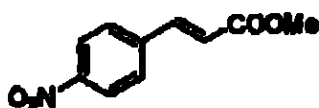
^1H RMN (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3.32 (s, 3H); 3.62 (s, 2H); 7.28 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H); 7.37 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

Masa m/z (CI): 231 [M+1]; 230 [M].

20

Preparación 15

4-nitro cinamato metílico



Una solución de ácido 4-nitrocínámico (3 g, 15.54 mmol) en metanol (50 mL) se enfrió hasta 10 °C y el H_2SO_4 concentrado (1 mL) se agregó lentamente y luego se puso a reflujo durante 30 h. Se evaporó el metanol bajo presión reducida. El acetato etílico (150 mL) se le agregó al residuo y la solución se lavó con agua, solución de NaHCO_3 saturada, agua y salmuera respectivamente. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para obtener el compuesto del

30

título (3 g, 93%) como un sólido blanco opaco.

Pf: 158-160 °C.

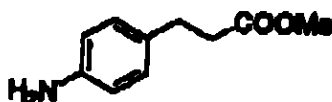
^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 3.84 (s, 3H); 6.56 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H); 7.64-7.78 (m, 3H); 8.25 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H).

5 Masa m/z (CI) : 208 [M+1]; 194 [M-CH₃].

Preparación 16

3-(4-aminofenil)propionato metílico

10



A una solución de 4-nitrocinnamato metílico obtenido en la preparación 15 (1.5 g, 7.25 mmol) en dioxano (25 mL), el Pd-C al 10% (0.6 g) se le agregó y se hidrogenó a temperatura ambiente a 60 psi (4.21 Kg/cm²) durante 20 h.

15 La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por la columna cromatográfica usando EtOAc al 50%-éter pet para dar el compuesto del título puro (1.07 g, 82.5%) como un sólido blanco opaco.

20 Pf: 142-144°C.

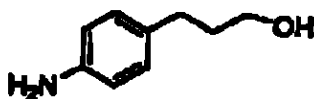
^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 2.57 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H); 2.85 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H); 3.66 (s, 3H); 6.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 7.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H).

Masa m/z (CI): 180 [M+1].

25

Preparación 17

3-(4-aminofenil)-1-propanol



30 Una solución fría de 3-(4-aminofenil)propionato metílico obtenido en la preparación 16 (0.48 g, 2.7 mmol)

177

en THF (10 mL), se agregó lentamente gota a gota a una suspensión de LAH (132 mg, 3.49 mmol) en THF (10 mL) a 0°C y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El LAH no reactivo se apagó con solución de Na₂SO₄ saturada y se
5 filtró a través de celite y el lecho se lavó a fondo con acetato etílico. El filtrado y los lavados se combinaron y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo en purificación proporcionó el compuesto del título (0.27 g, 66.7%) como un sólido amarillo.

10 Pf: 54-56°C.

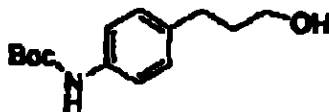
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 1.88-1.92 (m, 2H); 2.60 (t, J = 7.5 Hz, 2H); 3.66 (t, J = 6.3 Hz, 2H); 6.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H); 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 2H).

Masa m/z (CI): 152 [M+1].

15

Preparación 18

3-(4-amino-4-tert-butoxifenil)-1-propanol



20 A una solución enfriada (0°C) de 3-(4-aminofenil)-1-propanol obtenido en la preparación 17 (0.5 g, 3.3 mmol) en diclorometano (15 mL), se le agregó Et₃N (1.4 mL) seguido por la adición de anhídrido Boc (0.84 mL, 3.64 mmol) y la mezcla se agitó durante 72 h a temperatura ambiente. La
25 mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL) y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó hasta secarse. La columna cromatográfica del residuo proporcionó el compuesto del título (0.4 g, 48%) como un aceite incoloro.

30 ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 1.44-1.53 (m, 9H); 1.78-1.93 (m, 2H); 2.64 (t, J = 7.6 Hz, 2H); 3.64 (t, J = 6.6 Hz, 2H);

180

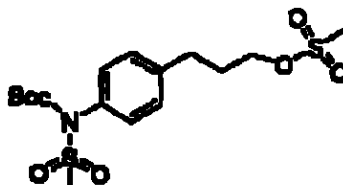
6.41 (bs, 1H, D₂O intercambiable); 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 2H).

Masa m/z (CI): 252 [M+1]; 152 [M-Boc].

5

Preparación 19

3-(4-tert-butoxi-4-metilsulfonamidofenil)propil
metansulfonato



10

A una solución enfriada (0°C) de 3-(4-amino-4-tert-butoxifenil)-1-propanol obtenido en la preparación 18 (0.5 g, 3.3 mmol) en diclorometano (10 mL), el Et₃N (1.4 mL) se le agregó seguido por la adición de cloruro de mesilo (0.27 mL, 3.5 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL) y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó hasta secarse para proporcionar el compuesto del título (0.61 g, 94%).

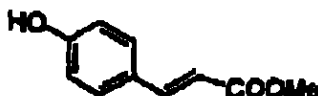
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 1.50 (s, 9H); 1.95-2.10 (m, 2H); 2.68 (t, J = 7.5 Hz, 2H); 2.97 (s, 3H); 3.13 (s, 1H); 3.66 (s, 2H); 4.19 (t, J = 6.3 Hz, 2H); 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 2H).

Masa m/z (CI): 329 [M-SO₂Me].

25

Preparación 20

4-hidroxi cinnamato metílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color café a partir del ácido 4-hidroxi cinámico (2 g,

12.18 mmol) usando metanol (25 mL) y H₂SO₄ concentrado (0.8 mL) en 20 horas, siguiendo el mismo procedimiento como se describe en la preparación 15.

Pf: 144-146°C.

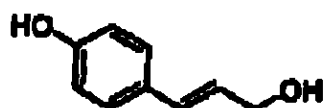
5 ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 3.80 (s, 3H); 5.69 (bs, D₂O intercambiable); 6.30 (d, J = 15.8 Hz, 1H); 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H); 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H); 7.64 (d, J = 16.1 Hz, 1H).

Masa m/z (CI): 179 [M+1].

10

Preparación 21

(E)-3-(4-hidroxifenil)-2-propen-1-ol



15

Una solución de 4-hidroxí cinnamato metílico obtenido en la preparación 20 (1.5 g, 8.43 mmol) en THF (15 mL), se le agregó gota a gota a una suspensión de LAH (416 mg) en THF seco (10 ML) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El exceso de LAH se apagó con una solución de Na₂SO₄ saturada. Esto se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se secó (Na₂SO₄) y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía de columna usando EtOAc al 20% en éter pet para proporcionar el compuesto del título (0.4 g, 31.6%) como un sólido blanco opaco.

25

Pf: 116-118°C.

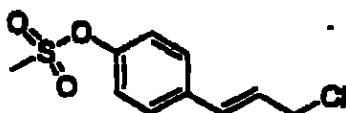
¹H RMN (200 MHz, CD₃OD) δ: 4.17 (d, J = 5.9 Hz, 2H); 6.15 (td, J = 5.9 y 15.8 Hz, 1H); 6.50 (d, J = 5.9 Hz, 1H); 6.71 (d, J=8.3 Hz, 2H); 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H)

30

Masa m/z (CI): 151 [M+1]

Preparación 22

4-[(E)-3-cloro-1-propenil]fenilmetansulfonato



5

El compuesto del título se obtuvo (0.47 g, 64%) a partir del (E)-3-(4-hidroxifenil)-2-propen-1-ol obtenido en la preparación 21 (0.36 g, 2.4 mmol), DCM (10 mL), Et₃N (0.83 mL) y cloruro de metansulfonilo (0.41 mL) del mismo modo como se describe en la preparación 19.

10

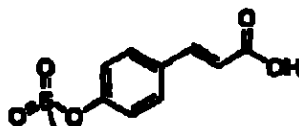
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 3.14 (s, 3H); 4.24 (d, J = 7.0 Hz, 2H); 6.21-6.4 (m, 1H); 6.65 (d, J = 15.8 Hz, 1H); 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H); 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

Masa m/z (CI): 247 [M+1].

15

Preparación 23

Ácido (E)-3-(4-metilsulfoniloxifenil)-2-propenoico



20

El compuesto del título se obtuvo (0.53 g, 36%) a partir del ácido (E)-4-hidroxicinámico (1.0 g, 6.1 mmol), DCM (20 mL), Et₃N (2.12 mL, 15.24 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0.57 mL, 7.32 mmol) del mismo modo como se describe en la preparación 19.

25

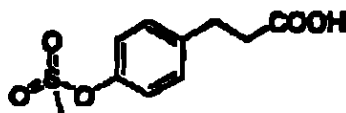
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 3.20 (s, 3H); 6.51 (d, J = 15.8 Hz, 1H); 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 2H); 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.81 (d, J = 15.8 Hz, 1H).

Masa m/z (CI): 243 [M+1].

30

Preparación 24

Ácido 3-(4-metilsulfoniloxifenil)propiónico



5

El compuesto del título se obtuvo (1.02 g, 69.4%) a partir del ácido 3-(4-hidroxifenil)propiónico (1.0 g, 6.02 mmol), DCM (15 mL), Et₃N (2.1 mL, 15.06 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0.56 mL, 7.23 mmol) del mismo modo como se describe en la preparación 19.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 2.74 (t, J = 7.4 Hz, 2H); 3.00-3.09 (m, 2H); 3.14 (s, 3H); 7.14-7.37 (m, 4H).

Masa m/z (CI): 245 [M+1].

15

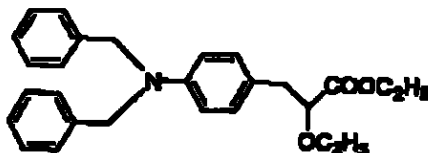
Preparación 25

(2S)-3-(4-aminofenil)-2-etoxipropanoato etílico y (2R)-3-(4-aminofenil)-2-etoxipropanoato etílico



20

Etapas (1): 3-(4-dibencilaminofenil)-2-etoxipropanoato etílico



25

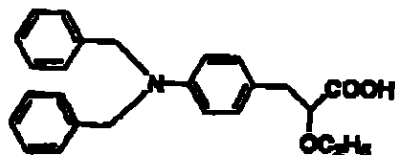
A una solución enfriada de 2-etoxi-3-(4-aminofenil)propanoato etílico (2.0 g, 8.44 mmol), obtenido en la preparación 5, en DMF seco (30 mL), Na₂CO₃ (2.68 g, 25.3 mmol) se le agregó y se agitó durante 15 min. El bromuro bencílico (2.0 mL, 16.88 mmol) se agregó entonces a la solución gota a gota y la mezcla de reacción se agitó

durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato etílico (3X50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron hasta secarse para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (3.42 g, 97%), el cual se usó para la siguiente etapa sin purificación.

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 1.06-1.32 (m, 6H); 2.89 (d, J = 6.4 Hz, 2H); 3.28-3.48 (m, 1H); 3.52-3.70 (m, 1H); 3.95 (t, J = 6.6 Hz, 1H); 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 2H); 4.63 (s, 4H); 6.67 (d, J = 7.0 Hz, 2H); 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.15-7.43 (m, 10H).

Masa m/z (CI): 418 $[\text{M}+1]$.

15 Etapa (ii): ácido 3-(4-dibencilaminofenil)-2-etoxipropiónico



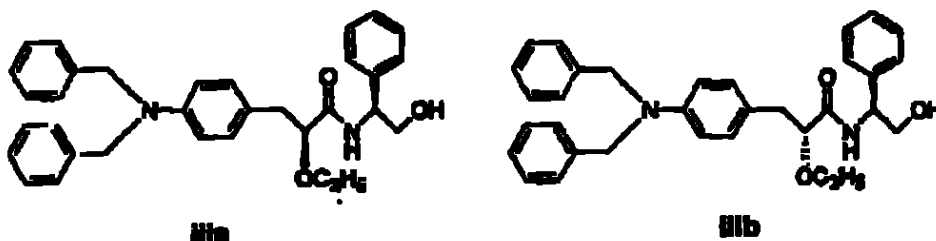
20 A una solución del compuesto obtenido en la etapa (i) (0.5 g, 1.2 mmol) en metanol (10 mL) Na_2CO_3 (380 mg, 3.6 mmol) en agua (2 mL) se le agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Se removió entonces el metanol y la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato etílico para remover cualesquiera de las impurezas no polares indeseables. Luego la capa acuosa se hizo ácida con solución de HCl 2N hasta pH ~4 y se extrajo con acetato etílico. Las capas de acetato etílico combinadas se lavaron con salmuera (3x10 mL), se secaron (Na_2SO_4) y concentraron para proporcionar el compuesto del título (0.340 g, 74%).

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); 2.82-3.05 (m, 2H); 3.29-3.67 (m, 2H); 3.97-4.09 (m, 1H); 4.63 (s, 4H); 6.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H); 7.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 7.13-7.42 (m, 10H).

5 Masa m/z (CI): 390 $[M+1]$.

Etap (iii): **N1-[(1S)-1-fenilpropil]-(2S)-3-(4-dibencilaminofenil)-2-etoxipropan-amida (iia)** y

10 **N1-[(1S)-1-fenilpropil]-(2R)-3-(4-dibencilaminofenil)-2-etoxipropan-amida (iib)**



15 A una solución enfriada del compuesto obtenido en la etapa (ii) (1.0 g, 2.57 mmol) en DCM seco, se agregaron 5- hidroxibenzotriazol (172 mg, 1.286 mmol) y EDCI (592 mg, 3.08 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min (hasta que se

20 volvió una solución clara). El 2-L-fenil glicinol (0.37 g, 2.69 mmol) se le agregó a la solución y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (25 mL), se lavó con agua (3x25 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. Los

25 diaestereómeros se separaron en una columna en gel de sílice usando acetato etílico al 10-45% en éter pet. Rendimiento de iia: 420 mg (32%); sólido blanco, Pf: $110-112^\circ\text{C}$.

Rendimiento de iib: 380 mg (29%).

30 iia: ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); 2.74-3.12 (m, 2H); 3.46-3.64 (m, 2H); 3.87 (d, $J = 5.4$ Hz,

2H); 3.98 (dd, $J = 6.9$ y 3.7 Hz, 1H); 4.64 (s, 4H); 4.93-5.05 (m, 1H); 6.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 7.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 7.12-7.46 (m, 15H).

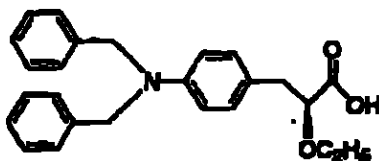
Masa m/z (CI): 509 [M+1].

5 iiib: ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 1.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); 2.80-3.16 (m, 2H); 3.39-3.68 (m, 4H); 3.96 (dd, $J = 3.9$ y 5.5 Hz, 1H); 4.64 (s, 4H); 4.85-5.00 (m, 1H); 6.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H); 6.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H); 7.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 7.12-7.42 (m, 13H).

10 Masa m/z (CI): 509 [M+1].

Etapla (iv): ácido (2S)-3-(4-dibencilaminofenil)-2-etoxipropanoico (iva)

15



A una solución del compuesto iia (410 mg, 0.8 mmol) en dioxano (6 mL) se le agregó H_2SO_4 1M (4 mL) y la mezcla de reacción se puso a reflujo durante 24 h. Se removi6 el dioxano bajo presión reducida y el residuo se diluy6 con agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato etílico (3x25 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron hasta secarse. La masa cruda se purific6 en gel de sílice usando acetato etílico al 40% en éter pet para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 58%).

$[\alpha]_D^{25} = 1.8^\circ$ (c 0.5, MeOH).

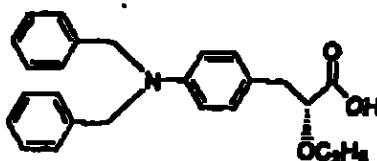
30 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 1.16 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); 2.80-3.07 (m, 2H); 3.43-3.68 (m, 2H); 4.16 (dd, $J = 7.3$ y 4.4

Hz, 1H); 4.61 (s, 4H); 6.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 7.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H); 7.12-7.39 (m, 10H).

Masa m/z (CI): 390 [M+1].

5

Ácido (2R)-3-(4-dibencilaminofenil)-2-etoxipropanoico (ivb)



10

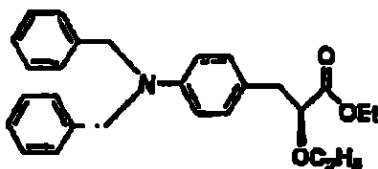
El compuesto ivb se obtuvo (152 mg, 60%) a partir del compuesto iiib (0.5 g, 0.98 mmol) usando H_2SO_4 1M (5 mL) en dioxano bajo reflujo durante 24 h siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación del compuesto iva.

15

1H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ 1.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); 2.83-3.05 (m, 2H); 3.40-3.67 (m, 2H); 4.03 (dd, $J = 7.3$ y 4.3 Hz, 1H); 4.63 (s, 4H); 6.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); 7.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); 7.15-7.40 (m, 10H).

20 Masa m/z (CI): 390 [M+1].

Etapla (v): (2S)-3-(4-dibencilaminofenil)-2-etoxipropanoato etílico (va)



25

A una solución enfriada del compuesto iva (1.2 g, 3.08 mmol) en DMF seco (30 mL), el K_2CO_3 (1.277 g, 9.25 mmol) se le agregó y se agitó durante 15 minutos a baja temperatura. El yoduro etílico (0.75 mL, 9.25 mmol) se le agregó y la mezcla de reacción se permitió agitar durante 3 h a

30

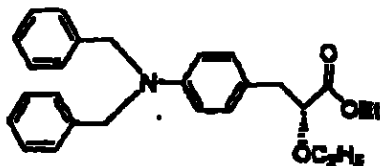
temperatura ambiente. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato etílico (3x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron (salmuera), se secaron (Na_2SO_4) y concentraron para proporcionar el

5 compuesto del título (1.1 g, 85%).

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 1.09-1.30 (m, 6H); 2.90 (d, J = 6.5 Hz, 2H); 3.27-3.67 (m, 2H); 3.96 (t, J = 6.7 Hz, 1H); 4.14 (q, J = 7.3 Hz, 2H); 4.63 (s, 4H); 6.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H); 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.15-7.42 (m, 10H).

10 Masa m/z (CI): 418 $[\text{M}+1]$.

(2R)-3-(4-dibencilaminofenil)-2-etoxipropanoato etílico
(vb)



15

El compuesto vb (120 mg, 74%) se obtuvo a partir del compuesto ivb (150 mg, 0.39 mmol), K_2CO_3 (156 mg, 1.17 mmol), yoduro etílico (0.09 mL, 1.17 mmol) en DMF seco,

20 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de va.

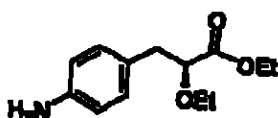
^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 1.08-1.30 (m, 6H); 2.89 (d, J = 6.4 Hz, 2H); 3.28-3.67 (m, 2H); 3.95 (t, J = 10 Hz, 1H); 4.13 (q, J = 7.0 Hz, 2H); 4.62 (s, 4H); 6.64 (d, J = 8.6

25 Hz, 2H); 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H); 7.19-7.40 (m, 10H).

Masa m/z (CI): 418 $[\text{M}+1]$.

Etapa (vi): (2S)-3-(4-aminofenil)-2-etoxipropanoato etílico
(via)

30



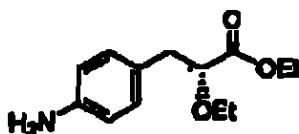
189

A una solución de va (1.0 g, 2.4 mmol) en metanol (20 mL), el Pd-C al 10% (0.2 g, 20% p/p) se le agregó y la mezcla se hidrogenó en un hidrogenador Parr a 60 psi (4.21 Kg/cm²) durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de
 5 reacción se filtró a través de celite y se lavó el lecho con metanol. Las capas combinadas se evaporaron hasta secarse y el residuo se purificó en gel de sílice usando EtOAc al 20% en éter pet para dar el compuesto del título (300 mg, 53%).

10 ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 1.17 (t, J = 6.8 Hz, 3H); 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 3H); 2.91 (d, J = 6.8 Hz, 2H); 3.25-3.79 (m, 2H); 3.95 (t, J = 6.8 Hz, 1H); 4.13 (q, J = 7.6 Hz, 2H); 6.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 2H).
 Masa m/z (CI): 238 [M+1].

15

(2R)-3-(4-aminofenil)-2-etoxipropanoato etílico (vib)



El compuesto vib se obtuvo (1.6 g, 84%) a partir del
 20 compuesto vb (1.6 g, 3.89 mmol) usando Pd-C al 10% (0.32 g, 20% p/p) en metanol (20 mL) durante 24 h siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación del compuesto via.

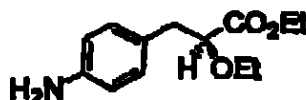
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H); 1.23
 25 (t, J = 7.0 Hz, 3H); 2.90 (d, J = 6.7 Hz, 2H); 3.25-3.80 (m, 2H); 3.94 (t, J = 6.7 Hz, 1H); 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H); 6.61 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 2H).
 Masa m/z (CI): 238 [M+1].

30

170

Preparación 26

2-etoxi-3-(4-aminofenil)propionato (S)-etílico



5

Etapa (i)

A una solución de (S)-(4-nitrofenil)glicina (10g, 47.6 mmol) en una mezcla de agua (50 mL), H_2SO_4 (1M, 60 mL) y acetona (150 mL) a -5°C , se le agregó bajo agitación, una
 10 solución de nitrato de sodio (9.85g, 142.8 mmol) en agua (40 mL) gota a gota durante un periodo de 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -5 hasta 0°C durante otra 1.5 h, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La acetona se removi6 y luego la mezcla de reacción se
 15 diluyó con 500 mL de acetato etílico. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró. La masa cruda se purificó por cristalización a partir del acetato isopropílico (9.0 g, 96 %).

Pf: $134-136^\circ\text{C}$ 20 $[\alpha]_D^{25}:-25^\circ$ (c 1.0, MeOH)

^1H RMN (CDCl_3): δ 3.04 (dd, $J = 14, 7.8$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 14, 4$, Hz, 1H), 4.39 (dd, $J = 7.3, 4.1$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.16 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H).

