

(X)



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION
PCT**

EXPEDIENTE N° 06-2222

**TITULO: NUEVAS BENZAMIDAS COMO
MODULADORES DE PPAR γ**

**CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07C 235/52, C07D 333/08, 209/04
241/40, 213/02, A61K 31/166, 31/381, 31/404, 31/498, 31/435, A61P 05/00, 3/01**

SOLICITANTE: LABORATORIOS S.A.L.V.A.T., S.A.

DOMICILIO: BARCELONA, ESPAÑA

APODERADO: DARIO CARDENAS NAVAS

BOGOTÁ, D.C. 12 ENERO 2006.

SS

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 06002222 00000000

Folios: 246

Fecha (MM): 2006-01-12 14:07:11

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 2006-01-13

①

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: LABORATORIOS S.A.L.V.A.T., S.A.

Dirección: Calle Gall 30-38, Espulgues de Llobregat E-08950, Barcelona, España

Nacionalidad o Domicilio: ESPAÑOLA

Lugar de Constitución: ESPAÑA

Teléfono: 3123600

Fax: 3212410

E-mail: general@cardenasycardenas.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☒

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: DARIO CARDENAS NAVAS

Dirección: Carrera 7 No 71-52 Torre B Piso 9

Teléfono: 3123600

Fax: 3122410

E-Mail: general@cardenasycardenas.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

No 17066629

TP 1250

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre:

1. Anna Fernandez Serrat
2. Carmen Serra Comas
3. Dolors Bales López
4. Amadeu Llebaria Soldevila
5. Carles Farrerons Gallen
6. Ignacio José Miquel Bono
7. Juan Lorenzo Catena Ruiz
8. Carmen Lagunas Arnal
9. Amau Cordomí Montoya
10. Carolina Salcedo Roca
11. Natividad Toledo Mesa
12. Pedro Marrero González
13. Diego Haro Bautista
14. Andrés Fernández García

Dirección:

1. Rambla del Cellar 121, E-08190 Sant Cugat del Vallés, España
2. Calle Buenos Aires 12-14 E-08902 L'Hospitalet de Llobregat, España
3. Calle General Weyler 93 E-08912 Badalona, España
4. Paseo de la Havana 23 E-08195 Sant Cugat del Vallés, España
5. Vía Europa 169, E-08034 Mataró, España
6. Calle Buenos Aires 12-14 E-08902 L'Hospitalet de Llobregat, España
7. Calle Barcelona 91, E-08901 L'Hospitalet de Llobregat, España
8. Pasaje Lloplà 1-3 E-08903 L'Hospitalet de Llobregat, España
9. Marquesa Caldes Montbui 52, ático E-08032 Barcelona, España
10. Avinguda Mare de Déu de Lourdes 79, E-08757 Corbera, España
11. Calle Sant Lluís 60, E-08410 Vilanova del Vallés, España
12. Travesera de las Cortes 51 Esc. Iz. 8ª 1ª E-08028 Barcelona, España
13. Jaume Vidal 15, E-08980 Sant Feliu de Llobregat, España
14. Calle Joseph Iria 6, E-08034 Barcelona, España

Nacionalidad o Domicilio:

1. ESPAÑA
2. ESPAÑA
3. ESPAÑA
4. ESPAÑA
5. ESPAÑA
6. ESPAÑA
7. ESPAÑA
8. ESPAÑA
9. ESPAÑA
10. ESPAÑA
11. ESPAÑA
12. ESPAÑA
13. ESPAÑA
14. ESPAÑA

⑤ PCT (86)

2

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/008330

Fecha Junio 11, 2004

Publicación Internacional No. WO2004/110983 A3

Fecha Diciembre 23, 2004

⑥ Título(54):

NUEVAS BENZAMIDAS COMO MODULADORES DE PPAR γ

⑦ Clasificación Internacional (51): A61P3/00, A61P05/00, C07C 235/52, C07D 333/08, 209/04, 241/40, 213/02, A61K31/166, 31/381, 31/404, 31/498, 31/43

⑧ Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) N° de Solicitud

ESPAÑA

Junio 13, 2003

P200301481

SI ☒

NO ☐

⑨ Comprobante de Pago No.:

08 - 1,778

Fecha

Enero 10, 2006

ANEXOS

- ☒ 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.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ 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, dibujos)
- ☒ 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.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ 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, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros.

11 FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la Concesión de la patente,

NOMBRE: DARIO CARDENAS NAVAS

FIRMA:

OK C.C. 17.066.629 BTA TP. 1.250-415 C.S.J.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 06002222 00000000 Folios: 246
Fecha (MM): 2006-01-12 14:07:11
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NDCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 1,776
FECHA : ENERO 10 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CARDENAS Y CARDENAS P.I.	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27541284	10/01/2006	3,421,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL : \$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

NUEVAS BENZANTIDAS COMO MODULADORES DE PP
CARDENAS & CARDENAS
ABOGADOS

From the INTERNATIONAL BUREAU

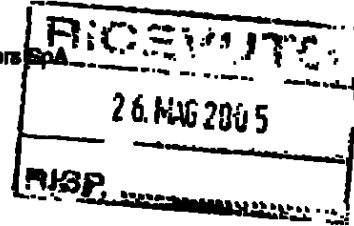
Bel³

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Article 31(7) and Rule 61.3)

To:

RAMBELLI, Paolo
Jacobacci & Partners SpA
Corso Emilia 8
I-10152 Torino
ITALIEDate of mailing (day/month/year)
19 May 2005 (19.05.2005)Applicant's or agent's file reference
PC503PR ✓

IMPORTANT INFORMATION

International application No.
PCT/EP2004/006330 /International filing date (day/month/year)
11 June 2004 (11.06.2004) ✓Priority date (day/month/year)
13 June 2003 (13.06.2003) /

Applicant

LABORATORIOS S.A.L.V.A.T., S.A. et al /

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:
- ✓ EP: AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR
 - ✓ National: BG, CA, CN, CZ, DE, JP, KP, KR, MN, NO, PL, RO, RU, SK, US
2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:
- ✓ AP: BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW
 - ✓ EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
 - ✓ OA: BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG
 - ✓ National: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BR, BW, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MW, MX, MZ, NA, NI, NZ, OM, PG, PH, PT, SC, SD, SE, SG, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

3. Since the election(s) was (were) made after the expiration of 19 months from the priority date, the applicant is reminded that he must, subject to the following paragraph, enter the national phase within 20 months from the priority date (or later in some Offices) before some of the designated Offices in respect of which Article 22(1), as modified with effect of 1 April 2002, does not apply, by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application.

However, in respect of most other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) may nevertheless apply. See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, the *PCT Newsletter* and the WIPO Internet site, updated regularly.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Ellen Moyse

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Facsimile No. +41 22 338 89 75

Form PCT/IB/332 (January 2004)

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

SECOND AND SUPPLEMENTARY NOTICE
INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES
WHICH APPLY THE 30 MONTH TIME
LIMIT UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

To:

RAMBELLI, Paolo
Jacobacci & Partners SpA
Corso Emilia 8
I-10152 Torino
ITALIE

RICEVUTO

18.011.2005

Date of mailing (day/month/year)
13 October 2005 (13.10.2005)

Applicant's or agent's file reference
PC503PR ✓

IMPORTANT NOTICE

International application No. ✓
PCT/EP2004/006330

International filing date (day/month/year) ✓
11 June 2004 (11.06.2004)

Priority date (day/month/year) ✓
13 June 2003 (13.06.2003)

Applicant

LABORATORIOS S.A.L.V.A.T., S.A. et al ✓

1. **ATTENTION:** For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), does not apply, please see Form PCT/IB/308(First Notice) issued previously.

2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does apply, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93bis.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:
23 December 2004 (23.12.2004)

AU, AZ, BY, CN, CO, DZ, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, NA, RU, SY, TM, US

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does apply, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93bis.1:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BW, BZ, CA, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PG, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, UA, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

4. **TIME LIMITS** for entry into the national phase

For the designated or elected Office(s) listed above, the applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated or elected Office(s) listed above. For regular updates on the applicable time limits (30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Ellen Moyse

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Facsimile No. +41 22 338 89 75

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

PCT/EP 2004 / 0 0 6 3 3 0	
International Application No.	
11.06.2004	11 JUN 2004
International Filing Date	
EUROPEAN PATENT OFFICE	
PCT INTERNATIONAL APPLICATION	
Name of receiving Office and "PCT International Application"	
Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum)	
PC503PR	

Box No. I TITLE OF INVENTION	
"New benzamides as PPARγ modulators"	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)	
LABORATORIOS S.A.L.V.A.T., S.A. Calle Gall 30-36 Esplugues de Llobregat E-08950 BARCELONA (Spain)	
Telephone No.	
Facsimile No.	
Teleprinter No.	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: ES	
State (that is, country) of residence: ES	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☒ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)	
FERNÁNDEZ SERRAT, Anna Rambla del Cellar 121 E-08190 SANT CUGAT DEL VALLÈS (Spain)	
This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.)	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: ES	
State (that is, country) of residence: ES	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of this applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
RAMBELLI, Paolo; JACOBACCI, Guido; QUINTERNO, Giuseppe; GERBINO, Angelo; SERRA, Francesco; FIORAVANTI, Corrado; DEAMBROGI, Edgardo; COMOGLIO, Elena; JACOBACCI & PARTNERS SpA, Corso Regio Parco 27, I-10152 TORINO (IT)	
Telephone No. (39) (011) 24.40.311	
Facsimile No. (39) (011) 28.63.00	
Teleprinter No.	
Agent's registration No. with the Office	
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

7

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S) <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> SERRA COMAS, Carmen Calle Buenos Aires 12-14 E-08902 L'HOSPITALET DE LLOBREGAT (Spain)	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: ES	State (that is, country) of residence: ES
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> BALSA LÓPEZ, Dolores Calle General Weyler 93 E-08912 BADALONA (Spain)	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: ES	State (that is, country) of residence: ES
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> LLEBARIA SOLDEVILA, Amadeu Passeig de la Havana 23 E-08195 SANT CUGAT DEL VALLÈS (Spain)	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: ES	State (that is, country) of residence: ES
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> FARRERONS GALLEMI, Carles Via Europa 169 E-08034 MATARO (Spain)	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: ES	State (that is, country) of residence: ES
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

7

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.) MIQUEL BONO, Ignacio José Calle Buenos Aires 12-14 E-08902 L'HOSPITALET DE LLOBREGAT (Spain)	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: ES	State (that is, country) of residence: ES
This person is applicant for the purpose of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.) CATENA RUIZ, Juan Lorenzo Calle Barcelona 91 E-08901 L'HOSPITALET DE LLOBREGAT (Spain)	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: ES	State (that is, country) of residence: ES
This person is applicant for the purpose of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.) LAGÚNAS ARNAL, Carmen Pasaje Llops 1-3 E-08903 L'HOSPITALET DE LLOBREGAT (Spain)	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: ES	State (that is, country) of residence: ES
This person is applicant for the purpose of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.) CORDOMÍ MONTOYA, Amau Marquesa Caldes Montbui 52, àtico E-08032 BARCELONA (Spain)	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: ES	State (that is, country) of residence: ES
This person is applicant for the purpose of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> SALCEDO ROCA, Carolina Avinguda Mare de Deu de Lourdes 79 E-08757 CORBERA (Spain)	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(if this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: ES	State (that is, country) of residence: ES
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> TOLEDO MESA, Natividad Calle Sant Lluís 80 E-08410 VILANOVA DEL VALLÈS (Spain)	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(if this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: ES	State (that is, country) of residence: ES
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> MARRERO GONZÁLEZ, Pedro Travesera de las Cortes 51 Esc. Iz. 8° 1a E-08028 BARCELONA (Spain)	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(if this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: ES	State (that is, country) of residence: ES
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> HARO BAUTISTA, Diego Jaume Vidal 15 E-08980 SANT FELIU DE LLOBREGAT (Spain)	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(if this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: ES	State (that is, country) of residence: ES
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S) <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> FERNÁNDEZ GARCÍA, Andrés Calle Josep Iria 6 E-08034 BARCELONA (Spain)	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(if this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: ES	State (that is, country) of residence: ES
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> 	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(if this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> 	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(if this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> 	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(if this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Box No. V DESIGNATIONS																													
The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents. However, ☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection ☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection ☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection <i>(The check-boxes above may be used to exclude (irrevocably) the designations concerned in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of an earlier national application from which priority is claimed. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these and certain other States.)</i>																													
Box No. VI PRIORITY CLAIM																													
The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed: <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">Filing date of earlier application (day/month/year)</th> <th style="width: 20%;">Number of earlier application</th> <th colspan="3" style="width: 60%;">Where earlier application is:</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th style="width: 20%;">national application: country or Member of WTO</th> <th style="width: 20%;">regional application: regional Office</th> <th style="width: 20%;">international application: receiving Office</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>item (1) (13.06.2003) 13 June 2003</td> <td>P200301481</td> <td>SPAIN</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>item (2)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>item (3)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> ☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box. The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as: ☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ other, see Supplemental Box <i>* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(4)):</i>					Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:					national application: country or Member of WTO	regional application: regional Office	international application: receiving Office	item (1) (13.06.2003) 13 June 2003	P200301481	SPAIN			item (2)					item (3)				
Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:																											
		national application: country or Member of WTO	regional application: regional Office	international application: receiving Office																									
item (1) (13.06.2003) 13 June 2003	P200301481	SPAIN																											
item (2)																													
item (3)																													
Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY																													
Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used): ISA / EP Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority): Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)																													
Box No. VIII DECLARATIONS																													
The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration): <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 10%;">☐</td> <td style="width: 10%;">Box No. VIII (i)</td> <td style="width: 60%;">Declaration as to the identity of the inventor</td> <td style="width: 10%;">:</td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Box No. VIII (ii)</td> <td>Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent</td> <td>:</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Box No. VIII (iii)</td> <td>Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application</td> <td>:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Box No. VIII (iv)</td> <td>Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) (To follow)</td> <td>:</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Box No. VIII (v)</td> <td>Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty</td> <td>:</td> <td></td> </tr> </table>					☐	Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor	:		☒	Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	:	1	☐	Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	:		☒	Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) (To follow)	:	1	☐	Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	:	
☐	Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor	:																										
☒	Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	:	1																									
☐	Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	:																										
☒	Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) (To follow)	:	1																									
☐	Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	:																										

Box No. VIII (II) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

In relation to this international application

LABORATORIOS S.A.L.V.A.T., S.A. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

(ii) LABORATORIOS S.A.L.V.A.T., S.A. is entitled as employer of the inventors, FERNÁNDEZ SERRAT, Anna; SERRA COMAS, Carme; Balsa López, Dolors; FARRERONS GALLEMI, Carles; MIQUEL BONO, Ignacio José; CATENA RUIZ, Juan Lorenzo; LAGUNAS ARNAL, Carmen; SALCEDO ROCA, Carolina; TOLEDO MESA, Natividad; FERNÁNDEZ GARCÍA, Andrés

(iii) an agreement between LABORATORIOS S.A.L.V.A.T., S.A. and LLEBARIA SOLDEVILA, Amadeu; MARRERO GONZÁLEZ, Pedro; HARO BAUTISTA, Diego, dated December 20, 2001 and between LABORATORIOS S.A.L.V.A.T., S.A. and CORDOMI MONTOYA, Arnau dated January 01, 2002

(ix) this declaration is made for the purposes of:

(a) all designations (except the designation of the United States of America)

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

Box No. IX CHECK LIST: LANGUAGE OF FILING		
This international application contains: (a) In paper form, the following number of sheets: request (including declaration sheets) : 8 description (excluding sequence listing and/or tables related thereto) : 90 claims : 21 abstract : 1 drawings : 0 Sub-total number of sheets : 120 sequence listing : tables related thereto : <i>(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)</i> Total number of sheets : 120 (b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i)) (i) ☐ sequence listing (ii) ☐ tables related thereto (c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii)) (i) ☐ sequence listing (ii) ☐ tables related thereto Type and number of carriers (discette, CD-ROM, CD-I or other) on which are contained the: ☐ sequence listing: ☐ tables related thereto: <i>(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)</i>		This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): 1. ☒ fee calculation sheet : 1 2. ☒ original separate power of attorney (To follow) : 2 3. ☐ original general power of attorney : 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: : 5. ☐ statement explaining lack of signature : 6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1) (to follow) : 1 7. ☐ translation of international application into (language): : 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material : 9. ☐ sequence listing in computer readable form (Indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) : (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter : (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column : 10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listing (Indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 502(b-quater) only (and not as part of the international application) : (ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 502(b-quater) : (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column : 11. ☐ other (specify): :
Figure of the drawings which should accompany the abstract:		Language of filing of the international application: English
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE <i>Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).</i>		
 RAMBEK, Paolo		

For receiving Office use only		
1. Date of actual receipt of the purported international application:	11 JUN 2004	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	
For International Bureau use only		
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:		

PATENT COOPERATION TREATY

Bee
45

A

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

RAMBELLI, Paolo
Jacobacci & Partners SpA
Corso Emilia 8
I-10152 Torino
ITALIE

RICEVUTO

18. NOV. 2005

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)Date of mailing
(day/month/year)

08.11.2005

Applicant's or agent's file reference
PC503PR ✓

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2004/008330 ✓International filing date (day/month/year)
11.08.2004 ✓Priority date (day/month/year)
13.08.2003 ✓

Applicant

LABORATORIOS S.A.L.V.A.T., S.A. et al. ✓

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. 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 report on patentability. 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 invention 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 international
preliminary examining authority:European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 23698 - 0 Tlx: 523658 epmu d
Fax: +49 89 23698 - 4485

Authorized Officer

Roche, S
Tel. +49 89 23698-8031

1a

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC503PR ✓	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/10	
International application No. PCT/EP2004/006330 ✓	International filing date (day/month/year) 11.06.2004	Priority date (day/month/year) 13.06.2003 ✓
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C235/52, C07D333/08, C07D209/04, C07D241/40, C07D213/02, A61K31/186, A61K31/381, A61K31/404, A61K31/498, A61K31/435, A61P5/00		
Applicant LABORATORIOS S.A., V.A.T., S.A. et al. ✓		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 38. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau a total of 21 sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 13.04.2005	Date of completion of this report 08.11.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523658 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Goetz, G Telephone No. +49 89 2399-8105 	

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the International application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the International application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-4, 7, 9, 10, 12-18, 19-83, 85-90 as originally filed ✓
5, 5a, 6, 8, 11, 17, 18, 84 received on 15.04.2005 with letter of 13.04.2005 ✓

Claims, Numbers

9-38 as originally filed ✓
1-8 received on 15.04.2005 with letter of 13.04.2005 ✓

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:
4. ☒ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☒ the claims, Nos. 1
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/006330

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:
- ☐ the entire international application,
 - ☒ claims Nos. 30-38
because:
 - ☒ the said international application, or the said claims Nos. 30-38 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
see separate sheet
 - ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
 - ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
 - ☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/006330

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-38
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-38
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-28
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

D1: WO 00/55118 A (GLAXO GROUP LTD ; BLANCHARD STEVEN GERARD
(US); COBB JEFFERY EDMUND (U) 21 September 2000 (2000-09-21)
D2: WO 97/27847 A (PATCHETT ARTHUR A ; BERGER JOEL P (US); MERCK &
CO INC (US); MOLLER DA) 7 August 1997 (1997-08-07)

1. For the assessment of the present claims 30 to 38 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Claims 30 - 38 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

2. Following amendments are considered to go beyond the disclosure as originally filed (Article 34(2)(b) PCT:

Definition of -I'- :

The added substituents "phenyl", "phenoxy" and "benzyloxy" have their basis only in the examples, where other variables have a certain specific definition. Any generalization of the examples is considered to represent an amendment which violates the requirements of Article 34(2)(b) PCT.

Definition of R6 and R7:

Basis for this amendment is to be found only in examples 36 and 251. Any generalization of the examples is considered to represent an amendment which violates the requirements of Article 34(2)(b) PCT.

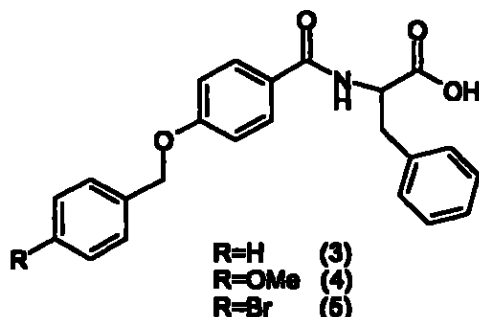
The present International Preliminary Examination Report is thus based on claim 1 as originally filed.

- 20
3. The claimed compounds differ from the compounds disclosed in D1 by the fact that in D1 the phenyl-ring of the benzamid-group is substituted by a nitro group and a group "X" whereas the claimed compounds do not have such a substitution pattern. The claimed compounds differ from the compounds disclosed in D2 by the fact that D2 does not disclose benzamid-derivatives. The subject matter of present claims 1 to 38 is thus considered to be novel over said prior art (PCT Article 33.2).
4. In view of D1 which is considered to represent the closest prior art the underlying problem can be defined by the provision of further compounds acting as modulators of PPAR-gamma. To represent a solution it has to be shown that a representative amount of compounds falling within the scope of present formula (I) but showing different structural features show this activity. In particular a representative number of benzamides falling within the structure of formula (I) but having different substitution pattern have to be tested and proven for their activity. Having regard to the data provided by the Applicant (see Annex I) it can be considered that the underlying problem has been solved over the whole scope of the general formula (I) of claim 1. This solution is in addition considered to be based on an inventive step: starting from D1 as the closest prior art document it was not obvious for the skilled person to modify the basic structure of the compounds of D1 in the way it has been done in present application to still get biological active modulators of PPAR-gamma. Consequently present claims 1 to 38 are considered to be based on an inventive step (PCT Article 33.3).
5. Industrial applicability is given for present claims 1 to 29 (PCT Article 33.3).
- 29

discovery of drugs that have great potential in the treatment of diseases such as type-2 diabetes, dyslipidemia, syndrome X, cardiovascular diseases (including atherosclerosis), hypercholesteremia, colon cancer, skin disorders (including psoriasis, and wound healing, Tan et al., *Expert Opin. Ther. Targets*, 2004, 8, 39), and bone diseases (Pei et al., *J. Clin. Invest.*, 2004, 113, 805-806).

Consequently, it is of great interest to provide new therapeutic agents that selectively modulate PPAR γ , and PPAR γ / PPAR δ .

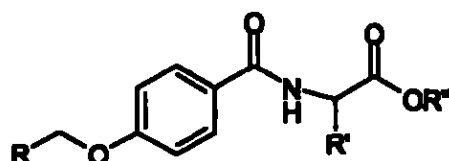
Kundu and collaborators have described benzamides (3), (4) and (5) as N-[α]-glucosidase inhibitors (*Comb. Chem. High.* 2002, 5, 545-550). These compounds are structurally close to those of this invention, but were described for different uses.



Kundu and collaborators have described benzamides (3), (4) and (5) as N-[α]-glucosidase inhibitors (*Comb. Chem. High.* 2002, 5, 545-550). WO 02/096426 disclose compounds (6) and (7) as intermediates for compounds which are matrix metalloproteinase inhibitors. Finally, WO 04/014844 disclose compounds (8) and (9) as factor IX modulators. These

5a.

compounds are structurally close to those of this invention, but were described for different uses.



<u>R</u>	<u>R'</u>	<u>R''</u>
(3) Phenyl-	Benzyl-	-H
(4) 4-Methoxyphenyl-	Benzyl-	-H
(5) 4-Bromophenyl-	Benzyl-	-H
(6) 2-Methylquinolin-4-yl-	Cyclopentyl-	-methyl
(7) 2-Methylquinolin-4-yl-	Tetrahydropyran-4-yl-	-methyl
(8) Phenyl-	Biphenyl-4-ylmethyl	-H
(9) Phenyl-	4'-Trifluoromethoxybiphenyl-4-methyl-	-H

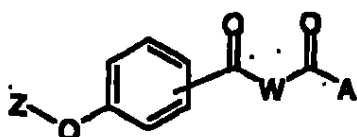
SUMMARY OF THE INVENTION

One aspect of the present invention relates to the provision of new compounds of formula (I),

WO 2004/110923

PCT/EP2004/006330

8



(I)

its stereoisomers and mixtures thereof, its polymorphs and mixtures thereof, and the pharmaceutically acceptable solvates and addition salts of all of them, wherein the central benzene ring may be substituted in meta- or para-position and,

-A is a radical selected from the group consisting of -OR₁, -NR₂OR₁ and -NR₂R₃; wherein R₁, R₂ and R₃ independently represent -H or -(C₁-C₄)-alkyl,

-W- is a biradical selected from the group: -NH-CH(E)-, -N(E)-CH₂-, and -N(D)-CH₂-CH₂-, wherein E is a radical of the -G-I-J-K type and D is a radical of the -G-I'-J-K type where:

-G - is a bond or a -(CH₂)₁₋₄- biradical;

-I - is a biradical of a cycle selected from the following groups:

a) cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane and cyclohexene, all optionally substituted by one or several radicals independently selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -

AMENDED SHEET

15-04-2005

(g)

23

being optionally substituted by one or several radicals independently selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F;

-J- is a bond or a biradical selected from the following groups:

a) -(CH₂)₁₋₄-alkylidene;

b) -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SS-, -SSO-, -SSO₂-, -SSO₂NR₂-, -NR₂SSO₂-, -CONR₂SSO₂-, -SSO₂CONR₂-, -NR₂SSO₂NR₂-, and

c) -O-(C₁-C₄)-Y-(C₁-C₄)-O-, S-(C₁-C₄)-, (C₁-C₄)-S-, -SO-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-SO-, -SO₂-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-SO₂-, -OCO-(C₁-C₄)-, -COO-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-OCO-, -(C₁-C₄)-COO-, -OCONR₂-(C₁-C₄)-, -NR₂COO-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-OCONR₂-, -(C₁-C₄)-NR₂COO-, -CONR₂-(C₁-C₄)-, -NR₂CO-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-CONR₂-, -(C₁-C₄)-NR₂CO-, -NR₂-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-NR₂-, -SO₂NR₂-(C₁-C₄)-, -NR₂SO₂-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-SO₂NR₂-, (C₁-C₄)-NR₂SO₂-,

-K is a radical selected from the following groups:

a) -H;

b) (C₁-C₄)-alkyl;

c) a radical from a cycle selected from the following: cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane and cyclohexene, all

- c) benzene substituted by one or several radicals independently selected from -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F; and
- d) a bicyclic system consisting of a benzene fused with a five- or six-membered ring optionally containing from one to three heteroatoms selected from O, S and N, being this bicyclic system optionally substituted by one or several radicals independently selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, ~~and~~ (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F, phenyl, phenoxy and benzyloxy;

-X is a radical selected from the following groups:

a) -Q-I-J-T wherein

- Q- is a biradical -(CH₂)₁₋₃-;
- I- is as defined above;
- J- is as defined above; and

optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxy optionally substituted by one or several -OH or -F; and

c.e) a heterocycle and heterocycle-(C₁-C₃)-alkyl, wherein the heterocycle is a five- or six-membered ring containing from one to three heteroatoms selected from O, S and N, being this heterocycle optionally substituted by one or several radicals selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxy optionally substituted by one or several -OH or -F;

-P- is as defined above;

-I- is as defined above;

-J- is as defined above; and

-T is as defined above;

d) -(CH₂)_s-NR₆R₇, wherein s is as defined above, and R₆ and R₇ together with the N are joined ^{or seven-membered} forming a five- ~~or~~ six-membered cycle optionally containing from one to three additional heteroatoms selected from O, S and

N, and that may be fused or substituted by one or two five- or six-membered cycles optionally containing one or several heteroatoms selected from the group composed of O, S and N, all the cycles being optionally substituted by one or several radicals independently selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and

- e) -(CH₂)_u-CO-NR₆R₇ wherein u is as defined above, and R₆ and R₇ are as defined above;

with the proviso that compound of formula (I) is neither of
 2-(4-benzoyloxybenzoylamino)-3-phenylpropionic acid, ~~nor~~
 2-[4-(4-methoxybenzoyloxy)benzoylamino]-3-phenylpropionic
 acid, ~~nor~~
 2-[4-(4-bromobenzoyloxy)benzoylamino]-3-phenylpropionic acid,
 insert (-) from page 103.

In a particular embodiment of this aspect of the invention, in the compounds of formula (I), -W- is -NH-CH(Z)-. In another particular embodiment -W- is -NH-CH(Z)-, and -Z is a radical of the -Q-I-J-T type. In another particular embodiment -W- is -NH-CH(Z)-, and -Z is a radical of the -(CH₂)_u-X-P-I-J-T type. In another particular embodiment -W- is -NH-CH(Z)-, and -Z is a radical of the -(CH₂)_u-O-P-I-J-T type. In another particular embodiment -W- is -NH-CH(Z)-, and -Z is a radical of the -(CH₂)_u-NR₄-P-I-J-T type. In another

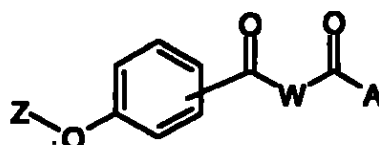
260	3-(4-Benzoyloxyphenyl)-2-{4-[(phenylpyridin-2-yl-carbamoyl)methoxy]-benzoylamino}propionic acid; ¹ H-NMR: 9.92 (d, 1H), 7.62-7.40 (m, 6H), 7.35 (d, 2H), 7.30-7.10 (m, 7H), 7.12 (d, 1H), 6.97 (d, 2H), 6.90 (2H), 6.75 (d, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.89 (s 2H), 4.76 (t, 1H), 3.11 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H)
261	3-(4-Benzoyloxyphenyl)-2-{4-[(cyclohexylphenylcarbamoyl)methoxy]benzoylamino}propionic acid; MS: 607
262	3-(4-Benzoyloxyphenyl)-2-{4-[(tert-butylcyclohexylcarbamoyl)methoxy]-benzoylamino}propionic acid; MS: 587
263	3-(4-Benzoyloxyphenyl)-2-(4-{[(2-fluorophenyl)thiophen-2-ylmethylcarbamoyl)methoxy]benzoylamino}propionic acid; MS: 639
264	(2S)-3-(4-Benzoyloxyphenyl)-2-{3-[2-(3-methyl-2-oxo-2H-quinoxalin-1-yl)ethoxy]benzoylamino}propionic acid; MS: 578
265	(2S)-3-[(4-Benzoyloxybenzyl)-{3-[2-(3-methyl-2-oxo-2H-quinoxalin-1-yl)ethoxy]benzoyl}amino)propionic acid; MS: 592

EXAMPLES (Ic) and (Id)

The compounds of formula (Ic) and (Id) shown in Table 18 were synthesized either according to any of methods A to C, starting from compounds of formula (Ib) and the aminic derivatives HNR₂R₃ or HNR₂OR₁:

CLAIMS

1. A compound of formula (I),



(I)

its stereoisomers and mixtures thereof, its polymorphs and mixtures thereof, and the pharmaceutically acceptable solvates and addition salts of all of them, wherein the central benzene ring may be substituted in meta- or para-position and,

-A is a radical selected from the group consisting of -OR₁, -NR₂OR₁ and -NR₂R₃; wherein R₁, R₂ and R₃ independently represent -H or -(C₁-C₄)-alkyl;

-W- is a biradical selected from the group: -NH-CH(E)-, and -N(D)-CH₂-CH₂-; wherein E is a radical of the -G-I-J-K type and D is a radical of the -G-I'-J-K type where:

-G- is a bond or a -(CH₂)₁₋₄- biradical;

-I- is a biradical of a cycle selected from the following groups:

a) cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane and cyclohexene, all optionally substituted by one or several radicals independently selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br,

(C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,
 (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl,
 (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl,
 (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-,
 -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally
 substituted by one or several -OH or -F, and
 (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one
 or several -OH or -F;

b) a five- or six-membered aromatic heterocycle
 containing from one to three heteroatoms
 selected from O, S and N, this heterocycle
 being optionally substituted by one or several
 radicals independently selected from -OH, oxo
 (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br,
 (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,
 (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl,
 (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl,
 (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-,
 -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally
 substituted by one or several -OH or -F, and
 (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one
 or several -OH or -F;

c) benzene or benzene substituted by one or
 several radicals independently selected from
 -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br,
 (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,
 (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl,
 (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl,
 (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-,
 -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally
 substituted by one or several -OH or -F, and
 (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one
 or several -OH or -F; and

d) a bicyclic system consisting of a benzene fused with a five- or six-membered ring optionally containing from one to three heteroatoms selected from O, S and N, this bicyclic system being optionally substituted by one or several radicals independently selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F;

-J- is a bond or a biradical selected from the following groups:

- a) -(CH₂)₁₋₄-alkylidene;
- b) -O-, and
- c) -O-(C₁-C₄)-alkyl-;

-K is a radical selected from the following groups:

- a) -H;
- b) (C₁-C₄)-alkyl;
- c) a radical from a cycle selected from the following: cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane and cyclohexene, all of them optionally substituted by one or several radicals independently selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-,

-NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F;

d) a radical from a five- or six-membered heterocycle containing from one to three heteroatoms selected from O, S and N, being this heterocycle optionally substituted by one or several radicals independently selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F; and

e) phenyl or phenyl optionally substituted by one or several radicals independently selected from -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F;

-I'- is a biradical of a cycle selected from the following groups:

a) cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane and cyclohexene, all optionally

substituted by one or several radicals independently selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F;

b) a five- or six-membered aromatic heterocycle containing from one to three heteroatoms selected from O, S and N, being this heterocycle optionally substituted by one or several radicals independently selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F;

c) benzene substituted by one or several radicals independently selected from -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or

several -OH or -F, (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F phenyl, phenoxy and benzyloxy; and

- d) a bicyclic system consisting of a benzene fused with a five- or six-membered ring optionally containing from one to three heteroatoms selected from O, S and N, being this bicyclic system optionally substituted by one or several radicals independently selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F;

-Z is a radical selected from the following groups:

- a) -Q-I-J-T wherein

-Q- is a biradical -(CH₂)₁₋₃-;

-I- is as defined above;

-J- is as defined above; and

-T is a radical selected from the following groups:

a.a) -H;

a.b) (C₁-C₄)-alkyl;

a.c) a radical from a cycle selected from the following: cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane and cyclohexene, all of them optionally substituted by one or several radicals independently selected

from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F;

a.d) a radical from a five- or six-membered heterocycle containing from one to three heteroatoms selected from O, S and N, this heterocycle being optionally substituted by one or several radicals independently selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F;

a.e) phenyl or phenyl optionally substituted by one or several radicals independently selected from -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl,

(C₁-C₄)-alkylsulphenyl,
 (C₁-C₄)-alkylsulphonyl,
 (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-,
 -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally
 substituted by one or several -OH or -F,
 and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted
 by one or several -OH or -F; and

a.f) a radical from a bicyclic system
 consisting of a benzene fused with a five-
 or six-membered ring optionally containing
 from one to three heteroatoms selected from
 O, S and N, being this bicyclic system
 optionally substituted by one or several
 radicals independently selected from -OH,
 oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl,
 -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl,
 (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy,
 (C₁-C₄)-alkylsulphinyl,
 (C₁-C₄)-alkylsulphenyl,
 (C₁-C₄)-alkylsulphonyl,
 (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-,
 -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally
 substituted by one or several -OH or -F,
 and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted
 by one or several -OH or -F;

b) -(CH₂)_s-X-P-I-J-T wherein

s is 2 or 3;

-X- is selected from the group consisting of -O-,
 -S-, -SO-, -SO₂- and -NR₄-, being R₄ a radical
 selected from the group:

b.a) -H;

b.b) (C₁-C₁₀)-alkyl;

- b.c) cycloalkyl, cycloalkyl-CO-,
 cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkyl and
 cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkanoyl, wherein the
 cycloalkyl is a five- or six-membered ring
 optionally substituted by one or several
 radicals selected from -OH, oxo (=O), -CHO,
 -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br,
 (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,
 (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl,
 (C₁-C₄)-alkylsulphenyl,
 (C₁-C₄)-alkylsulphonyl,
 (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-,
 -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally
 substituted by one or several -OH or -F,
 and -(C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted
 by one or several OH or F;
- b.d) phenyl, phenyl-CO-, phenyl-(C₁-C₃)-alkyl
 and phenyl-(C₁-C₃)-alkanoyl, being this
 aromatic ring optionally substituted by one
 or several radicals selected from -OH,
 -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br,
 (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,
 (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl,
 (C₁-C₄)-alkylsulphenyl,
 (C₁-C₄)-alkylsulphonyl,
 (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-,
 -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally
 substituted by one or several -OH or -F,
 and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted
 by one or several -OH or -F; and
- b.e) a heterocycle, heterocycle-CO,
 heterocycle-(C₁-C₃)-alkyl and
 heterocycle-(C₁-C₃)-alkanoyl, wherein the

heterocycle is a five- or six-membered ring containing from one to three heteroatoms selected from O, S and N, being this heterocycle optionally substituted by one or several radicals selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F;

-P- is a bond or a -(CH₂)₁₋₄- biradical;

-I- is as defined above;

-J- is as defined above; and

-T is a radical as defined above;

c) -(CH₂)_u-CO-NR₅-P-I-J-T wherein

u is 1 or 2;

-R₅ is a radical selected from the group:

c.a) -H;

c.b) (C₁-C₁₀)-alkyl;

c.c) cycloalkyl and cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkyl, wherein the cycloalkyl is a five- or six-membered ring optionally substituted by one or several radicals selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl,

(C₁-C₄)-alkylsulphonyl,

(C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-,
-NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally
substituted by one or several -OH or -F,
and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted
by one or several -OH or -F;

c.d) phenyl and phenyl-(C₁-C₃)-alkyl, being
this aromatic ring optionally substituted
by one or several radicals selected from
-OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br,
(C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,
(C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl,
(C₁-C₄)-alkylsulphenyl,
(C₁-C₄)-alkylsulphonyl,
(C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-,
-NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally
substituted by one or several -OH or -F,
and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted
by one or several -OH or -F; and

c.e) a heterocycle and
heterocycle-(C₁-C₃)-alkyl, wherein the
heterocycle is a five- or six-membered ring
containing from one to three heteroatoms
selected from O, S and N, being this
heterocycle optionally substituted by one
or several radicals selected from -OH, oxo
(=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br,
(C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,
(C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl,
(C₁-C₄)-alkylsulphenyl,
(C₁-C₄)-alkylsulphonyl,
(C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-,
-NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally

AMENDED SHEET

15-04-2005

AMENDED SHEET

15-04-2005

39

40

acid, , cyclopentyl-[4-(2-methylquinolin-4-ylmethoxy)benzoylamino]acetic acid methyl ester, [4-(2-methylquinolin-4-ylmethoxy)benzoylamino] (tetrahydropyran-4-yl)acetic acid methyl ester or 2-(4-benzyloxybenzoylamino)-3-biphenyl-4-ylpropionic acid or 2-(4-benzyloxybenzoylamino)-3-(4'-trifluoromethoxybiphenyl-4-yl)propionic acid.