IR (puro) cm^{-1} : 3485, 3180, 2927, 1715, 1515, 1343.

25 Masa m/z (CI): 212 (M+1).

Etapa (ii)

El ácido (S)-2-hidroxi-3-(4-nitrofenil)propiónico (9.0 g, 42.6 mmol), obtenido a partir del etapa (i) anterior, se
 30 disolvió en EtOH seco (300 mL). A esta solución se le agregó H_2SO_4 concentrado (326 μL , 5.9 mmol), y se puso a

171

reflujo durante 5 hasta 6 h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso. El etanol se condensó en un evaporador rotatorio, y el residuo se disolvió en acetato etílico. La capa orgánica se lavó con

5 bicarbonato de sodio acuoso, agua, salmuera, y luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró. El producto deseado se obtuvo a partir de la masa cruda por cristalización a partir del éter diisopropílico (8.0 g, 78.5 %).

10 Pf: 74-76°C.

$[\alpha]_D: -13^\circ$ (c 1.0, MeOH)

^1H RMN (CDCl_3): δ 1.30 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 3.06 (dd, $J = 14, 7$, Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 14, 4.3$, Hz, 1H), 4.25 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 4.25 (dd, $J = 7, 4.3$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.7$

15 Hz, 2H), 8.16 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H).

IR (puro) cm^{-1} : 3432, 2924, 1736, 1518, 1347.

Masa m/z (CI): 240 (M+1).

Etapas (iii)

20 A una mezcla de 2-hidroxi-3-(4-nitrofenil)propionato (S)-etílico (4.77g, 19.95 mmol), obtenido en la etapa ii anterior, tamices moleculares (4 A) (5.0 g) y Ag_2O en polvo (13.8g, 59.8 mmol) en acetonitrilo seco (100 mL), se le agregó yoduro etílico (6.4 mL, 79.8 mmol) a temperatura

25 ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 16h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y se concentró. La masa cruda se procesó por cromatografía usando acetato etílico y hexanos para obtener el producto deseado como un líquido viscoso (3.5g, 67% rendimiento

30 aislado). El material de partida sin reaccionar se recuperó (900 mg) el cual podrá volver a usarse.

$[\alpha]_D$: -26° (c 1.0, MeOH)

^1H RMN (CDCl_3): δ 1.15 (t, $J = 7$ Hz, 3H); 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); 3.10 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H); 3.13 (s, 1H); 3.16-3.35 (m, 1H); 3.45-3.65 (m, 1H); 4.03 (dd, $J = 7.5, 5.4$ Hz, 1H);
5 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H); 7.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); 8.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

IR (puro) cm^{-1} : 2980, 1747, 1604, 1521, 1347.

Masa m/z (CI): 268 (M+1).

Etapa (iv)

10 El 2-etoxi-3-(4-nitrofenil)propionato (S)-etílico (6.0, 25.3 mmol), obtenido en la etapa (iii) anterior, se disolvió en metanol seco (100 mL). A esta solución se le agregó Pd/C al 10% (2.0 g), y se hidrogenó usando gas de hidrógeno (20 psi [1.40 Kg/cm^2]) durante 3-4 h. La mezcla
15 de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró para proporcionar una masa tipo jarabe. El producto se obtuvo en rendimiento cuantitativo.

$[\alpha]_D$: -14.2° (c 1.0, MeOH).

CLAR quiral: >98% ee.

20 ^1H RMN (CDCl_3): δ 1.16 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.22 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 2.90 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 2H), 3.30 (bs, 2H, NH_2), 3.24-3.42 (m, 1H), 3.50-3.70 (m, 1H), 3.94 (t, $J = 6.3\text{Hz}$, 1H), 4.15 (q, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 6.62 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.03 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H).

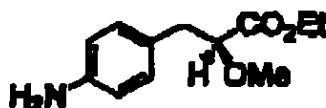
25 IR (puro) cm^{-1} : 3372, 1738.

Masa m/z (CI): 238 (M+1), 192 (M- OC_2H_5).

Preparación 27

2-metoxi-3-(4-aminofenil)propionato (S)-etílico

30



Etapla (i)

A una mezcla del 2-hidroxí-3-(4-nitrofenil)propionato
5 (S)-etílico (12.5 g, 52.3 mmol), obtenido en la etapa (ii)
de la preparación 26, y Ag₂O en polvo (36.3 g, 157 mmol) en
acetonitrilo seco (260 mL) se le agregó yoduro metílico (13
mL, 209.2 mmol) a temperatura ambiente. Los tamices
moleculares activados (4 A) (12.5 g) se agregaron, y luego
10 la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente
durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de
celite, y se concentró. La masa cruda se procesó por
cromatografía usando acetato etílico y hexanos para obtener
el producto deseado como un líquido viscoso (10.0 g, 75%).

15 $[\alpha]_D$: -30.1° (c 1.0, MeOH)

¹H RMN (CDCl₃): δ 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H); 3.09 (d, J =
5.4 Hz, 1H); 3.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H); 3.35 (s, 3H); 3.96
(dd, J = 7.5, 5.1 Hz, 1H); 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H); 7.39
(d, J = 8.6 Hz, 2H); 8.13 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

20 IR (puro) cm⁻¹: 2995, 1747, 1604, 1521, 1343.

Masa m/z (CI): 254 (M+1).

Etapla (ii)

2-metoxi-3-(4-nitrofenil)propionato (S)-etílico (8.0,
25 31.6 mmol), obtenido en la etapa (i) anterior, se disolvió
en metanol seco (200 mL). A esta solución se le agregó Pd/C
al 10% (2.5 g), y se hidrogenó usando gas de hidrógeno (20
psi [1.40 Kg/cm²]) durante 3-4 h. La mezcla de reacción se
filtró a través de celite, y concentró hasta una masa tipo
30 jarabe. Después de la cromatografía de columna usando
acetato etílico/hexanos, el producto deseado se aisló como

un líquido espeso (7.0 g, cuantitativo).

$[\alpha]_D$: -14.1° (c 1.0, MeOH).

CLAR Quiral: $>98\%$ ee.

^1H RMN (CDCl_3): δ 1.23 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 2.91 (d, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H), 3.30 (bs, 2H, NH_2), 3.34 (s, 3H), 3.88 (t, $J = 6.2\text{Hz}$, 1H), 4.17 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 6.62 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.01 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H).

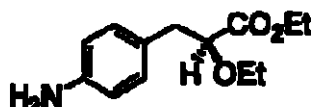
IR (puro) cm^{-1} : 3372, 2985, 2932, 1739, 1627, 1519.

Masa m/z (CI): 223 (M), 234 (M+1), 192 (M-OMe).

10

Preparación 28

2-etoxi-3-(4-aminofenil)propionato (S)-etílico



15

Etapa (i)

El 2-hidroxi-3-(4-nitrofenil)propionato (S)-etílico (9.6 g, 40.1 mmol), obtenido en la etapa (ii) preparación 26, se disolvió en acetato etílico (250 mL). A esta solución se le agregó Pd/C al 10% (7.0 g) y se hidrogenó usando gas de hidrógeno (20 psi [1.40 Kg/cm^2]) durante 3-4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y se concentró para obtener una masa tipo jarabe. Después de la cromatografía de columna usando acetato etílico/hexanos, el producto deseado se aisló como un líquido espeso (6.1 g, 72%).

25

$[\alpha]_D$: $+6.5^\circ$ (c 1.0, MeOH)

^1H RMN (CDCl_3): δ 1.25 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 2.83 (dd, $J = 14.6, 5.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.98 (dd, $J = 14.4, 6.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.35 (bs, 2H, NH_2), 4.17 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 4.33 (dd, $J = 6.5, 4.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.58 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 6.97 (d, $J =$

30

195

8.1Hz, 2H).

IR (puro) cm^{-1} : 3372, 2985, 2932, 1739, 1627, 1519.

Masa m/z (CI): 209 [M], 210 [M+1].

5 Etapa (ii)

Una mezcla de 2-hidroxi-3-(4-aminofenil)propionato (S)-Etilico (4.0 g, 19.1 mmol), obtenido en la etapa (i) arriba, bromuro bencílico (4.7 mL, 40.19 mmol) y Na_2CO_3 anhidro (6.07 g, 57.3 mmol) en DMF seco (100 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato etílico (300 mL), se lavó con ácido cítrico acuoso al 10%, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró. Después de la cromatografía de columna usando acetato etílico/hexanos el producto deseado se aisló como un líquido espeso (4.5 g, 61%).

$[\alpha]_D$: -12° (c 0.1, MeOH)

^1H RMN (CDCl_3): δ 1.25 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 2.16 (s, OH); 2.84 (dd, $J = 14, 6.5$, Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 14, 4.6$, Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.31-4.37 (m, 1H), 4.62 (s, 4H); 6.66 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.01 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H); 7.21-7.35 (aromáticos, 10H).

IR (puro) cm^{-1} : 3497, 3062, 3028, 1733, 1615, 1521.

Masa m/z (CI): 390 [M+1].

25

Etapa (iii)

2-hidroxi-3-(4-dibencilaminofenil)propionato (S)-etilico (4.5 g, 1.0 eq, 11.57 mmol), obtenido en la etapa (ii) arriba, se hidrolizó en MeOH-THF-agua usando $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (972 mg, 2 eq, 23.1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el pH se ajustó hasta 3. El

ácido deseado se precipitó, el cual luego se filtró (4.0 g, 96% de rendimiento).

Pf: 114-116°C.

^1H RMN (CDCl_3): δ 2.83 (dd, $J = 14,7$ Hz, 1H); 3.09 (dd, $J = 14,3.5$ Hz, 1H), 4.35-4.44 (m, 1H), 4.62 (s, 4H); 6.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 7.21-7.35 (aromáticos, 10H).

IR (puro) cm^{-1} : 3450, 3028, 2923, 1725, 1615, 1521.

Masa m/z (CI): 362 $[\text{M}+1]$.

10 Etapa (iv)

A una solución de ácido (S)-2-hidroxi-3-(4-dibencilaminofenil)propiónico (4.0 g, 11.1 mmol), obtenido en la etapa (iii), en DMF seco (56 mL), se le agregó en porciones NaH (60% en aceite, 886 mg, 22.2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 2h. La mezcla de reacción se llevó nuevamente a temperatura ambiente, y el yoduro etílico (2.67 mL, 33.3 mmol) se le agregó. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato etílico y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna usando acetato etílico/hexanos para obtener el producto deseado como un líquido viscoso (2.65 g, 57% de rendimiento).

$[\alpha]_D$: -3.5° (c. 1, MeOH).

^1H RMN (CDCl_3): δ 1.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.30-3.48 (m, 1H), 3.52-3.70 (m, 1H), 3.97 (t, $J =$

192

6.7Hz, 1H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.62 (s, 4 H), 6.67 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.23-7.36 (aromáticos, 10H).

IR (puro) cm^{-1} : 3027, 2978, 1744, 1616, 1521.

5 Masa m/z (CI): 418 (M+1).

Etapas (v)

El 2-etoxi-3-(4-dibencilaminofenil)propionato (S)-
etílico, obtenido en la etapa (iv) arriba, se hidrogenó
10 usando Pd/C (10%), y gas de hidrógeno (20-30 psi [1.40-2.10
Kg/cm²]) en solvente de acetato etílico durante 3-4 h. De
la mezcla de reacción, el producto deseado se obtuvo justo
después de filtrar el catalizador, y se concentró el
filtrado.

15 $[\alpha]_D$: -14.2° (c 1.0, MeOH).

CLAR Quiral: >98% ee.

¹H RMN (CDCl₃): δ 1.16 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.22 (t, J =
7.0Hz, 3H), 2.90 (d, J = 6.3Hz, 2H), 3.30 (bs, 2H, NH₂),
3.24-3.42 (m, 1H), 3.50-3.70 (m, 1H), 3.94 (t, J = 6.3Hz,
20 1H), 4.15 (q, J = 7.0Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.03
(d, J = 8.0Hz, 2H).

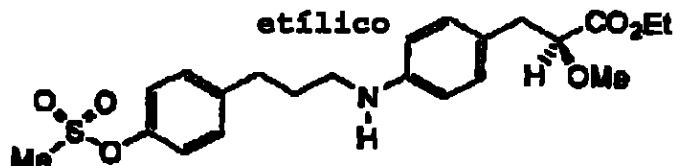
IR (puro) cm^{-1} : 3372, 1738.

Masa m/z (CI): 238 (M+1), 192 (M-OC₂H₅).

25

Ejemplo 1

2-metoxi-3-[4-{3-(4-
metansulfoniloxifenil)propilaminofenil]propionato (S)-



Una mezcla de 4-(3-metansulfoniloxipropil)fenilmetansulfonato (5.5 g, 1.0 eq, 17.9 mmol), obtenida en la preparación 1, 2-metoxi-3-(4-aminofenil)propionato (S) etílico (4.0 g, 1.0 eq, 17.9 mmol), obtenido en la preparación 27, bromuro de tetrabutilamonio (2.8 g, 0.5 eq, 9.0 mmol) y K_2CO_3 anhidro (7.4 g, 3.0 eq, 53.7 mmol) en tolueno seco (90 mL), se calentó con agitación a 90°C durante 7-9 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato etílico (300 mL) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se condensó, y el residuo se procesó por cromatografía usando acetato etílico y hexanos para obtener el compuesto del título como un líquido viscoso (3.4 g, 44%).

$[\alpha]_{25}:-6.5^\circ$ (c1.0, MeOH).

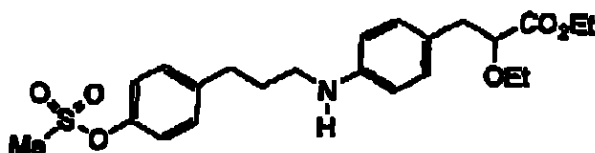
1H RMN ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); 1.98 (quinteto, $J = 7.2$ Hz, 2H); 2.75 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H); 2.93 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H); 3.02-3.22 (m, 5H); 3.37 (s, 3H); 3.91 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H); 4.20 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H); 6.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); 7.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 7.15-7.3 (aromáticos, 4H).

IR (puro) CM^{-1} : 3405, 2934, 2934, 1739, 1617, 1522, 1367.

Masa m/z (CI): 435 [M], 436 [M + 1].

Ejemplo 2

25 2-etoxi-3-[4-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propionato etílico



30 Partiendo del 4-(3-metansulfoniloxipropil)fenilmetansulfonato etílico obtenido en la preparación 1 y

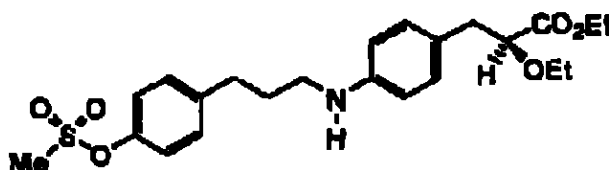
2-etoxi-3-(4-aminofenil)propionato etílico, obtenido en la preparación 5, el compuesto del título se obtiene como un líquido viscoso (40% de rendimiento) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1.

5 ^1H RMN (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.16 (t, $J = 5.8$ Hz, 3H); 1.21 (t, $J = 5.8$ Hz, 3H); 1.91 (quinteto, $J = 7.2$ Hz, 2H); 2.72 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H); 2.88 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H); 3.02-3.18 (m, 5H); 3.22-3.42 (m, 1H); 3.42-3.62 (m, 1H); 3.93 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H); 4.15 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H); 6.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 7.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 7.15-7.24 (aromáticos, 4H).
10 IR (puro) cm^{-1} : 3400, 2978, 2934, 1738, 1616, 1502.
Masa m/z (CI): 449 [M], 450 [M + 1].

Ejemplo 3

15 2-etoxi-3-[4-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propionato (S)-etílico

20



Del 4-(3-metansulfoniloxipropil)fenilmetansulfonato obtenido en la preparación 1 y 2-etoxi-3-(4-aminofenil)propionato (S)-etílico, obtenido en la preparación 26, el compuesto del título se obtiene
25 siguiendo el procedimiento del ejemplo 1.

$[\alpha]_{25_D}$: -6.3° (1.0, MeOH).

^1H RMN (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.16 (t, $J = 5.8$ Hz, 3H); 1.21 (t, $J = 5.8$ Hz, 3H); 1.91 (quinteto, 7.2 Hz, 2H); 2.72 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H); 2.88 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H);
30 3.02-3.18 (m, 5H); 3.22-3.42 (m, 1H); 3.42-3.62 (m, 1H); 3.93 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H); 4.15 (q, $J = 7.3$ Hz,

2H); 6.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 2H);
7.15-7.24 (aromáticos, 4H).

IR (puro) cm^{-1} : 3400, 2978, 2934, 1738, 1616, 1502.

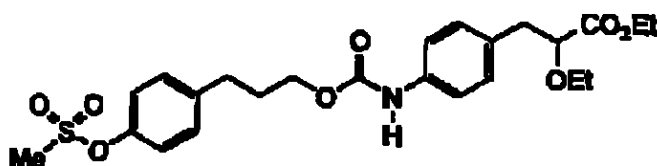
Masa m/z (CI): 449 [M], 450 [M + 1].

5

Ejemplo 4

2-etoxi-3-[4-{3-(4-

10 metansulfoniloxifenil)propiloxycarbonilamino}fenil]
propionato etílico



15 El compuesto del título se obtiene como un producto
lateral durante la síntesis del ejemplo 2 (20% de
rendimiento)

^1H RMN (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.14 (t, J = 7 Hz, 3H); 1.22 (t,
J = 7 Hz, 3H); 1.98 (quinteto, J = 7 Hz, 2H); 2.72 (t, J =
20 8 Hz, 2H); 2.95 (d, J = 6.1 Hz, 2H); 3.10 (s, 3H); 3.25-
3.45 (m, 1H); 3.50-3.70 (m, 1H); 3.97 (t, J = 6.4 Hz, 1H);
4.05-4.24 (m, 4H); 6.68 (s, NH); 7.10-7.30 (aromáticos,
8H);

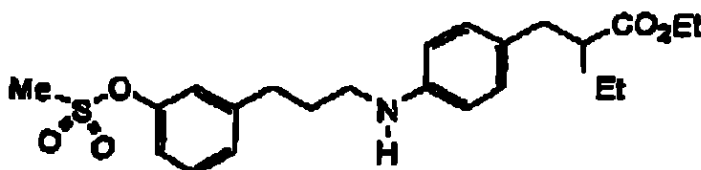
IR (puro) cm^{-1} : 3357, 2978, 1730, 1530

25 Masa m/z (CI): 494 [M+1]

Ejemplo 5

2-etoxi-3-[4-3-(3-

metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propionato etílico



30

A partir del 3-(3-metansulfoniloxipropil)fenilmetansulfonato obtenido en la preparación 2 y 2-etoxi-3-(4-aminofenil)propionato etílico
5 obtenido en la preparación 5, el compuesto del título se obtiene como un líquido viscoso (44%) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1.

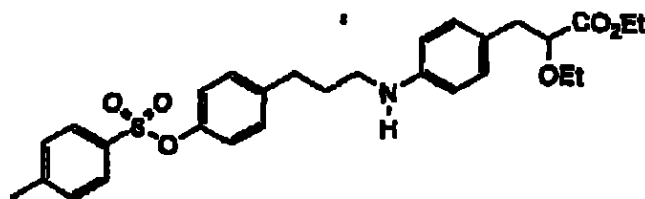
^1H RMN (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.19 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); 1.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); 1.91 (quinteto, $J = 7.3$ Hz, 2H); 2.78
10 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H); 2.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H); 3.02-3.20 (m, 5H); 3.22-3.42 (m, 1H); 3.42-3.62 (m, 1H); 3.97 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H); 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H); 6.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 6.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 7.00-7.20 (aromáticos, 3H); 7.22-7.40 (aromáticos, 1H).

15 IR (puro) CM^{-1} : 3379, 2978, 2934, 1739, 1616, 1521.

Masa m/z (CI): 449 [M], 450 [M + 1].

Ejemplo 6

20 2-etoxi-3-[4-{3-(4-(tolueno-4-sulfoniloxi)fenil)propilamino}fenil]propionato etílico



25 A partir del 4-(3-(tolueno-4-sulfoniloxi)propil)feniltoluen-4-sulfonato obtenido en la preparación 3 y 2-etoxi-3-(4-aminofenil)propionato etílico obtenido en la preparación 5, el compuesto del título se obtiene como un líquido viscoso (77%) siguiendo el
30 procedimiento del ejemplo 1.

^1H RMN (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.16 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); 1.22

(t, J = 7.2 Hz, 3H); 1.88 (quinteto, J = 7.3 Hz, 2H); 2.43 (s, 3H); 2.67 (t, J = 7.4 Hz, 2H); 2.89 (d, J = 6.4 Hz, 2H); 3.08 (t, J = 7.0 Hz, 2H); 3.25-3.45 (m, 1H); 3.45-3.65 (m, 1H); 3.94 (t, J = 6.7 Hz, 1H); 4.15 (t, J = 7.2 Hz, 2H); 6.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 6.95-7.15 (aromáticos, 4H); 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 2H).

IR (puro) cm^{-1} : 3407, 2927, 1741, 1616, 1521, 1502.

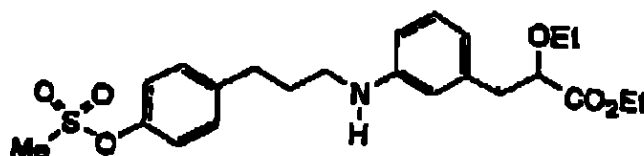
Masa m/z (CI): 526 [M + 1].

10

Ejemplo 7

2-etoxi-3-[3-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propionato etílico

15



A

partir

del

4-(3-

metansulfoniloxipropil)fenilmetansulfonato obtenido en la preparación 1 y 2-etoxi-3-(3-aminofenil)propionato etílico obtenido en la preparación 7, el compuesto del título se obtiene como un líquido viscoso (35%) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1.

^1H RMN (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H); 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3H); 1.92 (quinteto, J = 7.3 Hz, 2H); 2.73 (t, J = 7.6 Hz, 2H); 2.92 (d, J = 6.5 Hz, 2H); 3.02-3.22 (m, 5H); 3.22-3.42 (m, 1H); 3.42-3.62 (m, 1H); 4.00 (t, J = 6.5 Hz, 1H); 4.16 (q, J = 7.0 Hz, 2H); 6.40-6.62 (aromáticos, 3H); 7.00-7.30 (aromáticos, 5H).

IR (puro) cm^{-1} : 3406, 2978, 2934, 1740, 1606, 1503.

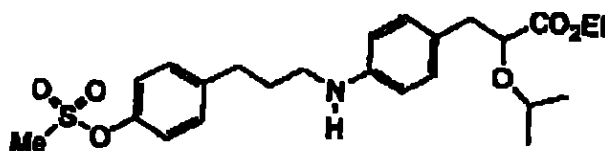
Masa m/z (CI): 450 [M + 1], 449 [M].

30

Ejemplo 8

2-isopropoxi-3-[4-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propionato etílico

5



A

partir

del

4-(3-

metansulfoniloxipropil)fenilmetansulfonato obtenido en la preparación 1 y 2-isopropoxi-3-(4-aminofenil)propionato etílico obtenido en la preparación 9, el compuesto del título se obtiene como un líquido viscoso (47%) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1.

10

15

^1H RMN (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0.99 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); 1.16 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); 1.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); 1.93 (quinteto, $J = 7.3$ Hz, 2H); 2.74 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H); 2.80-2.90 (m, 2H); 3.02-3.20 (m, 5H); 3.50 (quinteto aparente, $J = 6.0$ Hz, 1H); 3.99 (dd, $J = 7.8$ y 5.3 Hz, 1H); 4.17 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H); 6.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 7.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H).

20

IR (puro) cm^{-1} : 3406, 2974, 2939, 1739, 1616, 1522.

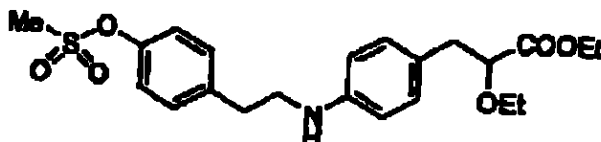
Masa m/z (CI): 464 $[M+1]$.

Ejemplo 9

2-etoxi-3-[4-(4-metilsulfoniloxifenetilamino)fenil]

25

propionato etílico



Una mezcla de 2-etoxi-3-(4-aminofenil)propionato etílico (obtenida en la preparación 5) (0.3 g, 1.27 mmol) y carbonato de potasio anhidro (0.437 g, 3.16 mmol) se

30

202

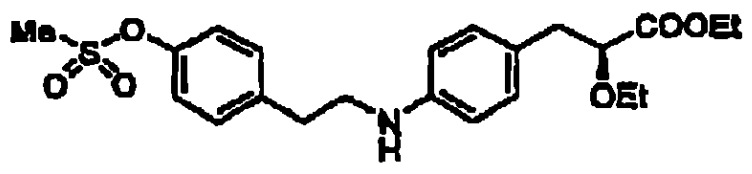
agitaron en tolueno (10 mL) a temperatura ambiente durante
 30 minutos. El metansulfonato 4-(2-
 metilsulfoniloxietil)fenílico (0.484 g, 1.65 mmol),
 obtenido a partir de la preparación 12, en tolueno (5 mL)
 5 se le agregó a la mezcla de reacción anterior gota a gota,
 seguido por la adición de bromuro de tetrabutil amonio (81
 mg, 0.25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C
 durante 30 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA
 y se diluyó con acetato etílico (50 mL) y lavó con agua. La
 10 capa acuosa se extrajo con acetato etílico (2 x 50 mL). Las
 capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se
 secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó
 en una columna de gel de sílice usando acetato etílico al
 20% en éter pet para proporcionar el compuesto del título
 15 (0.24 g, 44%) como un aceite amarillo brillante.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H); 1.24
 (t, J = 6.4 Hz, 3H); 2.91 (d, J = 6.8 Hz, 2H); 2.93 (t, J =
 7.1 Hz, 2H); 3.15 (s, 3H); 3.32-3.3.44 (m, 3H); 3.50-3.67
 (m, 1H); 3.96 (t, J = 6.6 Hz, 1H); 4.18 (q, J = 7.3 Hz,
 20 2H); 6.59 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 2H);
 7.19-7.30 (m, 4H).

Masa m/z (CI): 436 [M+1].

Ejemplo 10

25 2-etoxi-3-[4-(4-
 metilsulfoniloxifenetilamino)fenil]propanoato (S)etílico



30 Una mezcla de 2-etoxi-3-(4-aminofenil)propionato
 (S)etílico obtenido en la preparación 26 (2.5 g, 10.55

205

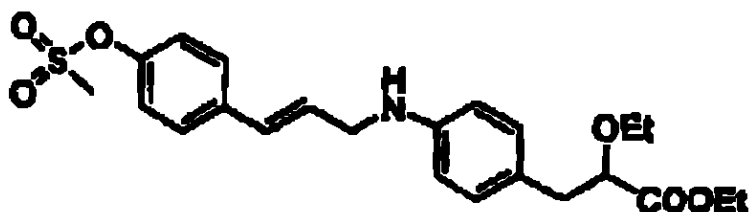
mmol) y carbonato de potasio anhidro (4.37 g, 31.65 mmol) se agitaron en tolueno (20 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos. El metansulfonato 4-(2-metilsulfoniloxietil)fenílico (4.03 g, 13.71 mmol),
 5 obtenido a partir de la preparación 12, en tolueno (10 mL), se le agregó a la mezcla de reacción anterior gota a gota, seguido por la adición de bromuro de tetrabutil amonio (0.34 g, 1.055 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90-100°C durante 30 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta
 10 TA y se diluyó con acetato etílico (100 mL) y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato etílico (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice usando acetato
 15 etílico al 20% en éter pet para proporcionar el compuesto del título (0.31 g, 6.7%) como un aceite amarillo.

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 1.17 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); 1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); 2.88-3.02 (m, 4H); 3.15 (s, 3H); 3.28-3.3.45 (m, 3H); 3.50-3.70. (m, 1H); 3.95 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H); 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H); 6.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); 7.18-7.30 (m, 4H).

Masa m/z (CI): 436 $[\text{M}+1]$.

Ejemplo 11

25 2-etoxi-3-4-[(E)-3-(4-metilsulfoniloxifenil)-2-propenilamino]fenil}propionato etílico



30

El compuesto del título (150 mg, 28.4%) se obtiene

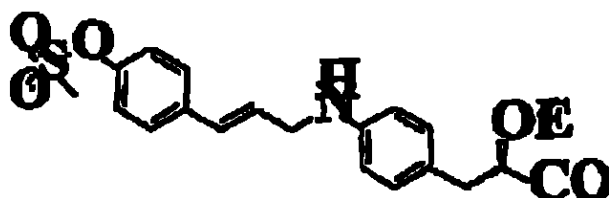
siguiendo el mismo método como se describe en el ejemplo 9, a partir del metansulfonato 4-[(E)-3-cloro-1-propenil]fenílico obtenido en la preparación 22 (0.43 g, 1.41 mmol) y 2-etoxi-3-(4-aminofenil)propionato etílico
5 obtenido en la preparación 5 (0.28 g, 1.18 mmol), usando carbonato de potasio (489 mg, 3.54 mmol), bromuro de tetrabutil amonio (38 mg, 0.118 mmol) y tolueno (25 mL) durante 30 h.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H); 1.22
10 (t, J = 7.1 Hz, 3H); 2.91 (d, J = 6.3 Hz, 2H); 3.14 (s, 3H); 3.26-3.44 (m, 1H); 3.51-3.68 (m, 1H); 3.93 (d, J = 6.3 Hz, 2H); 3.95 (t, J = 6.6 Hz, 1H); 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H); 6.23-6.39 (m, 1H); 6.56-6.64 (m, 3H); 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.40 (d, J = 8.3 Hz,
15 2H).

Masa m/z (CI): 402 [M+1-OEt].

Ejemplo 12

20 2-etoxi-3-{4-[(E)-3-(4-metilsulfoniloxifenil)-2-propenilamino]fenil}propionato (S)etílico



25 El compuesto del título (5.2 g, 31.8%) se obtiene siguiendo el mismo método como se describe en el ejemplo 10, a partir del metansulfonato 4-[(E)-3-cloro-1-propenil]fenílico obtenido en la preparación 22 (15.90 g, 52.1 mmol) y 2-etoxi-3-(4-aminofenil)propionato (S)etílico
30 obtenido en la preparación 26 (9.5 g, 40.1 mmol), usando carbonato de potasio (16.6 g, 120.25 mmol) y bromuro de

205

tetrabutyl amonio (1.29 g, 4.01 mmol) y tolueno (150 mL) durante 24 h.

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); 1.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); 2.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H); 3.13 (s, 3H); 3.26-3.44 (m, 1H); 3.51-3.68 (m, 1H); 3.90-4.00 (m, 3H); 4.16 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H); 6.28 (td, $J = 5.4$ y 16.1 Hz, 1H); 6.57-6.64 (m, 3H); 7.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); 7.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

Masa m/z (CI): 448 $[M+1]$; 402 $[M+1-\text{OEt}]$.

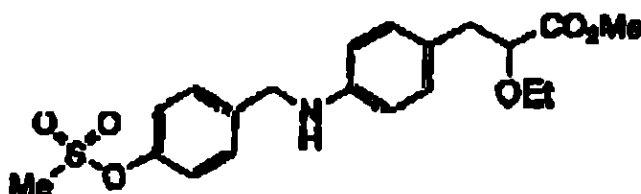
10

Ejemplo 13

2-etoxi-3-[4-(4-

metansulfoniloxibencilamino)fenil]propionato metílico

15



20

25

30

Una mezcla de 4-metansulfoniloxibenzaldehído (500 mg, 1 eq, 2.5 mmol) obtenida en la preparación 10, 2-etoxi-3-(4-aminofenil)propionato metílico (557 mg, 1 eq, 2.5 mmol), obtenida en la preparación 6, tamices moleculares activados (4 Å), y p-TsOH (43 mg, 0.1 eq, 0.25 mmol) en DCM seco (15 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato etílico (100 ml), se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, se secó (Na_2SO_4), se condensó (evaporador rotatorio), y se secó bajo alto vacío. La masa cruda se disolvió en metanol seco (15 ml), y el HCl concentrado (250 μL) se le agregó a 0°C , seguido por $\text{NaB}(\text{CN})\text{H}_3$ (188 mg, 1.2 eq, 3.0 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h, después de que esto se diluyó con acetato

208

etílico (100 ml). La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, se secó (Na_2SO_4), y se condensó. El residuo se procesó por cromatografía usando acetato etílico y hexanos para obtener el
5 compuesto del título como un aceite espeso (950 mg, 37%).

^1H RMN (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.16 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); 2.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H); 3.14 (s, 3H); 3.22-3.41 (m, 1H); 3.44-3.62 (m, 1H); 3.70 (s, 3H); 3.97 (t, $J = 6.6$
10 Hz, 1H); 4.33 (s, 2H); 6.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 7.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 7.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 7.41 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H).

IR (puro) cm^{-1} : 3412, 2932, 1744, 1616, 1522, 1503.

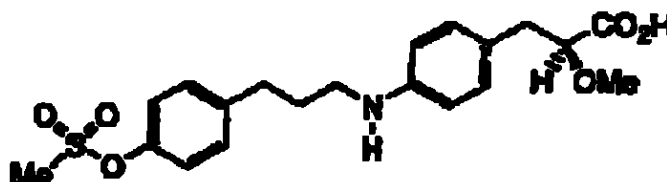
Masa m/z (CI): 408 $[\text{M} + 1]$, 407 $[\text{M}]$.

15

Ejemplo 14

Ácido (S)-2-metoxi-3-[4-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propiónico

20



El

2-metoxi-3-[4-{3-(4-

metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propionato

25 (S)etílico (3.4 g, 1.0 eq, 7.8 mmol), obtenido en el ejemplo 1, se hidrolizó por el tratamiento con $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (492 mg, 1.5 eq, 11.7 mmol) en una mezcla solvente MeOH-THF -agua a temperatura ambiente durante 3-4h. La mezcla de reacción se condensó, se diluyó con agua y se hizo ácida
30 (pH a 3) con HCl acuoso. El ácido deseado se precipitó de la capa acuosa, la cual luego se filtró. Si el ácido

precipitado no es lo suficientemente puro por CCD, este se procesó por cromatografía usando MeOH y CHCl₃ como eluyentes para obtener el ácido puro como sólido blanco (2.5 g, 79%).

5 Pf: 90-92 °C.

[α]_D: -16° (c 1.0, MeOH).

¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.25 (s, 1H, N-H); 1.94 (quinteto, 7.2 Hz, 2H); 2.72 (t, J = 7.8 Hz, 2H); 2.82-3.02 (m, 2H); 3.02-3.18 (m, 5H); 3.38 (s, 3H); 3.97 (t, J = 4.8 Hz, 1H); 4.90 (bs, CO₂H); 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H); 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.15-7.24 (aromáticos, 4H).

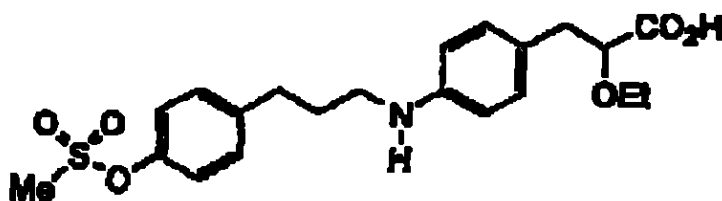
¹³C RMN (CDCl₃, 50 MHz) δ: 29.53, 32.34, 37.15 (2C), 46.48, 57.58, 82.07, 116.31, 121.90, 129.75, 130.39, 140.57, 142.48, 147.33, 175.87.

15 IR (puro) cm⁻¹: 3046, 2932, 1732, 1615, 1520, 1365.

Masa m/z (CI): 408 [M + 1], 407 [M].

Ejemplo 15

Acido 2-etoxi-3-[4-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propiónico



25 El compuesto del título se obtiene al hidrolizar 2-etoxi-3-[4-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propionato etílico obtenido en el ejemplo 2 usando LiOH.H₂O siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 14.

30 Pf: 120-122 °C.

¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H); 1.25

208

(s, 1H, N-H); 1.93 (quinteto, 6.9 Hz, 2H); 2.74 (t, J = 7.5 Hz, 2H); 2.80-3.02 (m, 2H); 3.02-3.18 (m, 5H); 3.40-3.62 (m, 2H); 4.03 (dd, J = 6.9, 4.4 Hz, 1H); 4.07 (bs, CO₂H)); 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.15-7.24 (aromáticos, 4H).

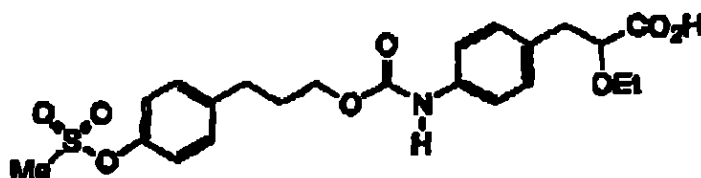
IR (puro) cm⁻¹: 3389, 2925, 1616, 1502.

Masa m/z (CI): 422 [M+1].

Ejemplo 16

10 **Ácido 2-etoxi-3-[4-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propiloxycarbonilamino}fenil]propióni**
co

15



20 El compuesto del título se obtiene al hidrolizar 2-etoxi-3-[4-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propiloxycarbonilamino}fenil]propionato etílico obtenido en el ejemplo 4 usando LiOH.H₂O siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 14 como un líquido espeso.

25 ¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.19 (t, J=7 Hz, 3H; 2.01 (q, J = 7 Hz, 2H; 2.75 (t, J = 7.5 Hz, 2H; 2.90-3.10 (m, 2H); 3.13 (s, 3H); 3.35-3.55 (m, 1H); 3.55-3.75 (m, 1H); 4.08 (dd, J = 7, 4.8 Hz, 1H); 4.21 (t, J = 6.3 Hz, 2H); 6.85 (bs, NH); 7.10-7.35 (aromáticos, 8H); 8.4 (bs, -COOH).

IR (puro) cm⁻¹: 3334, 3021, 2935, 1723, 1528

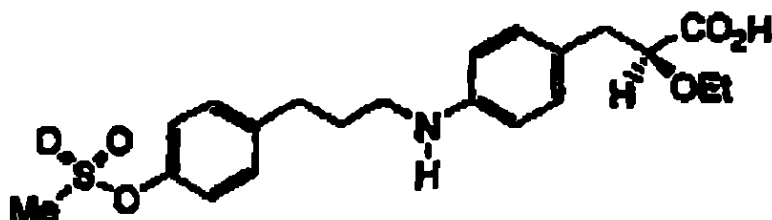
30

717

Ejemplo 17

Ácido (S) 2-etoxi-3-[4-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propiónico

5



El compuesto deseado se sintetizó a partir del 2-etoxi-3-[4-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propionato (S)etílico obtenido en el ejemplo 3 al hidrolizar con LiOH.H₂O siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 14.

15 $[\alpha]_D^{25}$: -16° (1.0, MeOH).

¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H); 1.25 (s, 1H, N-H); 1.93 (quinteto, 6.9 Hz, 2H); 2.74 (t, J = 7.5 Hz, 2H); 2.80-3.02 (m, 2H); 3.02-3.18 (m, 5H); 3.40-3.62 (m, 2H); 4.03 (dd, J = 6.9, 4.4 Hz, 1H); 4.07 (bs, CO₂H); 20 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.22 (d; J = 8.3 Hz, 2H); 7.15-7.24 (aromáticos, 4H).

IR (puro) cm⁻¹: 3389, 2925, 1616, 1502.

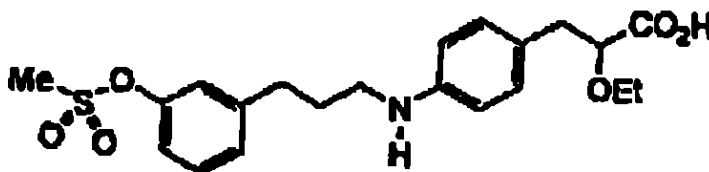
Masa m/z (CI): 422 [M + 1].

25

Ejemplo 18

Acido 2-etoxi-3-[4-{3-(3-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propiónico

30



A partir del 2-etoxi-3-[4-{3-(3-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propionato etílico (245 mg, 1.0 eq, 0.54 mmol), obtenido en el ejemplo 5, el compuesto del título se obtiene como un líquido espeso (73%) al hidrolizar con LiOH.H₂O siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 14.

¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H); 1.25 (s, 1H, N-H); 1.90-2.02 (quinteto, 6.9 Hz, 2H); 2.76 (t, J = 7.9 Hz, 2H); 2.80-3.05 (m, 2H); 3.05-3.20 (m, 5H); 3.40-3.62 (m, 2H); 4.03 (dd, J = 6.9 y 4.4 Hz, 1H); 4.60 (bs, CO₂H); 6.58 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.00-7.20 (aromáticos, 5H); 7.22-7.29 (aromáticos, 1H).

IR (puro) cm⁻¹: 3406, 2931, 1613, 1521.

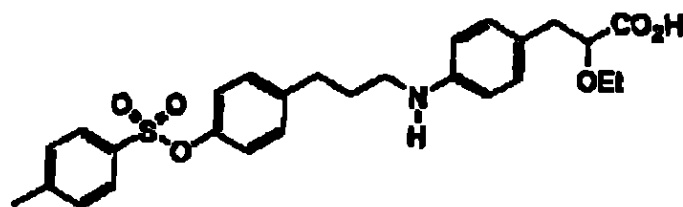
Masa m/z (CI): 422 [M + 1].

15

Ejemplo 19

20 2-etoxi-3-[4-{3-(4-(toluen-4-sulfoniloxi)fenil)propilamino}fenil]propionato

25



A partir del 2-etoxi-3-[4-{3-(4-(tolueno-4-sulfoniloxi)fenil)propilamino}fenil]propionato etílico (450 mg, 1.0 eq, 0.85 mmol), obtenido en el ejemplo 6, el compuesto del título se obtiene como un sólido blanco (310 mg, 72%) al hidrolizar con LiOH.H₂O siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 14.

30

Pf: 98-100°C.

¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ: 1.16 (t, J = 6.8 Hz, 3H); 1.88 (quinteto, J = 7.3 Hz, 2H); 2.42 (s, 3H); 2.66 (t, J = 6.9 Hz, 2H); 2.80-3.30 (m, 4H); 3.35-3.65 (m, 2H); 4.01 (dd, J = 7.1, 4.4 Hz, 1H); 4.40 (bs, OH, NH); 6.53 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.00-7.10 (aromáticos, 4H); 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 2H).

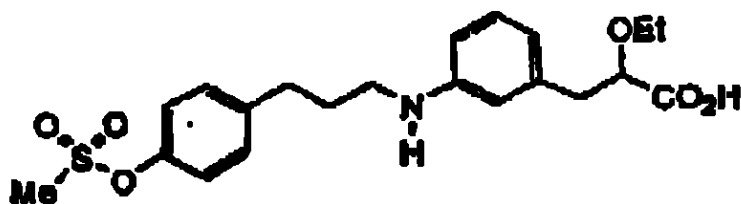
IR (puro) cm⁻¹: 3411, 2925, 1731, 1618, 1525, 1502.

Masa m/z (CI): 498 [M + 1].

10

Ejemplo 20

15 **Ácido 2-etoxi-3-[3-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propiónico**



20 A partir del 2-etoxi-3-[3-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propionato etílico (800 mg, 1.0 eq, 1.78 mmol), obtenido en el ejemplo 7, el compuesto del título se obtiene como un líquido espeso (500 mg, 67%) al hidrolizar con LiOH.H₂O siguiendo el
25 procedimiento descrito en el ejemplo 14.

¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ: 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H); 1.92 (quinteto, 7.3 Hz, 2H); 2.73 (t, J = 7.6 Hz, 2H); 2.90 (dd, J = 14 y 7.5 Hz, 1H); 3.08 (dd, J = 14, 4.3 Hz, 1H); 3.02-3.20 (m, 5H); 3.32-3.50 (m, 1H); 3.50-3.68 (m, 1H); 4.07 (dd, J = 7.5, 4.3 Hz, 1H); 4.16 (q, J = 7.0 Hz, 2H); 6.42-6.62 (aromáticos, 3H); 7.00-7.30 (aromáticos, 5H).