2. The compound according to claim 1, wherein W is -NH-CH(E)-.

3. The compound according to claim 2, wherein -Z is a radical of the -Q-I-J-T type.

4. The compound according to claim 2, wherein -Z is a radical of the -(CH₂)_s-X-P-I-J-T type.

5. The compound according to claim 4, wherein -X- is -O-.

6. The compound according to claim 4, wherein s is 2 and -X- is -NR₄-.

7. The compound of claim 1, wherein W is -N(E)-CH₂-CH₂-.

8. The compound according to claim 7, wherein -Z is a radical of the -Q-I-J-T type.

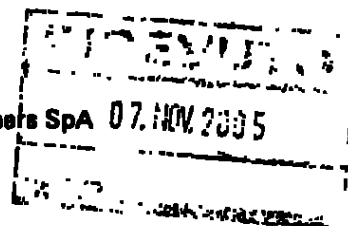
PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

RAMBELLI, Paolo
Jacobacci & Partners SpA
Corso Emilia 8
I-10152 Torino
Italy

Date of mailing (day/month/year) 26 October 2005 (26.10.2005)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference PC503PR	
International application No. PCT/EP2004/006330	International filing date (day/month/year) 11 June 2004 (11.06.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent ☐ the common representative
Name and Address SERRA COMAS, Carme Calle Buenos Aires 12-14 ✓ E-08902 L'Hospitalet De Llobregat Spain	State of Nationality ES	State of Residence ES
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☒ the name	☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence
Name and Address SERRA COMAS, Carmen Calle Buenos Aires 12-14 ✓ E-08902 L'Hospitalet De Llobregat Spain	State of Nationality ES	State of Residence ES
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the designated Offices concerned	
☐ the International Searching Authority	☒ the elected Offices concerned	
☒ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Catherine TOLU (Fax 338-8975)
Facsimile No. (41-22) 338.88.75	Telephone No. (41-22) 338 8968

2

PATENT COOPERATION TREATY

See

43

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

RAMBELLI, Paolo
Jacobacci & Partners SpA
Corso Emilia 8
I-10152 Torino
Italy

07. NOV 2005

Date of mailing (day/month/year) 28 October 2005 (28.10.2005)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference PC503PR /	
International application No. PCT/EP2004/008330 /	International filing date (day/month/year) 11 June 2004 (11.06.2004) /

1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address FERNÁNDEZ SERRAT, Anna Rambla del Celler 121 E-08190 Sant Cugat Del Vallès Spain	State of Nationality ES	State of Residence ES
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence		
Name and Address FERNÁNDEZ SERRAT, Anna Chemin du Pain du Sucre, maison 86 F-08800 Cagnes sur Mer France	State of Nationality ES	State of Residence FR
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned ☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned ☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.88.76	Authorized officer Catherine TOLU (Fax 338-8975) Telephone No. (41-22) 338 8958
--	---

43

The compounds of formula (Ia) shown in Table ¹⁵~~16~~ were synthesized according to methods N or P, starting from compounds of formula (Ib)

METHOD N:

To a solution of 1 eq of the compound of formula (Ib), 1.3 eq of HOBT and 1.3 eq of EDC in tetrahydrofurane, the solution being 0.2 M in the compound of formula (Ib), 2 eq. of triethylamine and 5 eq of the corresponding alcohol were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18h, and then water and dichloromethane were added. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted once with dichloromethane. The organic layers were combined, dried over anhydrous sodium sulfate, and filtered. The solvent was distilled off under reduced pressure.

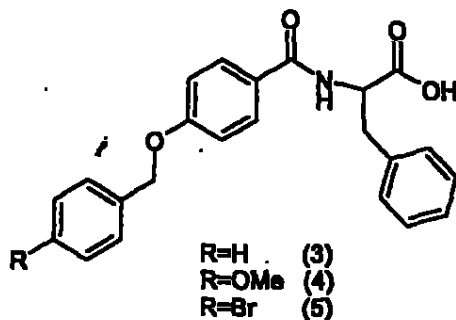
METHOD P:

1 Eq of the compound of formula (Ib) was dissolved in the corresponding alcohol, and 2 drops of H₂SO₄ conc. were added. The solution was stirred over night at room temperature, and the solvent was distilled off at reduced pressure.

discovery of drugs that have great potential in the treatment of diseases such as type-2 diabetes, dyslipidemia, syndrome X, cardiovascular diseases (including atherosclerosis), hypercholesteremia, colon cancer, skin disorders (including psoriasis, and wound healing, Tan et al., *Expert Opin. Ther. Targets*, 2004, 8, 39), and bone diseases (Pei et al., *J. Clin. Invest.*, 2004, 113, 805-806).

Consequently, it is of great interest to provide new therapeutic agents that selectively modulate PPAR γ , and PPAR γ / PPAR δ .

Kundu and collaborators have described benzamides (3), (4) and (5) as α -glucosidase inhibitors (*Comb. Chem. High.* 2002, 5, 545-550). These compounds are structurally close to those of this invention, but were described for different uses.



SUMMARY OF THE INVENTION

One aspect of the present invention relates to the provision of new compounds of formula (I),

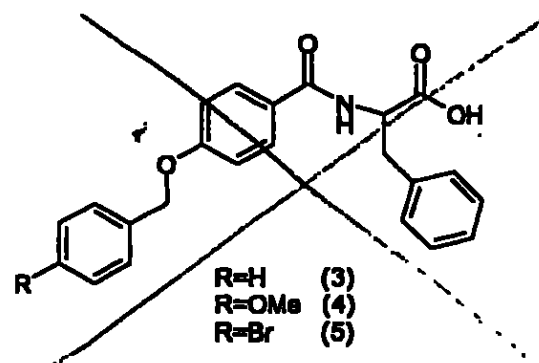
TABLE 19

Ex.	Affinity	Functional activity	Affinity	Affinity
	PPAR γ ⁽¹⁾		PPAR γ ⁽¹⁾	PPAR γ ⁽¹⁾
20	+++	Partial agonist	+	+
21	+++	Partial agonist	+	+
27	+++	Antagonist	+	+
95	+++	Agonist	+	+
98	+++	Antagonist	+	+
129	+++	Partial agonist	+	+
131	++	Partial agonist	+	+
136	++	Antagonist	+	++
141	++	Antagonist	+	++
142	++	Antagonist	+	++
145	++	Antagonist	+	+
146	++	Antagonist	+	+
153	++	Partial agonist	+	+
160	+	Partial agonist	+	+
161	++	Antagonist	+	+
162	+++	Antagonist	+	+
163	+++	Antagonist	+	+
164	++	Antagonist	+	+
170	++	Antagonist	+	+
176	+++	Antagonist	++	+
180	+++	Partial agonist	++	+
183	+++	Partial agonist	+	+
184	+++	Antagonist	+	-
185	+++	Partial agonist	+	+
187	+++	Agonist	+	+
188	+++	Partial agonist	+	+

discovery of drugs that have great potential in the treatment of diseases such as type-2 diabetes, dyslipidemia, syndrome X, cardiovascular diseases (including atherosclerosis), hypercholesteremia, colon cancer, skin disorders (including psoriasis, and wound healing, Tan et al., *Expert Opin. Ther. Targets*, 2004, 8, 39), and bone diseases (Pei et al., *J. Clin. Invest.*, 2004, 113, 805-806).

Consequently, it is of great interest to provide new therapeutic agents that selectively modulate PPAR γ , and PPAR γ / PPAR δ .

Kundu and collaborators have described benzamides (3), (4) and (5) as N-glucosidase inhibitors (*Comb. Chem. High.* 2002, 5, 545-550). These compounds are structurally close to those of this invention, but were described for different uses.



Kundu and collaborators have described benzamides (3), (4) and (5) as N-glucosidase inhibitors (*Comb. Chem. High.* 2002, 5, 545-550). WO 02/096426 disclose compounds (6) and (7) as intermediates for compounds which are matrix metalloproteinase inhibitors. Finally, WO 04/014844 disclose compounds (8) and (9) as factor IX modulators. These

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty.

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION Applicant's or agent's file reference PC503PR	
International application No. PCT/EP2004/006330	International filing date (day/month/year) 11 June 2004 (11.06.2004) (Earliest) Priority date (day/month/year) 13 June 2003 (13.06.2003)
Title of invention "New benzamides as PPARγ modulators"	
Box No. II APPLICANT(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) LABORATORIOS S.A.L.V.A.T., S.A. Calle Gall 30-36 Esplugues de Llobregat E-08950 BARCELONA (Spain)	Telephone No. Facsimile No. Teleprinter No. Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: ES	State (that is, country) of residence: ES
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) FERNÁNDEZ SERRAT, Anna Rambla del Celler 121 E-08190 SANT CUGAT DEL VALLÈS (Spain)	
State (that is, country) of nationality: ES	State (that is, country) of residence: ES
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) SERRA COMAS, Carmen Calle Buenos Aires 12-14 E-08902 L'HOSPITALET DE LLOBREGAT (Spain)	
State (that is, country) of nationality: ES	State (that is, country) of residence: ES
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.	

Continuation of Box No. II APPLICANT(S) <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> BALSA LÓPEZ, Dolors Calle General Weyler 93 E-08912 BADALONA (Spain)	
State <i>(that is, country)</i> of nationality: ES	State <i>(that is, country)</i> of residence: ES
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> LLEBARIA SOLDEVILA, Amadeu Passeig de la Havana 23 E-08195 SANT CUGAT DEL VALLÈS (Spain)	
State <i>(that is, country)</i> of nationality: ES	State <i>(that is, country)</i> of residence: ES
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> FARRERONS GALLEMI, Carles Via Europa 169 E-08034 MATARO (Spain)	
State <i>(that is, country)</i> of nationality: ES	State <i>(that is, country)</i> of residence: ES
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> MIQUEL BONO, Ignacio José Calle Buenos Aires 12-14 E-08902 L'HOSPITALET DE LLOBREGAT (Spain)	
State <i>(that is, country)</i> of nationality: ES	State <i>(that is, country)</i> of residence: ES
☒ Further applicants are indicated on another continuation sheet.	

58

Sheet No. 3.

International application No.
PCT/EP2004/006330

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

CATENA RUIZ, Juan Lorenzo
Calle Barcelona 91
E-08901 L'HOSPITALET DE LLOBREGAT (Spain)

State (that is, country) of nationality:
ES

State (that is, country) of residence:
ES

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

LAGUNAS ARNAL, Carmen
Pasaje Llopis 1-3
E-08903 L'HOSPITALET DE LLOBREGAT (Spain)

State (that is, country) of nationality:
ES

State (that is, country) of residence:
ES

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

CORDOMI MONTOYA, Amau
Marquesa Caldes Montbui 52, àtic
E-08032 BARCELONA (Spain)

State (that is, country) of nationality:
ES

State (that is, country) of residence:
ES

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

SALCEDO ROCA, Carolina
Avinguda Mare de Deu de Lourdes 79
E-08757 CORBERA (Spain)

State (that is, country) of nationality:
ES

State (that is, country) of residence:
ES

☒ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

58

51

Sheet No. 4.

International application No.
PCT/EP2004/006330

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

TOLEDO MESA, Natividad
Calle Sant Lluís 60
E-08410 VILANOVA DEL VALLÈS (Spain)

State (that is, country) of nationality:
ES

State (that is, country) of residence:
ES

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

MARRERO GONZÁLEZ, Pedro
Travesera de las Cortes 51 Esc. Iz. 8ª 1a
E-08028 BARCELONA (Spain)

State (that is, country) of nationality:
ES

State (that is, country) of residence:
ES

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

HARO BAUTISTA, Diego
Jaume Vidal 15
E-08980 SANT FELIU DE LLOBREGAT (Spain)

State (that is, country) of nationality:
ES

State (that is, country) of residence:
ES

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

FERNÁNDEZ GARCÍA, Andrés
Calle Josep Irla 6
E-08034 BARCELONA (Spain)

State (that is, country) of nationality:
ES

State (that is, country) of residence:
ES

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

51

52

Sheet No. 5

International application No.
PCT/EP2004/006330

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representative
and ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.
☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.
☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)

RAMBELLI, Paolo (IT)

c/o JACOBACCI & PARTNERS S.p.A.
Corso Emilia 8
I-10152 TORINO (Italy)

Telephone No.

+39 +011 2440311

Facsimile No.

+39 +011 286300

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☐ the international application as originally filed
the description ☐ as originally filed
☒ as amended under Article 34

the claims ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
☒ as amended under Article 34

the drawings ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of the applicable time limit under Rule 69.1(d).

4. ☐ The applicant expressly wishes the international preliminary examination to start earlier than at the expiration of the applicable time limit under Rule 54bis.1(a).

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: ENGLISH

☒ which is the language in which the international application was filed.
☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.
☐ which is the language of publication of the international application.
☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The filing of this demand constitutes the election of all Contracting States which are designated and are bound by Chapter II of the PCT.

52

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | | |
|--|---|-------|--------|
| 1. translation of international application | : | _____ | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | 21 | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | _____ | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | _____ | sheets |
| 5. letter | : | 5 | sheets |
| 6. other (specify) Annex 1 (Tables 1-6) | : | 8 | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only

- | received | not received |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 3. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to a sequence listing |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☐ other (specify): |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).


GERBINO, Angelo

(appearing amongst the other representatives on the power of attorney form filed on July 28, 2004)

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.
☐ The applicant has been informed accordingly.
4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.
5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

6. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a) and item 7 or 8, below, does not apply.
7. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit under Rule 54bis.1(a) as extended by virtue of Rule 80.5.
8. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a), the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IFEA on:

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau(43) International Publication Date
23 December 2004 (23.12.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/110983 A3(51) International Patent Classification⁷: C07C 235/52,
C07D 333/08, 209/04, 241/40, 213/02, A61K 31/166,
31/381, 31/404, 31/498, 31/435, A61P 5/00[ES/ES]; Jaume Vidal 15, E-08980 Sant Feliu de Llobregat
(ES). FERNÁNDEZ GARCÍA, Andrés [ES/ES]; Calle
Josep Iria 6, E-08034 Barcelona (ES).

(21) International Application Number:

PCT/EP2004/006330

(74) Agents: RAMBELLI, Paolo et al.; Jacobacci & Partners
SpA, Corso Emilia 8, I-10152 Torino (IT).

(22) International Filing Date: 11 June 2004 (11.06.2004)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:
P200301461

13 June 2003 (13.06.2003) ES

(71) Applicant (for all designated States except US): LAB-
ORATORIOS S.A.L.V.A.T., S.A. [ES/ES]; Calle Gell,
30-36, Esplugues de Llobregat, E-08950 Barcelona (ES).

(72) Inventors; and

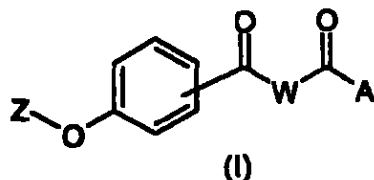
(73) Inventors/Applicants (for US only): FERNÁNDEZ
SERRAT, Anna [ES/ES]; Rambla del Celler 121,
E-08190 Sant Cugat Del Valldes (ES). SERRA COMAS,
Carme [ES/ES]; Calle Buenos Aires 12-14, E-08902
L'Hospitalet De Llobregat (ES). BALSÀ LÓPEZ, Dolores
[ES/ES]; Calle General Weyler 93, E-08912 Badalona
(ES). LLERBARIA SOLDEVILA, Amadeu [ES/ES]; Pas-
seig de la Havana 23, E-08195 Sant Cugat Del Valldes (ES).
FARRERONS GALLIEM, Carles [ES/ES]; Via Europa,
169, E-08034 Mataró (ES). MIQUEL BONO, Ignasi
Joaquim [ES/ES]; Calle Buenos Aires, 12-14, E-08902 L'Hos-
pitalet de Llobregat (ES). CATENA RUIZ, Juan Lorenzo
[ES/ES]; Calle Barcelona 91, E-08901 L'Hospitalet de
Llobregat (ES). LAGUNAS ARNAL, Carmen [ES/ES];
Passeig Llopis, 1-3, E-08903 L'Hospitalet de Llobregat
(ES). CORDOMÍ MONTOYA, Arnau [ES/ES]; Mar-
quesa Caldes Montbui 52, Mico (E-08032 Barcelona (ES).
SALCEDO ROCA, Carollan [ES/ES]; Avinguda Mare
de Deu de Lourdes, 79, E-08757 Corbera (ES). TOLEDO
MESA, Natividad [ES/ES]; Calle Sant Llois 60, E-08410
Vilanova Del Valldes (ES). MARRERO GONZÁLEZ,
Pedro [ES/ES]; Travessera de las Cortes 51 Esc. 12.ª 1a,
E-08028 Barcelona (ES). HARO BAUTISTA, Diego(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
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, HU, IE,
IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG)

[Continued on next page]

(54) Title: NEW BENZAMIDES AS PPAR MODULATORS

(57) Abstract: Compounds of general structure (I), wherein the central benzene
ring may be substituted in the meta- or para-position; -A is an optionally substi-
tuted hydroxyl, alkoxyl, hydroxylamine, alkoxylamine or amine radical; -W is an
N- and C-linked biradical selected from several possibilities; and -Z is a carbon radi-
cal selected from several possibilities. These compounds are PPAR γ and PPAR δ
modulators and, therefore, are useful for the prophylactic and/or curative
treatment of a condition or a disease mediated by these receptors.



— of Invention (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
10 February 2005

(48) Date of publication of this corrected version:
11 August 2005

(15) Information about Corrections:

see PCT Gazette No. 32/2005 of 11 August 2005, Section II

Previous Correction:

see PCT Gazette No. 21/2005 of 26 May 2005, Section II

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.

SS

New benzamides as PPAR γ modulators

The present invention relates to new benzamides acting as PPAR γ and PPAR γ /PPAR δ modulators, as well as to processes and intermediates useful for their preparation, and to pharmaceutical compositions containing them.

BACKGROUND ART

Peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) belong to the superfamily of transcription factors known as nuclear receptors. This family includes steroid, retinoid and thyroid hormone receptors. Three sub-types of PPARs have been identified in humans, rodents and *Xenopus*. They are PPAR α , PPAR β/δ and PPAR γ , each encoded by a different gene and showing different tissue distribution.

The gene encoding for PPAR γ is transcribed in humans in three different mRNA isoforms (PPAR γ 1, PPAR γ 2 and PPAR γ 3) through different splicing and promoter usage (Fajas et al., *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 18779-18789). The PPAR γ 1 isoform shows a wide tissular distribution, while PPAR γ 2 and PPAR γ 3 are confined to certain tissues: PPAR γ 2 is expressed only in adipose tissue and PPAR γ 3 in adipose tissue as well as in macrophages (Fajas et al., *FEBS Lett.* 1998, 438, 55-60).

Differences detected in tissue distribution as well as in the activation profile of the PPAR γ isoforms suggest they are involved in a variety of physiological functions playing a central role in homeostasis and lipid metabolism (Vamecq et al., *Lancet* 1999, 354, 141-148). These functions include, for

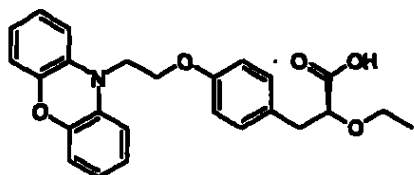
SS

example, lipidic transport in plasma and catabolism of fatty acids, regulation of insulin sensitivity and blood glucose levels, differentiation of macrophages that form atherosclerotic plaques, inflammatory response, carcinogenesis, hyperplasia, and adipocyte differentiation, the latter being the most verified function of the PPAR γ (Grimaldi, *Prog. Lipid Res.* 2001, 40, 269-281, Schiller et al., *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 14133-14137). Thus, the discovery of these transcription factors has provided new pharmacological targets for the development of useful therapeutic agents for the prevention and treatment of metabolic diseases such as diabetes, obesity and dyslipidaemia.

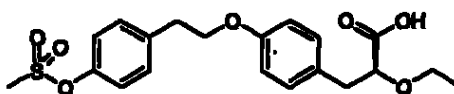
Non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) or type 2 diabetes is characterized by an insulin resistance in peripheral tissues, including muscle, liver, and adipose tissue. Glitazones, selective PPAR γ agonist compounds, are drugs that reduce insulin resistance and lower blood glucose levels. Currently two products belonging to this family, rosiglitazone and pioglitazone, have been approved for the treatment of type 2 diabetes in humans.

A great effort has been made in recent years to design new drugs that improve the side effect profile of the first glitazones, show a greater affinity as a PPAR γ ligands, and increase their potency in type 2 diabetes. This rational design has yielded structurally diverse compounds that show great potency and selectivity. Among them is interesting to highlight the 2-alkoxyphenylpropionic type derivatives ragaglitazar (1, EP 1049684) and tesaglitazar (2, EP

1084103). These compounds are currently in phase III and II of clinical development, respectively.



(1)



(2)

The use of compounds totally or partially blocking PPAR γ activity is useful for the inhibition of adipocyte differentiation, which constitutes an effective treatment for obesity.

PPAR δ activation has been shown to lead to increased levels of HDL cholesterol in db/db mice (Leibowitz et al, FEBS Lett. 2000, 473, 333-336), and in diabetic-obese rhesus monkeys, while lowering the levels of LDL, triglycerides, and insulin (Oliver et al, Proc Nat Acad Sci USA, 2001, 98, 5306-5311). The involvement of PPAR δ in fatty acid oxidation in muscles was further substantiated in PPAR α knock-out mice (Muoio et al., J. Biol. Chem. 2002, 277, 26089-26097). A number of PPAR δ compounds have been reported to be useful in the treatment of hyperglycemia, hyperlipidemia and hypercholesterolemia (e.g. WO 02/59098, WO 01/603, WO 01/25181, WO 02/14291, WO 01/79197, WO 99/4815, WO 97/28149, WO 98/27974, WO 97/28115, WO 97/27857, WO 97/28137, WO 97/27847). Taken together, these observations suggest that PPAR δ activation is useful in the treatment and prevention of cardiovascular diseases and conditions including atherosclerosis, hypertriglyceremia and mixed dyslipidemia

(WO 01/00603) In vitro studies investigating the pharmacological modulation of PPAR δ suggest that this kind of ligands may prove to be efficacious drugs for decreasing cardiovascular disease associated with metabolic syndrome, a condition comprised of a cluster of risk factors that also includes insulin resistance, obesity and hypertension (Mukjerheer, *Drug News Perspect.* 2002, 15, 261-267).

Pro-differentiation and lipid accumulation effects have been reported in rodent and cultured human keratinocytes, as well as protection against cell death upon PPAR δ activation (Tan et al., *Genes Dev.* 2001, 15, 3263-3277; Schmuth et al., *J. Invest. Dermatol.* 2004, 122, 971-983). Modulators of these activities could be useful for treating a variety of skin disorders.

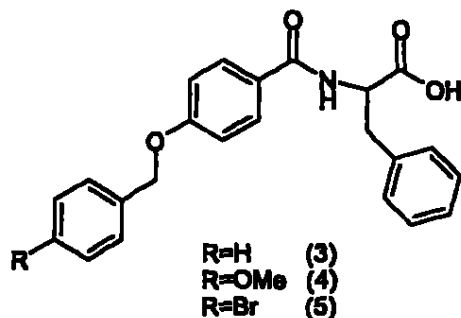
In addition, PPAR δ has been implicated as a direct target in colorectal carcinogenesis in mice. All the evidences suggest that PPAR δ expression may promote tumour growth and, thus, may be also a potential target for the treatment of colorectal cancer (e.g. Park et al., *Proc Nat Acad Sci USA*, 2001, 98, 2598-2603). While PPAR γ is acknowledged as a master regulator of adipogenesis, PPAR δ may also play a role in adipocyte differentiation, as demonstrated by *in vitro* and in PPAR δ -deficient animals, promoting PPAR γ gene expression, which upon specific ligand activation promotes adipogenesis. Thus a non-selective PPAR γ/δ antagonist would be also a potential drug for obesity (Shearer et al., *Curr. Med. Chem.* 2003, 10, 267-280).

This indicate that research for compounds displaying various degrees of PPAR γ and PPAR δ modulation should lead to the

discovery of drugs that have great potential in the treatment of diseases such as type-2 diabetes, dyslipidemia, syndrome X, cardiovascular diseases (including atherosclerosis), hypercholesteremia, colon cancer, skin disorders (including psoriasis, and wound healing, Tan et al., *Expert Opin. Ther. Targets*, 2004, 8, 39), and bone diseases (Pei et al., *J. Clin. Invest.*, 2004, 113, 805-806).

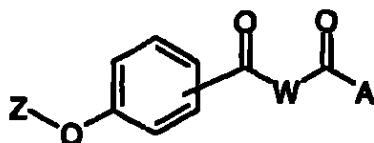
Consequently, it is of great interest to provide new therapeutic agents that selectively modulate PPAR γ , and PPAR γ / PPAR δ .

Kundu and collaborators have described benzamides (3), (4) and (5) as N-[α -glucosidase inhibitors (*Comb. Chem. High.* 2002, 5, 545-550). These compounds are structurally close to those of this invention, but were described for different uses.



SUMMARY OF THE INVENTION

One aspect of the present invention relates to the provision of new compounds of formula (I),



(I)

its stereoisomers and mixtures thereof, its polymorphs and mixtures thereof, and the pharmaceutically acceptable solvates and addition salts of all of them, wherein the central benzene ring may be substituted in meta- or para-position and,

-A is a radical selected from the group consisting of -OR₁, -NR₂OR₁ and -NR₂R₃; wherein R₁, R₂ and R₃ independently represent -H or -(C₁-C₄)-alkyl;

-W- is a biradical selected from the group: -NH-CH(E)-, -N(E)-CH₂-, and -N(D)-CH₂-CH₂-; wherein E is a radical of the -G-I-J-K type and D is a radical of the -G-I'-J-K type where:

-G - is a bond or a -(CH₂)₁₋₄- biradical;

-I - is a biradical of a cycle selected from the following groups:

a) cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane and cyclohexene, all optionally substituted by one or several radicals independently selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -

CONR2R3, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F;

- b) a five- or six-membered aromatic heterocycle containing from one to three heteroatoms selected from O, S and N, this heterocycle being optionally substituted by one or several radicals independently selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR2R3, -CONR2R3, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F;
- c) benzene or benzene substituted by one or several radicals independently selected from -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR2R3, -CONR2R3, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F; and
- d) a bicyclic system consisting of a benzene fused with a five- or six-membered ring optionally containing from one to three heteroatoms selected from O, S and N, this bicyclic system

being optionally substituted by one or several radicals independently selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphiny, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F;

-J- is a bond or a biradical selected from the following groups:

a) -(CH₂)₁₋₄-alkylidene;

b) -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO-, -OCO-, -COO-, -OCONR₂-, -NR₂COO-, -CONR₂-, -NR₂CO-, -NR₂-, -NR₂SO₂-, -SO₂NR₂-; and

c) -O-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-O-, -S-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-S-, -SO-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-SO-, -SO₂-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-SO₂-, -OCO-(C₁-C₄)-, -COO-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-OCO-, -(C₁-C₄)-COO-, -OCONR₂-(C₁-C₄)-, -NR₂COO-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-OCONR₂-, -(C₁-C₄)-NR₂COO-, -CONR₂-(C₁-C₄)-, -NR₂CO-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-CONR₂-, -(C₁-C₄)-NR₂CO-, -NR₂-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-NR₂-, -SO₂NR₂-(C₁-C₄)-, -NR₂SO₂-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-SO₂NR₂-, -(C₁-C₄)-NR₂SO₂-;

-K is a radical selected from the following groups:

a) -H;

b) (C₁-C₄)-alkyl;

c) a radical from a cycle selected from the following: cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane and cyclohexene, all

of them optionally substituted by one or several radicals independently selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F;

d) a radical from a five- or six-membered heterocycle containing from one to three heteroatoms selected from O, S and N, being this heterocycle optionally substituted by one or several radicals independently selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F; and

e) phenyl or phenyl optionally substituted by one or several radicals independently selected from -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally

substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F;

-I'- is a biradical of a cycle selected from the following groups:

- a) cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane and cyclohexene, all optionally substituted by one or several radicals independently selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F;
- b) a five- or six-membered aromatic heterocycle containing from one to three heteroatoms selected from O, S and N, being this heterocycle optionally substituted by one or several radicals independently selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F;

c) benzene substituted by one or several radicals independently selected from -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F; and

d) a bicyclic system consisting of a benzene fused with a five- or six-membered ring optionally containing from one to three heteroatoms selected from O, S and N, being this bicyclic system optionally substituted by one or several radicals independently selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F;

-Z is a radical selected from the following groups:

a) -Q-I-J-T wherein

- Q- is a biradical -(CH₂)₁₋₃;
- I- is as defined above;
- J- is as defined above; and

60

-T is a radical selected from the following groups:

a.a) -H;

a.b) (C₁-C₄)-alkyl;

a.c) a radical from a cycle selected from the following: cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane and cyclohexene, all of them optionally substituted by one or several radicals independently selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F;

a.d) a radical from a five- or six-membered heterocycle containing from one to three heteroatoms selected from O, S and N, this heterocycle being optionally substituted by one or several radicals independently selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally

substituted by one or several -OH or -F,
and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted
by one or several -OH or -F;

a.e) phenyl or phenyl optionally substituted by
one or several radicals independently
selected from -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN,
-F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl,
(C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy,
(C₁-C₄)-alkylsulphinyl,
(C₁-C₄)-alkylsulphenyl,
(C₁-C₄)-alkylsulphonyl,
(C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-,
-NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally
substituted by one or several -OH or -F,
and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted
by one or several -OH or -F; and

a.f) a radical from a bicyclic system
consisting of a benzene fused with a five-
or six-membered ring optionally containing
from one to three heteroatoms selected from
O, S and N, being this bicyclic system
optionally substituted by one or several
radicals independently selected from -OH,
oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl,
-Br, (C₁-C₄)-alkanoyl,
(C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy,
(C₁-C₄)-alkylsulphinyl,
(C₁-C₄)-alkylsulphenyl,
(C₁-C₄)-alkylsulphonyl,
(C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-,
-NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally
substituted by one or several -OH or -F,

and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F;

b) -(CH₂)_s-X-P-I-J-T wherein

s is 2 or 3;

-X- is selected from the group consisting of -O-, -S-, -SO-, -SO₂- and -NR₄-, being R₄ a radical selected from the group:

b.a) -H;

b.b) (C₁-C₁₀)-alkyl;

b.c) cycloalkyl, cycloalkyl-CO-, cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkyl and cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkanoyl, wherein the cycloalkyl is a five- or six-membered ring optionally substituted by one or several radicals selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and -(C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several OH or F;

b.d) phenyl, phenyl-CO-, phenyl-(C₁-C₃)-alkyl and phenyl-(C₁-C₃)-alkanoyl, being this aromatic ring optionally substituted by one or several radicals selected from -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,

(C₁-C₄)-alkanoyloxy,
 (C₁-C₄)-alkylsulphinyl,
 (C₁-C₄)-alkylsulphenyl,
 (C₁-C₄)-alkylsulphonyl,
 (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-,
 -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl
 optionally substituted by one or several
 -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally
 substituted by one or several -OH or -F;
 and

b.e) a heterocycle, heterocycle-CO,
 heterocycle-(C₁-C₃)-alkyl and
 heterocycle-(C₁-C₃)-alkanoyl, wherein the
 heterocycle is a five- or six-membered
 ring containing from one to three
 heteroatoms selected from O, S and N,
 being this heterocycle optionally
 substituted by one or several radicals
 selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH,
 -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl,
 (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,
 (C₁-C₄)-alkanoyloxy,
 (C₁-C₄)-alkylsulphinyl,
 (C₁-C₄)-alkylsulphenyl,
 (C₁-C₄)-alkylsulphonyl,
 (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-,
 -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl
 optionally substituted by one or several
 -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally
 substituted by one or several -OH or -F;

-P- is a bond or a -(CH₂)₁₋₄- biradical;

-I- is as defined above;

-J- is as defined above; and

CV

-T is a radical as defined above;

c) $-(CH_2)_u-CO-NR_5-P-I-J-T$ wherein

u is 1 or 2;

-R₅ is a radical selected from the group:

c.a) -H;

c.b) (C₁-C₁₀)-alkyl;

c.c) cycloalkyl and cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkyl, wherein the cycloalkyl is a five- or six-membered ring optionally substituted by one or several radicals selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F;

c.d) phenyl and phenyl-(C₁-C₃)-alkyl, being this aromatic ring optionally substituted by one or several radicals selected from -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl

optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F; and

c.e) a heterocycle and heterocycle-(C₁-C₃)-alkyl, wherein the heterocycle is a five- or six-membered ring containing from one to three heteroatoms selected from O, S and N, being this heterocycle optionally substituted by one or several radicals selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F;

-P- is as defined above;

-I- is as defined above;

-J- is as defined above; and

-T is as defined above;

d) -(CH₂)_s-NR₆R₇, wherein s is as defined above, and R₆ and R₇ together with the N are joined forming a five- or six-membered cycle optionally containing from one to three additional heteroatoms selected from O, S and

63

63

N, and that may be fused or substituted by one or two five- or six-membered cycles optionally containing one or several heteroatoms selected from the group composed of O, S and N, all the cycles being optionally substituted by one or several radicals independently selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F; and

- e) $-(CH_2)_u-CO-NR_6R_7$ wherein u is as defined above, and R₆ and R₇ are as defined above;

with the proviso that compound of formula (I) is neither

2-(4-benzyloxybenzoylamino)-3-phenylpropionic acid, nor

2-[4-(4-methoxybenzyloxy)benzoylamino]-3-phenylpropionic acid, nor

2-[4-(4-bromobenzyloxy)benzoylamino]-3-phenylpropionic acid.