30

212

IR (puro) cm^{-1} : 3500, 3021, 2936, 1723, 1607, 1504.

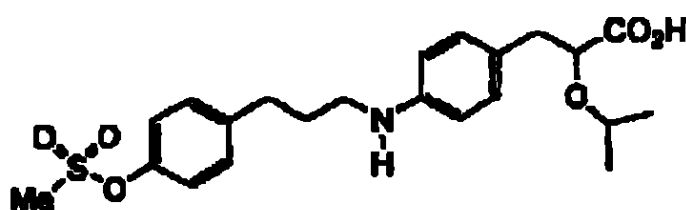
Masa m/z (CI): 422 $[M + 1]$.

5

Ejemplo 21

Ácido 2-isopropoxi-3-[4-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propiónico

10



A partir del 2-isopropoxi-3-[4-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propionato etílico (300 mg, 1.0 eq, 0.65 mmol), obtenido en el ejemplo 8, el compuesto del título se obtiene como un sólido blanco (74%) al hidrolizar con $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 14.

Pf: 143-145°C

^1H RMN (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.04 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); 1.16 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); 1.25 (s, 1H, NH); 1.93 (quinteto, 7.3 Hz, 2H); 2.74 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H); 2.87 (dd, $J = 14.2$ y 7.9 Hz, 1H); 3.01 (dd, $J = 14.1$, 3.4 Hz, 1H); 3.05-3.20 (m, 5H); 3.55 (quinteto aparente, $J = 6.0$ Hz, 1H); 4.07 (dd, $J = 7.9$ y 3.4 Hz, 1H); 4.17 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H); 4.90 (bs, CO_2H); 6.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 7.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H).

25

IR (puro) cm^{-1} : 3406, 2974, 2939, 1739, 1616, 1522.

Masa m/z (CI): 436 $[M+1]$.

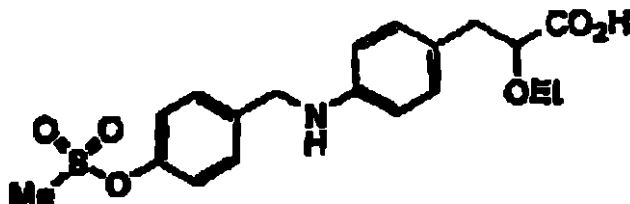
30

2/15

Ejemplo 22

Ácido 2-etoxi-3-[4-(4-metansulfoniloxibencilamino)fenil]propiónico

5



A partir del 2-etoxi-3-[4-(4-metansulfoniloxibencilamino)fenil]propionato metílico (500 mg, 1.0 eq, 1.2 mmol), obtenido en el ejemplo 13, el compuesto del título se obtiene como un líquido viscoso (400 mg, 83%) al hidrolizar con LiOH.H₂O siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 14.

¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.16 (t, J = 6.8 Hz, 3H); 2.87 (dd, J = 14.1 y 7.3 Hz, 1H); 2.99 (dd, J = 14.1 y 4.4 Hz, 1H); 3.11 (s, 3H); 3.28-3.62 (m, 2H); 4.00 (dd, J = 7.3, 4.4 Hz, 1H); 4.30 (s, 2H); 5.23 (bs, NH); 6.53 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.39 (d, J=8.3 Hz, 2H).

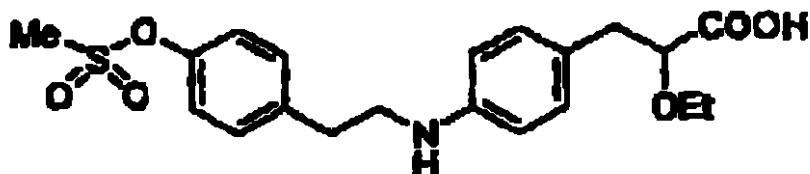
IR (puro) cm⁻¹: 3397, 2977, 2932, 1730, 1615, 1522, 1503.

Masa m/z: 393 [M].

Ejemplo 23

Ácido 2-etoxi-3-[4-(4-metilsulfoniloxifenetilamino)fenil]propiónico

25



30

A una solución del 2-etoxi-3-[4-(4-

metilsulfoniloxifenetilamino)-fenil]propionato etílico
 (0.22 g, 0.51 mmol), obtenido a partir del ejemplo 9, en
 metanol (10 mL), carbonato de sodio (268 mg, 2.53 mmol) en
 agua (5 mL) se le agregó a temperatura ambiente y se agitó
 5 durante 36 horas a temperatura ambiente. El metanol se
 evaporó bajo presión reducida y el residuo se diluyó con
 agua (20 mL). La capa acuosa se lavó con acetato etílico
 (50 mL). La capa acuosa se hizo ácida con HCl 2N hasta pH
 ~4 y se extrajo con acetato etílico (2 x 50 mL). La capa
 10 orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y
 concentró. El residuo se purificó por cromatografía de
 columna usando acetato etílico al 50% en éter pet para
 proporcionar el compuesto del título (80 mg, 39%).

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 1.19 (t, J = 6.8 Hz, 3H); 2.82-
 15 3.05 (m, 4H); 3.15 (s, 3H); 3.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H); 3.45-
 3.62 (m, 1H); 4.01-4.10 (m, 1H); 6.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H);
 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.18-7.30 (m, 4H).

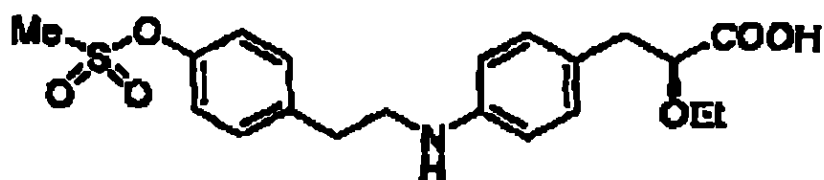
Masa m/z (CI): 408 [M+1].

20

Ejemplo 24

Ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(4-
 metilsulfoniloxifenetilamino)fenil]propiónico

25



El compuesto del título se obtiene (180 mg, 56.6%) a
 partir del (S)-2-etoxi-3-[4-(4-
 metilsulfoniloxifenetilamino)-fenil]propionato etílico
 30 (0.34 g, 0.78 mmol), obtenido a partir del ejemplo 10, al
 hidrolizar en metanol (5 mL) usando carbonato de sodio (414

215

mg, 3.91 mmol) en agua (5 mL) a temperatura ambiente durante 24 horas, siguiendo el mismo procedimiento como se describe en el ejemplo 23.

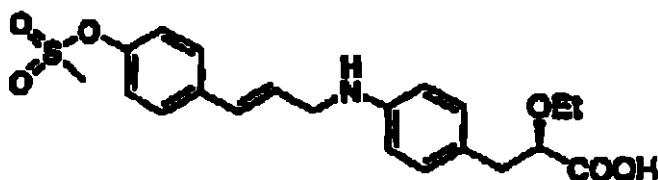
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 1.19 (t, J = 7.0 Hz, 3H); 2.84-3.03 (m, 4H); 3.14 (s, 3H); 3.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H); 3.42-3.61 (m, 2H); 4.04 (dd, J = 4.4 y 7.1 Hz, 1H); 6.55 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.22-7.27 (m, 4H)

Masa m/z (CI): 408 [M+1].

10

Ejemplo 25

Ácido (S)-2-etoxi-3-{4-[(E)-3-(4-metilsulfoniloxifenil)-2-propenilamino]fenil}propiónico



El compuesto del título se sintetizó al hidrolizar el 2-etoxi-3-{4-[(E)-3-(4-metilsulfoniloxifenil)-2-propenilamino]-fenil}propionato etílico obtenido en el ejemplo 12 (4 g, 8.95 mmol) en metanol-THF-agua (45:4:9, 58 mL) usando hidróxido de litio (563 mg, 13.42 mmol) siguiendo el mismo procedimiento como se describe en el ejemplo 14 (1.2 g, 32%).

$[\alpha]_D^{25} = -18^\circ$ (c 0.1, MeOH)

Pf: 156-158°C.

¹H RMN (CD₃OD, 200 MHz): δ 1.11 (t, J = 6.8 Hz, 2H); 2.74-2.98 (m, 2H); 3.19 (s, 3H); 3.25-3.70 (m, 2H); 3.88-4.02 (m, 3H); 6.36 (td, J = 16.1 y 5.4 Hz, 1H); 6.62-6.75 (m, 3H); 7.02 (d, J = 7.8 Hz, 2H); 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 2H);

218

7.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).

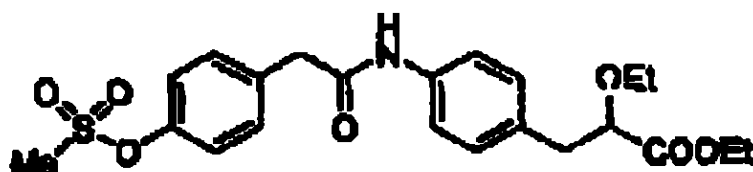
Masa m/z (ES): 420 $[M + 1]$.

5

Ejemplo 26

2-etoxi-3-[4-(4-metilsulfoniloxibencilcarboxamido)fenil]-
propionato etílico

10



A una solución enfriada de ácido 2-(4-metilsulfoniloxifenil)acético (0.53 g, 2.3 mmol), obtenida en la preparación 14, en DCM (25 mL), HOBt (311 mg, 2.30 mmol) se le agregó lentamente seguido por la adición de EDC (442 mg, 2.30 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Una solución de 2-etoxi-3-(4-aminofenil)propionato etílico (601 mg, 2.535 mmol), obtenida en la preparación 5, en DCM (5 mL) se le agregó a la mezcla de reacción anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución de NaHCO_3 saturada, agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna usando acetato etílico-éter pet (1:3) para proporcionar el compuesto del título (710 mg, 69%).

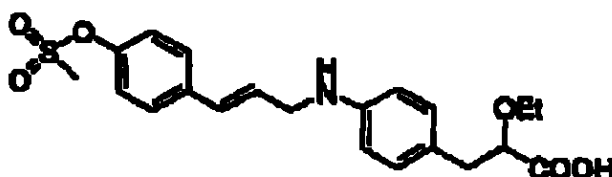
^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); 2.95 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H); 3.16 (s, 3H); 3.21-3.41 (m, 1H); 3.51-3.67 (m, 1H); 3.71 (s, 2H); 3.95 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H); 4.16 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H); 7.09-7.43 (m, 8H).

217

Masa m/z (CI): 450 [M+1].

Ejemplo 27

Ácido 2-etoxi-3-{4-[(E)-3-(4-metilsulfoniloxifenil)-2-propenilamino]fenil}propiónico



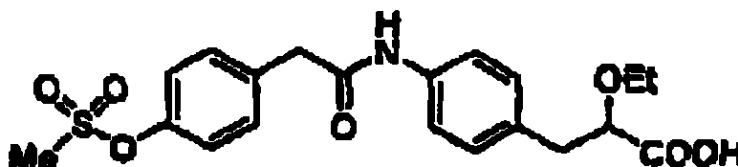
El compuesto del título se sintetizó al hidrolizar el 2-etoxi-3-{4-[(E)-3-(4-metilsulfoniloxifenil)-2-propenilamino]-fenil}propionato etílico obtenido en el ejemplo 11 (140 mg, 0.313 mmol) en metanol-agua (2: 1,6 mL) usando hidróxido de litio (17 mg, 0.407 mmol) siguiendo el mismo procedimiento como se describe en el ejemplo 14 (40 mg, 30.5%).

Pf: 146-148°C.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 1.12 (t, J = 6.6 Hz, 3H); 2.72-3.00 (m, 2H); 3.20 (s, 3H); 3.25-3.42 (m, 2H); 3.50-3.68 (m, 1H); 3.88-4.00 (m, 2H); 6.30-6.48 (m, 1H); 6.60-6.70 (m, 3H); 7.04 (d, J = 7.3 Hz, 2H); 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 2H); 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H).

Ejemplo 28

Ácido 2-etoxi-3-[4-(4-metilsulfoniloxibencilcarboxamido)fenil]propiónico



30

El compuesto del título se obtiene (220 mg, 33.5%)

210

como un sólido blanco a partir del 2-etoxi-3-[4-(4-metilsulfoniloxibencilcarboxamido)fenil]-propionato etílico obtenido en el ejemplo 26 (0.7 g, 1.56 mmol) al hidrolizar en metanol-agua (3: 1,20 mL) usando carbonato de sodio durante 60 h a temperatura ambiente siguiendo el método como se describe en el ejemplo 23.

Pf: 162-164°C.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃ + DMSO-d₆): δ 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 3H); 2.84-3.10 (m, 2H); 3.15 (s, 3H); 3.25-3.40 (m, 1H); 3.55-3.67 (m, 1H); 3.70 (s, 2H); 3.95 (dd, J = 4.7 y 7.9 Hz, 1H); 7.18-7.52 (m, 8H).

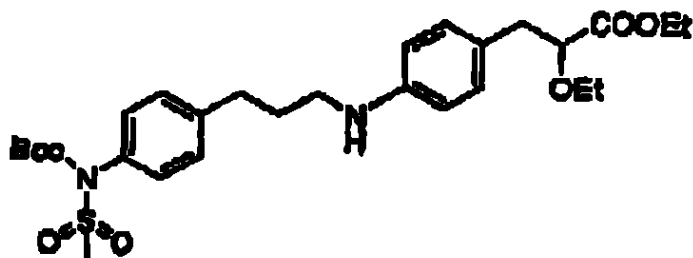
Masa m/z (CI): 422 [M+1].

15

Ejemplo 29

2-etoxi-3-[4-{3-(4-tert-butoxi-4-metilsulfonamidofenil)propil-amino}fenil]propionato etílico

20



El 2-etoxi-3-(4-aminofenil)propionato etílico obtenido en la preparación 5 (0.29 g, 1.22 mmol) y carbonato de potasio (506 mg, 3.67 mmol) se agitaron en tolueno (20 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos. El metansulfonato 3-(4-tert-butoxi-4-metilsulfonamidofenil)propílico obtenido en la preparación 19, (0.6 g, 1.47 mmol) en tolueno (10 mL) se le agregó gota a gota, seguido por la adición de bromuro de tetrabutilamonio (39 mg, 0.122 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 40 horas a 90-100°C. La mezcla de reacción se

enfrió hasta TA y se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato etílico y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se purificó en gel de sílice para dar el compuesto del título (190 mg, 28.3%).

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 1.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); 1.50 (s, 9H); 1.64-1.82 (m, 2H); 2.59 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H); 2.84 (s, 3H); 3.02 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H); 3.26-3.42 (m, 1H); 3.55-3.70 (m, 3H); 4.02 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H); 4.19 (q, $J = 6.2$ Hz, 2H); 6.39 (bs, 1H, D_2O intercambiable); 7.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 7.20-7.34 (m, 6H).

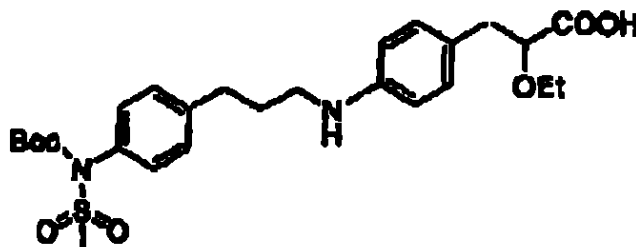
Masa m/z (CI): 548 [M].

15

Ejemplo 30

Ácido 2-etoxi-3-[4-{3-(4-tert-butoxi-4-metilsulfonamidofenil)propilamino}-fenil]propiónico

20



El 2-etoxi-3-[4-{3-(4-tert-butoxi-4-metilsulfonamidofenil)propilamino}-fenil]propionato etílico (180 mg, 0.33 mmol), obtenido en el ejemplo 29, se hidrolizó por el tratamiento con $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (18 mg, 0.43 mmol) en una mezcla solvente MeOH-agua (2:1) (6 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se condensó, se diluyó con agua y se hizo ácida hasta pH ~4 con HCl acuoso. Finalmente, el ácido crudo se extrajo por acetato etílico. La capa de acetato etílico se secó (Na_2SO_4), se condensó, y se procesó por cromatografía

30

usando acetato etílico-éter pet (1:1) para obtener el compuesto deseado (140 mg, 82%) como un sólido blanco; Pf: 78-80°C.

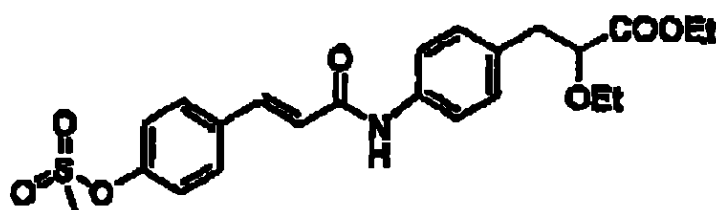
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 1.21 (t, J = 6.8 Hz, 3H); 1.51 (s, 9H); 1.70-1.88 (m, 2H); 2.60 (t, J = 7.3 Hz, 2H); 2.85 (s, 3H); 3.00-3.22 (m, 2H); 3.38-3.70 (m, 4H); 4.08-4.20 (m, 1H); 6.48 (bs, 1H, D₂O intercambiable); 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.20-7.35 (m, 6H).

10

Ejemplo 31

2-etoxi-3-{4-[(E)-2-(4-metilsulfoniloxifenil)-1-etenilcarboxamido]fenil}propionato etílico

15



20

El compuesto del título se preparó (0.24 g, 25.2%) a partir del ácido (E)-3-(4-metilsulfoniloxifenil)-2-propenoico (0.5 g, 2.07 mmol), obtenido en la preparación 23, HOBT (279 mg, 2.07 mmol), EDC (396 mg, 2.07 mmol) y 2-etoxi-3-(4-aminofenil)propionato etílico (539 mg, 2.273 mmol), obtenido en la preparación 5, usando DCM (25 mL) a temperatura ambiente durante 48 horas, siguiendo el mismo procedimiento como se describe en el ejemplo 26.

25

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H); 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H); 3.00 (d, J = 6.2 Hz, 2H); 3.19 (s, 3H); 3.28-3.45 (m, 1H); 3.55-3.70 (m, 1H); 4.01 (t, J = 6.6 Hz, 1H); 4.16 (q, J = 6.3 Hz, 2H); 6.54 (d, J = 15.3 Hz, 1H); 7.20-7.35 (m, 4H); 7.50-7.60 (m, 4H); 7.72 (d, J = 15.6 Hz, 1H).

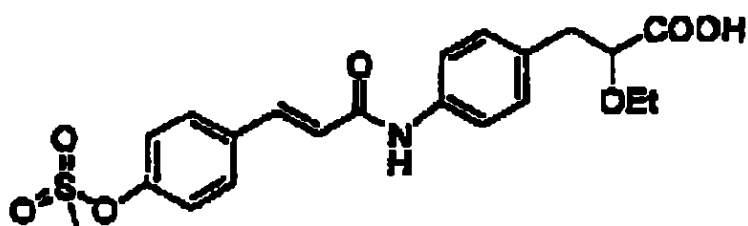
30

Masa m/z (CI): 462 [M+1].

Ejemplo 32

Ácido 2-etoxi-3-{4-[(E)-2-(4-metilsulfoniloxifenil)-1-
etenilcarboxamido]-fenil}propiónico

5



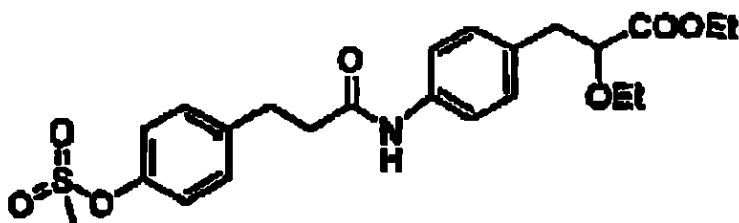
El compuesto del título se obtiene como un sólido
10 blanco (35 mg, 18.6%); pf: 178-180°C; al hidrolizar el 2-
etoxi-3-{4-[(E)-2-(4-metilsulfoniloxifenil)-1-
etenilcarboxamido]fenil}propionato etílico obtenido a
partir del ejemplo 31, en metanol (10 mL) usando carbonato
de sodio (230 mg, 2.17 mmol) en agua (5 mL) a temperatura
15 ambiente durante 48 horas, siguiendo el mismo método como
se describe en el ejemplo 23.

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 1.15 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); 2.84-
3.10 (m, 2H); 3.22 (s, 3H); 3.22-3.42 (m, 1H); 3.55-3.72
(m, 1H); 3.97 (dd, $J = 4.8$ y 8.0 Hz, 1H); 6.80 (d, $J = 15.6$
20 Hz, 1H); 7.20-7.35 (m, 4H); 7.50-7.70 (m, 5H).

Masa m/z (CI): 434 $[M+1]$.

Ejemplo 33

25 2-etoxi-3-[4-(4-metilsulfoniloxifenetilcarboxamido)fenil]-
propionato etílico



30

El compuesto del título se preparó como un sólido

222

blanco (0.5 g, 52.7%); pf: 90-92°C; a partir del ácido 3-(4-metilsulfoniloxifenil)propiónico (0.5 g, 2.049 mmol), obtenida en la preparación 24, HOBt (277 mg, 2.049 mmol), EDC (393 mg, 2.049 mmol) y 2-etoxi-3-(4-aminofenil)propionato etílico (534 mg, 2.254 mmol), obtenida en la preparación 5, usando DCM (25 mL) a temperatura ambiente durante 20 horas siguiendo el mismo procedimiento como se describe en el ejemplo 26.

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 1.15 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); 1.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); 2.64 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H); 2.96 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H); 3.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H); 3.12 (s, 3H); 3.25-3.42 (m, 1H); 3.52-3.66 (m, 1H); 3.97 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H); 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H); 7.18-7.42 (m, 8H).

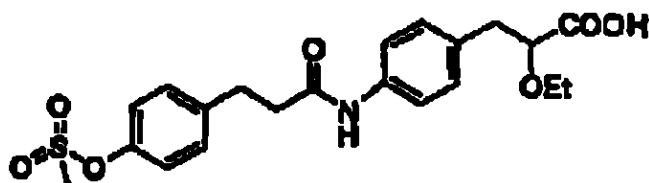
Masa m/z (CI): 464 $[M+1]$.

15

Ejemplo 34

Ácido 2-etoxi-3-[4-(4-metilsulfoniloxifenetenilcarboxamido)fenil]propanoico

20



El compuesto del título se obtiene como un sólido blanco (70 mg, 23%); pf: 164-166°C; al hidrolizar el 2-etoxi-3-[4-(4-metilsulfoniloxifenetenilcarboxamido)fenil]propionato etílico obtenido a partir del ejemplo 33, en metanol (10 mL) usando carbonato de sodio (372 mg, 3.51 mmol) en agua (5 mL) a temperatura ambiente durante 24 horas, siguiendo el mismo método como se describe en el ejemplo 23.

30

25

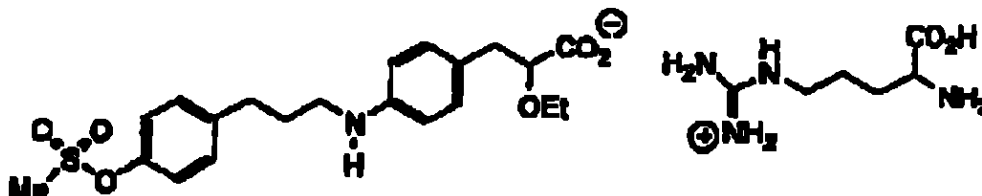
^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); 2.54-2.70 (m, 2H); 2.88-3.10 (m, 4H); 3.12 (s, 3H); 3.22-3.40 (m, 1H); 3.52-3.72 (m, 1H); 3.94 (dd, $J = 4.9$ y 7.8 Hz, 1H); 7.12-7.50 (m, 8H).

5

Ejemplo 35

Sal de arginina del ácido 2-etoxi-3-[4-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propiónico

10



El

ácido

2-etoxi-3-[4-{3-(4-

metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propiónico (100 mg,

15 1 eq, 0.237 mmol) obtenido en el ejemplo 15 y L-arginina (41.2 mg, 1 eq, 0.237 mmol) se tomaron en metanol seco (3 ml), y se agitaron a temperatura ambiente durante 2-3 horas. El solvente se removió en un evaporador rotatorio seguido por benceno azeótropo. El residuo se secó bajo una
20 bomba de alto vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de flujo libre (rendimiento 100%).

Pf: 85-87°C.

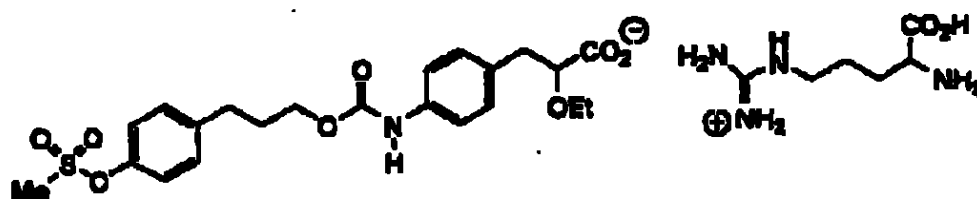
^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): δ 1.02 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); 1.24 (s, 1H, N-H); 1.50-1.90 (m, 6H); 2.55-3.22 (m, 10H); 3.32
25 (s, 3H); 3.42-3.65 (m, 2H); 6.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H); 6.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H); 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); 7.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); 8.18 (bs, D_2O intercambiable).

Ejemplo 36

Sal de arginina del ácido 2-etoxi-3-[4-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propiloxycarbonilamino}fenil]propióni

co

224

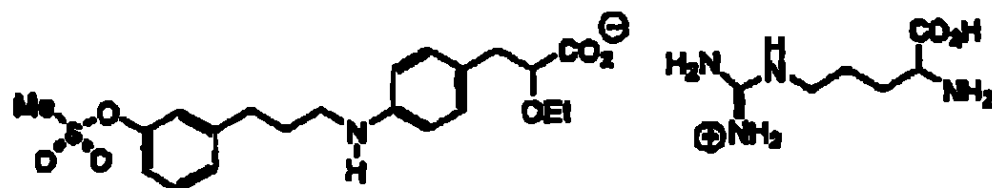


- 5 El compuesto del título se obtiene a partir del ácido 2-etoxi-3-[4-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propiloxycarbonilamino}fenil]propiónico obtenido en el ejemplo 16 y L-arginina, siguiendo el procedimiento del ejemplo 35.
- 10 Pf: 180-82°C

Ejemplo 37

Sal de arginina del ácido 2-etoxi-3-[4-{3-(3-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propiónico

15



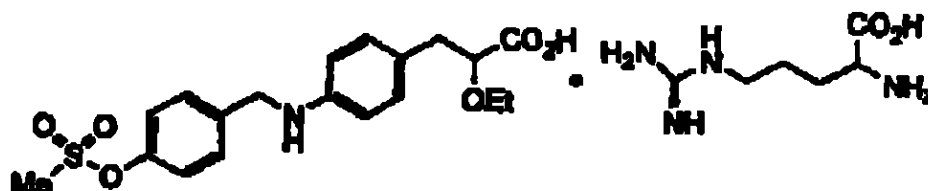
- A partir del ácido 2-etoxi-3-[4-{3-(3-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propiónico (95 mg, 0.22 mmol) obtenido en el ejemplo 18 y L-arginina (39.3 mg, 0.22 mmol), el compuesto del título se obtiene como un sólido de flujo libre (100%) siguiendo el procedimiento del ejemplo 35.
- 25 Pf: 80-82°C.

- ¹H RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): δ 0.99 (t, J = 6.8 Hz, 3H); 1.50-1.90 (m, 7H); 2.55-3.30 (m, 10H); 3.35 (s, 3H); 3.42-3.65 (m, 2H); 5.36 (bs, D₂O-intercambiable); 6.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H); 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 2H); 7.10-7.30 (aromáticos, 3H); 7.30-7.40 (aromáticos, 1H); 8.18 (bs, D₂O intercambiable).
- 30

224

Ejemplo 38

Sal de arginina del ácido 2-etoxi-3-[4-(4-metansulfoniloxibencilamino)fenil]propiónico



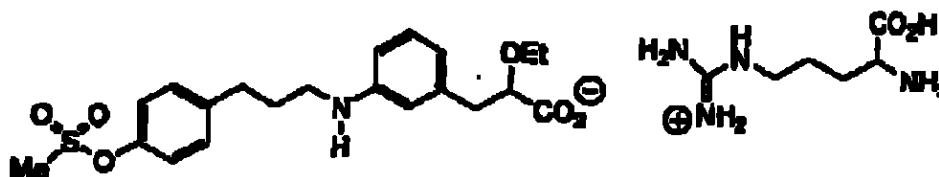
A partir del ácido 2-etoxi-3-[4-(4-metansulfoniloxibencilamino)fenil]propiónico (140 mg, 0.35 mmol) obtenido en el ejemplo 22 y L-arginina (68 mg, 0.35 mmol), el compuesto del título se obtiene como un sólido de flujo libre (rendimiento 100%) siguiendo el procedimiento del ejemplo 35.

Pf: 138-140°C.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 0.98 (t, J = 6.7 Hz, 3H); 1.42-1.82 (m, 4H); 2.55-3.60 (m, 8H); 3.34 (s, 3H); 4.23 (s, 1H); 4.26 (s, 1H); 6.06 (bs, 1H); 6.45 (d, J = 8 Hz, 2H); 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 2H); 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 2H); 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H); 8.18 (bs, D_2O intercambiable).

Ejemplo 39

Sal de arginina del ácido 2-etoxi-3-[3-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propiónico



A partir del ácido 2-etoxi-3-[3-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propiónico (200 mg, 0.475 mmol) obtenido en el ejemplo 20 y L-arginina (83 mg, 0.475 mmol), el compuesto del título se obtiene como un

sólido de flujo libre (rendimiento 100%) siguiendo el procedimiento del ejemplo 35.

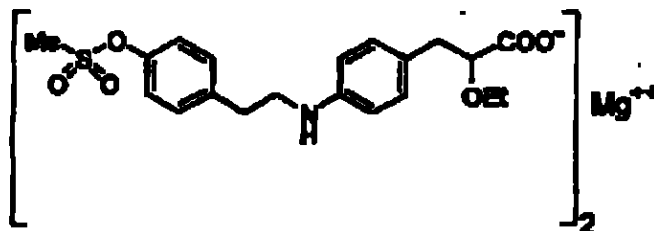
Pf: 162-164 °C.

5

Ejemplo 40

Sal de magnesio del ácido 2-etoxi-3-[4-(4-metilsulfoniloxifenetilamino)-fenil]propiónico

10



A una solución del ácido 2-etoxi-3-[4-(4-metilsulfoniloxifenetilamino)fenil]propiónico (70 mg, 171 μ mol), obtenido a partir del ejemplo 23, en metanol (5 mL), el $Mg(OH)_2$ (5 mg) se le agregó y se puso a reflujo durante 24 horas. El metanol se evaporó completamente y el residuo se mojó con tolueno para dar el compuesto del título (50 mg, 68%) como un sólido blanco.

Pf: 130-134°C.

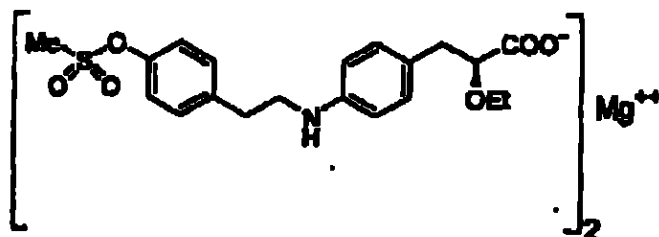
1H RMN (200 MHz, CD_3OD): δ 1.10 (t, J = 6.8 Hz, 3H); 2.70-2.96 (m, 4H); 3.18 (s, 3H); 3.22-3.40 (m, 3H); 3.50-3.66 (m, 1H); 3.78-3.91 (m, 1H); 6.58 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 2H).

25

Ejemplo 41

Sal de magnesio del ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(4-metilsulfoniloxifenetilamino)-fenil]propiónico

30



A una solución del ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(4-metilsulfoniloxifenetilamino)fenil]-propiónico (170 mg, 418 μmol), obtenido en el ejemplo 24, en metanol (10 mL), el

5 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ (12 mg) se le agregó y se puso a reflujo durante 20 horas. El metanol se evaporó completamente y el residuo se mojó con tolueno para dar el compuesto del título (135 mg) como un sólido blanco.

Pf: 134-138°C.

10 $[\alpha]_D^{25} = -26.8^\circ$ (c 0.5, MeOH)

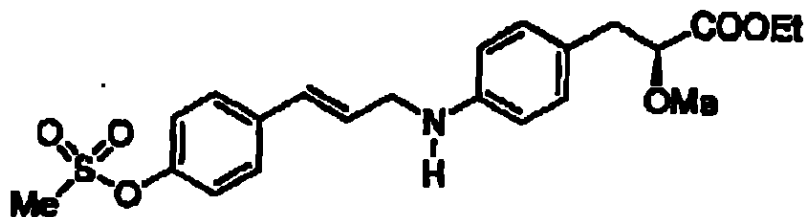
^1H RMN (200 MHz, CD_3OD): δ 1.10 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); 2.70-2.95 (m, 4H); 3.18 (s, 3H); 3.22-3.40 (m, 3H); 3.50-3.70 (m, 1H); 3.78-3.90 (m, 1H); 6.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H); 7.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); 7.32 (d,

15 $J = 8.3$ Hz, 2H).

Masa m/z (ES): 837.2 [M+1].

Ejemplo 42

20 2-metoxi-3-[4-{(E)-3-(4-metilsulfoniloxifenil)-2-propenilamino}fenil]propionato (S)etílico



25 El compuesto del título se obtiene siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, al hacer reaccionar el compuesto obtenido en la preparación 22 (892 mg, 2.91 mmol) y el 2-metoxi-3-(4-aminofenil)propionato (S)etílico obtenido en la preparación 27 (500 mg, 2.24 mmol) usando

30 K_2CO_3 (928 mg, 6.72 mmol) y bromuro de tetrabutil amonio (72 mg, 0.22 mmol) calentando en tolueno durante 16 horas.

(Rendimiento 300 mg, 31%)

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); 2.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H); 3.13 (s, 3H); 3.52 (s, 3H); 3.82-3.98 (m, 2H); 4.03-4.21 (m, 3H); 6.30 (td, $J = 5.4$ y 15.8 Hz, 1H); 6.54-6.65 (m, 3H); 7.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 7.22 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H); 7.40 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

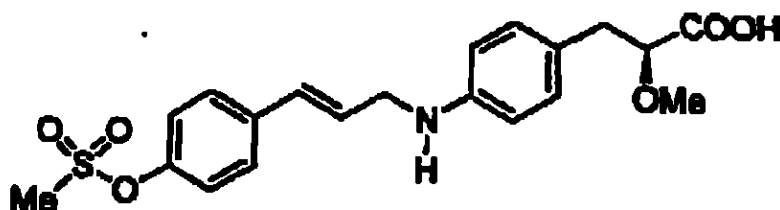
Masa m/z (CI): 434 [M+1].

10

Ejemplo 43

Ácido (S)-2-metoxi-3-[4-{(E)-3-(4-metilsulfoniloxifenil)-2-propenilamino}fenil]propiónico

15



El compuesto del título se obtiene como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto obtenido en el ejemplo 42 (300 mg, 0.69 mmole) usando $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (44 mg, 1.04 mmol) en metanol-agua (3.5 ml) a temperatura ambiente durante 5 horas, siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 14. (620 mg, 51%)

25 Pf: 116-118°C

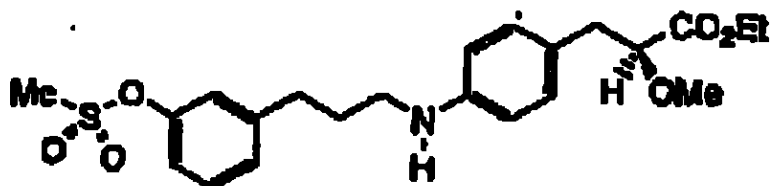
^1H RMN (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.75 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H); 3.20 (s, 3H); 3.34 (s, 3H); 3.75-3.92 (m, 3H); 6.40-6.63 (m, 4H); 6.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); 7.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

30 Masa m/z (ES): 406 [M+1].

Ejemplo 44

2-metoxi-3-[4-{3-(3-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propanoato
(S)etílico

5



Partiendo del 3-(3-metansulfoniloxipropil)fenilmetansulfonato, (911 mg, 2.95 mmol, 1.1 eq), obtenido en la preparación 2, y 2-metoxi-3-(4-aminofenil)propionato (S)etílico, (600 mg, 2.69 mmol, 1.0 eq), obtenido en la preparación 27, el compuesto del título se obtiene como un líquido espeso (220 mg, 35 %) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1.

^1H RMN (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); 1.92 (quinteto, 7.0 Hz, 2H); 2.75 (t, $J=7.0$ Hz, 2H); 2.90 (d, $J=6.7$ Hz, 2H); 3.02-3.20 (m, 5H); 3.34 (s, 3H); 3.89 (t, $J=6.7$ Hz, 1H); 4.17 (q, $J=7.2$ Hz, 2H); 6.50 (d, $J=8.3$ Hz, 2H); 7.02 (d, $J=8.3$ Hz, 2H); 7.10-7.40 (aromáticos, 4H).

IR (puro) cm^{-1} : 3405, 2935, 1739, 1615, 1376.

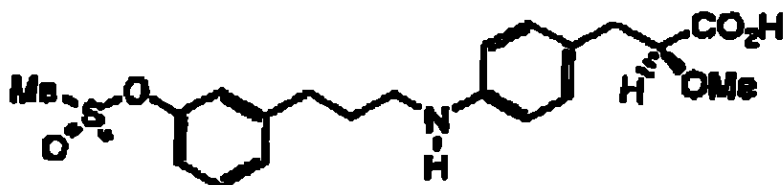
Masa m/z (CI): 436 $[\text{M} + 1]$.

25

Ejemplo 45

Ácido (S) 2-metoxi-3-[4-{3-(3-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propanoico

30



El 2-metoxi-3-[4-{3-(3-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propanoato etílico, (220 mg, 1.0 eq, 0.50 mmol), obtenido en el ejemplo 44, se hidrolizó siguiendo el procedimiento del ejemplo 14, para obtener el ácido deseado (170 mg, 83 %) como un líquido espeso después de la purificación usando cromatografía de columna.

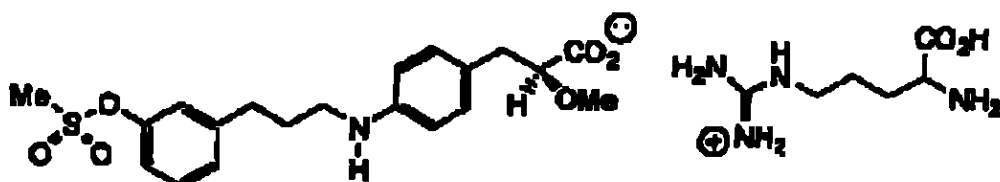
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.94 (quinteto, 7.0 Hz, 2H); 2.75 (t, $J=7.0$ Hz, 2H); 2.92 (dd, $J=14, 7.3$ Hz, 1H); 3.03 (dd, $J=14, 4.3$ Hz, 1H); 3.10-3.18 (m, 5H); 3.40 (s, 3H); 3.96 (dd, $J=7.3, 4.3$ Hz, 1H); 4.40 (bs, NH, CO_2H); 6.53 (d, $J=8.3$ Hz, 2H); 7.04 (d, $J=8.3$ Hz, 2H); 7.11-7.35 (aromáticos, 4H).

IR (puro) cm^{-1} : 3380, 2924, 1739, 1611, 1522, 1364.

Masa m/z (ES): 408 $[\text{M} + 1]$, 430 $[\text{M} + \text{Na}^+]$, 815 $[\text{M}_2 + 1]$.

Ejemplo 46

Sal de la arginina del ácido (S) 2-metoxi-3-[4-{3-(3-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propanoico



25

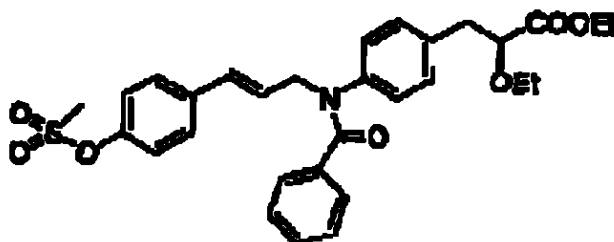
El compuesto del título se obtiene a partir del ácido (S) 2-metoxi-3-[4-{3-(3-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propanoico obtenido en el ejemplo 45 (170 mg, 1 eq, 0.41 mmol), y L-arginina (73 mg, 1 eq, 0.41 mmol) como un sólido de flujo libre (rendimiento 100%) siguiendo el procedimiento descrito en

el ejemplo 35.

Pf: 110-112°C.

Ejemplo 47

5 2-etoxi-3-{4-[(E)-3-(4-metilsulfoniloxifenil)-2-propenil(fenil)carboxamido]fenil}propanoato (S)etílico



10

A una solución del 2-etoxi-3-{4-[(E)-3-(4-metilsulfoniloxifenil)-2-propenilamino]fenil}propionato (S)etílico obtenido en el ejemplo 12 (0.2 g, 0.447 mmol) y carbonato de potasio (0.185 g, 1.34 mmol) en DMF seco (3 ml) a temperatura ambiente se le agregó cloruro benzófico (62 µl, 0.537 mmol) gota a gota y se agitó durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato etílico, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se procesó por cromatografía en gel de sílice usando acetato etílico al 20%-éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (0.2 g, 81%).

¹H RMN [200 MHz, CDCl₃]: δ 7.41-7.05 (m, 11H), 6.94 (d, J= 8.3 Hz, 2H), 6.45-6.34 (m, 2H), 4.65 (d, J= 5.4 Hz, 2H), 4.11 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.89 (dd, J= 5.2 y 7.9 Hz, 1H), 3.68-3.46 (m, 1H), 3.35-3.19 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.02-2.85 (m, 2H), 1.18 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 1.06 (t, J= 7.0 Hz, 3H).

Masa: m/z (CI): 552 (M⁺+1, 100).

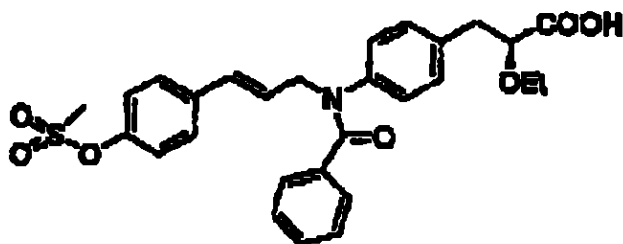
30

232

Ejemplo 48

Acido (S) 2-etoxi-3-{4-[(E)-3-(4-metilsulfonil-oxifenil)-
2-propenil(fenil)carboxamido]fenil}propanoico

5



A una solución del 2-etoxi-3-{4-[(E)-3-(4-metilsulfoniloxifenil)-2-
10 propenil(fenil)carboxamido]fenil}propanoato (S)etílico
obtenido en el ejemplo 47 (0.2 g, 0.363 mmol) en metanol
(4 ml) se le agregó una solución de carbonato de sodio
(0.192 g, 1.82 mmol) en agua (2 ml) gota a gota y se agitó
a temperatura ambiente durante 72 horas. El metanol se
15 removió bajo presión reducida. El residuo se diluyó con
agua y se extrajo con acetatoetílico. La capa acuosa se
enfrió hasta 0°C, se hizo ácida usando HCl 2N hasta pH ~2,
se extrajo con acetatoetílico. La capa orgánica se lavó
con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó.
20 La masa cruda se procesó por cromatografía en gel de sílice
usando metanol al 2%-cloroformo para dar el compuesto del
título (100 mg, 53%).