In a particular embodiment of this aspect of the invention, in the compounds of formula (I), -W- is -NH-CH(E)-. In another particular embodiment -W- is -NH-CH(E)-, and -Z is a radical of the -Q-I-J-T type. In another particular embodiment -W- is -NH-CH(E)-, and -Z is a radical of the $-(CH_2)_u-X-P-I-J-T$ type. In another particular embodiment -W- is -NH-CH(E)-, and -Z is a radical of the $-(CH_2)_u-O-P-I-J-T$ type. In another particular embodiment -W- is -NH-CH(E)-, and -Z is a radical of the $-(CH_2)_u-NR_4-P-I-J-T$ type. In another

particular embodiment -W- is -N(E)-CH₂-CH₂-. In another particular embodiment -W- is -N(E)-CH₂-CH₂-, and -Z is a radical of the -Q-I-J-T type. In another particular embodiment -W- is -N(E)-CH₂-CH₂-, and -Z is a radical of the -(CH₂)_n-X-P-I-J-T type. In another particular embodiment -W- is -N(E)-CH₂-CH₂-, and -Z is a radical of the -(CH₂)_n-O-P-I-J-T type. In another particular embodiment -W- is -N(E)-CH₂-CH₂-, and -Z is a radical of the -(CH₂)_n-NR₄-P-I-J-T type. In another particular embodiment -A is a radical of the -OR₁ type.

Preferred compounds of the present invention include:

(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(4-butoxybenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester;

(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(3-bromobenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester;

(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(2-chlorobenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester;

(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(2-fluorobenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester;

(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(3-methylbenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester;

(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(3-trifluoromethylbenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester;

(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(2-methoxybenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester;

(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(2-methylbenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester;

(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(2-trifluoromethylbenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester;

64

64

(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(2-o-tolyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester;

(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-[3-(4-propoxyphenoxy)propoxy]benzoylamino]propionic acid methyl ester;

(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(3-methoxybenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester;

(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(2-ethoxybenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester;

(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(4-butylbenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester;

(2S)-2-[4-(4-butylbenzyloxy)benzoylamino]-3-cyclohexylpropionic acid methyl ester;

(2S)-2-[4-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino]-3-phenylpropionic acid methyl ester;

(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(2-pyridin-2-ylethoxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester;

(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino]propionic acid methyl ester;

(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-[2-(pyridin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino]propionic acid methyl ester;

(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-[2-(quinolin-8-yloxy)ethoxy]benzoylamino]propionic acid methyl ester;

(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-[2-(quinolin-7-yloxy)ethoxy]benzoylamino]propionic acid methyl ester;

(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-[2-(quinolin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino]propionic acid methyl ester;

(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-[3-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)propoxy]benzoylamino]propionic acid methyl ester;

(2S)-3-(4-bromophenyl)-2-[4-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino]propionic acid methyl ester;

(2S)-3-(4-fluorophenyl)-2-[4-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino]propionic acid methyl ester;

(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-{4-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino}propionic acid ethyl ester;
(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-{4-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino}propionic acid isopropyl ester;
(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-{4-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino}propionic acid propyl ester;
(2S)-2-(4-benzyloxybenzoylamino)-3-(4-benzyloxyphenyl)propionic acid;
(2S)-2-[4-(3-benzyloxybenzyloxy)benzoylamino]-3-(4-benzyloxyphenyl)propionic acid;
3-{(3-benzyloxybenzyl)-[4-(2-dibenzylaminoethoxy)benzoyl]amino}propionic acid;
3-{(3-benzyloxybenzyl)-[3-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoyl]amino}propionic acid;
3-{(3-benzyloxybenzyl)-[4-(3-benzyloxybenzyloxy)benzoyl]amino}propionic acid;
2-[4-(4-benzyloxybenzyloxy)benzoylamino]-3-(4-benzyloxyphenyl)propionic acid;
(2S)-2-[3-(4-benzyloxybenzyloxy)benzoylamino]-3-(4-benzyloxyphenyl)propionic acid;
3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[3-(biphenyl-4-ylmethoxy)benzoylamino]propionic acid;
2-[4-(3-benzyloxybenzyloxy)benzoylamino]-3-(4-bromophenyl)propionic acid;
3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(4-butylbenzyloxy)benzoylamino]propionic acid;
2-[4-(4-butylbenzyloxy)benzoylamino]-3-cyclohexylpropionic acid;
{(3-benzyloxybenzyl)-[4-(4-butylbenzyloxy)benzoyl]amino}acetic acid;
3-{(3-benzyloxybenzyl)-[4-(4-butylbenzyloxy)benzoyl]amino}propionic acid;

3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(2-bromobenzyloxy)benzoylamino]propionic acid;

3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(2-chlorobenzyloxy)benzoylamino]propionic acid;

3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(2-methylbenzyloxy)benzoylamino]propionic acid;

3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(3-trifluoromethylbenzyloxy)benzoylamino]propionic acid; and
3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(2-trifluoromethylbenzyloxy)benzoylamino]propionic acid.

Throughout the description and claims, the terms (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₁₈)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoxyl, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl and (C₁-C₄)-alkanoyloxy shall be construed as straight or branched.

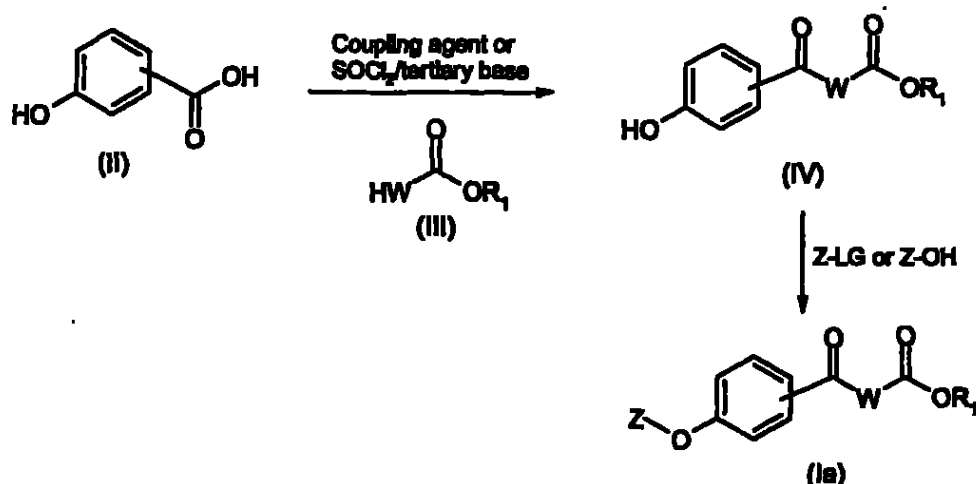
Some of the compounds of formula (I) of the present invention may have one or several chiral centres. The present invention includes each one of the possible stereoisomers and mixtures thereof, particularly racemic mixtures thereof. A single enantiomer may be prepared by any of the commonly used processes, for example, by chromatographic separation of the racemic mixture on a stationary chiral phase, by resolution of the racemic mixture by fractional crystallisation techniques of the diastereomeric salts thereof, by chiral synthesis, by enzymatic resolution or by biotransformation.

Pharmaceutically acceptable salts include, among others, addition salts of inorganic acids such as hydrochloric, hydrobromic, nitric, sulphuric and phosphoric, as well as addition salts of organic acids such as acetic, benzenesulphonic, benzoic, camphorsulphonic, mandelic,

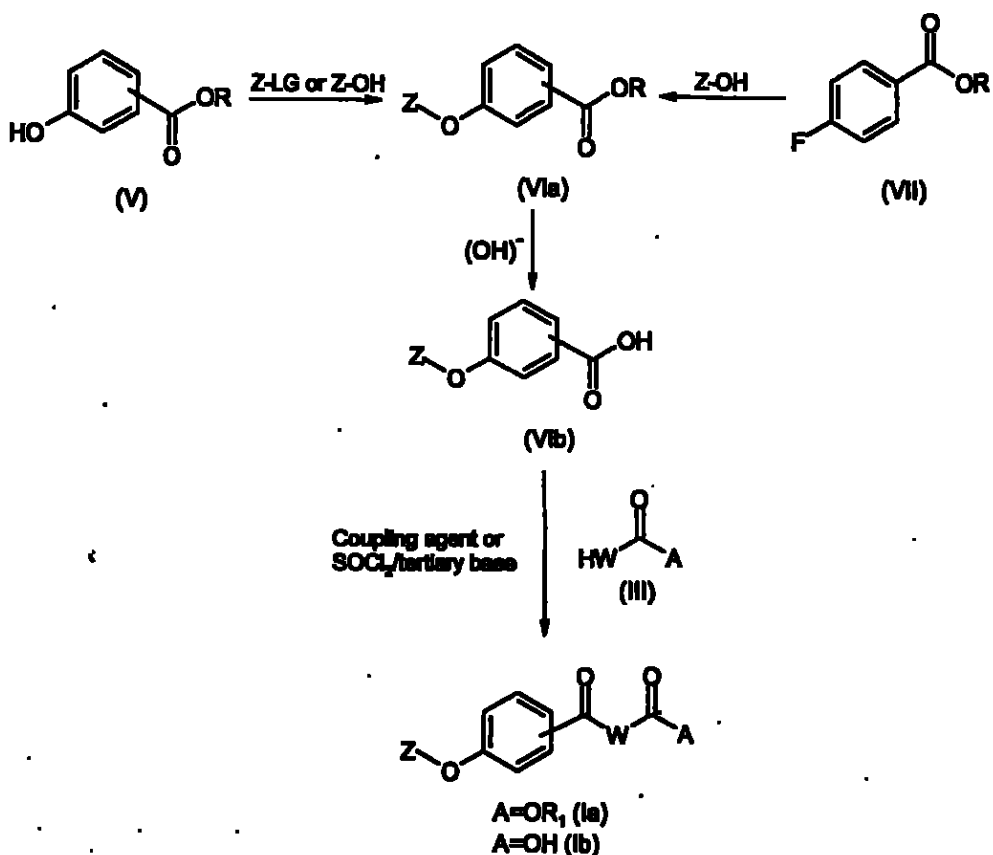
methanesulphonic, oxalic, succinic, fumaric, tartaric, and maleic. Likewise, an acid proton in compounds of formula (I) may be substituted by a metallic ion, for example, an alkaline metal ion, an alkaline-earth metal ion or an aluminium ion; or may be coordinated with an organic or inorganic base. An acceptable organic base includes diethylamine and triethylamine. An acceptable inorganic base includes aluminium hydroxide, calcium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, and sodium hydroxide. There may be more than one cation or anion depending on the number of functions with charge and on the valency of cations and anions.

Some of the compounds of formula (I) of the present invention may exist in unsolvated as well as solvated forms such as, for example, hydrates. The present invention encompasses all such above-mentioned forms which are pharmaceutically active. Some of the compounds of general formula (I) may exhibit polymorphism, encompassing the present invention all the possible polymorphic forms, and mixtures thereof.

Compounds of general structure (I) may be prepared following various processes perfectly known by any skill person in the field of organic synthesis. Compounds of the present invention may be synthesized using the methods described below, as well as other processes known in the field of organic synthesis. Preferred methods include, but are not limited to, the general processes shown in the attached schemes.

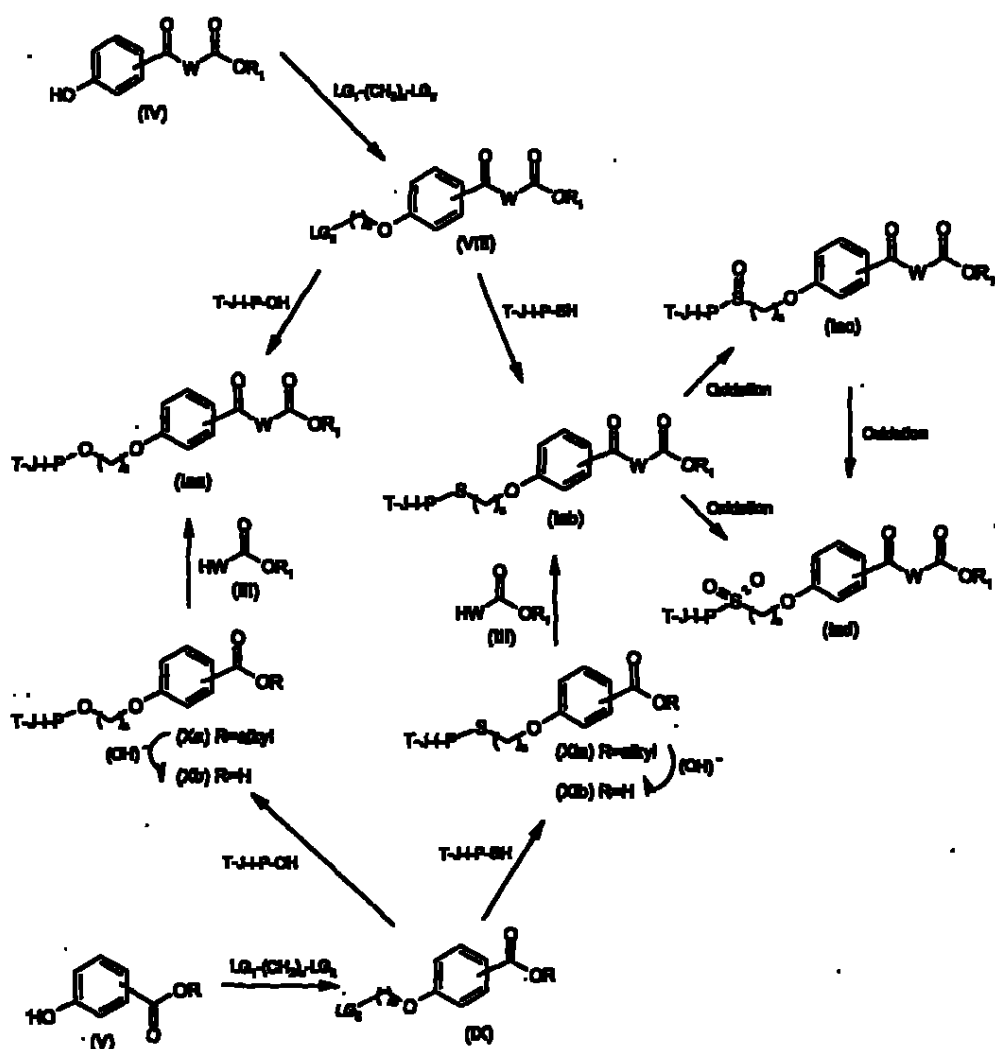
Method A

According to a first method (Method A), the phenolic acid (II) is treated with the amine derivative (III) in the presence of a suitable coupling agent, for example the combination of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) and 1-hydroxybenzotriazole (HOBT), or with thionyl chloride in the presence of a tertiary base such as triethylamine (Elmore, *Amino Acids Pep. Proteins* 2001, 32, 107-162). Final compounds (Ia) are obtained by Williamson etherification by displacement of a leaving group (LG) bonded to a type -Z radical with the phenol (IV) (using for example NaH, K₂CO₃ or Cs₂CO₃ as a base in a solvent such as DMF or acetone; (Bal-Tembe et al., *Bioorg. Med. Chem.* 1997, 5, 1381-1388; Cantello et al., *J. Med. Chem.* 1994, 37, 3977-3985; Solar et al., *J. Org. Chem.* 1966, 31, 1996-1997; EP.875510), or by Mitsunobu reaction between (IV) and a Z-OH type alcohol in the presence of, for example, diethyl azodicarboxylate (DEAD) and triphenylphosphine in tetrahydrofuran as a solvent (Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1; Hughes, *Org. React.* 1992, 42, 335).

Method B

An alternative strategy (Method B) involves prior alkylation of the phenolic esters (V). After basic hydrolysis of the resulting ester, the final compounds (I) are synthesized by reaction with the amine derivative (III). Alternatively, and only in the specific case of para substitution of the aromatic ring, the phenolic ether (VI) may be formed by aromatic nucleophilic substitution starting from the fluorinated compound (VII).

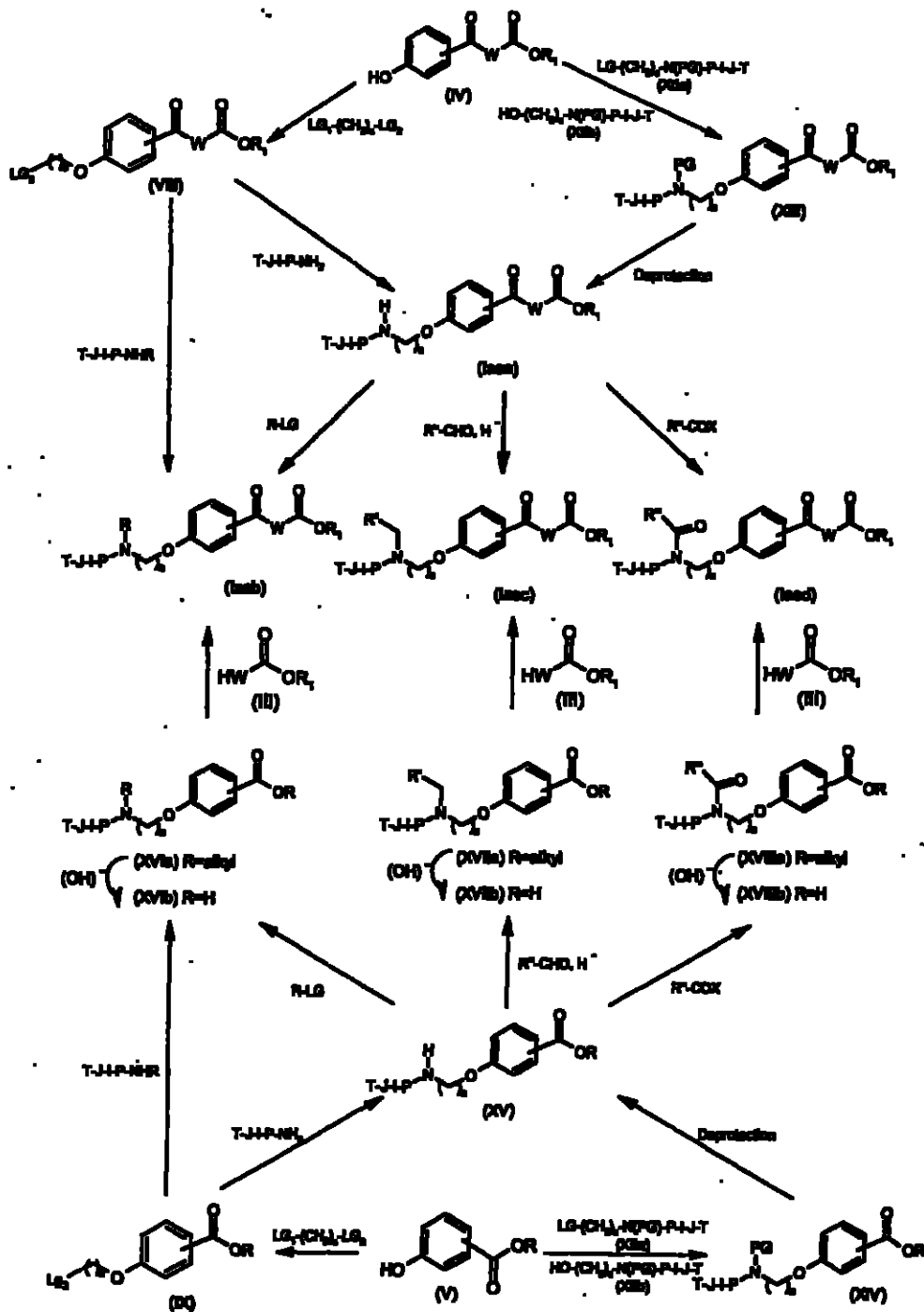
When -Z is a radical of the $-(\text{CH}_2)_n\text{-X-P-I-J-T}$ type where X is O or S, for the alkylation of the phenol another alternative procedure may be followed (Method C).

Method C

The phenol (IV) or (V) is treated with the suitable doubly functionalised alkylidene derivative (EP 875510) and, then, a nucleophilic substitution reaction with the desired alcohol or thiol is carried out to obtain the compounds (Iaa), and (Iab) or the esters (Xa) and (XIa), depending on the initial phenol. The hydrolysis of the esters (Xa) and (XIa) and their subsequent reaction with the amine derivative (III) also leads to the compounds (Iaa) and (Iab). The derivatives of

the sulphoxide (Iac) and sulphone (Iad) types are obtained by oxidation of the corresponding thioether (Iab) in the presence of oxidizing agents such as, for example, hydrogen peroxide or *m*-chloroperbenzoic acid.

Method D

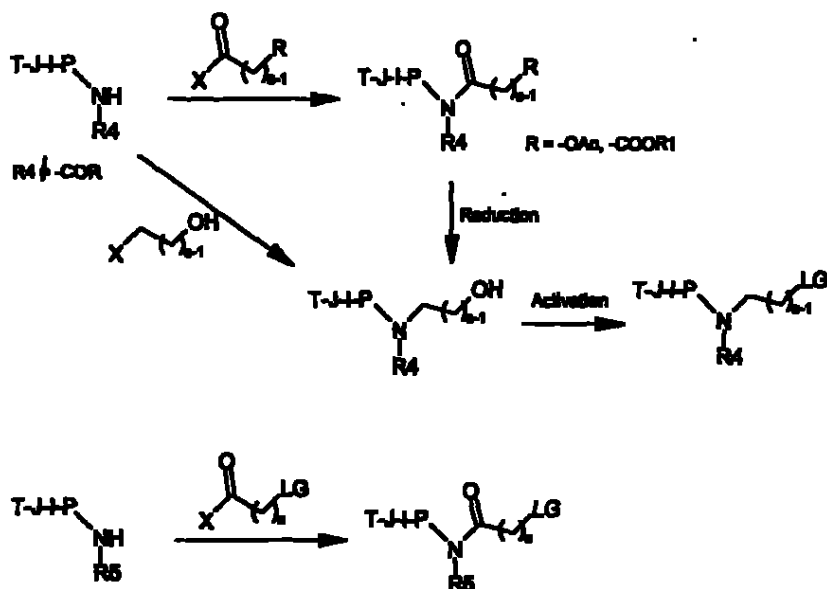


When -Z is a radical of the $-(CH_2)_n-NR_4-P-I-J-T$ type, the amines (Iae) may be obtained starting from the phenols (IV) or (V) following two alternative alkylation routes in every case (Method D). In the case of phenol (IV), the reaction with a doubly functionalised alkylidene derivative and, then, the nucleophilic substitution with the desired amines; or the etherification with the protected amine compound (XII) (as a trifluoroacetamide derivative, for example), and subsequent functionalisation of the amine released after its deprotection (in a basic medium, or with $NaBH_4$ (Harland and Hodge *Synthesis* 1984, 941-943)) yields the desired compounds. The tertiary amines of the (Iaeb) and (Iaec) types are obtained by the treatment of the compound (Iaea) with alkylating agents or by reductive alkylation, respectively. The amides (Iaed) are synthesized by acylation of the compound (Iaea) with the corresponding acid derivative in the presence of a tertiary amine, or by treating the secondary amine with an acid in the presence of a coupling agent such as, for example the combination of EDC and HOBT (Elmore, *Amino Acids Pep. Proteins* 2001, 32, 107-162). In the case of the phenol (V), the amines (Iae) are obtained by reaction of their precursor acids (XVIb), (XVIIb) and (XVIIIb) with the amine derivatives (III) following the methods outlined above. These acids, in turn, are obtained from the phenol (V) following an analogous process to that used in the case of the phenol (IV).

The Z-OH or Z-LG type compounds are products that have already been described. Some of them are commercially available or may be prepared following methods analogous to those used to synthesize others that are already known, such as those that are explained in detail in the following documents: EP 03062228; WO 97/31907; WO 01/00603; Daoud et

al., *J. Indian Chem. Soc.* 1989, 66, 316-318 and Aquino, J. *Med. Chem.* 1996, 39, 562-569, some of them summarised in Scheme 1.

Scheme 1

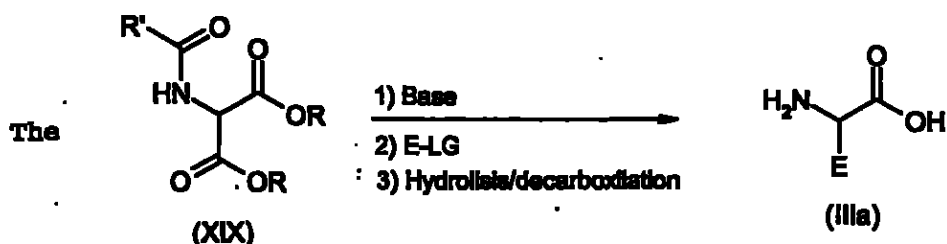


Some of the compounds (III) are commercially available products, particularly when they are α -amino acids. Others have already been described or may be synthesized following various routes, most of which have been described (March, *Advanced Organic Chemistry*, 1991, Ed. John Wiley & Sons; Juaristi, *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, 1997, Ed. Wiley-VCH).

An approach for the preparation of the α -amino acids (W is -NH-CH(E)-) is the Sorensen synthesis (Mori, *Tetrahedron* 1985, 2369-2377; Scheme 2), wherein dialkyl

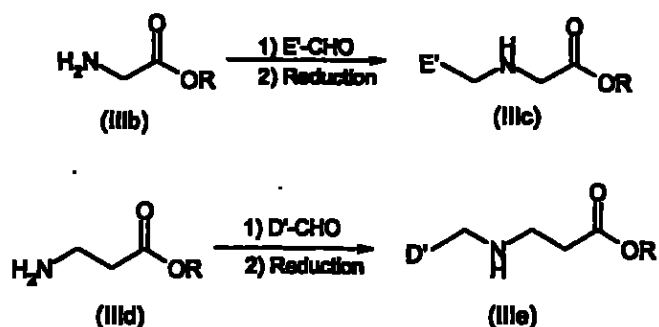
acyl-amide-malonate is alkylated in a basic medium and, after subsequent hydrolysis and decarboxylation, the desired α -amino acids (IIIa) are obtained.

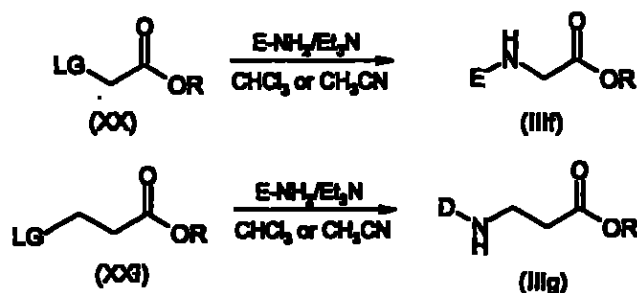
Scheme 2



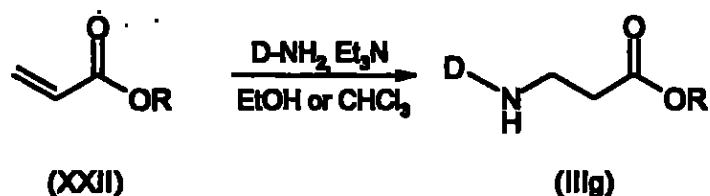
N-Substituted glycines and β -alanines (W is $\text{-N(E)-CH}_2\text{-}$ or $\text{-N(D)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$) may be synthesized by the methods shown bellow, either by reductive amination of the corresponding glycine or alanine with the suitable aldehyde (Scheme 3) using reducing agents such as NaBH_4 , NaBH_3CN or $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$, or by nucleophilic substitution of the esters (XX) or (XXI) with the suitable amine (Scheme 4).

Scheme 3



Scheme 4

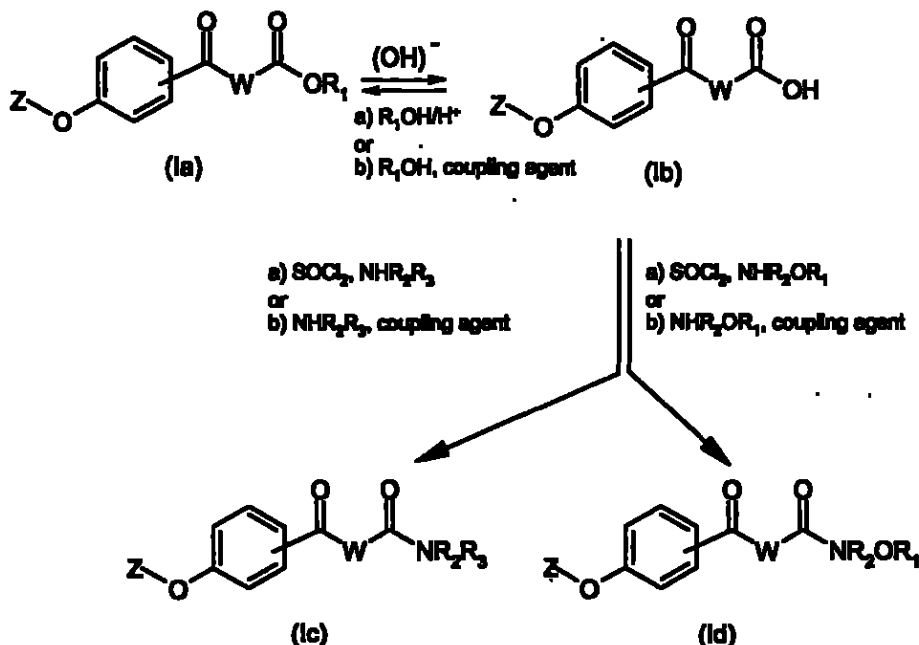
An alternative process for the synthesis of β -alanines (III) would be the addition of the corresponding amine to the α,β -unsaturated ester of interest (Scheme 5)

Scheme 5

Conversion of a compound of formula (I) into a different one involves transforming the -CO-A group into a different group. The modifications considered are: the hydrolysis of the -COOR1 substituent, wherein -R1 represents a -(C₁-C₄)-alkyl moiety, to yield the corresponding carboxylic acid; the esterification of the carboxylic acids (Ib) with the R1OH alcohols; and, lastly, the amination of the -COOR1 group to obtain the corresponding amides. The hydrolysis methods used are the usual ones, for example, using an alkaline hydroxide

in aqueous methanol. The amination and esterification processes are those commonly used (Scheme 6).

Scheme 6



The compounds of the present invention are ligands of the PPAR γ and PPAR δ . Therefore, they are expectedly useful for the prophylactic and/or curative treatment of a condition mediated by PPAR γ or PPAR γ / PPAR δ in an animal including a human. Thus, an aspect of the present invention relates to the use of these compounds for the preparation of a medicament for the prophylactic and/or curative treatment of a condition associated with metabolic diseases, particularly non-insulin-dependent diabetes mellitus, obesity, hypercholesterolaemia, and other lipid-mediated pathologies, cardiovascular diseases associated with metabolic syndrome, inflammation and inflammatory processes in general, such as rheumatoid arthritis, atherosclerosis, psoriasis, and intestinal inflammatory disease, bone diseases, particularly osteoporosis, cancer, skin wound healing, and cutaneous

disorders associated with an anomalous differentiation of epidermic cells, particularly the formation of keloids. Therefore, this aspect of the invention is related to a method for the prophylactic and/or curative treatment of an animal, including a human, suffering from the above-mentioned pathologies, which comprises administering a therapeutically effective amount of a formula (I) compound.

Another aspect of the invention relates to pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of the compound (I), as the active ingredient, together with appropriate amounts of pharmaceutically acceptable excipients. Preferably, the compound is administered orally, parenterally or topically.

Throughout the description and claims the word "comprise" and variations of the word, such as "comprising", is not intended to exclude other additives, components, elements or steps. The disclosures in the abstract accompanying this application and in the application from which priority is claimed, are incorporated herein as reference.

Additional objects, advantages and novel features of the invention will be set forth in part in the description, and in part will become apparent to those skilled in the art upon examination of the description or may be learned by practice of the invention. The present invention will be further illustrated by the following examples. The examples are given by way of illustration only and are not to be construed as limiting.

EXAMPLES

¹H-NMR spectra of the compounds have been recorded using a VARIAN GEMINI-200 MHz and a VARIAN UNITY-300 MHz equipment and chemical shifts are expressed as ppm (δ) from the internal reference TMS. Mass spectra have been obtained with an Agilent 1100 VL mass spectrometer. The nomenclature of the different compounds used in the present document is based on the software AUTONOM (Automatic Nomenclature) from the Beilstein Institute, which uses the IUPAC systematic nomenclature.

INTERMEDIATES (IV)**METHOD A:**

To a solution of 1 eq of the aminic derivative (III), 1 eq of the acid (II), 1.3 eq of HOBT, and 1.3 eq of EDC in tetrahydrofuran, the solution being 0.2 M in the aminic derivative, 2 eq of triethylamine were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18h, and then water and dichloromethane were added. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted once with dichloromethane. The organic layers were combined, dried over anhydrous sodium sulfate, and filtered. The solvent was distilled off under reduced pressure and the obtained residue was purified by column chromatography.

METHOD B:

To a solution 0.1 M of 1 eq of the aminic derivative (III) in anhydrous dichloromethane, 2 eq of triethylamine, and 1.2 eq of the corresponding acid chloride, were added. The reaction mixture was either refluxed with stirring (secondary amines) or stirred at room temperature (primary amines) for 18h, then

treated with water, twice with sodium bicarbonate and, finally, with a brine. The solvent was distilled off under reduced pressure and the obtained residue was purified by column chromatography.

METHOD C:

To a solution of 1 eq of the aminic derivative (III), and 1 eq of the corresponding acid chloride in ethyl acetate, the solution being 0.05 M in the aminic derivative, Amberlyst 21 (200 mg/mmol acid chloride) was added. The reaction mixture was either refluxed with stirring (secondary amines) or stirred at room temperature (primary amines). Then, the resin was filtered, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The obtained residue was purified by column chromatography.

TABLE 1

INTERM	
IV.1	(2 <i>S</i>)-3-(4-Benzoyloxyphenyl)-2-(4-hydroxybenzoylamino)propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.52 (d, 2H), 7.31-7.20 (m, 5H), 6.97 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 6.74 (d, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.86 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.06 (m, 2H)
IV.2	(2 <i>S</i>)-3-(4-Benzoyloxyphenyl)-2-(3-hydroxybenzoylamino)propionic acid methyl ester; MS: 406
IV.3	(2 <i>S</i>)-3-Cyclohexyl-2-(4-hydroxybenzoylamino)propionic acid methyl ester; MS: 306

INTERMEDIATES (Via)

METHOD D:

A suspension of 1 eq of phenol (V), 3 eq of anhydrous potassium carbonate, and 1.3 eq of the Z-LG derivative in ethyl acetate, the suspension being approximately 0.5 M in the phenol (V), was refluxed for 18h. Then, the suspension was allowed to cool down and the white solid was filtered. The solvent was distilled off under reduced pressure, and the obtained residue was purified by column chromatography.

METHOD E:

A suspension of 1 eq of phenol (V), 3 eq of cesium carbonate, 1.3 eq of the Z-LG derivative, and a catalytic amount of potassium iodide in anhydrous dimethylformamide (DMF), the suspension being 0.1 M in the phenol (V), was heated at 80°C for 18h. Then, the suspension was allowed to cool down at room temperature, and then water and ethyl acetate were added. The organic layer was washed three times with brine, then dried over anhydrous sodium sulfate and filtered. The solvent was distilled off under reduced pressure, and the obtained residue was purified by column chromatography.

METHOD F:

To a solution 0.1 M of 1 eq of phenol (V) in anhydrous DMF, containing a catalytic amount of potassium iodide, 1.1 eq of 60% sodium hydride in paraffin were added. The suspension was stirred at room temperature for 10 minutes and then 1.1 eq of the Z-LG derivative were added. The resulting solution was stirred at 80°C for 18h, and then allowed to cool down to room temperature. After treating with water and ethyl acetate, the organic layer was washed three times with brine, then dried over anhydrous sodium sulfate and filtered. The

solvent was distilled off under reduced pressure, and the obtained residue was purified by column chromatography.

METHOD G:

To a solution of 1 eq of phenol (V), 2.2 eq of the Z-OH derivative, and 2.2 eq of triphenylphosphine in tetrahydrofuran, the solution being 0.2 M in the phenol, 2.2 eq of DEAD were added under inert atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18h. Then, the solvent was distilled off under reduced pressure, and the obtained residue was purified by column chromatography.

METHOD H:

To a solution 0.01 M of 1 eq of the Z-OH derivative in anhydrous DMF, 1.1 eq of 60% sodium hydride in paraffine were added slowly with stirring until bubbling was finished. Then, 1.2 eq of 4-fluorobenzoic acid methyl ester were added, and the mixture was heated at 80°C for 20h. The resulting solution was carefully poured over water/ice, and the mixture formed was extracted four times with ethyl acetate. The organic extracts were washed five times with brine, then dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered. The solvent was distilled off under reduced pressure, and the obtained residue was purified by column chromatography.

TABLE 2

INTERM	
Via.1	4-[2-(Dibenzylamino)ethoxy]benzoic methyl ester; ¹ H-NMR: 8.00 (d, 2H), 7.45-7.20 (m, 10H), 6.85 (d, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (s, 4H), 2.91 (t, 2H)
Via.2	4-[2-(2-Phenyloxazol-4-yl-5-methyl)ethoxy]benzoic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.99-7.85 (m, 4H), 7.44-7.38 (m, 3H), 6.88 (d, 2H), 4.23 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.98 (t, 2H), 2.36 (s, 3H)
Via.3	3-[2-(Dibenzylamino)ethoxy]benzoic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.65-7.00 (m, 14H), 4.09 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.74 (s, 4H), 2.93 (t, 2H)
Via.4	3-(4-Butylbenzyloxy)benzoic acid methyl ester; MS: 299
Via.5	4-(2-Pyridin-2-ylethoxy)benzoic acid methyl ester; MS: 258
Via.6	4-(2-Naphthalen-2-ylethoxy)benzoic acid methyl ester; MS: 307
Via.7	4-(4-Butylbenzyloxy)benzoic acid methyl ester; MS: 299
Via.8	3-(4-Benzyloxybenzyloxy)benzoic acid methyl ester; MS: 349
Via.9	4-(3-Benzyloxybenzyloxy)benzoic acid methyl ester; MS: 349
Via.10	3-(3-Benzyloxybenzyloxy)benzoic acid methyl ester; MS: 349

INTERMEDIATES (VIb)

METHOD J:

To a solution 0.1 M of 1 eq of intermediate (VIa) in a mixture of 3:1 tetrahydrofuran:methanol, between 1.5 and 10 eq of lithium hydroxide 1 M in water were added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 18h, then treated with HCl 1 N until pH=5-6, and extracted twice with ethyl acetate. The organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate and filtered. The solvent was distilled off under reduced pressure, and the obtained residue was purified by column chromatography.

METHOD K:

To a solution 0.05 M of 1 eq of intermediate (VIa) in methanol, 5 eq of potassium hydroxide 1.4 M were added. The resulting solution was stirred at room temperature for 18h, then treated with HCl 1 N until acid pH, and extracted with ethyl acetate twice. The organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate and filtered. The solvent was distilled off under reduced pressure, and the obtained residue was purified by column chromatography.

TABLE 3

INTERM	
VIb.1	4-[2-(Dibenzylamino)ethoxy]benzoic acid; ¹ H-NMR: 7.98 (d, 2H), 7.47-7.27 (m, 10H), 6.91 (d, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.78 (s, 4H), 2.95 (t, 2H)

Vib.2	4-[2-(2-Phenyloxazol-4-yl-5-methyl)ethoxy]benzoic acid; ¹ H-NMR: 7.95-7.83 (m, 4H), 7.50-7.46 (m, 3H), 7.01 (d, 2H), 4.28 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.35 (s, 3H)
Vib.3	3-[2-(Dibenzylamino)ethoxy]benzoic acid; ¹ H-NMR: 7.54-7.00 (m, 14H), 4.40 (t, 2H), 4.31 (s, 4H), 3.39 (t, 2H)
Vib.4	4-(3-Benzyloxybenzyloxy)benzoic acid; MS: 335
Vib.5	3-(3-Benzyloxybenzyloxy)benzoic acid; MS: 335
Vib.6	4-(2-Pyridin-2-ylethoxy)benzoic acid; MS: 244
Vib.7	3-(4-Butylbenzyloxy)benzoic acid; MS: 285
Vib.8	4-(2-Naphthalen-2-ylethoxy)benzoic acid; MS: 293
Vib.9	4-(4-Butylbenzyloxy)benzoic acid; MS: 285
Vib.10	3-(4-Benzyloxybenzyloxy)benzoic acid; ¹ H-NMR: 7.60 (br s, 2H), 7.43-7.22 (m, 8H), 7.10 (dd, 1H), 6.94 (d, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.97 (s, 2H)

INTERMEDIATES (VIII)

METHOD L:

To a suspension of 1 eq of phenol (IV), and 2 eq of cesium carbonate in anhydrous DMF, the suspension being 0.4 M in the phenol, 100 eq of LG₁-(CH₂)_n-LG₂ were added. The reaction mixture was heated at 90°C for 18h, and then treated with water and 1,2-dichloroethane. The organic layer was washed three times with brine, then dried over anhydrous sodium sulfate and filtered. The solvent was distilled off under reduced pressure, and the obtained residue was purified by column chromatography.

TABLE 4

INTERM	
VIII.1	(2 <i>S</i>)-3-(4-Benzoyloxyphenyl)-2-[3-(2-chloroethoxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.71 (d, 2H), 7.50-7.33 (m, 5H), 7.06 (d, 2H), 6.93-6.89 (m, 4H), 6.58 (d, 1H), 5.07-5.01 (m, 3H), 4.25 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.20 (m, 2H)
VIII.2	(2 <i>S</i>)-3-(4-Benzoyloxyphenyl)-2-[3-(2-chloroethoxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.50-7.25 (m, 8H), 7.10-7.00 (m, 3H), 6.91 (d, 2H), 6.57 (d, 1H), 5.10-5.00 (m, 3H), 4.27 (t, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.24 (dd, 1H), 3.16 (dd, 1H)

INTERMEDIATE (Xa), (XVla) and (XIa)

The following compounds were synthesized according to any of methods D, E or F, starting from intermediates (IX).

TABLE 5

INTERM	
Xa.1	4-[2-(3-Methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 8.02 (d, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.65-7.48 (m, 2H), 7.00 (d, 2H), 4.87 (t, 2H), 4.48 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.64 (s, 3H)
Xa.2	3-[2-(3-Methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoic acid methyl ester; MS: 339

XVIa.1	3-[2-(3-Methyl-2-oxo-2H-quinoxalin-1-yl)ethoxy]benzoic acid methyl ester; MS: 339
XVIa.2	4-[2-(3-Methyl-2-oxo-2H-quinoxalin-1-yl)ethoxy]benzoic acid methyl ester; MS: 339
XIa.1	3-[2-(Thiophen-2-ylsulfanyl)ethoxy]benzoic acid methyl ester; MS: 295

INTERMEDIATE (Xb), (XVib) and (XIb)

The following compounds were synthesized according to any of methods J or K, starting from intermediates (Xa), (XVIa) or (XIa).

TABLE 6

INTERM	
Xb.1	4-[2-(3-Methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoic acid; MS: 325
Xb.2	3-[2-(3-Methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoic acid; MS: 325
XVib.1	3-[2-(3-Methyl-2-oxo-2H-quinoxalin-1-yl)ethoxy]benzoic acid; MS: 325
XVib.2	4-[2-(3-Methyl-2-oxo-2H-quinoxalin-1-yl)ethoxy]benzoic acid; MS: 325
XIb.1	3-[2-(Thiophen-2-ylsulfanyl)ethoxy]benzoic acid; MS: 281

INTERMEDIATE (XIV)

The following compounds were synthesized according to any of methods D to G, starting from phenol (V) and amines (XIa) or (XIb).

TABLE 7

INTERM	
XIV.1	3-{2-[Benzyl-(2,2,2-trifluoroacetyl)amino]ethoxy} benzoic acid methyl ester; MS: 382
XIV.2	4-{2-[Benzyl-(2,2,2-trifluoroacetyl)amino]ethoxy} benzoic acid methyl ester; MS: 382

INTERMEDIATES (XV)

The following compounds were synthesized either according to any of methods D to F, starting either from intermediate (IX), and the corresponding amines, or according to method M, from intermediate (XIV).

METHOD M:

To a solution 0.1 M of 1 eq of intermediate (XIV) (PG = trifluoroacetyl) in a mixture of tetrahydrofurane:methanol (3:1), 5 eq of lithium hydroxide 1 M in water were added. The solution was stirred until complete dissolution, then diluted with a mixture of water/ethyl acetate, and then acidified to pH=5 with HCl 1 N. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and filtered. The solvent was distilled off under reduced pressure, and the obtained residue was dissolved in methanol 0.1 M and treated with 3.2 eq of thionyl chloride. The solution was refluxed for 18h, and then allowed to cool down to room temperature. The solvent was distilled

off under reduced pressure and the residual solid was broken up with hexane.

TABLE 8

INTERM	
XV.1	4-(2-Benzylaminoethoxy)benzoic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.96 (d, 2H), 7.34-7.21 (m, 5H), 6.89 (d, 2H), 4.12 (t, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.10 (t, 2H); MS: 286
XV.2	3-(2-Benzylaminoethoxy)benzoic acid methyl ester; MS: 286

INTERMEDIATE (XVIIIa)

The following compounds were synthesized according to any of methods A to C, starting from intermediate (XV) and the corresponding acids.

TABLE 9

INTERM	
XVIIIa.1	4-[2-(N-Benzyl-N-benzoylamino)ethoxy]benzoic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.99 (d, 2H), 7.43-6.77 (m, 12H), 4.91-4.70 (m, 2H), 4.35-3.65 (m, 4H), 3.90 (s, 3H)
XVIIIa.2	4-{2-[N-Benzyl-N-(pyridin-3-ylcarbonyl)amino]ethoxy}benzoic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 8.80-6.85 (m, 13H), 4.91-4.69 (m, 2H), 4.36-3.60 (m, 4H), 3.86 (s, 3H)

INTERMEDIATE (XVIIIb)

The following compounds were synthesized according to methods J or K, starting from intermediate (XVIIIa).

TABLE 10

INTER M	
XVIII b.1	4-[2-(<i>N</i> -Benzyl- <i>N</i> -benzoylamino)ethoxy]benzoic; ¹ H-NMR: 8.06 (d, 2H), 7.41-6.81 (m, 12H), 4.94-4.71 (m, 2H), 4.37-3.67 (m, 4H)
XVIII b.2	4-{2-[<i>N</i> -Benzyl- <i>N</i> -(pyridin-3-ylcarbonyl)amino]ethox y}benzoic acid; ¹ H-NMR: 8.75-6.85 (m, 13H), 4.91-4.72 (m, 2H), 4.36-3.60 (m, 4H)

EXAMPLE (Ia):

The compounds of formula (Ia) shown in Table 11 were synthesized according to any of methods D to G, starting from intermediate (IV):

TABLE 11

Ex.	
1	(2 <i>S</i>)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-(3-phenylallyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.73 (d, 2H), 7.43-7.25 (m, 10H), 7.07 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.42 (dt, 1H), 5.10-5.00 (m, 3H), 4.75 (dd, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.28-3.16 (m, 2H)
2	(2 <i>S</i>)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-(4-phenoxybenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.71 (d, 2H), 7.42-6.88 (m, 20H), 6.48 (d, 1H), 5.07-5.04 (m, 5H), 3.77 (s, 3H), 3.25-3.10 (m, 2H)
3	(2 <i>S</i>)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-(biphenyl-4-ylmethoxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.72 (d, 2H), 7.65-7.26 (m, 14H), 7.07-7.00 (m, 4H), 6.90 (d, 2H), 6.48 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.10-5.00 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H)
4	(2 <i>S</i>)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-(3-phenoxybenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.70 (d, 2H), 7.43-6.92 (m, 20H), 6.48 (d, 1H), 5.08-5.04 (m, 5H), 3.77 (s, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H)
5	(2 <i>S</i>)-2-[4-(3-Benzzyloxybenzyloxy)benzoylamino]-3-(4-benzyloxyphenyl)propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.70 (d, 2H), 7.43-6.92 (m, 20H), 6.48 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.06-5.02 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.27-3.14 (m, 2H)

6	(2 <i>S</i>)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-(4-phenethyloxybenzoylamino)propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.69 (d, 2H), 7.42-7.30 (m, 10H), 7.04 (d, 2H), 6.92-6.88 (m, 4H), 6.45 (d, 1H), 5.06-5.00 (m, 3H), 4.22 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.27-3.10 (m, 4H)
7	(2 <i>S</i>)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-(3-phenylpropoxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.70 (d, 2H), 7.43-7.22 (m, 10H), 7.06 (d, 2H), 6.93-6.89 (m, 4H), 6.51 (d, 1H), 5.10-5.02 (m, 3H), 4.00 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.12 (m, 2H)
8	(2 <i>S</i>)-2-[4-(4-Benzzyloxybenzyloxy)benzoylamino]-3-(4-benzyloxyphenyl)propionic acid methyl ester. ¹ H-NMR: 7.70 (d, 2H), 7.46-7.35 (m, 13H), 7.06-6.97 (m, 7H), 6.89 (d, 2H), 6.49 (d, 1H), 5.09-5.00 (m, 7H), 3.76 (s, 3H), 3.26-3.11 (m, 2H)
9	(2 <i>S</i>)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-(biphenyl-2-ylmethoxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester; MS: 572
10	(2 <i>S</i>)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[3-(3-phenylallyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester; MS: 522
11	(2 <i>S</i>)-2-[3-(4-Benzzyloxybenzyloxy)benzoylamino]-3-(4-benzyloxyphenyl)propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.47-7.26 (m, 15H), 7.13-7.00 (m, 5H), 6.93 (d, 2H), 6.61 (d, 1H), 5.09-5.00 (m, 7H), 3.78 (s, 3H), 3.29-3.15 (m, 2H)
12	(2 <i>S</i>)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[3-(biphenyl-4-ylmethoxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester; MS: 572

13	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[3-(3-phenoxybenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester; MS: 588
14	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[3-(3-phenylpropoxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester; MS: 524
15	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-(4-butoxybenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester; MS: 568
16	(2S)-2-[4-(4-Butoxybenzyloxy)benzoylamino]-3-cyclohexylpropionic acid methyl ester; MS: 468
17	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-(thiophen-3-ylmethoxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester; MS: 488
18	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-(2-bromobenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester; MS: 575
19	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-(3-bromobenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester; MS: 575
20	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-(2-chlorobenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester; MS: 530
21	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-(3-chlorobenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester; MS: 530
22	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-(2-Fluorobenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester; MS: 514
23	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-(3-methylbenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester; MS: 496

24	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-(3-trifluoromethylbenzyloxy)-benzoylamino]propionic acid methyl ester; MS: 564
25	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-(2-methoxybenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester; MS: 526
26	(2S)-2-[4-(3-Bromobenzyloxy)benzoylamino]-3-cyclohexylpropionic acid methyl ester; MS: 475
27	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-(2-methylbenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester; MS: 510
28	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-(2-trifluoromethylbenzyloxy)-benzoylamino]propionic acid methyl ester; MS: 564
29	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-(2-o-tolyloethoxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester; MS: 524
30	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-[3-(4-propoxyphenoxy)propoxy]benzoylamino]propionic acid methyl ester; MS: 598
31	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-(3-methoxybenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester; MS: 526
32	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-(2-ethoxybenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester; MS: 540
33	3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-[(diphenylcarbamoyl)methoxy]-benzoylamino]propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.64 (d, 2H), 7.41-7.26 (m, 15H), 7.03 (d, 2H), 6.91-6.81 (m, 4H), 6.55 (d, 1H), 5.08-4.95 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.26-3.06 (m, 2H)

34	3-(4-Benzyloxyphenyl)-2-{4-[(benzylphenylcarbamoyl)methoxy]-benzoylamino}propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.65 (d, 2H), 7.40-6.77 (m, 21H), 6.54 (d, 1H), 5.08-4.95 (m, 3H), 4.90 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.25-3.06 (m, 2H)
35	3-(4-Benzyloxyphenyl)-2-{4-[(dibenzylcarbamoyl)methoxy]-benzoylamino}propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.69 (d, 2H), 7.42-7.16 (m, 15H), 7.05 (d, 2H), 6.90 (d, 4H), 6.53 (d, 1H), 5.09-4.97 (m, 3H), 4.83 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.29-3.10 (m, 2H)
36	3-(4-Benzyloxyphenyl)-2-{4-[2-(10,11-dihydrodibenzo[b,f]azepin-5-yl)-2-oxoethoxy]benzoylamino}propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.65 (d, 2H), 7.41-6.81 (m, 19H), 6.49 (d, 1H), 5.09-4.97 (m, 3H), 4.80 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.45-3.17 (m, 4H), 2.93-2.81 (m, 2H)
37	3-(4-Benzyloxyphenyl)-2-{4-[(diphenylcarbamoyl)methoxy]-benzoylamino}propionic acid; ¹ H-NMR: 7.61 (d, 2H), 7.37-6.66 (m, 22H), 5.00-4.85 (m, 3H), 4.59 (s, 2H), 3.30-3.10 (m, 2H)
38	3-(4-Benzyloxyphenyl)-2-(4-{[(3-methoxyphenyl)phenylcarbamoyl]methoxy}-benzoylamino)propionic acid methyl ester; MS: 645
39	3-(4-Benzyloxyphenyl)-2-{4-[(cyclohexylphenylcarbamoyl)methoxy]-benzoylamino}propionic acid methyl ester; MS: 621

The compounds of formula (Ia) shown in Table 12 were synthesized according to any of methods A to C, starting from intermediate (VIb):

60

TABLE 12

Ex.	
40	{[4-(2-Dibenzylaminoethoxy)benzoyl]-(3-phenoxybenzyl)amino}acetic acid ethyl ester; ¹ H-NMR: 7.42-6.75 (m, 23H), 4.80-4.65 (m, 2H), 4.30-3.99 (m, 6H), 3.72 (s, 4H), 2.90 (t, 2H), 1.27 (m, 3H)
41	{(3-Benzyloxybenzyl)-[3-(2-dibenzylaminoethoxy)benzoyl]amino}acetic acid ethyl ester; ¹ H-NMR: 7.42-6.89 (m, 23H), 5.07-5.03 (m, 2H), 4.74-4.53 (m, 2H), 4.30-3.82 (m, 6H), 3.70 (s, 4H), 2.87 (t, 2H), 1.32-1.19 (m, 3H)
42	{[3-(2-Dibenzylaminoethoxy)benzoyl]-(3-phenoxybenzyl)amino}acetic acid ethyl ester; ¹ H-NMR: 7.40-6.84 (m, 23H), 4.78-4.56 (m, 2H), 4.30-3.85 (m, 6H), 3.70 (s, 4H), 2.86 (t, 2H), 1.33-1.19 (m, 3H)
43	{[3-(2-Dibenzylaminoethoxy)benzoyl]-(4-phenoxybenzyl)amino}acetic acid ethyl ester; ¹ H-NMR: 7.41-6.90 (m, 23H), 4.77-4.57 (m, 2H), 4.30-3.85 (m, 6H), 3.71 (s, 4H), 2.88 (t, 2H), 1.33-1.19 (m, 3H)
44	{(4-tert-Butylbenzyl)-[3-(2-dibenzylaminoethoxy)benzoyl]amino}acetic acid ethyl ester; ¹ H-NMR: 7.41-6.80 (m, 18H), 4.78-4.57 (m, 2H), 4.25-3.42 (m, 10H), 2.87 (m, 2H), 1.32-1.19 (m, 12H)
45	{[3-(2-Dibenzylaminoethoxy)benzoyl]-(3-benzyloxybenzyl)amino}acetic acid ethyl ester; ¹ H-NMR: 7.41-6.80 (m, 23H), 5.07-5.03 (m, 2H), 4.78-4.57 (m, 2H), 4.30-3.68 (m, 10H), 2.86 (m, 2H), 1.33-1.19 (m, 3H)

46	{(4-Benzylloxybenzyl)-[4-(2-dibenzylaminoethoxy)benzoyl]amino}acetic acid ethyl ester; ¹ H-NMR: 7.47-7.23 (m, 19H), 6.97 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.71-4.62 (m, 2H), 4.22-3.99 (m, 6H), 3.72 (s, 4H), 2.89 (t, 2H), 1.27 (m, 3H)
47	3-(5-Benzylloxy-1H-indol-3-yl)-2-[4-(2-dibenzylaminoethoxy)-benzoylamino]propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 8.01 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.41-7.22 (m, 14H), 7.00 (dd, 2H), 6.90 (dd, 1H), 6.74 (d, 2H), 6.64 (d, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 3.94 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (s, 4H), 3.45 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 2.86 (t, 2H)
48	2-[4-(2-Dibenzylaminoethoxy)benzoylamino]-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.60 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.41-7.21 (m, 12H), 7.08 (t, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.77 (d, 2H), 6.56 (d, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.75-3.72 (m, 10H), 3.43 (d, 2H), 2.90 (t, 2H)
49	3-(5-Benzylloxy-1H-indol-3-yl)-2-[3-(2-dibenzylaminoethoxy)benzoylamino]-propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.95 (s, 1H), 7.41-7.19 (m, 14H), 7.04-6.88 (m, 4H), 6.69 (d, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.89 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 3.98 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 4H), 3.45 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 2.86 (t, 2H)
50	{(3-Benzylloxybenzyl)-[4-(3-benzylloxybenzyloxy)benzoyl]amino}acetic acid ethyl ester; ¹ H-NMR: 7.45-7.28 (m, 14H), 7.06-6.81 (m, 8H), 5.08 (s, 4H), 5.06 (s, 2H), 4.77-4.66 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 4.11-3.88 (m, 2H), 1.26 (m, 3H)

51	3-{(3-Benzylloxybenzyl)-[4-(3-benzylloxybenzyloxy)benzoyl]amino}propionic acid ethyl ester; ¹ H-NMR: 7.45-7.26 (m, 14H), 6.96-6.82 (m, 8H), 5.08 (s, 4H), 5.05 (s, 2H), 4.63 (br s, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 1.26 (m, 3H)
52	3-{(4-Benzylloxybenzyl)-[4-(3-benzylloxybenzyloxy)benzoyl]amino}propionic acid ethyl ester; ¹ H-NMR: 7.46-7.27 (m, 13H), 7.13-6.93 (m, 9H), 5.08 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.60 (br s, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 1.27 (m, 3H)
53	{(4-Benzylloxybenzyl)-[3-(3-benzylloxybenzyloxy)benzoyl]amino}acetic acid ethyl ester; ¹ H-NMR: 7.42-7.28 (m, 13H), 7.11-6.95 (m, 9H), 5.07-4.99 (m, 6H), 4.75-4.53 (m, 2H), 4.23 (q, 2H), 4.13-3.84 (m, 2H), 1.26 (m, 3H)
54	{(3-Benzylloxybenzyl)-[3-(3-benzylloxybenzyloxy)benzoyl]amino}acetic acid ethyl ester; ¹ H-NMR: 7.46-7.26 (m, 13H), 7.11-6.80 (m, 9H), 5.09-4.94 (m, 6H), 4.79-4.57 (m, 2H), 4.23 (q, 2H), 4.14-3.84 (m, 2H), 1.26 (m, 3H)
55	3-{(3-Benzylloxybenzyl)-[3-(3-benzylloxybenzyloxy)benzoyl]amino}propionic acid ethyl ester; ¹ H-NMR: 7.45-7.25 (m, 13H), 7.02-6.90 (m, 7H), 6.78 (m, 2H), 5.07-4.94 (m, 6H), 4.75-4.52 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.71-3.50 (m, 2H), 2.72-2.39 (m, 2H), 1.26 (m, 3H)
56	3-[(4-Benzylloxybenzoyl)-(3-benzylloxybenzyl)amino]propionic acid ethyl ester; MS: 524
57	3-{(4-Benzylloxybenzyl)-[3-(3-benzylloxybenzyloxy)benzoyl]amino}propionic acid ethyl ester; MS: 631

58	(2 <i>S</i>)-2-[3-(4-Butylbenzyloxy)benzoylamino]-3-cyclohexylpropionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.45 (s, 1H), 7.35 (d, 4H), 7.20 (d, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.87 (m, 1H), 3.76 (s, 1H), 2.62 (t, 2H), 1.78-0.90 (m, 20H)
59	2-[4-(3-Benzyloxybenzyloxy)benzoylamino]-3-(4-bromophenyl)propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.69 (d, 2H), 7.45-7.20 (m, 8H), 7.06-6.93 (m, 7H), 6.50 (d, 1H), 5.09-5.03 (m, 5H), 3.77 (s, 3H), 3.25 (dd, 1H), 3.16 (dd, 1H)
60	2-[4-(3-Benzyloxybenzyloxy)benzoylamino]-3-(4-fluorophenyl)propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.69 (d, 2H), 7.45-7.20 (m, 6H), 7.11-6.93 (m, 9H), 6.49 (d, 1H), 5.09-5.02 (m, 5H), 3.76 (s, 3H), 3.27 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H)
61	3-(4-Benzyloxyphenyl)-2-[4-(2-naphthalen-2-yl-ethoxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester; MS: 560
62	3-{[4-(2-Dibenzylaminoethoxy)benzoyl]-(3-phenoxybenzyl)amino}propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.40-7.23 (m, 16H), 7.13 (t, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.90 (dd, 2H), 6.75 (d, 2H), 4.60 (br s, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.71-3.62 (m, 9H), 2.88 (t, 2H), 2.67 (m, 2H)
63	3-{[3-(2-Dibenzylaminoethoxy)benzoyl]naphthalen-2-ylmethylamino}propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.80 (m, 3H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 13H), 7.00 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.93-4.70 (m, 2H), 4.03-3.91 (t, 2H), 3.80-3.55 (m, 9H), 2.81-2.50 (m, 4H)

82

64	3-{(4- <i>tert</i> -Butylbenzyl)-[3-(2-dibenzylaminoethoxy)benzoyl]amino}propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.39-7.20 (m, 14H), 7.10 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.72-4.50 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.70-3.55 (m, 9H), 2.86 (m, 2H), 2.71-2.48 (m, 2H), 1.30 (s, 9H)
65	3-{(4-Bromobenzyl)-[3-(2-dibenzylaminoethoxy)benzoyl]amino}propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.47 (d, 2H), 7.39-7.20 (m, 12H), 7.05 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.86-6.80 (m, 2H), 4.68-4.50 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.70-3.55 (m, 9H), 2.87 (m, 2H), 2.72-2.46 (m, 2H)
66	3-{[3-(2-Dibenzylaminoethoxy)benzoyl]-(3-phenoxybenzyl)amino}propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.45-7.22 (m, 16H), 7.11 (t, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.90-6.84 (m, 4H), 4.72-4.49 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 9H), 2.87 (m, 2H), 2.72-2.45 (m, 2H)
67	3-{[4-(2-Dibenzylaminoethoxy)benzoyl]-(4-phenoxybenzyl)amino}propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.40-7.14 (m, 17H), 7.02-6.97 (m, 4H), 6.78 (d, 2H), 4.61 (br s, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.71-3.65 (m, 9H), 2.89 (t, 2H), 2.66 (m, 2H)
68	(2 <i>S</i>)-2-[4-(4-Butylbenzyloxy)benzoylamino]-3-phenylpropionic acid methyl ester; MS: 446
69	(2 <i>S</i>)-3-(4-Benzoyloxyphenyl)-2-[4-(4-butylbenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester; MS: 552
70	(2 <i>S</i>)-2-[4-(4-Butylbenzyloxy)benzoylamino]-3-cyclohexylpropionic acid methyl ester; MS: 452

71	{(3-Benzzyloxybenzyl)-[4-(4-butylbenzyloxy)benzoyl]amino}acetic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.45-7.18 (m, 12H), 6.93-6.80 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.74-4.65 (m, 2H), 4.11-3.90 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.62 (t, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.92 (t, 3H)
72	{(4-Benzzyloxybenzyl)-[4-(4-butylbenzyloxy)benzoyl]amino}acetic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.50-7.12 (m, 13H), 6.95 (d, 4H), 5.07 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.70-4.62 (m, 2H), 4.11-3.92 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.61 (t, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.92 (t, 3H)
73	3-{(3-Benzzyloxybenzyl)-[4-(4-butylbenzyloxy)benzoyl]amino}propionic acid methyl ester; MS: 566
74	3-{(4-Benzzyloxybenzyl)-[4-(4-butylbenzyloxy)benzoyl]amino}propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.45-7.13 (m, 13H), 6.95 (d, 4H), 5.06 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.58 (br s, 2H), 3.66-3.60 (m, 5H), 2.62 (m, 4H), 1.59 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.92 (t, 3H)
75	(2S)-2-[4-(3-Benzzyloxybenzyloxy)benzoylamino]-3-cyclohexylpropionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.72 (d, 2H), 7.44-7.28 (m, 6H), 7.06-6.92 (m, 5H), 6.40 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 1.77-0.95 (m, 13H)
76	(2S)-2-[3-(3-Benzzyloxybenzyloxy)benzoylamino]-3-cyclohexylpropionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.44-7.28 (m, 9H), 7.10-6.93 (m, 4H), 6.50 (d, 1H), 5.08 (s, 4H), 4.87 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 1.81-0.91 (m, 13H)

77	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[3-(4-butylbenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester; MS: 552
78	(2S)-2-[3-(4-Benzzyloxybenzyloxy)benzoylamino]-3-phenylpropionic acid methyl ester; MS: 496
79	(2S)-2-[3-(4-Benzzyloxybenzyloxy)benzoylamino]-3-cyclohexylpropionic acid methyl ester; MS: 502
80	{(3-Benzzyloxybenzyl)-[3-(4-butylbenzyloxy)benzoyl]amino}acetic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.41-7.16 (m, 12H), 7.10-6.80 (m, 5H), 5.06-4.92 (m, 4H), 4.78-4.57 (m, 2H), 4.14-3.90 (m, 2H), 3.77-3.68 (m, 3H), 2.61 (t, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.93 (t, 3H)
81	3-{(3-Benzzyloxybenzyl)-[3-(4-butylbenzyloxy)benzoyl]amino}propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.41-7.17 (m, 10H), 7.01-6.77 (m, 7H), 5.05-5.04 (m, 4H), 4.91-4.71 (m, 2H), 4.66-4.48 (m, 2H), 3.69-3.60 (m, 3H), 2.72 (m, 2H), 2.61 (t, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.93 (t, 3H)
82	(2S)-[3-(4-Benzzyloxybenzyloxy)benzoylamino]phenylacetic acid methyl ester; MS: 482
83	(2S)-2-{4-[2-(3-Methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino}-3-phenylpropionic acid methyl ester; MS: 486
84	(2S)-[3-(3-Benzzyloxybenzyloxy)benzoylamino]phenylacetic acid methyl ester; MS: 482
85	(2S)-2-[3-(3-Benzzyloxybenzyloxy)benzoylamino]-3-phenylpropionic acid methyl ester; MS: 496