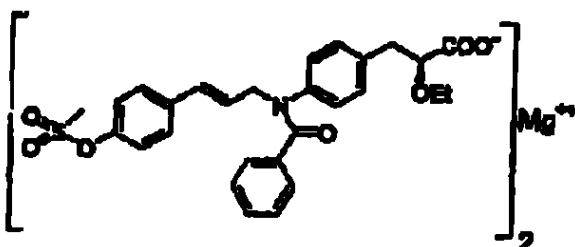
¹H RMN [200 MHz, CDCl₃]: δ 7.40-7.04 (m, 11H), 6.96 (d, J= 8.3 Hz, 2H), 6.46-6.37 (m, 2H), 4.66 (d, J= 5.6 Hz, 2H),
25 4.02-3.92 (m, 1H), 3.60-3.41 (m, 1H), 3.39-3.20 (m, 1H),
3.13 (s, 3H), 3.05-2.80 (m, 2H), 1.06 (t, J= 7.0 Hz, 3H).

1
285

Ejemplo 49

Sal de magnesio del ácido (S)-2-etoxi-3-{4-[(E)-3-(4-metilsulfonil-oxifenil)-2-propenil(fenil)carboxamido]fenil}propanoico

5



10 A una solución del ácido (S) 2-etoxi-3-{4-[(E)-3-(4-metilsulfonil-oxifenil)-2-propenil(fenil)carboxamido]fenil}propanoico obtenido en el ejemplo 48 (70 mg, 0.134 mmol) en metanol (5 ml), se le agregó hidróxido de magnesio (4 mg, 0.065 mmol) y se puso a reflujo
15 . durante la noche. El metanol se evaporó bajo presión reducida, se mojó dos veces con tolueno y se trituró con éter de petróleo para obtener el producto como un sólido (65 mg, 89%); pf >250°C.

¹H RMN [200 MHz, CD₃OD]: δ 7.44 (d, J= 8.6 Hz, 2H), 7.35-
20 7.10 (m, 9H), 7.04 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 6.50-6.39 (m, 2H), 4.66 (d, J= 5.4 Hz, 2H), 3.78-3.68 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.18-.02 (m, 1H), 3.00-2.84 (m, 1H), 2.82-2.65 (m, 1H), 0.94 (t, J= 7.0 Hz, 3H).

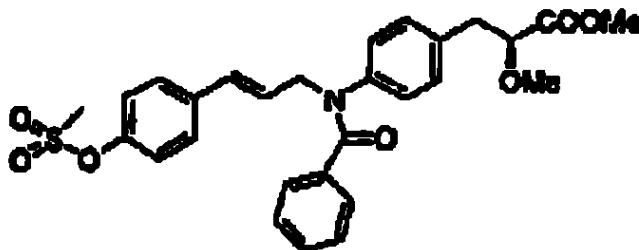
Masa: m/z (ES): 1069 (M⁺, 24).

25

Ejemplo 50

2-metoxi-3-{4-[(E)-3-(4-metil-sulfoniloxifenil)-2-propenil(fenil)carboxamido]fenil}propanoato (S) metílico

30



Una solución del 2-metoxi-3-[4-{(E)-3-(4-metilsulfoniloxifenil)-2-propenilamino}fenil]propionato (S)etílico obtenido en el ejemplo 42 (0.650 g, 1.50 mmol) y carbonato de potasio (0.621 g, 4.50 mmol) en DMF seco (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El cloruro benzoílico (0.21 ml, 1.80 mmol) se le agregó gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetatoetílico, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó rotatoriamente hasta secarse. El residuo se procesó por cromatografía en gel de sílice usando acetatoetílico al 20%-éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (372 mg, 47%).

^1H RMN [200 MHz, CDCl_3]: δ 7.48-7.18 (m, 9H), 7.10 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.52-6.32 (m, 2H), 4.69 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 3.91 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.02-2.88 (m, 2H).

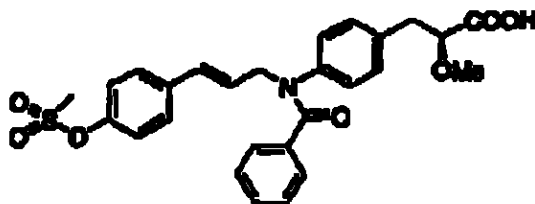
Masa: m/z (CI): 524 ($M^+ + 1$).

20

Ejemplo 51

Ácido (S)-2-metoxi-3-{4-[(E)-3-(4-metilsulfonil-oxifenil)-2-propenil(fenil)carboxamido]fenil}propanoico

25



A una solución del 2-metoxi-3-{4-[(E)-3-(4-metilsulfoniloxifenil)-2-propenil(fenil)carboxamido]fenil}propanoato (S) metílico obtenido en el ejemplo 50 (0.318 g, 0.608 mmol) en metanol (5 ml) se le agregó una solución de carbonato de sodio (0.322 g, 3.04 mmol) en agua (1 ml) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El metanol se removió

bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato etílico. La capa acuosa se enfrió hasta 0°C, se hizo ácida con HCl 2N hasta pH ~2 y se extrajo con acetato etílico. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y concentró. El residuo se procesó por cromatografía en gel de sílice usando acetato etílico al 40%-éter de petróleo para dar el compuesto del título (220 mg, 73%).

^1H RMN [200 MHz, CDCl_3]: δ 7.44-7.20 (m, 7H), 7.16 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.50-6.28 (m, 2H), 4.66 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.92 (dd, $J=4.2$ y 7.4 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.10-2.85 (m, 2H).

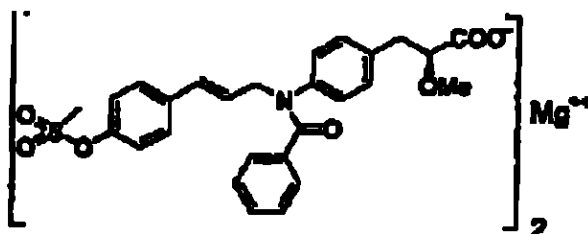
Masa: m/z (CI) 510 (M^++1).

15

Ejemplo 52

Sal de magnesio del ácido (S)-2-metoxi-3-{4-[(E)-3-(4-metilsulfonil-oxifenil)-2-propenil(fenil)carboxamido]fenil}propanoico

20



25

A una solución del ácido (S)-2-metoxi-3-[(E)-3-(4-metilsulfonil-oxifenil)-2-propenil(fenil)carboxamido]fenil}propanoico obtenido en el ejemplo 51 (0.175 g, 0.354 mmol) en metanol (3 ml), se le agregó hidróxido de magnesio (10 mg, 0.175 mmol) y se puso a reflujo durante 16 horas. El metanol se removió bajo

23b

presión reducida y se mojó dos veces con tolueno y el residuo se trituró con éter de petróleo para obtener el producto (180 mg, 99%); pf >250°C.

¹H RMN [200 MHz, CD₃OD]: δ 7.40 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 7.36-
5 6.96 (m, 11H), 6.44-6.24 (m, 2H), 4.62 (d, J= 5.4 Hz, 2H),
3.27 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.12-2.99 (m, 2H).

Masa: m/z (ES): 1041 (M⁺+1).

Demostración de la eficacia del compuesto

10 A) *In vitro*:

a) Determinación de la actividad hPPARα

El dominio de enlace al ligando de hPPARα se fusionó al dominio de enlace de ADN del factor de transcripción de levadura Gal 4 en un vector de expresión eucariótica. Al
15 usar el superfect (Qiagen, Alemania) como reactivo de transfección, se transfectaron las células HEK-293 con este plásmido y un plásmido reportero que aloja al gen de luciferasa activado por un promotor específico GAL4. Se puede agregar el compuesto a concentraciones diferentes
20 después de 42 hrs de transfección e incubarse durante la noche. La actividad de la luciferasa como una función de la capacidad de enlace/activación del compuesto de PPARα se medirá usando un kit Packard Luclite (Packard, USA) en Top Count (Ivan Sadowski, Brendan Bell, Peter Broag and Melvyn
25 Hollis. Gene. 1992. 118:137-141; Superfect Transfection Reagent Handbook. Febrero 1997. Qiagen, Alemania).

b) Determinación de la actividad hPPARγ.

El dominio de enlace de ligando de hPPARγ1 se
30 fusiona al dominio de enlace de ADN del factor de

23a

transcripción de levadura GAL4 en el vector de expresión eucariótico. Al usar lipofectamina (Gibco BRL, USA) como reactivo de transfección, se transfectan las células HEK-293 con este plásmido y un plásmido reportero que
5 aloja al gen de luciferasa activado por un promotor específico GAL4. El compuesto se puede agregar a una concentración de 1µM después de 48 horas de transfección e incubarse durante la noche. La actividad de la luciferasa como una función de la capacidad de
10 activación/enlace del fármaco de PPARγ1 se medirá usando un kit Packard Luclite (Packard, USA) en un Packard Top Count (Ivan Sadowski, Brendan Bell, Peter Broag and Melvyn Hollis. Gene. 1992.118 : 137-141; Guide to Eukaryotic Transfections with Cationic Lipid Reagents.
15 Life Technologies, GIBCO BRL, USA).

20

Ejemplo No.	Concentración	PPARα	Concentración	PPARγ
Ejemplo 14	50 µM	9.4	1µM	0.7
Ejemplo 15	50 µM	6.1	1µM	0.7
Ejemplo 27	50 µM	8.5	1µM	0.8

c) Determinación de la actividad de la inhibición de HMG CoA reductasa.

Se preparó la reductasa enlazada a microsomas del
25 hígado a partir de ratas alimentadas al 2% de colestiramina en un ciclo medio de oscuridad. Se efectuaron los ensayos fotoespectrométricos 100 mM KH₂P0₄, 4 mM DTT, 0.2 mM NADPH, 0.3 mM HMG CoA y 125 µg de enzima microsomal del hígado. El volumen de mezcla de reacción total se mantuvo como 1 ml.
30 La reacción comenzó por la adición de HMG CoA. Se incubó la mezcla de reacción a 37 °C por 30 minutos y disminuyó en

absorbancia a 340 nm que se registró. La mezcla de reacción sin el substrato se usó como un blanco (Goldstein, J. L and Brown, M. S. Progress in understanding the LDL receptor and HMG CoA reductase, two membrane proteins that regulate the plasma cholesterol. J. Lipid Res. 1984, 25 : 1450 - 1461). Los compuestos de prueba inhibirán la enzima de HMG CoA reductasa.

B) In vivo

10 a) Eficacia en los modelos genéticos

La mutación en colonias de animales de laboratorio y sensibilidades diferentes a los regímenes dietéticos, ha hecho posible el desarrollo de modelos animales con diabetes no dependientes de la insulina y hiperlipidemia asociada con la obesidad y resistencia a la insulina. Los modelos genéticos tales como ratones db/db y ob/ob (Diabetes, (1982) 31 (1): 1-6) y ratas Zucker fa/fa se han desarrollado por diversos laboratorios para entender la patofisiología de la enfermedad y probar la eficacia de nuevos compuestos antidiabéticos (Diabetes, (1983) 32: 830-838; Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. (1994). 46: 1-57). Los animales homocigóticos, ratones C57 BL/KsJ-db/db desarrollados por Jackson Laboratory, US, son obesos, hiperglicémicos, hiperinsulinémicos y resistentes a la insulina (J. Clin. Invest., (1990) 85: 962-967), mientras que los heterocigóticos son sin grasa y normoglicémico. En el modelo db/db el ratón desarrolla progresivamente la insulinopenia con la edad, una característica comúnmente observada en las etapas tardías de la diabetes en la tipo II, cuando los niveles de azúcar en la sangre son insuficientemente controlados. El estado del páncreas y su

curso varían de acuerdo con los modelos ya que este modelo se asemeja con aquel de la diabetes mellitus de tipo II, los compuestos de la presente invención se probarán para azúcar en la sangre y actividades que disminuyen los triglicéridos.

Los ratones machos C57BL/KsJ-db/db de 8 a 14 semanas de edad que tiene un intervalo de peso corporal de 35 a 60 gramos, criados en la casa para animales Dr. Reddy's Research Foundation (DRF) se utilizaron en el experimento.

Los ratones se suministraron con alimentación estándar (National Institute of Nutrition (NIN), Hyderabad, India) y agua acidificada ad libitum. Los animales que tiene más de 350 mg/dl de azúcar en la sangre se usarán para pruebas. El número de animales de cada grupo será de 4.

Los compuestos de prueba se suspenden en carboximetil celulosa al 0.25% y se administran al grupo de prueba a una dosis de 0.1 mg a 30 mg/kg a través de cebadura oral diariamente por 6 días. El grupo de control recibe el vehículo (dosis 10 ml/kg). Al 6°. día las muestras de sangre se recolectaran 1 hora después de la administración de los compuestos de prueba/vehículo para evaluar la actividad biológica.

Se pueden medir los niveles de triglicéridos y azúcar de sangre aleatorios al recolectar la sangre (100µl) a través de los senos orbitales, usando un capilar heparinizado en tubos que contienen EDTA que se centrifuga para obtener el plasma. Los niveles de triglicéridos y glucosa en plasma se pueden medir espectrométricamente, por los métodos de la glucosa oxidasa y la enzima glicerol-3-PO₄ oxidasa/peroxidasa (Dr. Reddy's Lab. Diagnostic Division Kits, Hyderabad, India) respectivamente.

Las actividades de disminución de triglicéridos y azúcar en sangre del compuesto de prueba se calculan de acuerdo con la fórmula

5

Compuesto	Dosis (mg/kg)	Reducción en el nivel de glucosa en sangre (%)	Disminución de triglicéridos (%)
Ejemplo 16	3	15	39
Ejemplo 39	3	56	36
Ejemplo 42	3	63	56

10

* resultado después de los 6 días

b) Actividad de disminución de colesterol y triglicéridos en plasma en modelos de ratas hipercolesterolémicas

15

Se criaron ratas macho Sprague Dawley (reserva NIN) en una casa de animales DRF. Se mantuvieron los animales bajo un ciclo de 12 horas de luz y oscuridad a 25±1°C. Las ratas con un rango de peso corporal de 180-200 gramos se usaron para el experimento. Los animales se hicieron

20

hipercolesterolémicos al alimentar 2% de colesterol y 1% de colato de sodio mezclado con alimento de laboratorio estándar [National Institute of Nutrition (NIN), Hyderabad, India] por 6 días. A lo largo del periodo experimental, se mantuvieron los animales en la misma dieta (Petit, D. ,

25

Bonnefis, M.T. , Rey, C and Infante, R. Effects of ciprofibrate on liver lipids and lipoprotein synthesis in normo-and hyperlipidemic rats. Atherosclerosis. 1988. 74: 215-225).

Los compuestos de prueba se pueden administrar

30

oralmente a una dosis de 0.1 a 30 mg/kg/día por 3 días. Se trataron los grupos de control solo con el vehículo (0.25%

241

Carboximetilcelulosa; dosis 10 ml/kg).

Las muestras de sangre se pueden recolectar en estado de alimentación una hora después de la administración del fármaco en el día 0 y el día 3 con el tratamiento con le
5 compuesto. La sangre se puede recolectar del seno retroorbital a través de un capilar heparinizado en tubos que contienen EDTA. Después de la centrifugación se separará la muestra de plasma para colesterol total HDL y estimaciones de triglicéridos. La medición de los
10 triglicéridos en plasma colesterol total y HDL se hizo usando kits comerciales (Dr. Reddy's Laboratory, Diagnostic Division, India). El colesterol LDL y VLDL se puede calcular a partir de los datos obtenidos del colesterol total, HDL y triglicéridos. Las reducciones de los diversos
15 parámetros examinados se calculan de acuerdo con la fórmula.

20	Compuesto	Dosis (mg/kg)	Reducción en el colesterol total (%)	Disminución de triglicéridos (%)	Incremento en la lipoproteína de alta densidad (%)	Reducción en la lipoproteína de baja densidad
	Ejemplo 43	1	53	55	77	56

25 * Resultados después de 3 días

c) Actividad para disminución del colesterol total y triglicéridos en plasma en ratones suizos albinos.

Ratones machos albinos suizos (SAM) se obtuvieron de
30 NIN y se alojaron en la casa de animales de DRF. Todos estos animales se mantuvieron bajo un ciclo de 12 horas de

244

luz y de oscuridad a $25 \pm 1^\circ\text{C}$. Se les dieron a los animales alimento de laboratorio estándar (NIN, Hyderabad, India) y agua, ad libitum. SAM de un rango de peso corporal de 20-25g y conejillos de indias con un rango de peso corporal de 500-700g se usaron (Oliver, P. , Plancke, M. O., Marzin, D. , Clavey, V. , Sauzieres, J and Fruchart, J. C. Effects of fenofibrate, gemfibrozil and nicotinic acid on plasma lipoprotein levels in normal and hyperlipidemic mice. Atherosclerosis. 1988.70: 107-114).

10 Los compuestos de prueba se pueden administrar oralmente a los ratones albinos suizos a 0.3 a 30 mg/kg/día de dosis por 6 días. Se trataron los ratones de control con el vehículo (0. 25% Carboximetilcelulosa; dosis 10 ml/kg). Los compuestos de prueba se administran oralmente a
15 conejillos de indias a 0.3 hasta 30 mg/kg/día dosis por 6 días. Se tratan los animales de control con el vehículo (0.25% Carboximetilcelulosa; dosis 5 ml/kg).

Las muestras de sangre se pueden recolectar en estado alimentado 1 hora después de la administración del fármaco
20 en el día 0 y 6 del tratamiento. La sangre se puede recolectar del seno retroorbital a través de un capilar heparinizado en tubos que contienen EDTA. Después de la centrifugación, se separó la muestra de plasma para triglicéridos (Wieland, O. Methods of enzymatic analysis.
25 bergermeyer, H.O., ED., 1963.211-214 ; Trinder, P. Ann. Clin. Biochem. 1969.6 : 24-27). Measurement of plasma triglyceride is done using commercial kits (Dr. Reddy's Diagnostic Division, Hyderabad, India).

Compuesto	Dosis (mg/kg)	Disminución de triglicéridos (%)
Ejemplo 19	1	39
Ejemplo 30	3	41
Ejemplo 38	1	41

5

* Resultados después de 6 días.

d) Efecto reductor del peso corporal en hámster alimentados con colesterol:

Hámsteres sirios machos se obtuvieron de NIN, Hyderabad, India. Se alojaron los animales en una casa para animales DRF bajo un ciclo de luz y oscuridad de 12 horas a 25±1°C con acceso libre al alimento y agua. Se mantuvieron los animales con colesterol al 1% que contiene alimento estándar para laboratorio (NIN) desde el día de tratamiento.

Los compuestos de prueba se pueden administrar oralmente a 1 hasta 30 mg/kg/día de dosis por 15 días. Se trataron los animales del grupo de control con el vehículo (agua Mill Q, dosis 10 ml/kg/día). Los pesos corporales se midieron cada tercer día.

Compuesto	Dosis (mg/kg)	Reducción en el colesterol total (%)	Reducción en triglicéridos (%)	Reducción en peso corporal (%)
Ejemplo 16	3	63	77	19

25

Fórmulas para el cálculo.

1. Porcentaje de reducción en azúcar en la sangre/triglicéridos/colesterol total se calculará según la fórmula:

30

244

$$\text{Porcentaje de reducci3n (\%)} = \left[1 - \frac{TT/OT}{TC/OC} \right] \times 100$$

5 OC = valor del grupo de control el d3a cero

OT = Valor del grupo tratado el d3a cero

TC = Valor del grupo de control del d3a de prueba

TT = Valor del grupo tratado del d3a de prueba

10 2. Niveles de colesterol LDL y VLDL se calcular3n seg3n la f3rmula :

Colesterol LDL en mg/kg = [colesterol total -colesterol HDL-

(Triglic3rido/5)] mg/dl

15 Colesterol VLDL en mg/dl=[colesterol total-colesterol HDL-colesterol LDL] mg/dl

Se hace constar que con relaci3n a esta fecha, el mejor m3todo conocido por la solicitante para llevar a la pr3ctica la citada invenci3n, es el que resulta claro de la presente descripci3n de la invenci3n.

20

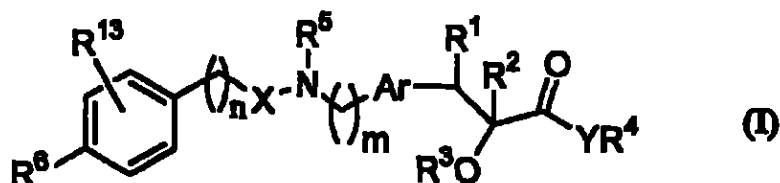
247

245

Reivindicaciones

Habiéndose descrito la invención como antecede se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones

- 5 1. Un compuesto caracterizado porque es de la fórmula general (I)



10

sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables en donde R^1 representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, (C_1-C_{12}) alquilo lineal o ramificado, (C_1-C_{12}) alcoxi lineal o ramificado, un grupo arilalquilo substituido o no substituido forman un enlace junto con el grupo adyacente R^2 ;

R^2 representa hidrógeno, halógeno, (C_1-C_{12}) alquilo lineal o ramificado, (C_1-C_{12}) alcoxi lineal o ramificado, (C_1-C_{12}) alcanilo, aroilo, arilalcanoilo, arilalquilo substituido o no substituido o R^2 forman un enlace junto con R^1 ;

R^3 representan un átomo de hidrógeno o un grupo substituido o no substituido seleccionado de grupos (C_1-C_{12}) alquilo lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, arilo, (C_1-C_{12}) alcanilo, aroilo, arilalquilo, arilalcanoilo, heterociclilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, o arilaminocarbonilo;

248

R^4 representa hidrógeno o grupos substituidos o no substituidos seleccionados de grupos (C_1 - C_{12}) alquilo lineal o ramificado, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

5 Y representa oxígeno, NR^7 o $N(R^7)O$, donde R^7 representa hidrógeno o grupos substituidos o no substituidos seleccionados de grupos (C_1 - C_{12}) alquilo, arilo, arilalquilo, hidroxialquilo, alcanilo, aroilo, arilalcanilo, heterociclilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxicarbonilo o arilalcoxicarbonilo; o
10 R^4 y R^7 juntos forman una estructura cíclica substituida o no substituida de 5 ó 6 miembros que contiene átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, la cual opcionalmente contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados
15 de oxígeno, azufre o nitrógeno;

R^5 representa hidrógeno o grupos substituidos o no substituidos seleccionados de grupos alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, o arilalquilo,;

Ar representa grupos substituidos o no substituidos
20 seleccionados de fenileno divalente, naftileno, piridilo, quinolinilo, benzofurilo, dihidrobenzofurilo, benzopirano, dihidrobenzopirano, indolilo, indolinilo, azaindolilo, azaindolinilo, pirazolilo, benzotiazolilo o benzoxazolilo;

X representa $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-C(=S)-O$, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)-S-$, $-C(=S)-O-$, $-O-(CH_2)_d-$, $-NH-(CH_2)_d-$, en donde d es 1
25 hasta 4; $-O-C(=O)-$, $-C(O)CH_2-$, $-CR^a=CR^b-CH_2-$; $-CR^a=CR^b-CO-$ donde R^a y R^b son iguales o diferentes y representan hidrógeno o (C_1 - C_6) alquilo o X representa un enlace;

R^6 representa un grupo substituido o no substituido
30 seleccionado de ariloxicarbonilo, arilalcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilamino,

ariloxycarbonilamino, arilalcoxycarbonilamino,
 fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc),
 fluorenilmetoxycarbonilamino (N-Fmoc), $-\text{OSO}_2\text{R}^8$, $-\text{OCONR}^8\text{R}^9$,
 NR^8COOR^9 , $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, $\text{NR}^8\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^8\text{CSNR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$,
 5 $-\text{SOR}^8$, $-\text{SR}^8$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{OR}^8$, $-\text{COOR}^9$, $-\text{COR}^9$, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, en
 donde R^8 , R^9 y R^{10} pueden ser iguales o diferentes y
 representan independientemente hidrógeno, o alquilo
 substituido o no substituido, arilo, arilalquilo,
 alcoxycarbonilo o arilalcoxycarbonilo; R^8 y R^9 cuando
 10 presentan un átomo de nitrógeno juntos pueden formar, una
 estructura cíclica de 5 ó 6 miembros que contiene átomos de
 carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno,
 azufre o nitrógeno; o R^6 es hidrógeno cuando R^{13} está en la
 tercera posición del anillo de fenilo y no representa
 15 hidrógeno.

R^{13} representa hidrógeno, halógeno, nitro, ciano,
 amino, haloalquilo, hidroxilo o un grupo substituido o no
 substituido seleccionado de $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ alquilo lineal o
 ramificado, arilo, arilalquilo, heteroarilo,
 20 heteroarilalquilo, heterociclilo, alcoxi, monoalquilamino,
 dialquilamino, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo,
 arilalcoxycarbonilo, ariloxi, arilalcoxi,
 alquilcarboniloxi, alcoxycarbonilamino,
 ariloxycarbonilamino, arilalcoxycarbonilamino,
 25 fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc),
 fluorenilmetoxycarbonilamino (N-Fmoc), $-\text{OSO}_2\text{R}^8$, $-\text{OCONR}^8\text{R}^9$,
 NR^8COOR^9 , $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, $\text{NR}^8\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^8\text{CSNR}^8\text{R}^9$,
 $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{SOR}^8$, $-\text{SR}^8$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{OR}^8$, $-\text{COOR}^9$, $-\text{COR}^9$, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, en donde R^8 , R^9 y R^{10} pueden ser iguales o
 30 diferentes y representan independientemente hidrógeno, o
 alquilo substituido o no substituido, arilo, arilalquilo,

alcoxicarbonilo o arilalcoxicarbonilo; R^8 y R^9 cuando se presentan en un átomo de nitrógeno juntos forman una estructura cíclica de 5 ó 6 miembros que contiene átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno; n es de 1 hasta 6, y m es de 0 hasta 6.

2. El compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque

R^1 es hidrógeno, el grupo (C_1-C_6) alquilo lineal o ramificado o forma un enlace con R_2 .

10 R^2 es hidrógeno, el grupo (C_1-C_6) alquilo lineal o ramificado o forma un enlace con R_1 .

R^3 es hidrógeno, (C_1-C_{12}) alquilo lineal o ramificado, el grupo (C_3-C_7) cicloalquilo, el grupo arilo o el grupo aril alquilo;

15 R^4 es hidrógeno, (C_1-C_{12}) alquilo lineal o ramificado, el grupo (C_3-C_7) cicloalquilo, el grupo arilo o el grupo arilo alquilo.

R^5 es hidrógeno, el grupo (C_1-C_{12}) alquilo o (C_3-C_7) cicloalquilo.

20 R^6 es fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), fluorenilmetoxycarbonilamino (N-Fmoc), $-OSO_2R^8$, $-OCONR^8R^9$, $-NR^8COOR^9$, $-NR^8COR^9$ ó $-NR^8SO_2R^9$.

R^8 es hidrógeno, grupo (C_1-C_6) alquilo lineal o ramificado o el grupo arilo sustituido o no sustituido.

25 R^9 es hidrógeno, (C_1-C_6) alquilo lineal o ramificado, el grupo t-butiloxycarbonilo o benciloxycarbonilo.

R^{13} es hidrógeno o $-OSO_2R^8$.

X es $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-C(O)CH_2-$, $O-C(=O)-$, $-O(CH_2)_d-$, $-CH=CH-CH_2-$; $-CH=CH-CO-$ o X representa un enlace.

30 Y es oxígeno;

d es un entero desde 1-4;

m es un entero desde 0 hasta 1; y

n es un entero desde 0 hasta 2.

3. El compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque:

5 R^1 es hidrógeno o forma un enlace con R^2 .

R^2 es hidrógeno o forma un enlace con R_1 .

R^3 es hidrógeno, o el grupo (C_1-C_{12}) alquilo lineal o ramificado.

10 R^4 es hidrógeno, o el grupo (C_1-C_{12}) alquilo lineal o ramificado.

R^5 es hidrógeno o el grupo (C_1-C_{12}) alquilo.

R^6 es $-OSO_2R^8$ ó $-NR^8SO_2R^9$.

15 R^8 es un (C_1-C_6) alquilo lineal o ramificado, o un grupo arilo sustituido, en donde el sustituyente es el grupo (C_1-C_6) alquilo lineal o ramificado.

R^9 es (C_1-C_6) alquilo lineal o ramificado, un grupo t-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo.

R^{13} es hidrógeno o $-OSO_2R^8$.

20 X es $-C(=O)-$, $O-C(=O)-$, $-O(CH_2)_d$, $-CH=CH-CH_2-$; $-CH=CH-CO-$ ó X representa un enlace; y

Y es oxígeno.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1-3, caracterizado porque se selecciona de:

25 2-metoxi-3-[4-3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

30 2-etoxi-3-[4-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

250

2-etoxi-3-[4-3-(4-metansulfoniloxifenil)propiloxicarbonilamino}fenil]propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

5 2-etoxi-3-[4-{3-(3-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

10 2-etoxi-3-[4-{3-(4-(tolueno-4-sulfoniloxi)fenil)propilamino}fenil]propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

15 2-etoxi-3-[3-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

20 2-isopropoxi-3-[4-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

2-etoxi-3-[4-(4-metilsulfoniloxifenetilamino)fenil]propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

25 2-etoxi-3-{4-[(E)-3-(4-metilsulfoniloxifenil)-2-propenilamino}fenil]propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

30 2-etoxi-3-[4-(4-metansulfoniloxibencilamino)fenil]propionato metílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

253

251

- ácido 2-metoxi-3-[4-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino} fenil] propionico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.
- 5 ácido 2-etoxi-3-[4-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil] propionico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.
- 10 ácido 2-etoxi-3-[4-(3-(4-metansulfoniloxifenil)propiloxicarbonilamino}fenil]propionico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.
- 15 ácido 2-etoxi-3-[4-{3-(3-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propionico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.
- 20 2-etoxi-3-[4-(3-(4-(tolueno-4-sulfonilo)fenil)propilamino}fenil]propionato o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.
- ácido 2-etoxi-3-[3-{3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propionico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.
- 25 ácido 2-isopropoxi-3-[4-3-(4-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propionico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.
- 30 ácido 2-etoxi-3-[4-(4-metansulfoniloxibencilamino)fenil]propionico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

2514

ácido 2-etoxi-3-[4-(4-metilsulfoniloxifenetilamino)fenil]propionico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

5 ácido 2-etoxi-3-[4-[(E)-3-(4-metilsulfoniloxifenil)-2-propenilamino]fenil]propionico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

2-etoxi-3-[4-(4-metilsulfoniloxibencilcarboxamido)fenil]-propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

Ácido 2-etoxi-3-[4-(4-metilsulfoniloxibencilcarboxamido) fenil]propionico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

15 2-etoxi-3-[4-{3-(4-tert-butoxi-4-metilsulfonamidofenil)propil-amino}fenil]propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

20 ácido 2-etoxi-3-[4-{3-(4-tert-butoxi-4-metilsulfonamidofenil)propilamino}-fenil]propiónico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

2-etoxi-3-{4-[(E)-2-(4-metilsulfoniloxifenil)-1-etenilcarboxamido]fenil}propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

25 ácido 2-etoxi-3-{4-[(E)-2-(4-metilsulfoniloxifenil)-1-etenilcarboxamido]-fenil}propiónico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

2-etoxi-3-[4-(4-metilsulfoniloxifenetilcarboxamido)fenil]-propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o

253

como un racemato.

ácido 2-etoxi-3-[4-(4-metilsulfoniloxifenetenilcarboxamido) fenil]propanoico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

2-metoxi-3-[4-{(E)-3-(4-metilsulfoniloxifenil)-2-propenilamino}fenil]propionato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

Ácido 2-metoxi-3-[4-{(E)-3-(4-metilsulfoniloxifenil)-2-propenilamino}fenil]propionico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

2-metoxi-3-[4-{3-(3-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil] propanoato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

ácido 2-metoxi-3-[4-(3-(3-metansulfoniloxifenil)propilamino}fenil]propanoico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

2-etoxi-3-[4-[(E)-3-(4-metilsulfoniloxifenil)-2-propenil(fenil)carboxamido]fenil]propanoato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

ácido 2-etoxi-3-[4-[(E)-3-(4-metilsulfonil-oxifenil)-2-propenil(fenil)carboxamido]fenil]propanoico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

2-metoxi-3-[4-[(E)-3-(4-metil-sulfoniloxifenil)-2-propenil (fenil)carboxamido]fenil]propanoato etílico o sus sales en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

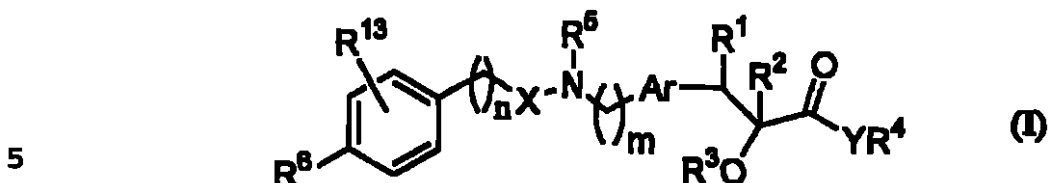
ácido 2-metoxi-3-[4-(E)-3-(4-metilsulfonil-oxifenil)-2-propenil(fenil)carboxamido]fenil]propanoico o sus sales

256

en su forma enantiomérica sencilla o como un racemato.

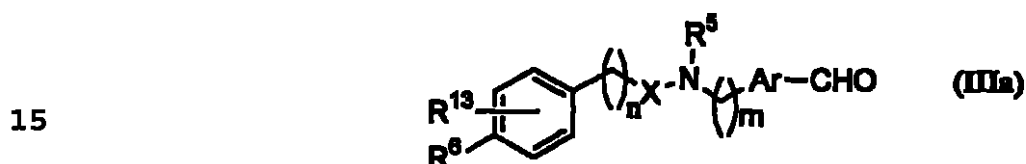
5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona de Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Al, Mn; N,N'-diacetiletildiamina, betaina, cafeína, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, hidrabamina, isopropilamina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, procaina, teobromina, valinol, dietilamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, adamantil amina, dietanolamina, meglumina, etilendiamina, N,N'-difenetildiamina, N,N'-dibenciletildiamina, N-bencilo feniletilamina, colina, hidróxido de colina, diciclohexilamina, metformina, bencilamina, feniletilamina, dialquilamina, trialquilamina, tiamina, aminopirimidina, aminopiridina, purina, pirimidina, espermidina, alquilfenilamina, glicinol, fenilo glicinol, glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, norleucina, tirosina, cistina, cisteína, metionina, prolina, hidroxil prolina, histidina, ornitina, lisina, arginina, serina, treonina, fenilalanina; aminoácidos no naturales; isómeros D o aminoácidos substituidos; sales de aminoácidos ácidos seleccionadas de ácido aspártico o ácido glutámico; guanidina, guanidina substituida en donde los substituyentes son seleccionados de nitro, amino, alquilo, alquenilo o alquinilo, amonio, sales amonio substituidas, sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, hidrohalogenuros (HCl, HBr, HI), acetatos, tartratos, maleatos, citratos, succinatos, palmoatos, metansulfonatos, benzoatos, salicilatos, hidroxinaftoatos, bencensulfonatos, ascorbatos, glicerofosfatos, o sal de cetoglutarato.

6. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, o sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque todos los símbolos son como se definen antes, caracterizado porque comprende

a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IIIa)

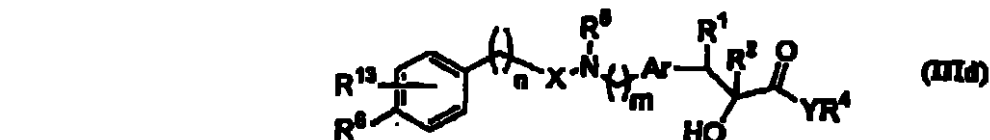


cuando R⁵, R⁶, R¹³, X, m y son como se definen en la reivindicación 1 con un compuesto de fórmula (IIIb)



cuando Y es como se define en la reivindicación 1 excluyendo NH, R¹¹ representa un (C₁-C₆)alquilo lineal o ramificado y todos los otros símbolos son como se definen en la reivindicación 1, para producir un compuesto de fórmula (I) en donde Y es como se define arriba excluyendo NH y todos los otros símbolos son como se definieron arriba; o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IIIc)



en donde R⁶, R¹³ son como se definen previamente excluyendo NR⁶R⁹, Y es como se definió en la reivindicación 1,

excluyendo NH y todos los otros símbolos son como se definieron arriba con un compuesto de la fórmula (IIIc)



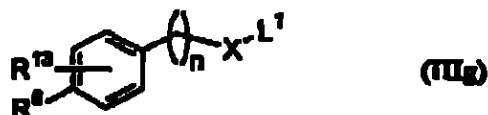
en donde R^3 es como se definió en la reivindicación 1, excluyendo hidrógeno y L^1 es un grupo de partida para producir un compuesto de fórmula (I) en donde Y es como se definió arriba excluyendo NH y todos los otros símbolos son como se definieron arriba; o

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IIIa) en donde todos los símbolos son como se definieron arriba con un compuesto de fórmula (IIIe)

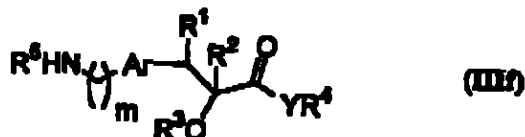


en donde R^2 representa un átomo de hidrógeno; Y es como se definió arriba excluyendo NH y todos los otros símbolos son como se definieron arriba para producir un compuesto de fórmula (I) en donde Y es como se definió arriba, excluyendo NH y todos los otros símbolos son como se definieron arriba; o

d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IIIg)

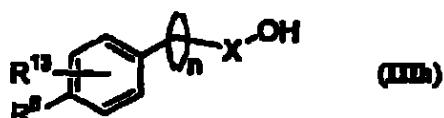


en donde R^6 , R^{13} , X y n, son como se definen en la reivindicación 1 y L^1 representa un grupo de partida con un compuesto de fórmula (IIIf)



en donde R^1 y R^2 juntos representan un enlace y todos los otros símbolos son como se definieron arriba para producir un compuesto de la fórmula (I); o

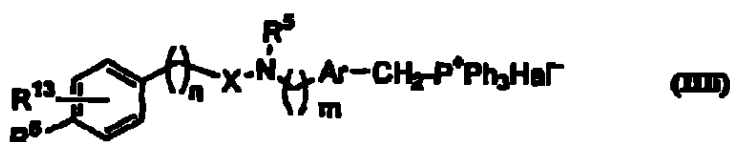
e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIIh)



en donde R^6 , R^{13} , X y n, son como se definen en la
5 reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula (IIIIf) en
donde R^1 y R^7 juntos representan un enlace y todos los otros
símbolos son como se definieron arriba para producir un
compuesto de la fórmula (I); o

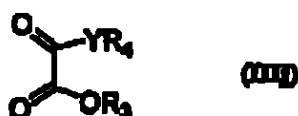
f) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IIIi)

10



en donde todos los símbolos son como se definieron
previamente con un compuesto de la fórmula (IIIj)

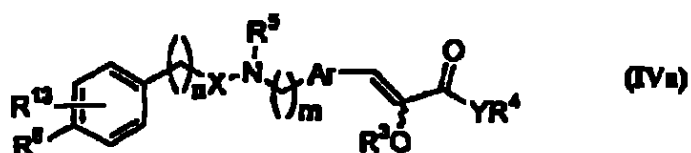
15



en donde Y representa oxígeno, $\text{R}^3=\text{R}^4$ y son como se
definen arriba excluyendo hidrógeno, para producir un
compuesto de la fórmula (I) en donde R^1 y R^2 juntos
representan un enlace, Y representa un átomo de oxígeno y
20 todos los otros símbolos son como se definieron arriba;

g) reducir el compuesto de fórmula (IVa)

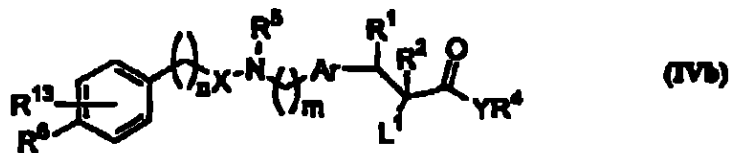
25



el cual representa un compuesto de la fórmula (I) en
donde R^1 y R^2 juntos representan un enlace e Y representa un
átomo de oxígeno y todos los otros símbolos son como se
definieron arriba para producir un compuesto de fórmula (I)
30 en donde R^1 y R^2 representan cada uno hidrógeno, y todos los
símbolos son como se definieron arriba;

258

h) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IVb)

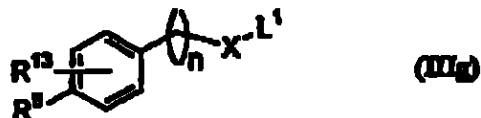


5 en donde R^4 es como se definió arriba, excluyendo hidrógeno; L^1 es un grupo de partida y todos los otros símbolos son como se definieron arriba con un compuesto de la fórmula (IVc)

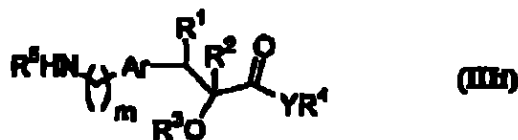


10 en donde R^3 es como se definió arriba excluyendo al hidrógeno, para producir un compuesto de la fórmula (I); o

i) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IIIg)

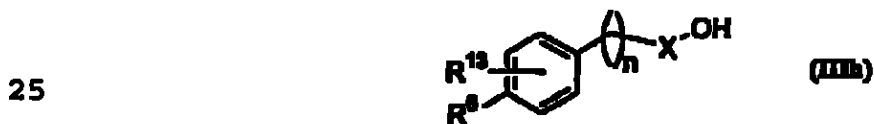


15 en donde todos los símbolos son como se definieron arriba con un compuesto de la fórmula (IIIf)

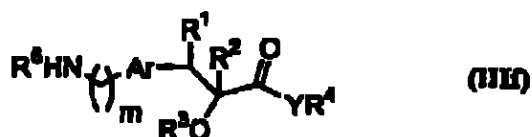


20 en donde todos los símbolos son como se definieron arriba, para producir un compuesto de la fórmula (I) en donde todos los símbolos son como se definieron arriba;

j) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IIIh)



en donde todos los símbolos son como se definieron arriba con un compuesto de la fórmula (IIIf)



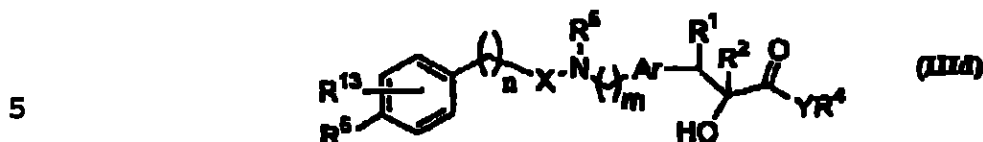
30

en donde todos los símbolos son como se definieron

261

arriba, para producir un compuesto de la fórmula (I) en donde todos los símbolos son como se definieron arriba; o

k) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IIIId)

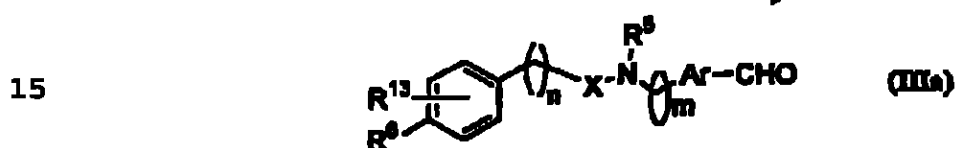


en donde todos los símbolos son como se definieron arriba con un compuesto de la fórmula (IIIc)



en donde R^3 es como se definió arriba, excluyendo hidrógeno y L^1 es un grupo de partida para producir un compuesto de fórmula (I), en donde todos los símbolos son como se definieron arriba; o

l) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IIIa)

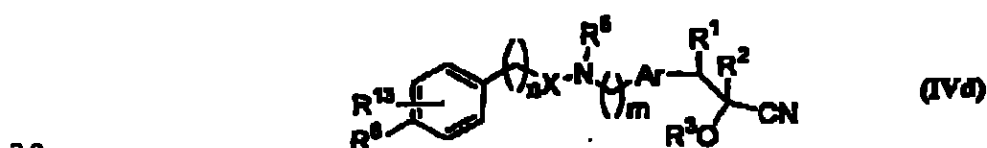


en donde todos los símbolos son como se definieron arriba con un compuesto de la fórmula (IIIe)



en donde R^2 representa un átomo de hidrógeno; Y es como se definió arriba excluyendo NH y todos los otros símbolos son como se definieron arriba, para producir un compuesto de fórmula (I) en donde R^2 representa un átomo de hidrógeno, Y es como se definió arriba, excluyendo NH y todos los otros símbolos son como se definieron arriba; o

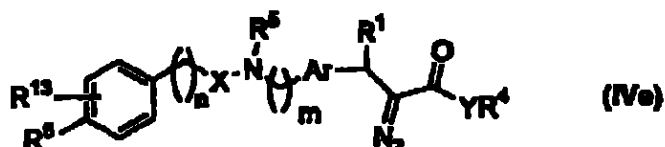
m) convertir el compuesto de fórmula (IVd)



en donde todos los símbolos son como se definieron

arriba, para un compuesto de la fórmula (I) en donde Y representa un átomo de oxígeno y todos los otros símbolos son como se definieron arriba en presencia de un ácido o una base; o

5 n) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IVe)



10 en donde R⁴ es como se definió arriba, excluyendo hidrógeno y todos los símbolos son como se definieron arriba, con un compuesto de la fórmula (IVc)



15 en donde R³ es como se definió arriba excluyendo al hidrógeno, para producir un compuesto de la fórmula (I); en donde R³ y R⁴ son como se definieron arriba, excluyendo al hidrógeno y todos los otros símbolos son como se definieron arriba; o

o) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IVg)



20 en donde G² representa NH₂ o -CHO y todos los otros símbolos son como se definieron arriba con un compuesto de la fórmula (IVf)

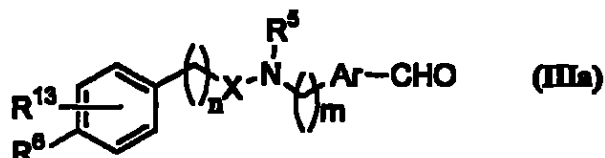


25 en donde G¹ es NH₂ cuando G² es -CHO o G¹ es -CHO cuando G² es NH₂, 9 es 0 hasta 6, y todos los otros símbolos son como se definieron arriba, para producir un compuesto de la fórmula (I) en donde R⁵ representa hidrógeno y todos los otros símbolos son como se definieron arriba.