86	{(3-Benzzyloxybenzyl)-[3-(4-benzyloxybenzyloxy)benzoylamino]acetic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.45-7.25 (m, 14H), 7.10-6.75 (m, 8H), 5.08-4.89 (m, 6H), 4.78-4.57 (m, 2H), 4.14-3.85 (m, 2H), 3.77-3.68 (m, 3H)
87	3-{(3-Benzzyloxybenzyl)-[3-(4-benzyloxybenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.45-7.24 (m, 14H), 7.00-6.77 (m, 8H), 5.08-4.88 (m, 6H), 4.71-4.51 (m, 2H), 3.69-3.50 (m, 5H), 2.72-2.39 (m, 2H)
88	(2S)-[4-(4-Butylbenzyloxy)benzoylamino]phenylacetic acid methyl ester; MS: 432
89	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-(2-pyridin-2-yl-ethoxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester; MS: 511
90	{[4-(3-Benzzyloxybenzyloxy)benzoyl]-(4-benzyloxyphenyl)amino}acetic acid ethyl ester; MS: 602
91	{[4-(3-Benzzyloxybenzyloxy)benzoyl]-(3-benzyloxyphenyl)amino}acetic acid ethyl ester; MS: 602
92	3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-{3-[(benzylphenethylcarbamoyl)methoxy]benzoylamino}propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.41-7.23 (m, 16H), 7.16-7.05 (m, 5H), 6.98-6.98 (m, 2H), 6.60-6.55 (m, 14H), 5.06-4.93 (m, 3H), 4.70 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64-3.40 (m, 2H), 3.26-3.11 (m, 2H), 2.85 (t, 2H); MS: 657
93	{3-[(Benzylphenylcarbamoyl)methoxybenzoylamino]thiophen-3-ylacetic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.40-7.31 (m, 5H), 7.29-7.15 (m, 6H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.09-6.95 (m, 4H), 5.88 (d, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); MS: 515

The compounds of formula (Iaa), (Iab) and (Iae) shown in Table 13 were synthesized according to any of methods D to F, starting from intermediate (VIII) and the corresponding alcohols, thiols or amines:

TABLE 13

Ex.	
94	(2 <i>S</i>)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-{4-[2-(3-bromophenoxy)ethoxy]-benzoylamino}propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.72 (d, 2H), 7.42-6.88 (m, 15H), 6.51 (d, 1H), 5.10-5.03 (m, 3H), 4.33 (s, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.29-3.11 (m, 2H)
95	(2 <i>S</i>)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-{4-[2-(3-methylquinolin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino}propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.99-6.87 (m, 17H), 6.54 (d, 1H), 5.10-5.02 (m, 3H), 4.88 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.29-3.11 (m, 2H), 2.64 (s, 3H)
96	(2 <i>S</i>)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-{3-[2-(2,6-dimethylphenoxy)ethoxy]-benzoylamino}propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.44-7.36 (m, 9H), 7.14-6.90 (m, 7H), 6.57 (d, 1H), 5.07-5.03 (m, 3H), 4.36-4.33 (m, 2H), 4.18-4.15 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.26-3.10 (m, 2H), 2.32 (s, 6H)
97	(2 <i>S</i>)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-{4-[2-(pyridin-2-yloxy)ethoxy]-benzoylamino}propionic acid methyl ester; MS: 527
98	(2 <i>S</i>)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-{4-[2-(quinolin-8-yloxy)ethoxy]-benzoylamino}propionic acid methyl ester; MS: 577

99	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-{4-[2-(4-imidazol-1-yl-phenoxy)ethoxy]benzoylamino}propionic acid methyl ester; MS: 592
100	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-{4-[2-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)ethoxy]benzoylamino}propionic acid methyl ester; MS: 597
101	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-{4-[2-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino}propionic acid methyl ester; MS: 580
102	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-{4-[2-(quinolin-7-yl oxy)ethoxy]-benzoylamino}propionic acid methyl ester; MS: 577
103	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-{4-[2-(quinolin-2-yloxy)ethoxy]-benzoylamino}propionic acid methyl ester; MS: 577
104	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-{4-[3-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)propoxy]benzoylamino}propionic acid methyl ester; MS: 606
105	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-{4-[2-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl)ethoxy]benzoylamino}propionic acid; MS: 532
106	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-{4-[2-(2-Fluorophenylsulfanyl)ethoxy]-benzoylamino}propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.66 (d, 2H), 7.50-7.25 (m, 7H), 7.25-7.08 (m, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 6.45 (d, 1H), 5.08-6.98 (m, 3H), 4.17 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 3.25-3.10 (m, 2H); MS: 560

107	(2 <i>S</i>)-2-{4-[2-(4-Bromophenylsulfanyl)ethoxy]benzoylamino}-3-cyclohexylpropionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.74 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.39 (d, 1H), 4.95-4.80 (m, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 1.90-1.50 (m, 5H), 1.50-1.20 (m, 5H), 1.20-0.85 (m, 3H); MS: 521
108	(2 <i>S</i>)-3-Cyclohexyl-2-{4-[2-(2-methoxyphenylsulfanyl)ethoxy]-benzoylamino}propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.73 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.00-6.83 (m, 4H), 6.39 (d, 1H), 4.95-4.80 (m, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 1.90-1.50 (m, 5H), 1.50-1.20 (m, 5H), 1.20-0.85 (m, 3H); MS: 472
109	(2 <i>S</i>)-3-(4-Benzoyloxyphenyl)-2-{4-[2-(2-methoxyphenoxy)ethoxy]-benzoylamino}propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.70 (d, 2H), 7.48-7.30 (m, 4H), 7.20 (t, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.60-6.50 (m, 4H), 6.48 (d, 1H), 5.10-5.00 (m, 3H), 4.40-4.28 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.26-3.12 (m, 2H); MS: 556
110	(2 <i>S</i>)-2-[4-(2- <i>N</i> -benzylaminoethoxy)benzoylamino]-3-(4-benzoyloxyphenyl)propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.68 (d, 2H), 7.41-7.30 (m, 10H), 7.05 (d, 2H), 6.90 (d, 4H), 6.51 (d, 1H), 5.10-5.00 (m, 3H), 4.14 (t, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.19 (m, 2H) 3.06 (t, 2H)

The compounds of formula (Iaa) y (Iab) shown in Table 14 were synthesized according to methods A or C, starting from intermediate (Xb) or (XIb):

TABLE 14

Ex.	
111	((4-Benzylloxybenzyl)-{4-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoyl}amino)acetic acid ethyl ester; ¹ H-NMR: 7.94 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.63-7.52 (m, 4H), 7.46-7.31 (m, 6H), 7.14 (d, 1H), 7.00-6.96 (m, 4H), 5.07 (s, 2H), 4.86 (t, 2H), 4.73-4.62 (m, 2H), 4.44 (t, 2H), 4.30-4.18 (m, 2H), 4.11-3.89 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.26 (m, 3H)
112	(2S)-3-(4-Benzylloxyphenyl)-2-{3-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino}propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.94 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.43-7.25 (m, 8H), 7.13 (dd, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.57 (d, 1H), 5.08-5.03 (m, 3H), 4.87 (t, 2H), 4.48 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.28-3.14 (m, 2H), 2.64 (s, 3H)
113	3-((3-Benzylloxybenzyl)-{3-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoyl}amino)propionic acid ethyl ester; ¹ H-NMR: 7.95 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.64-7.52 (m, 2H), 7.41-7.25 (m, 8H), 7.03-6.78 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 4.81 (m, 2H), 4.55-4.00 (m, 6H), 3.72 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 5H), 1.27 (m, 3H)
114	((3-Benzylloxybenzyl)-{4-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoyl}amino)acetic acid ethyl ester; ¹ H-NMR: 7.94 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.61-7.29 (m, 10H), 6.97-6.82 (m, 5H), 5.08 (s, 2H), 4.86 (t, 2H), 4.78-4.66 (m, 2H), 4.44 (t, 2H), 4.30-4.18 (m, 2H), 4.12-3.89 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.28 (m, 3H)

115	3-((3-Benzylloxybenzyl)-{4-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoyl}amino)propionic acid ethyl ester; ¹ H-NMR: 7.94 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.64-7.52 (m, 2H), 7.45-7.24 (m, 8H), 6.97-6.78 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 4.86 (t, 2H), 4.62 (br s, 2H), 4.43 (t, 2H), 4.20-4.05 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 2.75-2.64 (s, 5H), 1.25 (m, 3H)
116	((3-Benzylloxybenzyl)-{3-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoyl}amino)acetic acid ethyl ester; ¹ H-NMR: 7.94 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.65-7.50 (m, 2H), 7.43-7.25 (m, 8H), 7.12-6.80 (m, 5H), 5.05 (m, 2H), 4.86-4.79 (m, 2H), 4.60-4.53 (m, 2H), 4.44-4.30 (m, 2H), 4.24-4.15 (m, 2H), 4.14-3.85 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.32-1.20 (m, 3H)
117	(2S)-3-(4-Bromophenyl)-2-{4-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino}propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.94 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.02-6.98 (m, 4H), 6.52 (d, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.88 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.26 (dd, 1H), 3.17 (dd, 1H), 2.64 (s, 3H)
118	(2S)-3-(4-Fluorophenyl)-2-{4-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino}propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.92 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.65-7.52 (m, 2H), 7.11-6.94 (m, 6H), 6.51 (d, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.88 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.27 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 2.64 (s, 3H)

119	(2S)-3-Cyclohexyl-2-{4-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino}propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.94 (d, 1H), 7.81-7.77 (m, 3H), 7.64-7.51 (m, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.44 (d, 1H), 4.90-4.83 (m, 3H), 4.47 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.90-0.95 (m, 13H)
120	(2S)-3-Cyclohexyl-2-{3-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino}propionic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.93 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.64-7.51 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.54 (d, 1H), 4.90-4.83 (m, 3H), 4.47 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.90-0.95 (m, 13H)
121	{Thiophen-3-ylmethyl- {3-[2-(thiophen-2-ylsulfanyl)ethoxy]benzoyl}amino} acetic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.40-7.25 (m, 4H), 7.25-7.05 (m, 2H), 7.05-6.85 (m, 2H), 7.78-4.55 (m, 2H), 4.20-4.04 (m, 4H), 3.78-3.65 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 2H); MS: 448
122	{Thiophen-2-yl{3-[2-(thiophen-2-ylsulfanyl)ethoxy]benzoyl}amino}acetic acid methyl ester; ¹ H-NMR: 7.40-7.25 (m, 4H), 7.25-7.05 (m, 2H), 7.05-6.90 (m, 2H), 6.05 (d, 1H), 4.17 (t, 2H), 4.00-3.54 (m, 4H), 3.14 (t, 2H); MS: 434
123	(2S)-3-(4-Benzylloxyphenyl)-2-{3-[2-(3-methyl-2-oxo-2H-quinoxalin-1-yl)ethoxy]benzoylamino}propionic acid methyl ester; MS: 592.
124	(2S)-3-((4-Benzylloxybenzyl)-{3-[2-(3-methyl-2-oxo-2H-quinoxalin-1-yl)ethoxy]benzoyl}amino)propionic acid methyl ester; MS: 606

The compounds of formula (Ia) shown in Table 16 were synthesized according to methods N or P, starting from compounds of formula (Ib)

METHOD N:

To a solution of 1 eq of the compound of formula (Ib), 1.3 eq of HOBT and 1.3 eq of KDC in tetrahydrofuran, the solution being 0.2 M in the compound of formula (Ib), 2 eq of triethylamine and 5 eq of the corresponding alcohol were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18h, and then water and dichloromethane were added. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted once with dichloromethane. The organic layers were combined, dried over anhydrous sodium sulfate, and filtered. The solvent was distilled off under reduced pressure.

METHOD P:

1 Eq of the compound of formula (Ib) was dissolved in the corresponding alcohol, and 2 drops of H₂SO₄ conc. were added. The solution was stirred over night at room temperature, and the solvent was distilled off at reduced pressure.

TABLE 15

Ex.	
125	(2 <i>S</i>)-3-(4-Benzylloxyphenyl)-2-{4-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino}propionic acid ethyl ester; ¹ H-NMR: 7.95 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.65-7.52 (m, 2H), 7.45-7.30 (m, 5H), 7.05 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.52 (d, 1H), 5.03 (m, 3H), 4.88 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 4.22 (q, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.29 (t, 3H)
126	(2 <i>S</i>)-3-(4-Benzylloxyphenyl)-2-{4-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino}propionic acid isopropyl ester; MS: 620
127	(2 <i>S</i>)-3-(4-Benzylloxyphenyl)-2-{4-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino}propionic acid propyl ester; MS: 620

EXAMPLE (Ib):

METHOD Q:

To a solution 0.1 M of 1 eq of the corresponding acid chloride in tetrahydrofurane or dioxane, an aqueous solution of 1 eq of the aminoacidic derivative, and 2 eq of sodium hydroxide was added. The resulting mixture was stirred for 18h at room temperature. Then, HCl 1 N was added dropwise until pH acid was reached, and the solution was extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate, and filtered. The solvent was distilled off under reduced pressure, and the obtained residue was purified by column chromatography.

METHOD R:

To a mixture of 1 eq of acid of formula (II), 1.3 eq of HOBT and 1.3 eq of EDC, tetrahydrofuran or dioxane were added, and the resulting solution (0.2 M in the acid of formula (II)) was stirred during 2h at room temperature. Then, an aqueous solution of 1 eq of the aminoacidic derivative, and 2 eq of sodium hydroxide was added. The solution was stirred over night at room temperature. Then, HCl 1 N was added dropwise until pH acid was reached, and the solution was extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate, and filtered. The solvent was distilled off under reduced pressure, and the obtained residue was purified by column chromatography.

The compounds of formula (Ib) shown in Table 16 were synthesized according to methods Q or R, starting from intermediates (VIb):

89

TABLE 16

Ex.	
128	(2 <i>S</i>)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-[2-(5-methyl-2-phe nyloxazol-4-yl)ethoxy]benzoylamino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.90-6.80 (m, 18H), 5.00 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)
129	(2 <i>S</i>)-2-(4-Benzzyloxybenzoylamino)-3-(4-benzyloxyphe nyl)propionic acid; ¹ H-NMR: 7.66 (d, 2H), 7.37-7.31 (m, 10H), 7.08 (d, 2H); 6.95 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.93 (t, 1H), 3.23-3.15 (m, 2H)
130	(2 <i>S</i>)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-(2-dibenzylaminoet hoxy)benzoylamino]propionic acid; ¹ H-NMR: 8.00-6.75 (m, 24H), 4.88 (m, 3H), 4.15 (t, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.35-3.14 (m, 2H), 3.08 (t, 2H)
131	(2 <i>R</i>)-2-[4-(2-Dibenzylaminoethoxy)benzoylamino]-3-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)propionic acid; ¹ H-NMR: 7.72-6.74 (m, 20H), 4.80 (m, 1H), 4.02 (t, 2H), 3.72 (s, 4H), 3.55-3.25 (m, 2H), 2.89 (t, 2H)
132	3-(4- <i>tert</i> -Butylphenyl)-2-[4-(2-dibenzylaminoethoxy)benzoylamino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.62 (d, 2H), 7.50-7.11 (m, 14H), 6.83 (d, 1H), 6.76 (d, 2H), 4.91 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.94 (s, 4H), 3.38-3.16 (m, 2H), 3.05 (t, 2H), 1.20 (s, 9H)
133	3-(4-Bromophenyl)-2-[4-(2-dibenzylaminoethoxy)benz oylamino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.62 (d, 2H), 7.43-7.24 (m, 12H), 7.04 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.77 (d, 2H), 4.86 (m, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.36-3.13 (m, 2H), 3.07 (t, 2H)

89

134	3-Biphenyl-2-yl-2-[4-(2-dibenzylaminoethoxy)benzoylamino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.46-7.17 (m, 21H), 6.72 (d, 2H), 6.36 (d, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.84 (s, 4H), 3.44-3.09 (m, 2H), 2.98 (t, 2H)
136	3-Biphenyl-4-yl-2-[4-(2-dibenzylaminoethoxy)benzoylamino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.63 (d, 2H), 7.45-7.22 (m, 19H), 6.93 (d, 1H), 6.74 (d, 2H), 4.95 (m, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.93 (s, 4H), 3.44-3.23 (m, 2H), 3.03 (t, 2H)
137	3-(4-tert-Butylphenyl)-2-[3-(2-dibenzylaminoethoxy)benzoylamino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.45-6.82 (m, 19H), 4.90 (m, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.96 (s, 4H), 3.36-3.02 (m, 4H), 1.16 (s, 9H)
138	3-(4-Bromophenyl)-2-[3-(2-dibenzylaminoethoxy)benzoylamino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.52-6.85 (m, 19H), 4.98 (m, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.99 (s, 4H), 3.51-3.03 (m, 4H)
139	3-(3-Bromophenyl)-2-[3-(2-dibenzylaminoethoxy)benzoylamino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.60-6.88 (m, 19H), 4.83 (m, 1H), 4.29 (t, 2H), 4.11 (s, 4H), 3.32-3.05 (m, 4H)
140	3-Biphenyl-2-yl-2-[3-(2-dibenzylaminoethoxy)benzoylamino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.50-6.88 (m, 24H), 4.93 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.13 (s, 4H), 3.40-3.20 (m, 4H)
141	2-[4-(2-Dibenzylaminoethoxy)benzoylamino]-3-(3-phenoxyphenyl)propionic acid; ¹ H-NMR: 8.06-6.74 (m, 24H), 4.90 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.40-2.92 (m, 4H)

142	3-(5-Bromo-1H-indol-3-yl)-2-[4-(2-dibenzylaminoethoxy)benzoylamino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.81-7.20 (m, 17H), 6.90 (d, 2H), 4.94 (m, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.97 (s, 4H), 3.58-3.31 (m, 2H), 3.11 (t, 2H)
143	2-[3-(2-Dibenzylaminoethoxy)benzoylamino]-3-(3-phenoxyphenyl)propionic acid; ¹ H-NMR: 7.44-6.88 (m, 24H), 4.87 (m, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.94 (s, 4H), 3.34-3.03 (m, 4H)
144	3-(5-Bromo-1H-indol-3-yl)-2-[3-(2-dibenzylaminoethoxy)benzoylamino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.79-7.20 (m, 19H), 4.96 (m, 1H), 4.23 (m, 6H), 3.52-3.24 (m, 4H)
145	(2S)-2-[3-(3-Benzyloxybenzyloxy)benzoylamino]-3-(4-benzyloxyphenyl)propionic acid; ¹ H-NMR: 7.45-7.21 (m, 14H), 7.13-7.07 (m, 4H), 7.01 (d, 1H), 6.96-6.89 (m, 3H), 6.58 (d, 1H), 5.06-4.99 (m, 7H), 3.31 (dd, 1H), 3.21 (dd, 1H)

The compounds of formula (Ib) shown in Table 17 were synthesized according to methods J or K, starting from compounds of formula (Ia):

TABLE 17

Ex.	
146	{[4-(2-Dibenzylaminoethoxy)benzoyl]-(3-phenoxybenzyl)amino}acetic acid; ¹ H-NMR: 7.66-6.88 (m, 23H), 4.81-4.68 (m, 2H), 4.57 (s, 4H), 4.40 (m, 2H), 4.18-4.00 (m, 2H), 3.63 (m, 2H)
147	(2S)-3-(4-Benzylloxyphenyl)-2-[4-(3-phenylallyloxy)benzoylamino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.66 (d, 2H), 7.40-6.84 (m, 17H), 6.71 (d, 1H), 6.36 (dt, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.92 (t, 1H), 4.70 (d, 2H), 3.30-3.08 (m, 2H)
148	(2S)-3-(4-Benzylloxyphenyl)-2-[4-(4-phenoxybenzyloxy)benzoylamino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.62 (d, 2H), 7.34-6.79 (m, 20H), 4.99 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.84 (t, 1H), 3.25-3.02 (m, 2H)
149	(2S)-3-(4-Benzylloxyphenyl)-2-[4-(biphenyl-4-ylmethoxy)benzoylamino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.82-6.91 (m, 22H), 5.28 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.75 (t, 1H), 3.40-3.10 (m, 2H)
150	(2S)-3-(4-Benzylloxyphenyl)-2-[4-(3-phenoxybenzyloxy)benzoylamino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.61 (d, 2H), 7.36-6.77 (m, 20H), 4.97 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 3.25-3.02 (m, 2H)
151	(2S)-2-[4-(3-Benzylloxybenzyloxy)benzoylamino]-3-(4-benzylloxyphenyl)propionic acid; ¹ H-NMR: 7.61 (d, 2H), 7.34-6.77 (m, 20H), 5.00 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.77 (m, 1H), 3.25-3.04 (m, 2H)

152	(2 <i>S</i>)-3-(4-Benzylloxyphenyl)-2-(4-phenethyloxybenzoylamino)propionic acid; ¹ H-NMR: 6.3 (d, 2H), 7.39-7.24 (m, 10H), 7.19 (d, 2H), 6.92-6.86 (m, 4H), 6.47 (d, 1H), 5.01-4.92 (m, 3H), 4.19 (t, 2H), 3.26-3.07 (m, 4H)
153	(2 <i>S</i>)-3-(4-Benzylloxyphenyl)-2-[4-(3-phenylpropoxy)benzoylamino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.66 (d, 2H), 7.39-7.18 (m, 10H), 7.10 (d, 2H), 6.89-6.86 (m, 4H), 5.00 (s, 2H), 4.94 (t, 1H), 4.97 (t, 2H), 3.30-3.13 (m, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.10 (m, 2H)
154	{(4-Benzylloxybenzyl)-[4-(2-dibenzylaminoethoxy)benzoyl]amino}acetic acid; ¹ H-NMR: 7.31-6.40 (m, 23H), 4.90-4.50 (m, 4H), 3.90-3.60 (m, 8H), 2.74 (m, 2H)
155	{(3-Benzylloxybenzyl)-[3-(2-dibenzylaminoethoxy)benzoyl]amino}acetic acid; ¹ H-NMR: 7.60-6.91 (m, 23H), 5.04-5.01 (m, 2H), 4.76-3.68 (m, 10H), 3.40-3.20 (m, 2H)
156	{[3-(2-Dibenzylaminoethoxy)benzoyl]-(3-phenoxybenzyl)amino}acetic acid; ¹ H-NMR: 7.58-6.88 (m, 23H), 4.79-3.71 (m, 10H), 3.32-3.17 (m, 2H)
157	{[3-(2-Dibenzylaminoethoxy)benzoyl]-(4-phenoxybenzyl)amino}acetic acid; ¹ H-NMR: 7.61-6.94 (m, 23H), 4.80-3.71 (m, 10H), 3.35-3.15 (m, 2H)
158	{(4- <i>tert</i> -Butylbenzyl)-[3-(2-dibenzylaminoethoxy)benzoyl]amino}acetic acid; 7.65-6.92 (m, 18H), 4.78-3.38 (m, 12H), 1.35-1.20 (m, 9H)
159	{[3-(2-Dibenzylaminoethoxy)benzoyl]-(3-benzylloxybenzyl)amino}acetic acid; ¹ H-NMR: 7.60-6.76 (m, 23H), 5.03-4.99 (m, 2H), 4.74-3.15 (m, 12H)

91

a1

160	(2S)-3-(4-Benzylloxyphenyl)-2-[4-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.99-6.86 (m, 17H), 6.57 (d, 1H), 4.99 (m, 3H), 4.86 (t, 2H), 4.44 (t, 2H), 3.39-3.12 (m, 2H), 2.63 (s, 3H)
161	(2S)-3-(4-Benzylloxyphenyl)-2-[4-[2-(3-bromophenoxy)ethoxy]benzoylamino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.62 (d, 2H), 7.33-6.79 (m, 15H), 4.95 (s, 2H), 4.83 (t, 1H), 4.26 (s, 4H), 3.25-3.02 (m, 2H)
162	3-[(3-Benzylloxybenzyl)-[4-(2-dibenzylaminoethoxy)benzoyl]amino]propionic acid; MS: 629
163	3-[(3-Benzylloxybenzyl)-[3-(2-dibenzylaminoethoxy)benzoyl]amino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.52-7.16 (m, 17H), 7.05-6.62 (m, 6H), 5.03 (s, 2H), 4.75-4.51 (m, 2H), 4.07-3.85 (m, 2H), 3.75-3.66 (m, 6H), 3.14-2.83 (m, 2H), 2.78-2.33 (m, 2H)
164	3-[(4-Benzylloxybenzyl)-[3-(2-dibenzylaminoethoxy)benzoyl]amino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.38-7.15 (m, 17H), 7.06-6.71 (m, 6H), 4.95 (s, 2H), 4.66-4.38 (m, 2H), 4.10-3.92 (m, 2H), 3.81-3.44 (m, 6H), 2.95-2.73 (m, 2H), 2.54-2.40 (m, 2H)
165	2-[4-(2-Dibenzylaminoethoxy)benzoylamino]-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)propionic acid; ¹ H-NMR: 7.50-7.47 (m, 3H), 7.38-7.24 (m, 9H), 7.09-6.83 (m, 5H), 6.53 (d, 2H), 4.93 (m, 1H), 3.83-3.72 (m, 6H), 3.39 (m, 5H), 2.83 (m, 2H)
166	3-(5-Benzylloxy-1H-indol-3-yl)-2-[4-(2-dibenzylaminoethoxy)benzoylamino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.40-7.19 (m, 15H), 6.97 (m, 3H), 6.80-6.72 (m, 2H), 6.40 (m, 2H), 4.92 (m, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 3.68 (m, 6H), 3.26 (m, 2H), 2.76 (m, 2H)

167	3-(5-Benzylloxy-1H-indol-3-yl)-2-[3-(2-dibenzylaminoethoxy)benzoylamino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.27-7.05 (m, 15H), 6.92-6.85 (m, 4H), 6.72-6.50 (m, 4H), 4.82 (m, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.56 (s, 4H), 3.20 (m, 2H), 2.66 (m, 2H)
168	{(4-Benzylloxybenzyl)-[4-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoyl]amino}acetic acid; ¹ H-NMR: 7.87 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.60-7.25 (m, 10H), 7.06 (d, 1H), 6.90-6.88 (m, 4H), 5.00 (s, 2H), 4.80 (t, 2H), 4.68-4.55 (m, 2H), 4.38 (t, 2H), 4.04-3.79 (m, 2H), 2.58 (s, 3H)
169	(2S)-3-(4-Benzylloxyphenyl)-2-[3-[2-(2,6-dimethylphenoxy)ethoxy]benzoylamino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.43-7.30 (m, 9H), 7.24-6.91 (m, 7H), 6.58 (d, 1H), 5.07-5.00 (m, 3H), 4.35-4.32 (m, 2H), 4.17-4.14 (m, 2H), 3.30 (dd, 1H), 3.21 (dd, 1H), 2.32 (s, 6H)
170	3-[(3-Benzylloxybenzyl)-[4-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoyl]amino]propionic acid; MS: 592
171	{(3-Benzylloxybenzyl)-[4-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoyl]amino}acetic acid; MS: 578
172	{(3-Benzylloxybenzyl)-[3-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoyl]amino}acetic acid; MS: 578
173	3-[(3-Benzylloxybenzyl)-[3-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoyl]amino]propionic acid; MS: 592
174	{(3-Benzylloxybenzyl)-[4-(3-benzylloxybenzyloxy)benzoyl]amino}acetic acid; ¹ H-NMR: 7.45-7.30 (m, 14H), 7.05-6.81 (m, 8H), 5.08 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.67 (br s, 2H), 4.15 (br s, 2H)

175	3-[(3-Benzzyloxybenzyl)-[4-(3-benzyloxybenzyloxy)benzoyl]amino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.46-7.25 (m, 13H), 7.06-6.78 (m, 9H), 5.07 (s, 4H), 5.04 (s, 2H), 4.62 (br s, 2H), 3.66 (m, 2H), 2.73 (m, 2H)
176	3-[(4-Benzzyloxybenzyl)-[4-(3-benzyloxybenzyloxy)benzoyl]amino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.46-7.27 (m, 13H), 7.11-6.93 (m, 9H), 5.07 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.59 (br s, 2H), 3.66 (m, 2H), 2.70 (m, 2H)
177	{(4-Benzzyloxybenzyl)-[3-(3-benzyloxybenzyloxy)benzoyl]amino}acetic acid; ¹ H-NMR: 7.44-7.26 (m, 13H), 7.11-6.91 (m, 9H), 5.08-4.98 (m, 6H), 4.75-4.52 (m, 2H), 4.16-3.86 (m, 2H)
178	{(3-Benzzyloxybenzyl)-[3-(3-benzyloxybenzyloxy)benzoyl]amino}acetic acid; ¹ H-NMR: 7.44-7.26 (m, 13H), 7.07-6.80 (m, 9H), 5.09-4.93 (m, 6H), 4.79-4.57 (m, 2H), 4.17-3.86 (m, 2H)
179	3-[(3-Benzzyloxybenzyl)-[3-(3-benzyloxybenzyloxy)benzoyl]amino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.45-7.23 (m, 13H), 7.03-6.89 (m, 8H), 6.75 (m, 1H), 5.06-4.93 (m, 6H), 4.73-4.50 (m, 2H), 3.69-3.47 (m, 2H), 2.73-2.35 (m, 2H)
180	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[3-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino]propionic acid; MS: 578
181	3-[(4-Benzzyloxybenzoyl)-(3-benzyloxybenzyl)amino]propionic acid; MS: 496
182	3-[(4-Benzzyloxybenzyl)-[3-(3-benzyloxybenzyloxy)benzoyl]amino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.41-7.26 (m, 13H), 7.02-6.92 (m, 9H), 5.06-4.98 (m, 6H), 4.69-4.46 (m, 2H), 3.68-3.48 (m, 2H), 2.71-2.43 (m, 2H)

183	(2S)-2-[4-(4-Benzzyloxybenzyloxy)benzoylamino]-3-(4-benzyloxyphenyl)propionic acid; ¹ H-NMR: 7.68 (d, 2H), 7.44-7.30 (m, 12H), 7.10 (d, 2H), 7.00-6.90 (m, 4H), 6.89 (d, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.02 (s, 4H), 4.95 (t, 1H), 3.27 (dd, 1H), 3.17 (dd, 1H)
184	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-(biphenyl-2-ylmethoxy)benzoylamino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.64-7.55 (m, 3H), 7.42-7.33 (m, 13H), 7.10 (d, 2H), 6.89-6.84 (m, 4H), 5.02 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.95 (t, 1H), 3.26 (dd, 1H), 3.17 (dd, 1H)
185	(2S)-2-[3-(4-Benzzyloxybenzyloxy)benzoylamino]-3-(4-benzyloxyphenyl)propionic acid; ¹ H-NMR: 7.46-7.18 (m, 15H), 7.14-7.07 (m, 3H), 6.97 (d, 2H), 6.57 (d, 2H), 5.05-4.97 (m, 5H), 3.30 (dd, 1H), 3.19 (dd, 1H)
186	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[3-(3-phenylallyloxy)benzoylamino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.41-7.18 (m, 13H), 7.10-7.04 (m, 3H), 6.85 (d, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.38 (dt, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.95-4.87 (m, 1H), 4.69 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.15 (dd, 1H)
187	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[3-(biphenyl-4-ylmethoxy)benzoylamino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.50-6.75 (m, 22H), 4.98 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.22-3.00 (m, 2H)
188	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[3-(3-phenoxybenzyloxy)benzoylamino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.40-7.20 (m, 11H), 7.12-6.89 (m, 11H), 6.55 (d, 1H), 5.04-5.00 (m, 5H), 3.29 (dd, 1H), 3.20 (dd, 1H)

189	(2S)-3-(4-Benzoyloxyphenyl)-2-[3-(3-phenylpropoxy)benzoylamino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.40-7.16 (m, 13H), 7.06 (d, 2H), 7.00 (dd, 1H), 6.86 (d, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.92 (t, 1H), 3.96 (t, 2H), 3.25 (dd, 1H), 3.14 (dd, 1H), 2.78 (t, 2H), 2.08 (m, 2H)
190	(2S)-2-[3-(4-Butylbenzyloxy)benzoylamino]-3-cyclohexylpropionic acid; MS: 438
191	(2S)-3-(4-Bromophenyl)-2-[4-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino]propionic acid; MS: 551
192	(2S)-3-(4-Fluorophenyl)-2-[4-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino]propionic acid; MS: 490
193	(2S)-2-[4-(3-Benzoyloxybenzyloxy)benzoylamino]-3-(4-bromophenyl)propionic acid; MS: 561
194	(2S)-2-[4-(3-Benzoyloxybenzyloxy)benzoylamino]-3-(4-fluorophenyl)propionic acid; MS: 500
195	3-{[4-(2-Dibenzylaminoethoxy)benzoyl]-(3-phenoxybenzyl)amino}propionic acid; MS: 615
196	3-{[4-(2-Dibenzylaminoethoxy)benzoyl]-(4-phenoxybenzyl)amino}propionic acid; MS: 615
197	3-{[3-(2-Dibenzylaminoethoxy)benzoyl]naphthalen-2-ylmethylamino}propionic acid; MS: 573
198	3-{(4-tert-Butylbenzyl)-[3-(2-dibenzylaminoethoxy)benzoyl]amino}propionic acid; MS: 579
199	3-{Biphenyl-4-ylmethyl-[3-(2-dibenzylaminoethoxy)benzoyl]amino}propionic acid; MS: 599
200	3-{(4-Bromobenzyl)-[3-(2-dibenzylaminoethoxy)benzoyl]amino}propionic acid; MS: 601
201	3-{[3-(2-Dibenzylaminoethoxy)benzoyl]-(3-phenoxybenzyl)amino}propionic acid; MS: 615

202	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-{4-[2-(pyridin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino}propionic acid; MS: 513
203	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-{4-[2-(quinolin-8-yloxy)ethoxy]benzoylamino}propionic acid; MS: 563
204	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-{4-[2-(4-imidazol-1-yl-phenoxy)ethoxy]benzoylamino}propionic acid; MS: 578
205	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-(2-naphthalen-2-yl-ethoxy)benzoylamino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.80-7.76 (m, 3H), 7.69-7.62 (m, 3H), 7.46-7.25 (m, 8H), 7.06 (d, 2H), 6.89-6.83 (m, 4H), 4.97 (s, 2H), 4.90 (t, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.24-3.20 (m, 3H), 3.11 (dd, 1H)
206	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-{4-[2-(2-methylbenzotiazol-5-yloxy)ethoxy]benzoylamino}propionic acid; MS: 583
207	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-{4-[2-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino}propionic acid; MS: 566
208	(2S)-2-[4-(4-Butylbenzyloxy)benzoylamino]-3-phenyl propionic acid; MS: 432
209	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-(4-butylbenzyloxy)benzoylamino]propionic acid; MS: 538
210	(2S)-2-[4-(4-Butylbenzyloxy)benzoylamino]-3-cyclohexylpropionic acid; MS: 438
211	(2S)-3-Cyclohexyl-2-{4-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino}propionic acid; MS: 478
212	(2S)-3-Cyclohexyl-2-{3-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino}propionic acid; MS: 478
213	(2S)-2-[4-(3-Benzzyloxybenzyloxy)benzoylamino]-3-cyclohexylpropionic acid; MS: 488

94

44

214	(2S)-2-[3-(3-Benzzyloxybenzyloxy)benzoylamino]-3-cyclohexylpropionic acid; MS: 488
215	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[3-(4-butylbenzyloxy)benzoylamino]propionic acid; MS: 538
216	{(3-Benzzyloxybenzyl)-[4-(4-butylbenzyloxy)benzoyl]amino}acetic acid; MS: 538
217	{(4-Benzzyloxybenzyl)-[4-(4-butylbenzyloxy)benzoyl]amino}acetic acid; ¹ H-NMR: 7.50-7.10 (m, 13H), 6.97 (d, 4H), 5.06 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.63 (br s, 2H), 4.15 (br s, 2H), 2.61 (t, 2H), 1.59 (q, 2H), 1.36 (m, 2H), 0.92 (t, 3H)
218	3-{(3-Benzzyloxybenzyl)-[4-(4-butylbenzyloxy)benzoyl]amino}propionic acid; MS: 552
219	3-{(4-Benzzyloxybenzyl)-[4-(4-butylbenzyloxy)benzoyl]amino}propionic acid; MS: 552
220	[3-(4-Benzzyloxybenzyloxy)benzoylamino]phenylacetic acid; MS: 468
221	(2S)-2-[3-(4-Benzzyloxybenzyloxy)benzoylamino]-3-phenylpropionic acid; MS: 482
222	(2S)-2-[3-(4-Benzzyloxybenzyloxy)benzoylamino]-3-cyclohexylpropionic acid; MS: 488
223	{(3-Benzzyloxybenzyl)-[3-(4-butylbenzyloxy)benzoyl]amino}acetic acid; MS: 538
224	3-{(3-Benzzyloxybenzyl)-[3-(4-butylbenzyloxy)benzoyl]amino}propionic acid; MS: 552
225	(2S)-2-[4-[2-(3-Methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino]-3-phenylpropionic acid; MS: 472
226	[3-(3-Benzzyloxybenzyloxy)benzoylamino]phenylacetic acid; MS: 468
227	(2S)-2-[3-(3-Benzzyloxybenzyloxy)benzoylamino]-3-phenylpropionic acid; MS: 482

228	{ (3-Benzzyloxybenzyl) - [3- (4-benzyloxybenzyloxy) benzoyl]amino}acetic acid; MS: 588
229	3- { (3-Benzzyloxybenzyl) - [3- (4-benzyloxybenzyloxy) benzoyl]amino}propionic acid; MS: 602
230	(2S) -3- (4-Benzzyloxyphenyl) -2- {4- [2- (quinolin-2-yloxy) ethoxy] benzoylamino}propionic acid; MS: 563
231	(2S) -3- (4-Benzzyloxyphenyl) -2- {4- [2- (quinolin-7-yloxy) ethoxy] benzoylamino}propionic acid; MS: 563
232	[4- (4-Butylbenzyloxy) benzoylamino]phenylacetic acid; MS: 418
233	(2S) -3- (4-Benzzyloxyphenyl) -2- [4- (4-butoxybenzyloxy) benzoylamino]propionic acid; MS: 554
234	{ [4- (3-Benzzyloxybenzyloxy) benzoyl] - (4-benzyloxyphenyl)amino}acetic acid; MS: 574
235	{ [4- (3-Benzzyloxybenzyloxy) benzoyl] - (3-benzyloxyphenyl)amino}acetic acid; MS: 574
236	(2S) -3- (4-Benzzyloxyphenyl) -2- [4- (2-pyridin-2-yl-ethoxy) benzoylamino]propionic acid; MS: 497
237	(2S) -2- [4- (4-Butoxybenzyloxy) benzoylamino] -3-cyclohexylpropionic acid; MS: 454
238	(2S) -3- (4-Benzzyloxyphenyl) -2- [4- (2-bromobenzyloxy) benzoylamino]propionic acid; MS: 561
239	(2S) -3- (4-Benzzyloxyphenyl) -2- [4- (3-bromobenzyloxy) benzoylamino]propionic acid; MS: 561
240	(2S) -3- (4-Benzzyloxyphenyl) -2- [4- (2-chlorobenzyloxy) benzoylamino]propionic acid; MS: 516
241	(2S) -3- (4-Benzzyloxyphenyl) -2- [4- (3-chlorobenzyloxy) benzoylamino]propionic acid; MS: 516
242	(2S) -3- (4-Benzzyloxyphenyl) -2- [4- (2-fluorobenzyloxy) benzoylamino]propionic acid; MS: 500
243	(2S) -3- (4-Benzzyloxyphenyl) -2- [4- (2-methylbenzyloxy) benzoylamino]propionic acid; MS: 496

244	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-(3-methylbenzyloxy)benzoylamino]propionic acid; MS: 496
245	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-(3-trifluoromethylbenzyloxy)benzoylamino]propionic acid; MS: 550
246	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-(2-trifluoromethylbenzyloxy)benzoylamino]propionic acid; MS: 550
247	(2S)-2-[4-(3-Bromobenzyloxy)benzoylamino]-3-cyclohexylpropionic acid; MS: 461
248	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-(2-methoxybenzyloxy)benzoylamino]propionic acid; MS: 512
249	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-[(benzylphenylcarbamoyl)methoxy]-benzoylamino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.60 (d, 2H), 7.38-6.99 (m, 17H), 6.87 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.63 (d, 1H), 5.10-4.90 (m, 5H), 4.41 (s, 2H), 3.32-3.10 (m, 2H)
250	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-[(dibenzylcarbamoyl)methoxy]-benzoylamino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.64 (d, 2H), 7.41-6.84 (m, 21H), 6.64 (d, 1H), 5.03-4.91 (m, 3H), 4.81 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.33-3.12 (m, 2H)
251	(2S)-3-(4-Benzzyloxyphenyl)-2-[4-[2-(10,11-dihydrodibenzo[b,f]azepin-5-yl)-2-oxoethoxy]benzoylamino]propionic acid; ¹ H-NMR: 7.60 (d, 2H), 7.38-7.06 (m, 15H), 6.87 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 6.60 (d, 1H), 5.04-4.93 (m, 3H), 4.77 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 3.37-3.20 (m, 4H), 2.89-2.74 (m, 2H)

252	(2S)-2-{4-[2-(Benzoylbenzylamino)ethoxy]benzoylamino}-3-(4-benzyloxyphenyl)propionic acid; ¹ H-NMR: 7.65 (d, 2H), 7.38-6.61 (m, 22H), 4.98 (m, 3H), 4.69-3.63 (m, 6H), 3.34-3.13 (m, 2H)
253	(2S)-3-(4-Benzyloxyphenyl)-2-(4-{2-[benzyl(pyridine-3-carbonyl)amino]ethoxy}benzoylamino)propionic acid; ¹ H-NMR: 8.70-6.74 (m, 23H), 5.01-4.89 (m, 3H), 4.88-3.61 (m, 6H), 3.35-3.14 (m, 2H)
254	[{4-[2-(Benzoylbenzylamino)ethoxy]benzoyl}-(4-benzyloxybenzyl)amino]acetic acid; ¹ H-NMR: 7.79-6.74 (m, 23H), 5.06 (s, 2H), 4.89-3.61 (m, 10H)
255	[{4-Benzyloxybenzyl}-(4-{2-[benzyl(pyridine-3-carbonyl)amino]ethoxy}benzoyl)amino]acetic acid; ¹ H-NMR: 8.64 (d, 1H), 7.79-6.80 (m, 21H), 5.06 (s, 2H), 4.87-3.65 (m, 10H)
256	{Thiophen-3-ylmethyl-{3-[2-(thiophen-2-ylsulfanyl)ethoxy]benzoyl}amino}acetic acid; MS: 434
257	{Thiophen-2-yl-{3-[2-(thiophen-2-ylsulfanyl)ethoxy]benzoylamino}acetic acid; MS: 420.
258	{3-[(Benzylphenylcarbamoyl)methoxy]benzoylamino}thiophen-3-yl-acetic acid; MS: 501
259	3-(4-Benzyloxyphenyl)-2-{3-[(benzylphenethylcarbamoyl)methoxy]-benzoylamino}propionic acid; ¹ H-NMR: 7.41-7.00 (m, 21H), 6.90-6.75 (m, 2H), 4.85-4.75 (m, 3H), 4.67-4.55 (m, 2H), 4.45-4.25 (m, 2H), 3.60-3.35 (m, 2H); 3.35-3.05 (m, 2H), 2.60-2.05 (m, 2H); MS: 643

96

96

260	3-(4-Benzylloxyphenyl)-2-{4-[(phenylpyridin-2-yl-carbamoyl)methoxy]-benzoylamino}propionic acid; ¹ H-NMR: 9.92 (d, 1H), 7.62-7.40 (m, 6H), 7.35 (d, 2H), 7.30-7.10 (m, 7H), 7.12 (d, 1H), 6.97 (d, 2H), 6.90 (2H), 6.75 (d, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.89 (s 2H), 4.76 (t, 1H), 3.11 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H)
261	3-(4-Benzylloxyphenyl)-2-{4-[(cyclohexylphenylcarbamoyl)methoxy]benzoylamino}propionic acid; MS: 607
262	3-(4-Benzylloxyphenyl)-2-{4-[(tert-butylcyclohexylcarbamoyl)methoxy]-benzoylamino}propionic acid; MS: 587
263	3-(4-Benzylloxyphenyl)-2-(4-{[(2-fluorophenyl)thiophen-2-ylmethylcarbamoyl]methoxy}benzoylamino)propionic acid; MS: 639
264	(2S)-3-(4-Benzylloxyphenyl)-2-{3-[2-(3-methyl-2-oxo-2H-quinoxalin-1-yl)ethoxy]benzoylamino}propionic acid; MS: 578
265	(2S)-3-((4-Benzylloxybenzyl)-{3-[2-(3-methyl-2-oxo-2H-quinoxalin-1-yl)ethoxy]benzoyl}amino)propionic; MS: 592

EXAMPLES (Ic) and (Id)

The compounds of formula (Ic) and (Id) shown in Table 18 were synthesized either according to any of methods A to C, starting from compounds of formula (Ib) and the aminic derivatives HNR₂R₃ or HNR₂OR₁:

TABLE 18

Ex.	
266	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2-(4-Benzylloxyphenyl)-1-dimethylcarbamoyl-ethyl]-4-phenetyloxybenzamide; ¹ H-NMR: 7.75 (d, 2H), 7.44-6.88 (m, 16H), 5.30 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.22 (t, 2H), 3.25-2.90 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)
267	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2-(4-Benzylloxyphenyl)-1-dimethylcarbamoyl-ethyl]-4-[2-(3-methylquinoxalin-2-ylloxy)ethoxy]benzamide; 7.96-7.29 (m, 9H), 7.14-7.09 (m, 4H), 7.00 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), ¹ H-NMR: 5.30 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.88 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 3.30-2.95 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.65 (s, 3H)
268	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2-(4-Benzylloxyphenyl)-1-hydroxycarbamoyl-ethyl]-4-[2-(3-methylquinoxalin-2-ylloxy)ethoxy]benzamide; MS: 593
269	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2-(4-Benzylloxyphenyl)-1-methoxycarbamoyl-ethyl]-4-[2-(3-methylquinoxalin-2-ylloxy)ethoxy]benzamide; MS: 607
270	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2-(4-Benzylloxyphenyl)-1-(methoxymethylcarbamoyl)ethyl]-4-[2-(3-methylquinoxalin-2-ylloxy)ethoxy]benzamide; MS: 621

Assay of binding to the PPAR γ 2

The cDNA encoding for the open reading frame of the hPPAR γ 2 is amplified by PCR (polymerase chain reaction) and inserted in the plasmid pGEX-4T-2. This construction (pGEX-hPPAR γ) is introduced into *E. coli* where it is overexpressed and semipurified as a fusion protein with glutathione

S-transferase (GST) (Elbrecht et al., *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 7913-7922).

The binding of the compounds to the GST-hPPAR γ 2 s is determined by modifications in the method described by Lehmann et al. (*J. Biol. Chem.* 1995, 270, 12953-12957). The receptors (2.5 μ g) were incubated in 96-well plates in the presence or in the absence of the products with [3 H]BRL-49853 (100 nM) for 3 h at 4°C, in a final volume of 200 μ L of buffer Tris-HCl 10 mM pH:8.0, containing KCl 50 mM and DTT 10 mM. Non-specific binding was determined in the presence of BRL-49853 100 μ M. The reaction mixture was transferred to a Multiscreen Durapore (Millipore) microplate containing glutathione-Sepharose 4B in every well. The reaction mixture was left to incubate with the resin during 10 min, and then centrifuged at 735 g during 2 min. To dissociate the receptor bound to the resin, reduced glutathione 10 mM is added and incubated during 10 min. The receptor was eluted by centrifugation. Then, 800 μ L of scintillation liquid were added to the elution and the contained radioactivity was quantified by liquid scintillation spectroscopy (Microbeta Wallac, Perkin Elmer).

LED-hPPARs transactivation assay

COS-7 cells were cultivated in 24-well plates and transfected with the pFACMV plasmids that encode the chimeric proteins containing the GAL4 DNA binding domain fused to the PPAR γ LBD. The reporter plasmid for the foregoing constructions was pFR-Luc, which contains five repetitions of the GAL4-response element in front of a promoter that controls the transcription of the luciferase gene. Lipofectamine was used as a transfection agent.

98

The plasmids of the chimeric receptors and the reporter gene were inserted in the cells by transitory transfection in COS-7 cells in culture. When the products were added to the culture for 48 h, the luciferase activity showed the effect of the PPAR activity modulation on the transcription of the reporter construction (Wright et al., *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 1873).

Cloning of human PPAR α , PPAR δ and PPAR γ 2

The human PPARs cDNAs were amplified through RT-PCR. For hPPAR α , RNA was obtained from HepG2 cells treated with linoleic acid; for h PPAR δ , RNA was obtained from untreated HepG2 cells; for hPPAR γ 2, RNA was obtained from human white adipose tissue. Each amplified fragment was cloned into pBluescript (Stratagene®) and sequenced. One clone for each construction was selected and used as template for further subcloning and PCR amplifications.

GST-fused protein construction

To generate these chimeric proteins, the complete cDNA of the four human PPARs were cloned into pGEX4T2 (Amersham Biosciences). The fragment was obtained from the pBluescript-cDNAs clones digested with endonucleases. To assess the plasmid identity and to ensure the in-phase cloning of the proteins, pGEXs constructions were sequenced. GST-hPPAR γ 2, GST-hPPAR α or GST-h PPAR δ fusion proteins were generated in *Escherichia coli* (BL21 strain DE3). Cells were cultured in LB medium to a density of A600= 1.6 odu, and induced for overexpression by addition of isopropyl-1-thio- β -D-galactopyranoside (IPTG)-induced

98

cultures to a final concentration of 0.5 mM. The IPTG-induced cultures were grown at room temperature o/n, before cells were harvested by centrifugation at 5000 g for 15 min. After sonication, the GST-fusion proteins were purified from the cell pellet using glutathione-Sepharose beads, following the procedure recommended by the manufacturer (Amersham Pharmacia Biotech). Excess of glutathione was removed o/n by dialysis at 4°C. Receptor purity was visualized by SDS-PAGE and protein content was determined by Bradford method. Receptor aliquots were stored at -80°C until use.

GST-hPPAR α and GST-hPPAR δ binding

Using 96-well culture plates, PPAR α or PPAR δ (5 μ g) were diluted to a total volume of 100 μ L with buffer consisting of 50 mM HEPES (pH:7.0), 50 mM KCl, 5 mM EDTA and 10 mM DTT, in the presence of [3H]-GW2433 (100 and 50 nM for PPAR α and PPAR δ , respectively). Nonspecific binding was estimated in parallel incubations containing 50 μ M of GW-2433. Plates were incubated for 2 h at room temperature. Free radioligand was separated from receptor-bound ligand by size exclusion chromatography using Sephadex G-25 in 96-wells spin plates, using the Multiscreen Column Loader (Millipore). Eluted radioactivity was quantitated by liquid scintillation counting in a Microbeta counter (Perkin Elmer).

In Table 19, affinity and functional activity data of some of the compounds of the present invention are shown.

TABLE 19

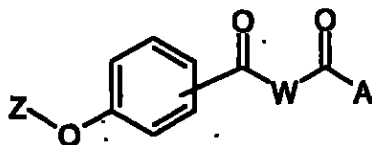
Ex.	Affinity PPAR γ ⁽¹⁾	Functional activity PPAR γ	Affinity PPAR γ ⁽¹⁾	Affinity PPAR γ ⁽¹⁾
20	+++	Partial agonist	+	+
21	+++	Partial agonist	+	+
27	+++	Antagonist	+	+
95	+++	Agonist	+	+
98	+++	Antagonist	+	+
129	+++	Partial agonist	+	+
131	++	Partial agonist	+	+
136	++	Antagonist	+	++
141	++	Antagonist	+	++
142	++	Antagonist	+	++
145	++	Antagonist	+	+
146	++	Antagonist	+	+
153	++	Partial agonist	+	+
160	+	Partial agonist	+	+
161	++	Antagonist	+	+
162	+++	Antagonist	+	+
163	+++	Antagonist	+	+
164	++	Antagonist	+	+
170	++	Antagonist	+	+
176	+++	Antagonist	++	+
180	+++	Partial agonist	++	+
183	+++	Partial agonist	+	+
184	+++	Antagonist	+	-
185	+++	Partial agonist	+	+
187	+++	Agonist	+	+
188	+++	Partial agonist	+	+

192	+	Partial agonist	+	+
210	+++	Agonist	+	+
218	+++	Antagonist	+	+
237	+++	Partial agonist	+	+
238	+++	Antagonist	+	+
243	+++	Antagonist	+	+
267	++	Partial agonist	+	+

(1) +++ : $K_i < 1000$ nM, ++: $1000 \text{ nM} < K_i < 3000$ nM, + : $K_i > 3000$ nM

CLAIMS

1. A compound of formula (I),



(I)

its stereoisomers and mixtures thereof, its polymorphs and mixtures thereof, and the pharmaceutically acceptable solvates and addition salts of all of them, wherein the central benzene ring may be substituted in *meta*- or *para*-position and,

-A is a radical selected from the group consisting of -OR₁, -NR₂OR₁ and -NR₂R₃; wherein R₁, R₂ and R₃ independently represent -H or -(C₁-C₄)-alkyl;

-W- is a biradical selected from the group: -NH-CH(E)-, -N(E)-CH₂-, and -N(D)-CH₂-CH₂-; wherein E is a radical of the -G-I-J-K type and D is a radical of the -G-I'-J-K type where:

-G- is a bond or a -(CH₂)₁₋₄- biradical;

-I- is a biradical of a cycle selected from the following groups:

a) cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane and cyclohexene, all optionally substituted by one or several radicals independently selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br,

(C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,
 (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl,
 (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl,
 (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-,
 -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally
 substituted by one or several -OH or -F, and
 (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one
 or several -OH or -F;

b) a five- or six-membered aromatic heterocycle
 containing from one to three heteroatoms
 selected from O, S and N, this heterocycle
 being optionally substituted by one or several
 radicals independently selected from -OH, oxo
 (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br,
 (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,
 (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl,
 (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl,
 (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-,
 -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally
 substituted by one or several -OH or -F, and
 (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one
 or several -OH or -F;

c) benzene or benzene substituted by one or
 several radicals independently selected from
 -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br,
 (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,
 (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl,
 (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl,
 (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-,
 -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally
 substituted by one or several -OH or -F, and
 (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one
 or several -OH or -F; and

d) a bicyclic system consisting of a benzene fused with a five- or six-membered ring optionally containing from one to three heteroatoms selected from O, S and N, this bicyclic system being optionally substituted by one or several radicals independently selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F;

-J- is a bond or a biradical selected from the following groups:

a) -(CH₂)₁₋₄-alkylidene;

b) -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO-, -OCO-, -COO-, -OCONR₂-, -NR₂COO-, -CONR₂-, -NR₂CO-, -NR₂-, -NR₂SO₂-, -SO₂NR₂-; and

c) -O-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-O-, -S-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-S-, -SO-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-SO-, -SO₂-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-SO₂-, -OCO-(C₁-C₄)-, -COO-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-OCO-, -(C₁-C₄)-COO-, -OCONR₂-(C₁-C₄)-, -NR₂COO-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-OCONR₂-, -(C₁-C₄)-NR₂COO-, -CONR₂-(C₁-C₄)-, -NR₂CO-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-CONR₂-, -(C₁-C₄)-NR₂CO-, -NR₂-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-NR₂-, -SO₂NR₂-(C₁-C₄)-, -NR₂SO₂-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-SO₂NR₂-, -(C₁-C₄)-NR₂SO₂-;

-K is a radical selected from the following groups:

101

101

- a) -H;
- b) (C₁-C₄)-alkyl;
- c) a radical from a cycle selected from the following: cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane and cyclohexene, all of them optionally substituted by one or several radicals independently selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F;
- d) a radical from a five- or six-membered heterocycle containing from one to three heteroatoms selected from O, S and N, being this heterocycle optionally substituted by one or several radicals independently selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F; and
- e) phenyl or phenyl optionally substituted by one or several radicals independently selected from -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br,

(C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,
 (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl,
 (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl,
 (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-,
 -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally
 substituted by one or several -OH or -F, and
 (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one
 or several -OH or -F;

-I'- is a biradical of a cycle selected from the
 following groups:

- a) cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane,
 cyclohexane and cyclohexene, all optionally
 substituted by one or several radicals
 independently selected from -OH, oxo (=O),
 -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br,
 (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,
 (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl,
 (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl,
 (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-,
 -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally
 substituted by one or several -OH or -F, and
 (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one
 or several -OH or -F;
- b) a five- or six-membered aromatic heterocycle
 containing from one to three heteroatoms
 selected from O, S and N, being this
 heterocycle optionally substituted by one or
 several radicals independently selected from
 -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl,
 -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,
 (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl,
 (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl,
 (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-,

-NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F;

- c) benzene substituted by one or several radicals independently selected from -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F; and
- d) a bicyclic system consisting of a benzene fused with a five- or six-membered ring optionally containing from one to three heteroatoms selected from O, S and N, being this bicyclic system optionally substituted by one or several radicals independently selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F;

-Z is a radical selected from the following groups:

- a) -Q-I-J-T wherein

- 19
- Q- is a biradical $-(CH_2)_{1-3}-$;
- I- is as defined above;
- J- is as defined above; and
- T is a radical selected from the following groups:
- a.a) -H;
- a.b) (C_1-C_4) -alkyl;
- a.c) a radical from a cycle selected from the following: cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane and cyclohexene, all of them optionally substituted by one or several radicals independently selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C_1-C_4) -alkanoyl, (C_1-C_4) -alkoxycarbonyl, (C_1-C_4) -alkanoyloxy, (C_1-C_4) -alkylsulphinyl, (C_1-C_4) -alkylsulphenyl, (C_1-C_4) -alkylsulphonyl, (C_1-C_4) -alkyloxy-SO₂-, (C_1-C_4) -alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C_1-C_4) -alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C_1-C_4) -alkoxy optionally substituted by one or several -OH or -F;
- a.d) a radical from a five- or six-membered heterocycle containing from one to three heteroatoms selected from O, S and N, this heterocycle being optionally substituted by one or several radicals independently selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C_1-C_4) -alkanoyl, (C_1-C_4) -alkoxycarbonyl, (C_1-C_4) -alkanoyloxy, (C_1-C_4) -alkylsulphinyl, (C_1-C_4) -alkylsulphenyl,
- 103

(C₁-C₄)-alkylsulphonyl,
 (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-,
 -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally
 substituted by one or several -OH or -F,
 and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted
 by one or several -OH or -F;

a.e) phenyl or phenyl optionally substituted
 by one or several radicals independently
 selected from -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN,
 -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl,
 (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy,
 (C₁-C₄)-alkylsulphinyl,
 (C₁-C₄)-alkylsulphenyl,
 (C₁-C₄)-alkylsulphonyl,
 (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-,
 -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally
 substituted by one or several -OH or -F,
 and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted
 by one or several -OH or -F; and

a.f) a radical from a bicyclic system
 consisting of a benzene fused with a five-
 or six-membered ring optionally containing
 from one to three heteroatoms selected from
 O, S and N, being this bicyclic system
 optionally substituted by one or several
 radicals independently selected from -OH,
 oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl,
 -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl,
 (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy,
 (C₁-C₄)-alkylsulphinyl,
 (C₁-C₄)-alkylsulphenyl,
 (C₁-C₄)-alkylsulphonyl,
 (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-,

104

-NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxy optionally substituted by one or several -OH or -F;

b) -(CH₂)_s-X-P-I-J-T wherein

s is 2 or 3;

-X- is selected from the group consisting of -O-, -S-, -SO-, -SO₂- and -NR₄-, being R₄ a radical selected from the group:

b.a) -H;

b.b) (C₁-C₁₀)-alkyl;

b.c) cycloalkyl, cycloalkyl-CO-, cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkyl and cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkanoyl, wherein the cycloalkyl is a five- or six-membered ring optionally substituted by one or several radicals selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and -(C₁-C₄)-alkoxy optionally substituted by one or several OH or F;

b.d) phenyl, phenyl-CO-, phenyl-(C₁-C₃)-alkyl and phenyl-(C₁-C₃)-alkanoyl, being this aromatic ring optionally substituted by one or several radicals selected from -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,

104

(C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl,
 (C₁-C₄)-alkylsulphenyl,
 (C₁-C₄)-alkylsulphonyl,
 (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-,
 -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally
 substituted by one or several -OH or -F,
 and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted
 by one or several -OH or -F; and

b.e) a heterocycle, heterocycle-CO,
 heterocycle-(C₁-C₃)-alkyl and
 heterocycle-(C₁-C₃)-alkanoyl, wherein the
 heterocycle is a five- or six-membered ring
 containing from one to three heteroatoms
 selected from O, S and N, being this
 heterocycle optionally substituted by one
 or several radicals selected from -OH, oxo
 (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br,
 (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,
 (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl,
 (C₁-C₄)-alkylsulphenyl,
 (C₁-C₄)-alkylsulphonyl,
 (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-,
 -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally
 substituted by one or several -OH or -F,
 and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted
 by one or several -OH or -F;

-P- is a bond or a -(CH₂)₁₋₄- biradical;

-I- is as defined above;

-J- is as defined above; and

-T is a radical as defined above;

c) -(CH₂)_u-CO-NR₅-P-I-J-T wherein

u is 1 or 2;

-R₅ is a radical selected from the group:

- 105
- c.a) -H;
- c.b) (C₁-C₁₀)-alkyl;
- c.c) cycloalkyl and cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkyl, wherein the cycloalkyl is a five- or six-membered ring optionally substituted by one or several radicals selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F;
- c.d) phenyl and phenyl-(C₁-C₃)-alkyl, being this aromatic ring optionally substituted by one or several radicals selected from -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F; and
- c.e) a heterocycle and heterocycle-(C₁-C₃)-alkyl, wherein the heterocycle is a five- or six-membered ring
- 105

containing from one to three heteroatoms selected from O, S and N, being this heterocycle optionally substituted by one or several radicals selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally substituted by one or several -OH or -F;

-P- is as defined above;

-I- is as defined above;

-J- is as defined above; and

-T is as defined above;

- d) -(CH₂)_s-NR₆R₇, wherein s is as defined above, and R₆ and R₇ together with the N are joined forming a five- or six-membered cycle optionally containing from one to three additional heteroatoms selected from O, S and N, and that may be fused or substituted by one or two five- or six-membered cycles optionally containing one or several heteroatoms selected from the group composed of O, S and N, all the cycles being optionally substituted by one or several radicals independently selected from -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyloxy, (C₁-C₄)-alkylsulphinyl, (C₁-C₄)-alkylsulphenyl, (C₁-C₄)-alkylsulphonyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-SO₂-,

- (C₁-C₄)-alkyl-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃,
 (C₁-C₄)-alkyl optionally substituted by one or
 several -OH or -F, and (C₁-C₄)-alkoxyl optionally
 substituted by one or several -OH or -F; and
 e) -(CH₂)_u-CO-NR₆R₇ wherein u is as defined above,
 and R₆ and R₇ are as defined above;

with the proviso that compound of formula (I) is neither
 2-(4-benzyloxybenzoylamino)-3-phenylpropionic acid, nor
 2-[4-(4-methoxybenzyloxy)benzoylamino]-3-phenylpropionic
 acid, nor
 2-[4-(4-bromobenzyloxy)benzoylamino]-3-phenylpropionic acid.

2. The compound according to claim 1, wherein W is
 -NH-CH(Z)-.

3. The compound according to claim 2, wherein -Z is a radical
 of the -Q-I-J-T type.

4. The compound according to claim 2, wherein -Z is a radical
 of the -(CH₂)_s-X-P-I-J-T type.

5. The compound according to claim 4, wherein -X- is -O-.

6. The compound according to claim 4, wherein s is 2 and -X-
 is -NR₄-.

7. The compound of claim 1, wherein W is -N(E)-CH₂-CH₂-.

8. The compound according to claim 7, wherein -Z is a radical
 of the -Q-I-J-T type.

106

106

9. The compound according to claim 7, wherein -Z is a radical of the $-(CH_2)_s-X-P-I-J-T$ type.

10. The compound according to claim 9, wherein -X- is -O-.

11. The compound according to claim 9, wherein s is 2 and -X- is -NR₄-.

12. The compound according to claim 1, wherein -A is an -OR₁ type radical.

13. The compound according to claim 1 selected from the group consisting of:

(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(4-butoxybenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester;

(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(3-bromobenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester;

(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(2-chlorobenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester;

(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(2-fluorobenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester;

(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(3-methylbenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester;

(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(3-trifluoromethylbenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester;

(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(2-methoxybenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester;

(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(2-methylbenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester;

(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(2-trifluoromethylbenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester;

109

(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(2-o-tolyloethoxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester;
(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-[3-(4-propoxyphenoxy)propoxy]benzoylamino]propionic acid methyl ester;
(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(3-methoxybenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester;
(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(2-ethoxybenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester;
(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(4-butylbenzyloxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester;
(2S)-2-[4-(4-butylbenzyloxy)benzoylamino]-3-cyclohexylpropionic acid methyl ester;
(2S)-2-[4-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino]-3-phenylpropionic acid methyl ester;
(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(2-pyridin-2-ylethoxy)benzoylamino]propionic acid methyl ester;
(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino]propionic acid methyl ester;
(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-[2-(pyridin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino]propionic acid methyl ester;
(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-[2-(quinolin-8-yloxy)ethoxy]benzoylamino]propionic acid methyl ester;
(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-[2-(quinolin-7-yloxy)ethoxy]benzoylamino]propionic acid methyl ester;
(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-[2-(quinolin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino]propionic acid methyl ester;
(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-[3-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)propoxy]benzoylamino]propionic acid methyl ester;
(2S)-3-(4-bromophenyl)-2-[4-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino]propionic acid methyl ester;
(2S)-3-(4-fluorophenyl)-2-[4-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino]propionic acid methyl ester;

102

(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-{4-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino}propionic acid ethyl ester;
(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-{4-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino}propionic acid isopropyl ester;
(2S)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-{4-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoylamino}propionic acid propyl ester;
(2S)-2-(4-benzyloxybenzoylamino)-3-(4-benzyloxyphenyl)propionic acid;
(2S)-2-[4-(3-benzyloxybenzyloxy)benzoylamino]-3-(4-benzyloxyphenyl)propionic acid;
3-{(3-benzyloxybenzyl)-[4-(2-dibenzylaminoethoxy)benzoyl]amino}propionic acid;
3-{(3-benzyloxybenzyl)-[3-[2-(3-methylquinoxalin-2-yloxy)ethoxy]benzoyl]amino}propionic acid;
3-{(3-benzyloxybenzyl)-[4-(3-benzyloxybenzyloxy)benzoyl]amino}propionic acid;
2-[4-(4-benzyloxybenzyloxy)benzoylamino]-3-(4-benzyloxyphenyl)propionic acid;
(2S)-2-[3-(4-benzyloxybenzyloxy)benzoylamino]-3-(4-benzyloxyphenyl)propionic acid;
3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[3-(biphenyl-4-ylmethoxy)benzoylamino]propionic acid;
2-[4-(3-benzyloxybenzyloxy)benzoylamino]-3-(4-bromophenyl)propionic acid;
3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(4-butylbenzyloxy)benzoylamino]propionic acid;
2-[4-(4-butylbenzyloxy)benzoylamino]-3-cyclohexylpropionic acid;
{(3-benzyloxybenzyl)-[4-(4-butylbenzyloxy)benzoyl]amino}acetic acid;
3-{(3-benzyloxybenzyl)-[4-(4-butylbenzyloxy)benzoyl]amino}propionic acid;

3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(2-bromobenzyloxy)benzoylamino]propionic acid;
3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(2-chlorobenzyloxy)benzoylamino]propionic acid;
3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(2-methylbenzyloxy)benzoylamino]propionic acid;
3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(3-trifluoromethylbenzyloxy)benzoylamino]propionic acid; and
3-(4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(2-trifluoromethylbenzyloxy)benzoylamino]propionic acid.

14. A pharmaceutical composition comprising, as an active ingredient, a therapeutically effective amount of the compound according to any one of the claims 1 to 13 together with appropriate amounts of pharmaceutically acceptable excipients.

15. Use of the compound as defined in any one of claims 1 to 13 for the manufacture of a medicament for the prophylactic and/or curative treatment of diseases in an animal including a human.

16. Use of the compound as defined in any one of claims 1 to 13 for the manufacture of a medicament for the prophylactic and/or curative treatment of PPAR γ mediated diseases in an animal including a human.

17. Use of the compound as defined in any one of claims 1 to 13 for the manufacture of a medicament for the prophylactic and/or curative treatment of PPAR γ / PPAR δ mediated diseases in an animal including a human..

18. Use of the compound as defined in any one of claims 1 to 13 for the manufacture of a medicament for the prophylactic and/or curative treatment of a condition associated with a metabolic disease in an animal including a human.

19. Use according to claim 18, wherein the metabolic disease is non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM).

20. Use according to claim 18, wherein the metabolic disease is obesity.

21. Use according to claim 18, wherein the metabolic disease is selected from hypercholesterolaemia, and other lipid-mediated pathologies.

22. Use of the compound as defined in any one of claims 1 to 13 for the manufacture of a medicament for the prophylactic and/or curative treatment of a cardiovascular disease associated with metabolic syndrome in an animal including a human.

23. Use of the compound as defined in any one of claims 1 to 13 for the manufacture of a medicament for the prophylactic and/or curative treatment of inflammation or an inflammatory process in general in an animal including a human.

24. Use according to claim 23, wherein the inflammatory process is selected from rheumatoid arthritis, and atherosclerosis.

25. Use according to claim 23, wherein the inflammatory process is selected from psoriasis, and intestinal inflammatory disease.

26. Use of the compound as defined in any one of claims 1 to 13 for the manufacture of a medicament for the prophylactic and/or curative treatment of a bone disease, particularly osteoporosis, in an animal including a human.

27. Use of the compound as defined in any one of claims 1 to 13 for the manufacture of a medicament for the prophylactic and/or curative treatment of cancer in an animal including a human.

28. Use of the compound as defined in any one of claims 1 to 13 for the manufacture of a medicament for the prophylactic and/or curative treatment of skin wound healing or cutaneous disorders associated with an anomalous differentiation of epidermic cells, particularly the formation of keloids, in an animal including a human.

29. Use according to any of the claims 15 to 28, wherein the medicament is administered orally, parenterally or topically.

30. A method for the prophylactic and/or curative treatment of a condition mediated by PPAR γ in an animal including a human, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound as defined in claim 1 together with an appropriate amount of pharmaceutically acceptable excipients.

31. A method for the prophylactic and/or curative treatment of a condition mediated by both PPAR γ and PPAR δ in an animal including a human, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound as defined in claim 1 together with an appropriate amount of pharmaceutically acceptable excipients.

32. The method according to any one of claims 30 or 31, wherein the administration is carried out orally, parenterally or topically.

33. A method for the prophylactic and/or curative treatment of an animal including a human, suffering from a condition associated with metabolic diseases, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound as defined in claim 1 together with an appropriate amount of pharmaceutically acceptable excipients.

34. A method for the prophylactic and/or curative treatment of an animal including a human, suffering from a cardiovascular disease associated with metabolic syndrome, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound as defined in claim 1 together with an appropriate amount of pharmaceutically acceptable excipients.

35. A method for the prophylactic and/or curative treatment of an animal, including a human, suffering from inflammation or an inflammatory process in general, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound as defined in claim 1 together with an appropriate amount of pharmaceutically acceptable excipients.

36. A method for the prophylactic and/or curative treatment of an animal, including a human, suffering from bone diseases comprising administering a therapeutically effective amount of a compound as defined in claim 1 together with an appropriate amount of pharmaceutically acceptable excipients.

37. A method for the prophylactic and/or curative treatment of an animal, including a human, suffering from cancer, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound as defined in claim 1 together with an appropriate amount of pharmaceutically acceptable excipients.

38. A method for the prophylactic and/or curative treatment of an animal, including a human, suffering from skin wound healing or cutaneous disorders associated with an anomalous differentiation of epidermic cells, particularly the formation of keloids, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound as defined in claim 1 together with an appropriate amount of pharmaceutically acceptable excipients.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2004/006330

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER			
IPC 7	C07C235/52 A61K31/166 A61P5/00	C07D333/08 A61K31/381	C07D209/04 A61K31/404 C07D241/40 A61K31/498 C07D213/02 A61K31/435
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 C07D 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)			
EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data			
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	
A	WO 00/55118 A (GLAXO GROUP LTD ; BLANCHARD STEVEN GERARD (US); COBB JEFFERY EDMUND (U) 21 September 2000 (2000-09-21) the whole document	1	
A	WO 97/27847 A (PATCHETT ARTHUR A ; BERGER JOEL P (US); MERCK & CO INC (US); MOLLER DA) 7 August 1997 (1997-08-07) claim 1	1	
☐ 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		"I" 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	
"E" earlier document but published on or after the international filing date		"K" 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	
"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)		"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.	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"S" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed			
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report	
15 December 2004		28/12/2004	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5818, Postfach 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3010		Authorized officer Goetz, G	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/006330

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 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:

- ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 30 - 38 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
- ☐ Claims Nos.:
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:
- ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

- ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
- ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
- ☐ 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.:
- ☐ 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP2004/006330

112

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0055118	A	21-09-2000	AU 3742100 A	04-10-2000
			EP 1161412 A1	12-12-2001
			JP 2002539185 T	19-11-2002
			WO 0055118 A1	21-09-2000
WO 9727847	A	07-08-1997	AU 1856997 A	22-08-1997
			AU 712607 B2	11-11-1999
			AU 1858197 A	22-08-1997
			CA 2244831 A1	07-08-1997
			EP 1011651 A1	28-06-2000
			JP 2000504021 T	04-04-2000
			WO 9728149 A1	07-08-1997
			WO 9727847 A1	07-08-1997
			US 6020382 A	01-02-2000
			US 5859051 A	12-01-1999
			US 5847008 A	08-12-1998

112

PCT

PETITORIO

El abajo firmante, pide que la presente Solicitud Internacional sea tramitada de conformidad con el Tratado de Cooperación en materia de Patentes.

Solicitud Internacional No. PCT/EP 200 4 / 006330

11 JUN 2004

Fecha de notificación internacional (11.06.2004)

OFICINA DE PATENTES EUROPEA
SOLICITUD INTERNACIONAL PCT

Nombre de la oficina receptora y "Solicitud Internacional PCT".

Referencia al expediente del solicitante o del mandatario
(si se desea) (como máximo, 12 caracteres)

PCSE3PR

Resumen No. I título de la invención

"NUEVAS BENZAMIDAS COMO MODULADORES DE PPAR γ"

Resumen No. II SOLICITANTE

☐ Esta persona también es inventor

Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este resumen, es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio).

LABORATORIOS S.A.L.V.A.T. S.A.
Calle Gall 30-36
Espulgues de Llobregat
E-08950 (Barcelona - España)

No. de teléfono:

No. de fax:

No. de teleimpresora:

No. de registro del solicitante en la Oficina

Estado de nacionalidad (nombre del Estado)

ES

Esta persona es
solicitante para
propósitos de

☐ todos los Estados
Designados

☒ todos los Estados designados salvo
los Estados Unidos de América

Estado de domicilio:

ES

☐ los Estados Unidos de
América exclusivamente

☐ los Estados indicados en el
anexo suplementario

Resumen No. III OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O OTRO(S) INVENTOR(ES)

Nombre y dirección: (Apellido seguido del nombre; en caso de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este resumen, es el estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio).

FERNANDEZ SERRAT, Anna
Rambla del aïllar 121
E-08180 Sant Cugat del Valles
España

Esta persona es,

☐ Solicitante internacional

☒ Solicitante e inventor

☐ Inventor únicamente (si se marcan estas casillas,
se debe rellenar lo que sigue).

No. de registro del solicitante en la Oficina

Estado de nacionalidad (nombre del Estado)

ES

Esta persona es
solicitante para
los propósitos de

☐ todos los Estados
Designados

☐ todos los Estados designados salvo
los Estados Unidos de América

Estado de domicilio (nombre del Estado)

ES

☒ los Estados Unidos de
América exclusivamente

☐ los Estados indicados en el
anexo suplementario

☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja o continuación.

Resumen No. IV MANDATARIO O REPRESENTANTE COMÚN, O DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA

La persona abajo identificada, es designada o no designada para actuar en nombre del (os)
solicitante(s) ante las autoridades internacionales competentes como

☒ mandatario

☐ representante común

Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre, si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país)

RANBELLI, Paolo; JACOBACCI, Guido;
QUINTERO, Giuseppe; GERBINO, Angelo; SERRA,
Francesco; FIORAVANTI, Corrado; DEAMBROGI,
Edgardo; COMOGLIO, Elena;
JACOBACCI & PARTNERS SpA, Corso Regio Parco
27, I-10152 TORINO (IT).

No. de teléfono

(39) (011) 24.40.311

Nombre de fax:

(39) (011) 24.63.00

No. de teleimpresora:

No. de registro del solicitante con la Oficina

☐ Dirección para la correspondencia: Máxime esta casilla cuando no se presenten/ haya nombrado ningún mandatario o
representante común y el agente de patentes se utiliza en su lugar para indicar una dirección especial a la que debe enviarse la correspondencia

Continuación de Recurso No. III OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O OTRO(S) INVENTOR(ES)
Si ninguna de las siguientes sub-recuadros se usa, esta hoja no deberá ser incluida en el peticionario

Nombre y dirección: (Apellido seguido del nombre; en caso de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicado en este recuadro, es el estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.

SERRA COMAS, Carmen
Calle Buenos Aires 12-14
E-08902 L'HOSPITALET DE LLOBREGAT
(España)

Esta persona es,

☐ Solicitante únicamente

☒ Solicitante e inventor

☐ Inventor únicamente (si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue).

Nº. de registro del solicitante con la Oficina

Estado de nacionalidad: (nombre del Estado)
ES

Estado de domicilio: (nombre del Estado)
ES

Esta persona es
solicitante por
propiedad de

☐ todos los Estados
Designados

☐ todos los Estados designados salvo
los Estados Unidos de América

☒ los Estados Unidos de
América únicamente

☐ los Estados indicados en el
recurso suplementario

Nombre y dirección: (Apellido seguido del nombre; en caso de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro, es el estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.

BALSA LOPEZ, Dolors
Calle General Weyler 93
E-08912 BADALONA (España)

Esta persona es,

☐ Solicitante únicamente

☒ Solicitante e inventor

☐ Inventor únicamente (si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue).

Nº. de registro del solicitante en la Oficina

Estado de nacionalidad: (nombre del Estado)
ES

Estado de domicilio: (nombre del Estado)
ES

Esta persona es
solicitante por
propiedad de

☐ todos los Estados
Designados

☐ todos los Estados designados salvo
los Estados Unidos de América

☒ los Estados Unidos de
América únicamente

☐ los Estados indicados en el
recurso suplementario

Nombre y dirección: (Apellido seguido del nombre; en caso de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro, es el estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.

LLEBARIA SOLDEVILA, Amadeu
Passig de la Havana 23
E-08195 SANT CUGAT DE VALLES (España)

Esta persona es,

☐ Solicitante únicamente

☒ Solicitante e inventor

☐ Inventor únicamente (si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue).

Nº. de registro del solicitante en la Oficina

Estado de nacionalidad: (nombre del Estado)
ES

Estado de domicilio: (nombre del Estado)
ES

Esta persona es
solicitante por
propiedad de

☐ todos los Estados
Designados

☐ todos los Estados designados salvo
los Estados Unidos de América

☒ los Estados Unidos de
América únicamente

☐ los Estados indicados en el
recurso suplementario

Nombre y dirección: (Apellido seguido del nombre; en caso de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro, es el estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.

FARRERONS GALLEMI, Carles
Via Europa 169
-08034 MATARO (España)

Esta persona es,

☐ Solicitante únicamente

☒ Solicitante e inventor

☐ Inventor únicamente (si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue).

Nº. de registro del solicitante en la Oficina

Estado de nacionalidad: (nombre del Estado)
ES

Estado de domicilio: (nombre del Estado)
ES

Esta persona es
solicitante por
propiedad de

☐ todos los Estados
Designados

☐ todos los Estados designados salvo
los Estados Unidos de América

☒ los Estados Unidos de
América únicamente

☐ los Estados indicados en el
recurso suplementario

☒ Otros solicitantes y/o (otros) inventores se indican en otra hoja de continuación

Continuación de Recurso No. III OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O OTRO(S) INVENTOR(ES)
Si ninguno de los siguientes sub-recurros se usa, esta hoja no deberá ser incluida en el portfolio

Nombre y dirección: (Apellido seguido del nombre; en caso de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recurso, es el estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.

MIQUEL BONO, Ignacio José
Calle Buenos Aires 12-14
E-08902 L'HOSPITALET DE LLOBREGAT
(España)

Esta persona es,

☐ Solicitante únicamente

☒ Solicitante e inventor

☐ Inventor únicamente (si se marcan estas casillas, no se debe rellenar lo que sigue).

No. de registro del solicitante en la Oficina

Estado de nacionalidad: (nombre del Estado)

ES

Estado de domicilio: (nombre del Estado)

ES

☐ Esta persona es solicitante para propósitos de ☐ todos los Estados Designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América

☒ En Estados Unidos de América únicamente

☐ En Estados Unidos de América y en el mundo angloparlante

Nombre y dirección: (Apellido seguido del nombre; en caso de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recurso, es el estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.

CATENA RUIZ, Juan Lorenzo
Calle Barcelona 91
E-08901 L'HOSPITALET DE LLOBREGAT
(España)

Esta persona es,

☐ Solicitante únicamente

☒ Solicitante e inventor

☐ Inventor únicamente (si se marcan estas casillas, no se debe rellenar lo que sigue).

No. de registro del solicitante en la Oficina

Estado de nacionalidad: (nombre del Estado)

ES

Estado de domicilio: (nombre del Estado)

ES

☐ Esta persona es solicitante para propósitos de ☐ todos los Estados Designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América

☒ En Estados Unidos de América únicamente

☐ En Estados Unidos de América y en el mundo angloparlante

Nombre y dirección: (Apellido seguido del nombre; en caso de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recurso, es el estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.

LAGUNAS ARNAL, Carmen
Pasaje Llopis 1-3
E-08103 L'HOSPITALET DE LLOBREGAT
(España)

Esta persona es,

☐ Solicitante únicamente

☒ Solicitante e inventor

☐ Inventor únicamente (si se marcan estas casillas, no se debe rellenar lo que sigue).

No. de registro del solicitante en la Oficina

Estado de nacionalidad: (nombre del Estado)

ES

Estado de domicilio: (nombre del Estado)

ES

☐ Esta persona es solicitante para propósitos de ☐ todos los Estados Designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América

☒ En Estados Unidos de América únicamente

☐ En Estados Unidos de América y en el mundo angloparlante

Nombre y dirección: (Apellido seguido del nombre; en caso de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recurso, es el estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.

CARDOMI MONTOYA, Arnau
Marquesa Caldes Montbui 52, ático
E-08032 BARCELONA (España)

Esta persona es,

☐ Solicitante únicamente

☒ Solicitante e inventor

☐ Inventor únicamente (si se marcan estas casillas, no se debe rellenar lo que sigue).

No. de registro del solicitante en la Oficina

Estado de nacionalidad: (nombre del Estado)

ES

Estado de domicilio: (nombre del Estado)

ES

☐ Esta persona es solicitante para propósitos de ☐ todos los Estados Designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América

☒ En Estados Unidos de América únicamente

☐ En Estados Unidos de América y en el mundo angloparlante

☒ Otros solicitantes y/o (otras) inventores se indican en otra hoja o anexos

Foja No. 4

Continuación de Recuerdo No. 11 OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O OTRO(S) INVENTOR(ES)
Si ninguno de los siguientes sub-recuerdos se usa, esta hoja no deberá ser incluida en el portfolio

Nombre y dirección: (Apellido seguido del nombre; en caso de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuerdo, es el estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.

SALCEDO ROCA, Carolina
Avinguda Mare de Deu de Lourdes 79
E-08757 CORBERA (España)

Esta persona es,

- ☐ Solicitante únicamente
☒ Solicitante e inventor

☐ Inventor únicamente (si se marcan estas casillas, no se debe rellenar lo que sigue).

No. de registro del solicitante en la Oficina

Estado de nacionalidad: (nombre del Estado)
ES

Estado de domicilio: (nombre del Estado)
ES

Esta persona es
solicitante para
propósitos de

☐ todos los Estados
Designados

☐ todos los Estados designados salvo
los Estados unidos de América

☒ los Estados Unidos de
América únicamente

☐ los Estados indicados en el
formulario suplementario

Nombre y dirección: (Apellido seguido del nombre; en caso de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuerdo, es el estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.

TOLEDO MESA, Natividad
Calle Sant Lluís 60
E-08410 VILANOVA DEL VALLÈS (España)

Esta persona es,

- ☐ Solicitante únicamente
☒ Solicitante e inventor

☐ Inventor únicamente (si se marcan estas casillas, no se debe rellenar lo que sigue).

No. de registro del solicitante en la Oficina

Estado de nacionalidad: (nombre del Estado)
ES

Estado de domicilio: (nombre del Estado)
ES

Esta persona es
solicitante para
propósitos de

☐ todos los Estados
Designados

☐ todos los Estados designados salvo
los Estados unidos de América

☒ los Estados Unidos de
América únicamente

☐ los Estados indicados en el
formulario suplementario

Nombre y dirección: (Apellido seguido del nombre; en caso de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuerdo, es el estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.

MARRERO GONZALEZ, Pedro
Travesera de las Cortes 51 Esc. Iz. 8º 1a
E-08028 BARCELONA (España)

Esta persona es,

- ☐ Solicitante únicamente
☒ Solicitante e inventor

☐ Inventor únicamente (si se marcan estas casillas, no se debe rellenar lo que sigue).

No. de registro del solicitante en la Oficina

Estado de nacionalidad: (nombre del Estado)
ES

Estado de domicilio: (nombre del Estado)
ES

Esta persona es
solicitante para
propósitos de

☐ todos los Estados
Designados

☐ todos los Estados designados salvo
los Estados unidos de América

☒ los Estados Unidos de
América únicamente

☐ los Estados indicados en el
formulario suplementario

Nombre y dirección: (Apellido seguido del nombre; en caso de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuerdo, es el estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.

HARO BAUTISTA, Diego
Jaime Vidal 15
E-08989 SANT FELIU DE LLOBREGAT (España)

Esta persona es,

- ☐ Solicitante únicamente
☒ Solicitante e inventor

☐ Inventor únicamente (si se marcan estas casillas, no se debe rellenar lo que sigue).

No. de registro del solicitante en la Oficina

Estado de nacionalidad: (nombre del Estado)
ES

Estado de domicilio: (nombre del Estado)
ES

Esta persona es
solicitante para
propósitos de

☐ todos los Estados
Designados

☐ todos los Estados designados salvo
los Estados unidos de América

☒ los Estados Unidos de
América únicamente

☐ los Estados indicados en el
formulario suplementario

☒ Otros solicitantes y/o (otras) inventores se indican en otra hoja o continuación

Continuación de Recuerdo No. III OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/U OTRO(S) INVENTOR(ES) <i>Si ninguno de los siguientes sub-recuadros es una, esta hoja no deberá ser incluida en el postorío</i>	
Nombre y dirección: <i>(Apellido seguido del nombre; en caso de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuerdo, es el estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.</i> FERNANDEZ GARCIA, Andres Calle Joseph Iria 6 E-08034 BARCELONA (España)	Esta persona es, ☐ Solicitante únicamente ☒ Solicitante e inventor ☐ Inventor únicamente <i>(si se marca esta casilla, no se debe rellenar la que sigue).</i> No. de registro del solicitante con la Oficina
Estado de nacionalidad: (nombre del Estado) ES Estado de domicilio: (nombre del Estado) ES	
Esta persona es solicitante por: ☐ todos los Estados Designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☒ los Estados Unidos de América solamente ☐ los Estados Unidos en el mundo experimental	
Nombre y dirección: <i>(Apellido seguido del nombre; en caso de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuerdo, es el estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.</i> 	Esta persona es, ☐ Solicitante únicamente ☐ Solicitante e inventor ☐ Inventor únicamente <i>(si se marca esta casilla, no se debe rellenar la que sigue).</i> No. de registro del solicitante en la Oficina
Estado de nacionalidad: (nombre del Estado) Estado de domicilio: (nombre del Estado)	
Esta persona es solicitante por: ☐ todos los Estados Designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☐ los Estados Unidos de América solamente ☐ los Estados Unidos en el mundo experimental	
Nombre y dirección: <i>(Apellido seguido del nombre; en caso de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuerdo, es el estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.</i> 	Esta persona es, ☐ Solicitante únicamente ☐ Solicitante e inventor ☐ Inventor únicamente <i>(si se marca esta casilla, no se debe rellenar la que sigue).</i> No. de registro del solicitante en la Oficina
Estado de nacionalidad: (nombre del Estado) Estado de domicilio: (nombre del Estado)	
Esta persona es solicitante por: ☐ todos los Estados Designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☐ los Estados Unidos de América solamente ☐ los Estados Unidos en el mundo experimental	
Nombre y dirección: <i>(Apellido seguido del nombre; en caso de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuerdo, es el estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.</i> 	Esta persona es, ☐ Solicitante únicamente ☐ Solicitante e inventor ☐ Inventor únicamente <i>(si se marca esta casilla, no se debe rellenar la que sigue).</i> No. de registro del solicitante en la Oficina
Estado de nacionalidad: (nombre del Estado) Estado de domicilio: (nombre del Estado)	
Esta persona es solicitante por: ☐ todos los Estados Designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☐ los Estados Unidos de América solamente ☐ los Estados Unidos en el mundo experimental	
☐ Cuando solicitantes y/o (otros) inventores se indican en esta hoja a continuación	

Recuerdo No. V DESIGNACIONES

La indicación de este petitorio constituye bajo la Regla 4.9 (a), la designación de todos los estados contratantes unidos por el PCT en la fecha internacional de presentación para otorgar cualquier clase de protección disponible y, donde es aplicable para otorgar ambas patentes Regional y Nacional.

Sin embargo,

- ☐ DE Alemania no está designada para cualquier clase de protección nacional
- ☐ KR República de Corea no está designada para ninguna clase de protección nacional
- ☐ RU La Federación Rusa no está designada para ninguna clase de protección nacional

(Las casillas anteriores se pueden utilizar para excluir irrevocablemente las designaciones concordantes con el propósito de evitar que una el efecto, bajo la ley nacional de una solicitud nacional reciente de cuya prioridad se reivindica. Ver en las notas del recuerdo No. V la relación con las consecuencias de tales provisiones de la ley nacional en estos y otros ciertos estados.)

Recuerdo No. VI REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

Se reivindica la prioridad de las siguientes actividades recientes:

Fecha de realización de la actividad más reciente (día/mes/año)	Número de la Solicitud más reciente	Si la actividad más reciente es:		
		Solicitud nacional País o miembro de WTO	Solicitud regional * Oficina regional	Solicitud internacional Oficina receptora
Punto (1) (13.06.2003) 13 Junio 2003	P200301461	ESPAÑA		
Punto (2)				
Punto (3)				

☐ En el recuerdo suplementario, están indicadas otras reivindicaciones prioritarias.

Se ruega a la Oficina receptora, que prepare y transmita a la Oficina Internacional, una copia certificada de la solicitud anterior de las solicitudes anteriores (sólo si la solicitud anterior ha sido realizada ante la oficina que a los fines de la presente solicitud internacional es la Oficina receptora) identificando(a) como anteriormente:

☐ Todas las Puntos ☐ Punto (1) ☐ Punto (2) ☐ Punto (3) ☐ Que sea ver Recuerdo suplementario

* Si la solicitud más reciente es una solicitud ARIPO, se indicará al menos un Estado miembro del Convenio de París para la protección de la Propiedad Industrial o un Miembro de la Organización Mundial del Comercio para el que ha sido realizada la solicitud más reciente (Regla 4.10 b) ii):

Recuerdo No. VII AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Elección de la Autoridad encargada de la búsqueda internacional (Si dos o más autoridades de búsqueda internacional son competentes para efectuar la búsqueda internacional, indique el nombre de la Autoridad elegida; se puede utilizar el código de dos letras):

ISA / EP

Petición para que se utilicen los resultados de la búsqueda más reciente: referencia a una búsqueda (si una búsqueda más reciente ha sido realizada por o pedida a la Autoridad de búsqueda internacional):

Fecha (día/mes/año) Número País (a Oficina regional)

Recuerdo No. VIII DECLARACIONES

Las siguientes declaraciones están contenidas en los Recuerdos No. VIII (i) a (v) (asegure las casillas aplicables más abajo o indique en la columna derecha el número de cada tipo de declaración:

- ☐ Recuerdo No. VIII (i) Declaración sobre la identidad del inventor.
- ☒ Recuerdo No. VIII (ii) Declaración sobre el derecho del solicitante, en la fecha de presentación
- ☐ Recuerdo No. VIII (iii) Declaración sobre el derecho del solicitante, en la fecha de presentación internacional, para reivindicar la prioridad de la solicitud más reciente.
- ☒ Recuerdo No. VIII (iv) Declaración del inventor (solicitante para propósitos de la designación en los Estados Unidos de América)
- ☐ Recuerdo No. VIII (v) Declaración sobre las divulgaciones no perjudiciales o las excepciones a la falta de novedad

Recurso No. VIII (ii) DECLARACION: DERECHO PARA APLICAR POR Y SER ACREEDOR A UNA PATENTE
La declaración debe conformarse con las expresiones estandarizadas en la Sección 212; Ver las Notas a los recursos Nos. VII, VIII (i) a (v) (en general) y las Notas específicas al recurso No. VIII (ii). Si este recurso no se usa, esta hoja no debe ser incluida en el peticionario.

Declaración como derecho del Solicitante, en una fecha de notificación internacional, para aplicar por y ser acreedor a una patente (Reglas 4.17 (ii) y 51 bis. 1(a) (ii)), en el caso en que la declaración bajo la Regla 4.17 (iv) no sea apropiada:

En relación con esta solicitud internacional

LOS LABORATORIOS S.A.L.V.A.T., S.A. están en derecho para aplicar por y ser acreedor a una patente en virtud de lo siguiente:

(ii) **LOS LABORATORIOS S.A.L.V.A.T., S.A. están en derecho como empleador de los inventores, FERNANDEZ SERRAT Anna; SERRA COMAS Carme; BALSA LOPEZ Dolore; FARRUCHES GALLERI, Carlos; MIGUEL BONO, Ignacio José; CATENA RUIZ, Juan Lorenzo; LAGUNAS ARNAL Carme; SALCEDO ROCA Carolina; TOLEDO MESA Natividad; FERNANDEZ GARCIA Andree.**

(iii) **Un acuerdo entre LABORATORIOS S.A.L.V.A.T., S.A. y LLEBANA SOLDEVILA Amadeu; BARRERO GONZALEZ, Pedro; HARD BAUTISTA, Diego, con fecha Diciembre 20 de 2001 y entre LABORATORIOS S.A.L.V.A.T., S.A. y CORDON MONTTOYA, Anau con fecha Enero 01 de 2002.**

(ix) **Esta declaración se hace para los propósitos de:**

(a) **Todas las designaciones (excepto la designación de los Estados Unidos de América).**

Esta declaración continúa en la siguiente hoja, "continuación del Recurso No. VIII (ii)"

Formulario PCT/RO/101 (Hoja de declaración (ii))(Recurso de 2004)

Ver las Notas al formulario del peticionario

Hoja No. 8

Recuadro No. IX LISTA DE VERIFICACIÓN: IDIOMA DE RADICACION

La presente solicitud internacional contiene:

La solicitud internacional contiene:

a. En formato de papel, el siguiente número de hojas:

petitoria (incluidas las
hojas de declaración) 8
descriptiva (incluida la parte
de lista de menciones y/o tablas
relacionadas con ellas): 90
Reivindicaciones: 21
resumen: 1
dibujo:

Número subtotal de hojas: 120 hojas

Lista de menciones

Tablas relacionadas con ellas:

(para ambas, número real de hojas,
si se radicaron en formato de papel,
si o no también se radicaron en
formato lábil por computador;
ver c) abajo)

Número total de hojas: 120 hojas

b) ☐ Solamente en formato lábil en computador

(ver el III (a) (ii))

i) ☐ Listado de mencionesii) ☐ Tablas relacionadas con ellasc) ☐ También forma lábil en computador

(ver el III (a) (ii))

i) ☐ Listado de mencionesii) ☐ Tablas relacionadas con ellas

Tipo y número de soportes (disquete, CD-ROM, CD-R o otros) en los cuales está contenida la:

☐ Listado de menciones☐ Tablas relacionadas con ellas(las copias adicionales se deben de indicar bajo los
puntos 9. ii) y/o 10 ii), en la columna de la derecha):La presente solicitud internacional va acompañada de(los)
siguiente(s) punto(s) (marque las casillas que procedan
e indique en la columna de la derecha, el número de cada
punto):

1. ☒ Hoja de cálculo de tasas : 1
2. ☒ Poder separado original del abogado (a seguir) : 2
3. ☐ Poder general original del abogado :
4. ☐ Copia del poder general del abogado; número
de referencia, si hay alguno :
5. ☐ Declaración explicativa de la ausencia de firma :
6. ☒ Documento(s) de prioridad identificado(s) en el
Recuadro No. VI como punto a puntos: (I) (a seguir) : 1
7. ☐ Traducción de la solicitud internacional al
(idioma)..... :
8. ☐ Indicações separadas relativas a microorganizaciones
depositadas u otro material biológico
9. ☐ Lista de menciones en formato lábil (indicar el tipo
y el número de soportes)
- i) ☐ Copia presentada para la búsqueda
internacional según la Regla 13er sólo
(y no como parte de la solicitud
internacional)
- ii) ☐ (sólo cuando se ha marcado la casilla
b) i) o c) i) en la columna de la
izquierda) copias adicionales,
incluyendo, cuando proceda, la copia
para los propósitos de la búsqueda
internacional según la Regla 13er
- iii) ☐ Junto a la declaración que proceda
sobre la identidad de la copia o copias
con la lista de menciones mencionadas
en la columna de la izquierda
10. ☐ Tablas en forma lábil en computador
Relacionadas con la lista de menciones
(indicar el tipo y número de soportes)
- i) ☐ Copia presentada para los propósitos
de la búsqueda internacional bajo la
sección 802 (b-quarter) solamente (y
no como parte de la solicitud internacional)
- ii) ☐ (solamente cuando la casilla (b)(ii) o (c)(ii)
se marque en la columna de la izquierda
incluyendo copias adicionales, cuando
proceda, la copia para los propósitos de la
búsqueda internacional bajo la sección 802
(b-quarter).
- iii) ☐ Junto con la declaración relevante sobre la
identidad de la copia o copias con las tablas
mencionadas en la columna de la izquierda
11. ☐ Otros (especificar)

Firma de los dibujos que debe acompañar al resumen:

Misma de radicación de la solicitud internacional
hojas**Recuadro No. X FIRMA DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO O DEL REPRESENTANTE COMÚN**Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y la capacidad en la cual firma la persona (si tal capacidad no es obvia al leer el
petitorio).

RAMBELLI, Paolo

Para uso de la Oficina receptora únicamente

1. Fecha efectiva de recepción de la pretendida solicitud internacional:	11 JUN 2004 (11.06.2004)	2. Dibujos: ☐ recibidos ☐ no recibidos
3. Fecha corregida de recepción efectiva en caso de la recepción Ulterior para dentro del plazo, de documentos o de dibujos que Completen la pretendida solicitud internacional:		
4. Fecha de recepción, dentro del plazo, de las correcciones Requeridas según el Artículo 11.(2) del PCT:		
5. Autoridad internacional de búsqueda (si dos o más son competentes):	ISA /	
6. ☐ Transmisión de la copia para la Búsqueda difícil hasta que se Pague la tasa de búsqueda.		

Fecha de recepción de la copia registrada por la
Oficina Internacional:

Para uso de la Oficina Internacional únicamente

Forma PCT/EO/101 (Misma hoja) (Noviembre de 2004)

Ver las Notas al formulario del petitorio

120

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE EVALUACION PRELIMINAR INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACION DEL TRÁMITE DEL INFORME
PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD

(PCT Regla 71.1)

PARA:

RAMBELLI, Paolo
Jacobacci & Partners SpA.
Corso Emilia 8
I-10152 Torino
Italia

Fecha de Correo
(día/mes/año) 08.11.2005

Referencia de Radicación del Agente o Solicitante
PC503PR

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/006330	Fecha de Radicación Internacional (día/mes/año) 11.06.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 13.06.2003
--	---	--

Solicitante
LABORATORIOS S.A.L.V.A.T., S.A. et al

1. El solicitante por este medio esta notificado que esta Autoridad de Examen Preliminar Internacional transmite con el informe preliminar internacional sobre patentabilidad y sus anexos, al los hay establecidos sobre la solicitud internacional.
2. Una copia del informe y sus anexos, al los hay, esta siendo transmitido a la oficina internacional para comunicar a todas las oficinas elegidas.
3. Cuando se requiera por cualquiera de las oficinas elegidas, la oficina internacional preparara una traducción al ingles del informe (pero no de los anexos) y transmitirá tal traducción a aquellas oficinas.
4. **ADVERTENCIAS**

El solicitante debe entrar la fase nacional antes que cada oficina elegida para ejecutar ciertos actos (radicación, traducciones y pago nacional de impuestos) en los 30 meses desde la fecha de prioridad (o mas tarde en algunas oficinas) (Artículo 39 (1)) (ver también las advertencias enviadas por la oficina internacional con la forma PCT/IB/301)

Cuando una traducción de la solicitud internacional debe ser suministrada a una oficina elegida, tal traducción debe contener la traducción de los anexos del informe preliminar internacional sobre patentabilidad. Es responsabilidad del solicitante preparar y suministrar tal traducción directamente a cada oficina elegida concerniente.

Para mas detalle sobre los límites de tiempo de aplicabilidad y los requerimientos de las oficinas elegidas, ver el volumen II de la guía PCT para solicitantes.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33 (5), el cual proporciona que los criterios de novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial descritos en el Artículo 33 (2) a (4) sirven meramente para los propósitos de examen preliminar internacional y que "cualquier estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes para el propósito de decidir si, en tal estado, la invención reivindicada es o no patentable" (ver también Artículo 27 (5)). Tales criterios adicionales se pueden relacionar, por ejemplo, para exenciones de patentabilidad, requerimientos para permitir la divulgación, claridad y soporte para las reivindicaciones.

Nombre y Dirección de Correo de la Autoridad de Examen Preliminar Internacional
Oficina Europea de Patentes
D-80286 Munich
Tel. + 49 89 2399-0 Tx: 823666 epmu d
Fax: + 49 89 2399-4465

Oficial autorizado

Rache, S

Tel + 49 89 2399-8081

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del tratado de cooperación de patentes)

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia de Radicación del Agente o Solicitante PC503PR	PARA UNA POSTERIOR ACCION	Ver la forma PCT/PEA416
Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/006330	Fecha de Radicación Internacional (d/m/año) 11.08.2004	Fecha de prioridad (d/m/año) 13.08.2003
Clasificación de la patente internacional (IPC o clasificación nacional y IPC) C07C233/52, C07D333/08, C07D209/04, C07D241/40, C07D213/02, A61K31/166, A61K31/361, A61K31/404, A61K31/408, A61K31/435, A61P5/00		
Solicitante LABORATORIOS S.A.L.V.A.T., S.A. et al		

- Este informe es el informe del examen preliminar internacional, establecido por la Autoridad del Examen Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y se transmite al solicitante de acuerdo al Artículo 36.
- Este INFORME consta de un total de 6 hojas, incluyendo la hoja de la cubierta.
- Este INFORME también se acompaña con ANEXOS, que comprende:
 - ☒ (Enviar al solicitante y a la oficina internacional) un total de 21 hojas, como sigue:
 - ☐ Las hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido enmendados y que son la base de este informe y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver la Regla 70.16 y la Sección 607 de las instrucciones administrativas).
 - ☐ Las hojas que reemplazan las hojas más recientes, pero las cuales esta Autoridad considera tienen una enmienda que va más allá del alcance de la divulgación en la solicitud internacional como se radica, como se indica en el punto 4 del recuadro No. I y el recuadro suplementario.
 - ☐ (Enviar a la Oficina Internacional solamente) un total de (indicar el tipo y número de soportes electrónicos), que contienen una lista de secuencias y/o tablas relacionadas con ellas, en una forma legible en computador solamente, como se indica en el recuadro suplementario relacionado a la lista de secuencias (ver Sección 602 de las instrucciones Administrativas).

- Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes puntos:

- ☒ Recuadro No. I Base de la opinión
- ☒ Recuadro No. II Prioridad
- ☒ Recuadro No. III No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial
- ☒ Recuadro No. IV Carencia de unidad de invención
- ☒ Recuadro No. V Declaración razonada bajo el Artículo 35 (2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan tal declaración.
- ☐ Recuadro No. VI Ciertos documentos citados
- ☐ Recuadro No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional
- ☐ Recuadro No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional.

Fecha de presentación de la demanda 13.04.2004	Fecha al completar este reporte 08.11.2004
Nombre y Dirección de Correo de la Autoridad del examen Preliminar Internacional Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel. + 49 89 2369 - 0 Tx: 523696 epmu d Fax: + 49 89 2369 - 4465	Oficial autorizado Goetz, G Teléfono No. + 49 89 2369-8105

Forma PCT/PEA406 (hoja de cubierta) (Enero 2004)

123

Recuadro No. I Bases del informe

1. Con respecto al idioma, este informe esta basado en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue radicado, a menos que se indique otra cosa bajo este punto.

☐ Esta informe esta basado en traducciones desde el idioma original en el siguiente idioma, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ Búsqueda internacional (bajo las reglas 12.3 y 23.1 (b));
☐ Publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 12.4);
☐ Examen preliminar internacional (bajo las Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Con respecto a los elementos* de la solicitud internacional, este reporte esta basado sobre (hojas de reemplazo que han sido suministradas a la oficina que recibe como respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 se refiere en este informe como "originalmente radicadas" y no se anexas a este informe):

Descripción, páginas

1-4, 7, 9, 10, 12, 16, 19-83, 85-90 Como originalmente se radico
5, 5a, 6, 8, 11, 17, 18, 84 Recibido el 15.04.2005 con carta de 13.04.2005

Reivindicaciones, números

9-38 Como originalmente se radico
1-8 Recibido el 15.04.2005 con carta de 13.04.2005

☐ Una lista de secuencias y/o cualquier tabla(s) relacionada(s) – ver el recuadro suplementario relacionado con la lista de secuencias

3. ☐ Las enmiendas han resultado en la cancelación de:

- ☐ La descripción, páginas
☐ Las reivindicaciones, Nos.
☐ Los dibujos, hojas/figs.
☐ La lista de secuencias (especificar):
☐ Cualquier tabla(s) relacionada(s) con la lista de secuencias (especificar):

4. ☒ Esta informe se ha establecido como si (algo de) las enmiendas anexadas a este informe y listadas abajo no se han hecho, por lo tanto ellas tienen que ser consideradas que van mas allá del alcance de la divulgación como se radico, como se indica en el recuadro suplementario (Regla 70.2 (c))

- ☐ La descripción, páginas
☒ Las reivindicaciones, Nos. 1
☐ Los dibujos, hojas/figs.
☐ La lista de secuencias (especificar):
☐ Cualquier tabla(s) relacionada(s) con la lista de secuencias (especificar):

* Si el item 4 aplica algunas o todas de estas hojas se pueden marcar con "reemplazadas"

123

Recuadro No. II No establecimiento en consideración con la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.

1. Las preguntas sobre si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucra nivel inventivo (que no sea obvia) o si es aplicable industrialmente no han sido examinadas con respecto de:

- ☐ La solicitud internacional completa
- ☒ Reivindicaciones Nos. 30-38

Porque:

- ☒ Dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 30-38 relacionadas con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (específicamente):

Ver hoja separada

- ☐ La descripción, las reivindicaciones o dibujos (indicar elementos particulares mas abajo) o dichas reivindicaciones Nos. Puesto que no son claras no pueda ser formulada ninguna opinión significativa (específicamente):
- ☐ Las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos., puesto que están soportadas inadecuadamente por la descripción no se puede formular ninguna opinión significativa.
- ☐ No se ha establecido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.
- ☐ Las listas de secuencia de nucleótido y/o aminoácido no cumplen con los estándares proporcionados por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas porque:

La forma escrita

- ☐ No ha sido suministrada
- ☐ No cumple con los estándares

La forma que se puede leer por computador

- ☐ No ha sido suministrada
- ☐ No cumple con los estándares

- ☐ Las tablas relacionadas con las listas de secuencia de nucleótido y/o aminoácido, si están en forma para leer por computador solamente, no cumplen con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver hoja separada para mas detalles.

Recuadro No. V Declaración razonada bajo el Artículo 35 (2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan tal declaración.

1. Declaración		
Novedad (N)	SI: Reivindicaciones	1-38
	No: Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IB)	SI: Reivindicaciones	1-38
	No: Reivindicaciones	
Aplicabilidad Industrial (IA)	SI: Reivindicaciones	1-29
	NO: Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7):

Ver la hoja separada

126

D1: WO 0055118 A (GLAXO GRUP LTD; BLANCHARD STEVEN GERARD (US); COBB JEFFERY EDMUND (U) 21 de Septiembre 2000 (2000-09-21).

D2: WO 97/27847 A (PATCHETT ARTHUR A; BERGER JOEL P (US); MERCK & CO INC (US); MOYER DA) 7 de Agosto 1997 (1997-08-07).

1. Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 30 a 38 sobre la pregunta si ellas son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicar un compuesto conocido para primer uso en tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Reivindicaciones 30-38 relacionadas con la materia objeto considerada por esta autoridad a ser cubierta por las provisiones de la Regla 67.1 (iv) PCT. En consecuencia no se formulará ninguna opinión con respecto de la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34 (4) (a) (I) PCT).

2. Se considera que las siguientes enmiendas van mas allá de la divulgación como se radicó originalmente (Artículo 34 (2) (b) PCT)

Definición de -I'-:

128

127

Los sustituyentes adicionados "fenilo", "fenóxi" y "benzilóxi" tienen sus bases solamente en los ejemplos, donde otras variables tienen una cierta definición específica. Se considera que cualquier generalización de los ejemplos representa una enmienda que viola los requerimientos del Artículo 34 (2) (b) PCT.

Definición de R6 y R7:

La base para esta enmienda se encuentra solamente en los ejemplos 36 y 251. Se considera que cualquier generalización de los ejemplos representa una enmienda que viola los requerimientos del Artículo 34 (2) (b) PCT.

Por lo tanto el presente informe del examen preliminar internacional se basa en la reivindicación 1 como se radicó originalmente.

3. Los compuestos reivindicados difieren de los compuestos divulgados en D1 por el hecho que en D1 el anillo fenilo del grupo benzamido está sustituido por un grupo nitro y un grupo "X" mientras que los compuestos reivindicados no tienen tal patrón de sustitución.

Los compuestos reivindicados difieren de los compuestos divulgados en D2 por el hecho que D2 no divulga derivados benzamida.

Por lo tanto se considera que la materia objeto de las reivindicaciones presentes 1 a 38 es novedosa sobre dicho arte previo (PCT Artículo 33.2).

127

4. A la vista de D1 que se considera representa el arte previo más cercano, el problema subrayado se puede definir por el suministro de otros compuestos que actúan como moduladores de PPAR-gama.

Para representar una solución se tiene que mostrar que una cantidad representativa de los compuestos que caen dentro del alcance de la presente fórmula (I) pero que tienen diferentes características estructurales, muestran esta actividad. En particular un número representativo de benzamidas que caen dentro de la estructura de la fórmula (I) pero que tienen diferente patrón de sustitución tienen que ser ensayadas y probadas por su actividad.

Teniendo en cuenta los datos suministrados por el Solicitante (ver anexo I) se puede considerar que el problema subrayado ha sido resuelto por el alcance total de la fórmula general (I) de la reivindicación 1.

En adición se considera que esta solución se basa en un nivel inventivo: iniciando a partir de D1 como el documento del arte previo mas cercano, no es obvio para una persona versada que modificar la estructura básica de los compuestos de D1 en la forma que ha sido hecho en la presente solicitud conduzca a moduladores activos biológicos de PPAR-gama.

En consecuencia las presentes reivindicaciones 1 a 38 se consideran que están basadas en un nivel inventivo (PCT Artículo 33.3).

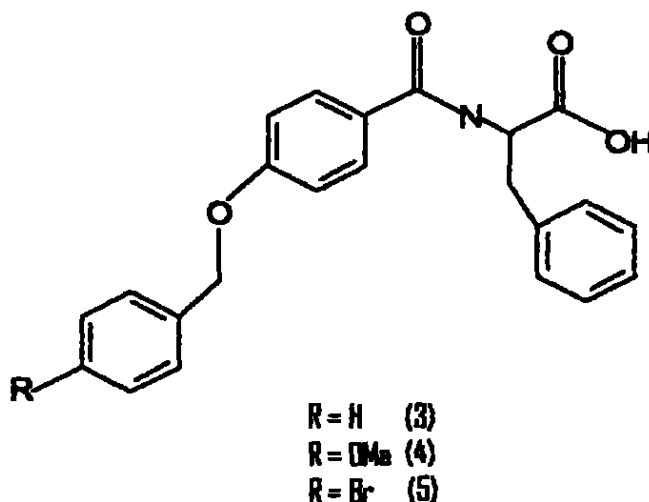
5. La aplicabilidad industrial esta dada para las presentes reivindicaciones 1 a 29 (PCT Artículo 33.3).

5

descubrimiento de drogas que tienen gran potencial en el tratamiento de enfermedades tales como diabetes tipo -2, dislipidemia, síndrome X, enfermedades cardiovasculares (que incluyen la aterosclerosis), hipercolesterolemia, cáncer de colon, desordenes de la piel (que incluyen soriasis, y sanación de heridas, Tan *et al.*, *expert opin. Ther Targets*, 2004, 8, 39), y enfermedades de los huesos (Pei *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 2004, 113, 805-806).

En consecuencia es de gran interés proporcionar nuevos agentes terapéuticos que modulen selectivamente los PPAR γ y PPAR γ /PPAR δ .

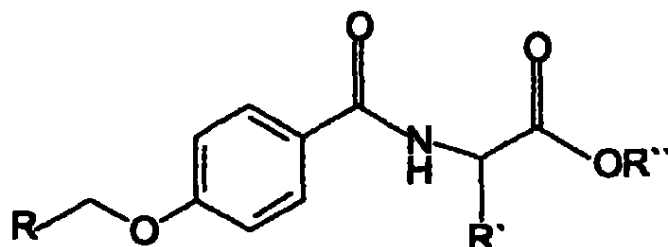
Kundu y colaboradores han descrito benzamidas (3), (4) y (5) como inhibidores de la N- α -glucosidasa (*Comb. Chem. High.* 2002, 5, 545-550). Estos compuestos son estructuralmente cercanos a aquellos de esta invención, pero se describieron para usos diferentes.



Kundu y colaboradores han descrito benzamidas (3), (4) y (5) como inhibidores de la N- α -glucosidasa (*Comb. Chem. High.* 2002, 5, 545-550). WO 02/096426 divulga compuestos (6) y (7) como intermedios para compuestos que son inhibidores de la metaloproteinasa matriz. Finalmente, WO 04/014844 divulga compuestos (8) y (9) como moduladores del factor IX. Estos...

5a

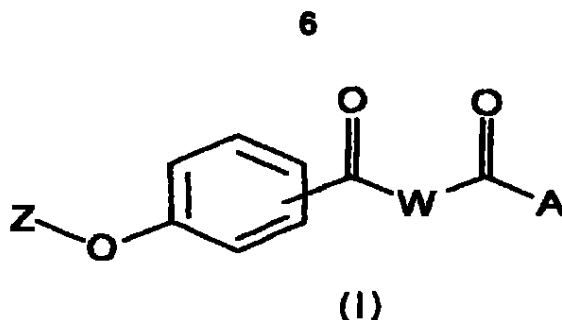
compuestos son estructuralmente cercanos a aquellos de esta invención pero se describen para diferentes usos:



	<u>R</u>	<u>R'</u>	<u>R''</u>
(3)	Fenil-	Benzil-	-H
(4)	4-metóxfenil-	Benzil-	-H
(5)	4-bromofenil-	Benzil-	-H
(6)	2-metilquinoli-4-il-	Ciclopentil-	-Metil
(7)	2-metilquinoli-4-il-	Tetrahidropiran-4-il-	-Metil
(8)	Fenil-	Bifenil-4-ilmetil-	-H
(9)	Fenil-	4'-Trifluorometóxbifenil-4-metil-	-H

RESUMEN DE LA INVENCION

Un aspecto de la presente invención se refiere al suministro de nuevos compuestos de formula (I),



Sus estereoisómeros y mezclas de ellos, sus polimorfos y mezclas de ellos, y los solvatos aceptables farmacéuticamente y sales de adición de todos ellos, en donde el anillo de benceno central puede estar sustituido en la posición meta- o para- y,

- A Es una radical seleccionado del grupo que consiste de -OR₁, -NR₂OR₁ Y NR₂R₃; en donde R₁, R₂ y R₃ representan independientemente -H o alquilo -(C₁-C₄);
- W Es un bi-radical seleccionado del grupo: -NH-CH(E)-, [texto tachado: N(E)-CH₂] y -N(D)-CH₂-CH₂-; en donde E es un radical del tipo -G-I-J-K y D es un radical del tipo -G-I'-J-K en donde:
 - G- Es un enlace o un bi-radical -(CH₂)₁₋₄;
 - I- Es un bi-radical de un ciclo seleccionado de los siguientes grupos:
 - a) ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y ciclohexeno, todos sustituidos opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados independientemente de -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoil, (C₁-C₄)-alcoxicarbonil, (C₁-C₄)-alcanoiloxi, (C₁-C₄)-alquilsulfinil, (C₁-C₄)-alquilsulfenil, (C₁-C₄)-alquilsulfonil, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -...

que están sustituidos opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados independientemente de -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoil, (C₁-C₄)-alcoxicarbonil, (C₁-C₄)-alcanoiloxi, (C₁-C₄)-alquilsulfinil, (C₁-C₄)-alquilsulfenil, (C₁-C₄)-alquilsulfonil, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquil sustituidos opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxil sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;

-J- Es un enlace o un bi-radical seleccionado de los siguientes grupos:

a) -(CH₂)₁₋₄-alquilideno;

b) -O-, [texto tachado: -S-, -SO-, -SO₂-, -CO-, -OCO-, -COO-, -OCONR₂, -NR₂COO-, -CONR₂, -NR₂CO-, -NR₂, -NR₂SO₂-, -SO₂NR₂-] y

c) -O-(C₁-C₄)-alquil [texto tachado: (C₁-C₄)-O-, -S-(C₁-C₄), (C₁-C₄)-S-, -SO-(C₁-C₄), -(C₁-C₄)-SO-, -SO₂-(C₁-C₄), -(C₁-C₄)-SO₂-, -OCO-(C₁-C₄), -COO-(C₁-C₄), -(C₁-C₄)-OCO-, -(C₁-C₄)-COO-, -OCONR₂-(C₁-C₄), -NR₂COO-(C₁-C₄), -(C₁-C₄)-OCONR₂-, -(C₁-C₄)-NR₂COO-, -CONR₂-(C₁-C₄), -NR₂CO-(C₁-C₄), -(C₁-C₄)-CONR₂-, -(C₁-C₄)-NR₂CO-, -NR₂-(C₁-C₄), -(C₁-C₄)-NR₂-, -SO₂NR₂-(C₁-C₄), -NR₂SO₂-(C₁-C₄), -(C₁-C₄)-SO₂NR₂-, -(C₁-C₄)-NR₂SO₂];

-K- Es un radical seleccionado de los siguientes grupos:

a) -H;

b) (C₁-C₄)-alquil;

c) Un radical de un ciclo seleccionado de los siguientes: ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y ciclohexeno, todos...

- c) Benceno sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente de -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoil, (C₁-C₄)-alcoxicarbonil, (C₁-C₄)-alcanoiloxi, (C₁-C₄)-alquilsulfinil, (C₁-C₄)-alquilsulfenil, (C₁-C₄)-alquilsulfonil, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquil sustituidos opcionalmente por uno o varios -OH o -F. y (C₁-C₄)-alcoxil sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F; y
- d) Un sistema bicíclico que consiste de un benceno unido con un anillo de cinco o seis miembros que opcionalmente contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de O, S, y N, estando este sistema bicíclico sustituido opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados independientemente de -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoil, (C₁-C₄)-alcoxicarbonil, (C₁-C₄)-alcanoiloxi, (C₁-C₄)-alquilsulfinil, (C₁-C₄)-alquilsulfenil, (C₁-C₄)-alquilsulfonil, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquil sustituidos opcionalmente por uno o varios -OH o -F. *[texto tachado y]* (C₁-C₄)-alcoxil sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, *[texto manuscrito anexo fenil, fenóxi y benziloxi]*;

-Z- Es un radical seleccionado de los siguientes grupos:

a) -Q-I-J-T en donde

-Q- es un bi-radical -(CH₂)₁₋₃;

-I- es como se definió antes;

-J- es como se definió antes; y...

17-18

Opcionalmente sustituidos por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o varios -OH o -F; y

c. e) Un heterociclo y un heterociclo-(C₁-C₃)-alquil, en donde el heterociclo es un anillo de cinco o seis miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de O, S, y N, estando éste heterociclo sustituido opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados de -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoil, (C₁-C₄)-alcoxycarbonil, (C₁-C₄)-alcanoiloxi, (C₁-C₄)-alquilsulfinil, (C₁-C₄)-alquilsulfenil, (C₁-C₄)-alquilsulfonil, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquil sustituidos opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxil sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;

-P- Es como se definió antes;

-I- Es como se definió antes;

-J- Es como se definió antes; y

-T Es como se definió antes;

d) -(CH₂)_s-NR₆R₇, en donde s es como se definió antes, y R₆ y R₇ juntos con el N están unidos formando un ciclo de cinco o seis [texto manuscrito anexo: o siete miembros] que contiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados de O, S, y N, y que puede estar unido o sustituido por uno o dos ciclos de cinco o seis miembros que contienen opcionalmente uno o varios

heteroátomos seleccionados del grupo compuesto de O, S, y N, estando todos los ciclos sustituido opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados independientemente de --OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoil, (C₁-C₄)-alcoxycarbonil, (C₁-C₄)-alcanoiloxi, (C₁-C₄)-alquilsulfinil, (C₁-C₄)-alquilsulfenil, (C₁-C₄)-alquilsulfonil, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquil sustituidos opcionalmente por uno o varios -OH o -F. y (C₁-C₄)-alcoxil sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F; y

- e) $-(CH_2)_u-CO-NR_6R_7$ donde u es como se definió antes, y R₆ y R₇ son como se definió antes;

Con la condición que el compuesto de fórmula (I) no sea ninguno de: ácido 2-(4-benciloxibenzoilamino)-3-fenilpropionico, ácido 2-[4-(4-metoxibenciloxi) benzoil amino]-3-fenilpropionico, ácido 2-[4-(4-bromobenciloxi)benzoilamino]-3-fenil propionico, [texto manuscrito anexo: insertar <-> de la pagina 103].

En una incorporación particular de este aspecto de la invención, en los compuestos de fórmula (I), -W- es -NH-CH(E)-. En otra incorporación particular -W- es -NH-CH(E)-, y -Z es un radical del tipo -Q-I-J-T. En otra incorporación particular -W- es -NH-CH(E)- y -Z es un radical del tipo $-(CH_2)_x-X-P-I-J-T$. En otra incorporación particular -W- es -NH-CH(E)- y -Z es un radical del tipo $-(CH_2)_x-O-P-I-J-T$. En otra incorporación particular -W- es -NH-CH(E)- y -Z es un radical del tipo $-(CH_2)_2-NR_4-P-I-J-T$. En otra...

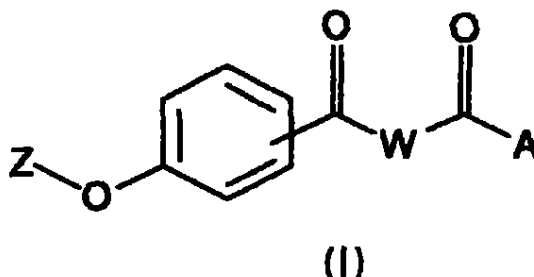
260	Ácido 3-(4-benciloxifenil)-2-{4-[(fenilpiridin-2-il-carbamoi)metoxi]-benzoilamino} propionico; ¹ H-NMR: 9.92 (de 1, h), 7.62-7.40 (m,CH), 7.35 (d,2H), 7.30-7.10 (m,7H), 7.12 (d,1H), 6.97 (d,2H), 6.90 (2H), 6.75 (d,2H), 5.27 (s,2H), 4.89 (s,2H), 4.76 (t,1H), 3.11 (dd,1H), 3.01 (dd,1H).
261	Ácido 3-(4-benciloxifenil)-2-{4-[(ciclohexilfenilcarbamoi)metoxi]-benzoilamino} propionico; MS: 607
262	Ácido 3-(4-benciloxifenil)-2-{4-[(ter-butilciclohexilcarbamoi)metoxi]-benzoilamino} propionico; MS: 587
263	Ácido 3-(4-benciloxifenil)-2-(4-[(2-fluorofenil)tiopen-2-ilmetil carbamoi]metoxi)benzoilamino)propionico; MS: 639
264	Ácido (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-{3-[2-(3-metil-2-oxo-2H-quinoxalin-1-il)etoxi]benzoilamino}propionico; MS: 578
265	Ácido (2S)-3-((4-benciloxibencil)-{3-[2-(3-metil-2-oxo-2H-quinoxalin-1-il)etoxi]benzoil}propionico; MS: 592

EJEMPLOS (Ic) (Id)

Los compuestos de fórmula (Ic) y (Id) mostrados en la tabla 18 fueron sintetizados de acuerdo con cualquiera de los métodos A a C, iniciando a partir de compuestos de fórmula (Ib) y los derivados amínicos HNR₂R₃ o HNR₂OR₁:

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



Sus estereoisómeros y mezclas de ellos, sus polimorfos y mezclas de de ellos, y los solvatos aceptables farmacéuticamente y sales de adición de todos ellos, en donde el anillo de benceno central puede estar sustituido en la posición *meta*-*para*- y,

- A Es un radical seleccionado del grupo que consiste de -OR₁, -NR₂OR₁ y -NR₂R₃; en donde R₁, R₂ y R₃ representan independientemente -H o -(C₁-C₄)-alquil;
- W- Es un bi-radical seleccionado del grupo: -NH-CH(E)-, y -N(D)-CH₂-CH₂-; en donde E es un radical del tipo -G-I-J-K- y D es un radical del tipo -G-I'-J-K- donde:
- G- Es un enlace o un bi-radical -(CH₂)₁₋₄;
- I- Es un bi-radical de un ciclo seleccionado de los siguientes grupos:
 - a) ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y ciclohexeno, todos sustituidos opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados independientemente de -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoi, (C₁-C₄)-

alcoxicarbonil, (C₁-C₄)-alcanoiloxi, (C₁-C₄)-alquilsulfinil, (C₁-C₄)-alquilsulfenil, (C₁-C₄)-alquilsulfonil, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquil sustituidos opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxil sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;

- b) Un heterociclo aromático de cinco o seis miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de O, S, y N estando este heterociclo sustituido opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados independientemente de -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoil, (C₁-C₄)-alcoxicarbonil, (C₁-C₄)-alcanoiloxi, (C₁-C₄)-alquilsulfinil, (C₁-C₄)-alquilsulfenil, (C₁-C₄)-alquilsulfonil, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquil sustituidos opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxil sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
- c) Benceno o benceno sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente de -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoil, (C₁-C₄)-alcoxicarbonil, (C₁-C₄)-alcanoiloxi, (C₁-C₄)-alquilsulfinil, (C₁-C₄)-alquilsulfenil, (C₁-C₄)-alquilsulfonil, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquil sustituidos opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxil sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F; y
- d) Un sistema bicíclico que consiste de un benceno unido con un anillo de cinco o seis miembros que opcionalmente contiene de

uno a tres heteroátomos seleccionados de O, S, y N, estando este sistema bicíclico sustituido opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados independientemente de -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoil, (C₁-C₄)-alcoxicarbonil, (C₁-C₄)-alcanoiloxi, (C₁-C₄)-alquilsulfinil, (C₁-C₄)-alquilsulfenil, (C₁-C₄)-alquilsulfonil, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquil sustituidos opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxil sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;

-J- Es un enlace o un bi-radical seleccionado de los siguientes grupos:

- a) -(CH₂)₁₋₄-alquilideno;
- b) -O-, y
- c) -O-(C₁-C₄)-alquil-;

-K Es un radical seleccionado de los siguientes grupos:

- a) -H;
- b) (C₁-C₄)-alquil;
- c) Un radical de un ciclo seleccionado de los siguientes: ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y ciclohexano, todos ellos sustituidos opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados independientemente de -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoil, (C₁-C₄)-alcoxicarbonil, (C₁-C₄)-alcanoiloxi, (C₁-C₄)-alquilsulfinil, (C₁-C₄)-alquilsulfenil, (C₁-C₄)-alquilsulfonil, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquil sustituidos opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y

(C₁-C₄)-alcoxil sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;

- d) Un radical heterociclo de cinco o seis miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de O, S y N, estando éste heterociclo sustituido opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados independientemente de -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoil, (C₁-C₄)-alcoxicarbonil, (C₁-C₄)-alcanoiloxi, (C₁-C₄)-alquilsulfinil, (C₁-C₄)-alquilsulfenil, (C₁-C₄)-alquilsulfonil, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquil sustituidos opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxil sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F; y
- e) Fenil o fenil sustituido opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados independientemente de -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoil, (C₁-C₄)-alcoxicarbonil, (C₁-C₄)-alcanoiloxi, (C₁-C₄)-alquilsulfinil, (C₁-C₄)-alquilsulfenil, (C₁-C₄)-alquilsulfonil, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquil sustituidos opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxil sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;

-f- Es un bi-radical de un ciclo seleccionado de los siguientes grupos:

- a) ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y ciclohexeno, todos ellos sustituidos opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados independientemente de -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoil,

- (C₁-C₄)-alcoxicarbonil, (C₁-C₄)-alcanoiloxi, (C₁-C₄)-alquilsulfinil, (C₁-C₄)-alquilsulfenil, (C₁-C₄)-alquilsulfonil, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquil sustituidos opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxil sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
- b) Un heterociclo aromático de cinco o seis miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de O, S, y N estando este heterociclo sustituido opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados independientemente de -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoil, (C₁-C₄)-alcoxicarbonil, (C₁-C₄)-alcanoiloxi, (C₁-C₄)-alquilsulfinil, (C₁-C₄)-alquilsulfenil, (C₁-C₄)-alquilsulfonil, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquil sustituidos opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxil sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
- c) Benceno sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente de -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoil, (C₁-C₄)-alcoxicarbonil, (C₁-C₄)-alcanoiloxi, (C₁-C₄)-alquilsulfinil, (C₁-C₄)-alquilsulfenil, (C₁-C₄)-alquilsulfonil, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquil sustituidos opcionalmente por uno o varios -OH o -F, (C₁-C₄)-alcoxil sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F; y
- d) Un sistema bicíclico que consiste de un benceno unido con un anillo de cinco o seis miembros que opcionalmente contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de O, S, y

N, estando este sistema bicíclico sustituido opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados independientemente de -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoil, (C₁-C₄)-alcoxycarbonil, (C₁-C₄)-alcanoiloxi, (C₁-C₄)-alquilsulfinil, (C₁-C₄)-alquilsulfenil, (C₁-C₄)-alquilsulfonyl, (C₁-C₄)-alquiloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquil sustituidos opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxil sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;

-Z Es un radical seleccionado de los siguientes grupos:

a) -Q-I-J-T en donde

-Q- es un bi-radical -(CH₂)₁₋₃;

-I- es como se definió antes;

-J- es como se definió antes; y

-T es un radical seleccionado de los siguientes grupos:

a.a) -H;

a.b) (C₁-C₄)-alquil;

a.c) Un radical de un ciclo seleccionado de los siguientes:

ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y ciclohexeno, todos ellos sustituidos opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados independientemente de -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoil, (C₁-C₄)-alcoxycarbonil, (C₁-C₄)-alcanoiloxi, (C₁-C₄)-alquilsulfinil, (C₁-C₄)-alquilsulfenil, (C₁-C₄)-alquilsulfonyl, (C₁-C₄)-alquiloxy-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquil sustituidos opcionalmente por

uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxil sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;

- a.d) Un radical heterociclo de cinco o seis miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de O, S y N, estando éste heterociclo sustituido opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados independientemente de -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoil, (C₁-C₄)-alcoxycarbonil, (C₁-C₄)-alcanoiloxi, (C₁-C₄)-alquilsulfinil, (C₁-C₄)-alquilsulfenil, (C₁-C₄)-alquilsulfonil, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquil sustituidos opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxil sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
- a.e) Fenil o fenil sustituido opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados independientemente de -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoil, (C₁-C₄)-alcoxycarbonil, (C₁-C₄)-alcanoiloxi, (C₁-C₄)-alquilsulfinil, (C₁-C₄)-alquilsulfenil, (C₁-C₄)-alquilsulfonil, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquil sustituidos opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxil sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
- a.f) Un radical de un sistema bicíclico que consiste de un benceno unido con un anillo de cinco o seis miembros que opcionalmente contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de O, S, y N, estando este sistema bicíclico sustituido opcionalmente por uno o

varios radicales seleccionados independientemente de -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoil, (C₁-C₄)-alcoxycarbonil, (C₁-C₄)-alcanoiloxi, (C₁-C₄)-alquilsulfinil, (C₁-C₄)-alquilsulfenil, (C₁-C₄)-alquilsulfonil, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquil sustituidos opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxil sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;

b) -(CH₂)_s-X-P-I-J-T en donde

s es 2 o 3:

-X- Se selecciona del grupo que consiste de -O-, -S-, -SO-, -SO₂- y -NR₄-, siendo R₄ un radical seleccionado del grupo:

b.a) -H;

b.b) (C₁-C₁₀)-alquil;

b.c) cicloalquil, cicloalquil-CO-, cicloalquil-(C₁-C₃)-alquil y cicloalquil-(C₁-C₃)-alcanoil, en donde el cicloalquil es una anillo de cinco o seis miembros sustituido opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados de -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoil, (C₁-C₄)-alcoxycarbonil, (C₁-C₄)-alcanoiloxi, (C₁-C₄)-alquilsulfinil, (C₁-C₄)-alquilsulfenil, (C₁-C₄)-alquilsulfonil, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquil sustituidos opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y -

(C₁-C₄)-alcoxil sustituido opcionalmente por uno o varios OH o F;

b.d) Fenil, fenil-CO-, fenil-(C₁-C₃)-alquil y fenil-(C₁-C₃)-alcanoil, estando este anillo aromático sustituido opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados de -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoil, (C₁-C₄)-alcoxycarbonil, (C₁-C₄)-alcanoiloxi, (C₁-C₄)-alquilsulfinil, (C₁-C₄)-alquilsulfenil, (C₁-C₄)-alquilsulfonil, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquil sustituidos opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxil sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F,

b.e) Un heterociclo, heterociclo-CO, heterociclo-(C₁-C₃)alquil y heterociclo-(C₁-C₃)-alcanoil, en donde el heterociclo es un anillo de cinco o seis miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de O, S, y N, estando este heterociclo sustituido opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados de -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoil, (C₁-C₄)-alcoxycarbonil, (C₁-C₄)-alcanoiloxi, (C₁-C₄)-alquilsulfinil, (C₁-C₄)-alquilsulfenil, (C₁-C₄)-alquilsulfonil, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquil sustituidos opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxil sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;

- P- Es un enlace o un bi-radical $-(CH_2)_{1-4}$;
- I- Es como se definió antes;
- J- Es como se definió antes;
- T- Es un radical como se definió antes;

c) $-(CH_2)_u-CO-NR_5-P-I-J-T$ en donde

u es 1 o 2:

- R₅ Es un radical que se selecciona del grupo de:
 - c.a) -H;
 - c.b) (C₁-C₁₀)-alquil;
 - c.c) cicloalquil y cicloalquil-(C₁-C₃)-alquil, en donde el cicloalquil es una anillo de cinco o seis miembros sustituido opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados de -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoil, (C₁-C₄)-alcoxicarbonil, (C₁-C₄)-alcanoiloxi, (C₁-C₄)-alquilsulfinil, (C₁-C₄)-alquilsulfenil, (C₁-C₄)-alquilsulfonil, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquil sustituidos opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxil sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
 - c.d) Fenil y fenil-(C₁-C₃)-alquil, estando este anillo aromático sustituido opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados de -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoil, (C₁-C₄)-alcoxicarbonil, (C₁-C₄)-alcanoiloxi, (C₁-C₄)-

alquilsulfinil, (C₁-C₄)-alquilsulfenil, (C₁-C₄)-
 alquilsulfonil, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂, (C₁-C₄)-
 alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-
 alquil sustituidos opcionalmente por uno o varios
 -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxil sustituido
 opcionalmente por uno o varios -OH o -F; y

- c.e) Un heterociclo y un heterociclo-(C₁-C₃)alquil, en
 donde el heterociclo es un anillo de cinco o seis
 miembros que contiene de uno a tres
 heteroátomos seleccionados de O, S, y N,
 estando este heterociclo sustituido
 opcionalmente por uno o varios radicales
 seleccionados de -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -
 NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoil, (C₁-C₄)-
 alcóxicarbonil, (C₁-C₄)-alcanoiloxi, (C₁-C₄)-
 alquilsulfinil, (C₁-C₄)-alquilsulfenil, (C₁-C₄)-
 