261

7. Un intermediario de la fórmula (IIIa)

5



sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas,
 sus estereoisómeros, sus sales, sus solvatos, caracterizado
 porque R^5 representa hidrógeno o un grupo sustituido o no
 10 sustituido seleccionado de un grupo alquilo, alquenoilo,
 cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo o arilalquilo; n y
 m son enteros en el rango desde 0-6; Ar representa grupos
 sustituidos o no sustituidos seleccionados de fenileno
 divalente, naftileno, piridilo, quinolinilo, benzofurilo,
 15 dihidrobenzofurilo, benzopiraniilo, dihidrobenzopiraniilo,
 indolilo, indolinilo, azaindolilo, azaindolinilo,
 pirazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo y similares. Los
 substituyentes en el grupo representados por Ar se pueden
 seleccionar de $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo lineal o ramificado
 20 opcionalmente halogenado, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alcoxi opcionalmente
 halogenado, halógeno, acilo, amino, acilamino, tio o ácidos
 carboxílicos o sulfónicos y sus derivados; X representa
 $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$ o X representa
 un enlace; R^6 representa un grupo sustituido o no
 25 sustituido seleccionado de ariloxycarbonilo,
 arilalcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi,
 alcoxycarbonilamino, ariloxycarbonilamino,
 arilalcoxycarbonilamino, fluorenilmetoxycarbonil (Fmoc),
 fluorenilmetoxycarbonilamino (N-Fmoc), OSO_2R^8 , $-\text{OCONR}^8\text{R}^9$,
 30 NR^8COOR^9 , $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, $\text{NR}^8\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^8\text{CSNR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$,
 $-\text{SOR}^8$, $-\text{SR}^8$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{OR}^8$, $-\text{COOR}^9$, $-\text{COR}^9$, o $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, en

264

donde R^8 , R^9 y R^{10} pueden ser iguales o diferentes y representan independientemente hidrógeno, o alquilo, arilo, arilalquilo, alcoxycarbonilo o arilalcoxycarbonilo substituido o no substituido; R^8 y R^9 cuando se presentan

5 en el átomo de nitrógeno, juntos pueden formar una estructura cíclica de 5 ó 6 miembros que contiene átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno o R^6 es hidrógeno; cuando R^{13} está en la tercera posición del anillo fenilo y no representa

10 hidrógeno; R^{13} representa hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, amino, haloalquilo, hidroxilo o un grupo substituido o no substituido seleccionado de (C_1-C_{12}) alquilo lineal o ramificado, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, alcoxi, monoalquilamino,

15 dialquilamino, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, arilalcoxycarbonilo, ariloxi, arilalcoxi, alquilcarboniloxi, alcoxycarbonilamino, ariloxycarbonilamino, arilalcoxycarbonilamino, fluorenilmetoxycarbonil (Fmoc),

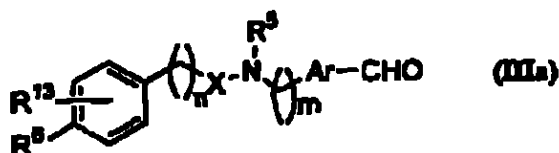
20 fluorenilmetoxycarbonilamino (N-Fmoc), $-OSO_2R^8$, $-OCONR^8R^9$, NR^8COOR^9 , $-NR^8COR^9$, $-NR^8R^9$, $-NR^8SO_2R^9$, $NR^8CONR^9R^{10}$, $-NR^8CSNR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-SOR^8$, $-SR^8$, $-SO_2NR^8R^9$, $-SO_2OR^8$, $-COOR^9$, $-COR^9$, $-CONR^8R^9$, en donde R^8 , R^9 y R^{10} pueden ser iguales o diferentes y representan independientemente hidrógeno, o alquilo, arilo,

25 arilalquilo, alcoxycarbonilo o arilalcoxycarbonilo substituido o no substituido; R^8 y R^9 cuando se presentan en el átomo de nitrógeno, juntos pueden formar una estructura cíclica de 5 ó 6 miembros que contiene átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno,

30 azufre o nitrógeno.

263

8. Un proceso para el compuesto de fórmula (IIIa)

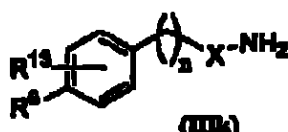


5

sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, como se definen en la reivindicación 7, caracterizado porque comprende:

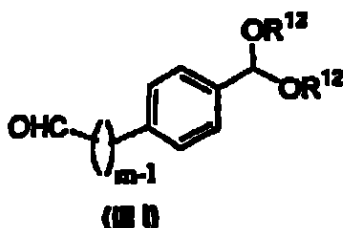
a) i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIIk)

10



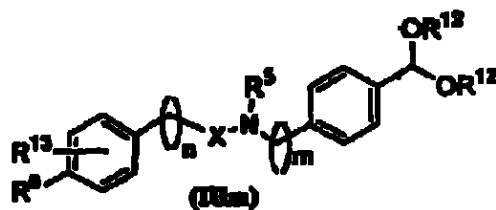
X representa $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{--}$, $\text{--CH=CH--CH}_2\text{--}$; o X representa un enlace y R^6 y R^{13} son como se define en la reivindicación 6 con un compuesto de la fórmula (III l)

15



en donde R^{12} representa hidrógeno o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$)

20 y m se define como arriba, para proporcionar un compuesto de fórmula (IIIIm)



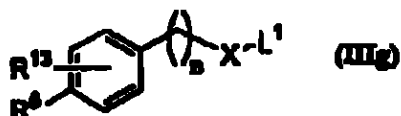
25 en donde todos los símbolos son como se definieron arriba.

ii) el compuesto de fórmula (IIIIm) se convierte a un compuesto de fórmula (IIIa) en presencia de un ácido o una base en donde R^5 representa hidrógeno; X representa $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{--}$, $\text{--CH=CH--CH}_2\text{--}$; o X representa un enlace; m es 0; Ar representa fenilo y todos los otros símbolos son como se definieron arriba;

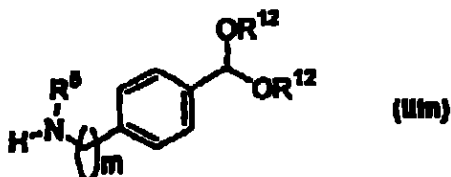
30

266

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIIg)

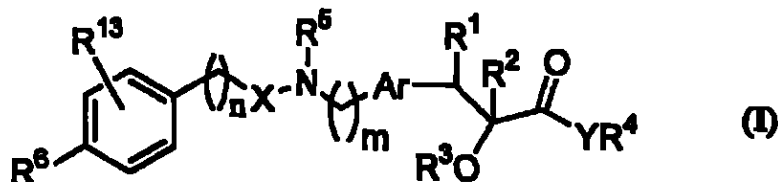


en donde todos los símbolos son como se definieron
5 previamente con un compuesto de la fórmula (IIIIn)



en donde R^{12} representa hidrógeno o un grupo alquilo; m es
10 un entero que va desde 0-6 y R^5 es como se definió arriba,
para producir un compuesto de fórmula (IIIa), en donde R^5
representa hidrógeno o un grupo alquilo; m es 0 ó 1, y
todos los otros símbolos son como se definieron arriba.

9. Una composición, caracterizada porque comprende un
15 compuesto de fórmula (I)



20 como se define en cualesquiera de las reivindicaciones 1 a
5, y un portador, diluyente, excipiente o solvato
farmacéuticamente aceptable.

10. Una composición caracterizada porque comprende, un
compuesto de fórmula (I) como se define en la
25 reivindicación 1 a la 5, y un inhibidor de la HMG CoA
reductasa; inhibidor de la absorción de colesterol; fármaco
antiobesidad; fármaco para un tratamiento de un trastorno
de lipoproteína; agente hipoglicémico; insulina; biguanida;
sulfonilurea; tiazolidindiona; PPAR α dual y agonista y o
30 una mezcla de los mismos, y un portador, diluyente,
excipiente o solvato farmacéuticamente aceptable.

265

11. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, caracterizada porque está en forma de tableta, cápsula, polvo, jarabe, solución o suspensión.

12. El uso de un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, para el tratamiento y/o prevención de la diabetes provocada por resistencia a la insulina o tolerancia perjudicial a la glucosa.

10 13. El uso de un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, para el tratamiento y/o prevención de la diabetes provocada por resistencia a la insulina o tolerancia perjudicial a la glucosa, o una complicación de la diabetes, en donde la complicación es dislipidemia, apoplejía, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperglicemia, osteoporosis, aterosclerosis, resistencia a la leptina, hipertensión, obesidad, enfermedad de las

15 arterias coronarias, trastornos cardiovasculares, enfermedad renal, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensa, nefropatía, retinopatía, trastornos relacionados con la activación de células endoteliales, psoriasis, síndrome ovárico

20 poliquístico (PCOS), demencia, enfermedades inflamatorias del intestino, distrofia miotónica, pancreatitis, arterioesclerosis, xantoma, trastornos del comer, cáncer u osteoporosis, o como un inhibidor de la aldosa reductasa o como un agente antiinflamatorio.

30 14. El uso de un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1 a la 5, o una

268

composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, para tratamiento y/o prevención de hiperlipidemia, hipercolesteremia, hiperglicemia, osteoporosis, obesidad, tolerancia perjudicial a la glucosa, aterosclerosis, resistencia a la leptina, resistencia a la insulina o enfermedades en las cuales la resistencia a la insulina es el mecanismo patofisiológico subyacente.

15 15. El uso de un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, para el tratamiento y/o prevención de trastornos relacionados con el Síndrome X, que comprende administrar un agonista de PPAR α y/o PPAR γ .

15 16. El uso de un compuesto de conformidad con la reivindicación 15, en donde el trastorno es hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, aterosclerosis, enfermedad de las arterias coronarias o trastorno cardiovascular.

20 17. El uso de un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, para la reducción del colesterol total, peso corporal, glucosa en plasma sanguíneo, 25 insulina, HbA_{1c}, triglicéridos, LDL, VLDL o ácidos grasos libres, o incrementar el HDL en el plasma.

18. El uso de un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la 30 reivindicación 9 ó 10, en combinación/en paralelo con un inhibidor de la HMG CoA reductasa; inhibidor de la

absorción de colesterol; fármaco antiobesidad; fármaco para un tratamiento de un trastorno de lipoproteína; agente hipoglicémico; insulina; biguanida; sulfonilurea; tiazolidindiona; PPAR α dual y agonista β , o su combinación
5 dentro de tal periodo de manera de actuar sinérgicamente y/o en forma aditiva, para tratamiento y/o prevención de hiperlipidemia, hipercolesteremia, hiperglicemia, osteoporosis, obesidad, tolerancia perjudicial a la glucosa, aterosclerosis, resistencia a la leptina,
10 resistencia a la insulina o enfermedades en las cuales la resistencia a la insulina es el mecanismo patofisiológico subyacente que comprende administrar a un paciente que necesita del mismo.

19. El uso de un compuesto de la fórmula (I) de
15 conformidad con la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, para el tratamiento y/o prevención de la diabetes provocada por resistencia a la insulina o tolerancia perjudicial a la glucosa, o una complicación de
20 la diabetes, en donde la complicación es dislipidemia, apoplejía, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperglicemia, osteoporosis, aterosclerosis, resistencia a la leptina, hipertensión, obesidad, enfermedad de las arterias coronarias, trastornos cardiovasculares,
25 enfermedad renal, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensa, nefropatía, retinopatía, trastornos relacionados con la activación de células endoteliales, psoriasis, síndrome ovárico poliquístico (PCOS), demencia, enfermedades inflamatorias
30 del intestino, distrofia miotónica, pancreatitis, arterioesclerosis, xantoma, trastornos del comer, cáncer u

268

osteoporosis, o como un inhibidor de la aldosa reductasa o como un agente antiinflamatorio.

20. El uso de un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1 a la 5, o una
5 composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, en combinación/en paralelo con un inhibidor de la HMG CoA reductasa; inhibidor de la absorción de colesterol; fármaco antiobesidad; fármaco para un tratamiento de un trastorno de lipoproteína; agente
10 hipoglicémico; insulina; biguanida; sulfonilurea; tiazolidindiona; PPAR α dual y agonista γ , o su combinación dentro de tal periodo de manera de actuar sinérgicamente y/o en forma aditiva, para tratamiento y/o profilaxis de trastornos relacionados con el síndrome X, que comprende
15 administrar a un paciente que necesita del mismo, un agonista PPAR α y/o PPAR γ .

21. El uso de un compuesto de conformidad con la reivindicación 20, en donde el trastorno es hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, aterosclerosis,
20 enfermedad de las arterias coronarias o trastorno cardiovascular.

22. El uso de un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1 a la 5, o una
composición farmacéutica de conformidad con la
25 reivindicación 9 ó 10, en combinación/en paralelo con un inhibidor de la HMG CoA reductasa; inhibidor de la absorción de colesterol; fármaco antiobesidad; fármaco para un tratamiento de un trastorno de lipoproteína; agente hipoglicémico; insulina; biguanida; sulfonilurea;
30 tiazolidindiona; PPAR α dual y agonista γ , o una mezcla del mismo, para reducir el colesterol total, peso corporal,

211

glucosa en plasma sanguíneo, insulina, HbA_{1c}, triglicéridos, LDL, VLDL o ácidos grasos libres, o incrementar el HDL en el plasma.

23. Una medicina para el tratamiento y/o prevención de la diabetes, provocada por resistencia a la insulina o tolerancia perjudicial a la glucosa, caracterizada porque comprende administrar un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10 a un paciente que necesita del mismo.

24. Una medicina para el tratamiento y/o prevención de la diabetes provocada por resistencia a la insulina o tolerancia perjudicial a la glucosa, o una complicación de la diabetes, en donde la complicación es dislipidemia, apoplejía, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperglicemia, osteoporosis, aterosclerosis, resistencia a la leptina, hipertensión, obesidad, enfermedad de las arterias coronarias, trastornos cardiovasculares, enfermedad renal, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensa, nefropatía, retinopatía, trastornos relacionados con la activación de células endoteliales, psoriasis, síndrome ovárico poliquístico (PCOS), demencia, enfermedades inflamatorias del intestino, distrofia miotónica, pancreatitis, arterioesclerosis, xantoma, trastornos del comer, cáncer u osteoporosis, o como un inhibidor de la aldosa reductasa o como un agente antiinflamatorio, caracterizada porque comprende administrar un compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 a la 10 a un paciente que necesita del

mismo.

25. Una medicina para el tratamiento y/o prevención de hiperlipidemia, hipercolesteremia, hiperglicemia, osteoporosis, obesidad, tolerancia perjudicial a la glucosa, aterosclerosis, resistencia a la leptina, resistencia a la insulina o enfermedades en las cuales la resistencia a la insulina es el mecanismo patofisiológico subyacente, caracterizado porque comprende administrar un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, en un paciente que necesita del mismo.

26. Una medicina para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos relacionados con el Síndrome X, caracterizada porque comprende administrar un agonista de PPAR α y/o PPAR γ de fórmula (I), de conformidad con la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, a un paciente que necesita del mismo.

27. La medicina de conformidad con la reivindicación 26, caracterizada porque el trastorno es hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, aterosclerosis, enfermedad de las arterias coronarias o trastorno cardiovascular.

28. Una medicina para la reducción del colesterol total, peso corporal, glucosa en plasma sanguíneo, insulina, HbA_{1c}, triglicéridos, LDL, VLDL o ácidos grasos libres, o incrementar el HDL en el plasma, caracterizada porque comprende administrar un compuesto de fórmula (1), de conformidad con la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la

271

reivindicación 9 ó 10, a un paciente que necesita del mismo.

29. Una medicina para el tratamiento y/o prevención de hiperlipidemia, hipercolesteremia, hiperglicemia, osteoporosis, obesidad, tolerancia perjudicial a la glucosa, aterosclerosis, resistencia a la leptina, resistencia a la insulina o enfermedades en las cuales la resistencia a la insulina es el mecanismo patofisiológico subyacente, caracterizada porque comprende administrar a un paciente que necesita del mismo, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, en combinación/en paralelo con un inhibidor de la HMG CoA reductasa; inhibidor de la absorción de colesterol; fármaco antiobesidad; fármaco para un tratamiento de un trastorno de lipoproteína; agente hipoglicémico; insulina; biguanida; sulfonilurea; tiazolidindiona; PPAR α dual y agonista β o su combinación dentro de tal periodo de manera de actuar sinérgicamente y/o en forma aditiva.

30. Una medicina para el tratamiento y/o prevención de la diabetes provocada por resistencia a la insulina o tolerancia perjudicial a la glucosa, o una complicación de la diabetes, en donde la complicación es dislipidemia, apoplejía, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperglicemia, osteoporosis, aterosclerosis, resistencia a la leptina, hipertensión, obesidad, enfermedad de las arterias coronarias, trastornos cardiovasculares, enfermedad renal, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensa, nefropatía, retinopatía, trastornos relacionados con la activación de

274

células endoteliales, psoriasis, síndrome ovárico poliquístico (PCOS), demencia, enfermedades inflamatorias del intestino, distrofia miotónica, pancreatitis, arterioesclerosis, xantoma, trastornos del comer, cáncer u
5 osteoporosis, o como un inhibidor de la aldosa reductasa o como un agente antiinflamatorio, caracterizada porque comprende administrar un compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la
10 reivindicación 9 a la 10 a un paciente que necesita del mismo.

31. Una medicina para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos relacionados con el Síndrome X, caracterizada porque comprende administrar a un paciente que necesita del
15 mismo, un agonista de PPAR α y/o PPAR γ de fórmula (I), de conformidad con la reivindicación 1 a la 5, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, y un inhibidor de la HMG CoA reductasa; inhibidor de la absorción de colesterol; fármaco
20 antiobesidad; fármaco para un tratamiento de un trastorno de lipoproteína; agente hipoglicémico; insulina; biguanida; sulfonilurea; tiazolidindiona; PPAR α dual y agonista β , o su combinación dentro de tal periodo de manera de actuar sinérgicamente y/o en forma aditiva.

25 32. La medicina de conformidad con la reivindicación 31, caracterizada porque el trastorno es hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, aterosclerosis, enfermedad de las arterias coronarias o trastorno cardiovascular.

30 33. Una medicina para la reducción del colesterol total, peso corporal, glucosa en plasma sanguíneo,

insulina, HbA_{1c}, triglicéridos, LDL, VLDL o ácidos grasos libres, o incrementar el HDL en el plasma, caracterizada porque comprende administrar un compuesto de fórmula (1), de conformidad con la reivindicación 1 a la 5, o una

5 composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, en combinación/en paralelo con un inhibidor de la HMG CoA reductasa; inhibidor de la absorción de colesterol; fármaco antiobesidad; fármaco para un tratamiento de un trastorno de lipoproteína; agente

10 hipoglicémico; insulina; biguanida; sulfonilurea; tiazolidindiona; PPAR α dual y agonista β o una mezcla de los mismos, o su combinación dentro de tal periodo de manera de actuar sinérgicamente y/o en forma aditiva, junto con un paciente que necesita del mismo.



274

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ [x]

MODELO DE UTILIDAD ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ [X] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ [X] 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ [X] 97
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ [X] 2

COMPLETA ☒ [X]

INCOMPLETA ☐ []

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐ []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ []

COMPLETA ☐ []

INCOMPLETA ☐ []

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐ []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ []

COMPLETA ☐ []

INCOMPLETA ☐ []

Claudia Nava
Firma Responsable

Fecha _____

Camara 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor(a):
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado
Dr. REDDY'S LABORATORIES

Oficio N°
07135

ASUNTO:	Radicación N°	04-50434
	Solicitud Internacional	PCT/IB02/05084
	Fecha inicio fase nacional	03/07/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

30 JUL. 2004

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, _____

202059

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia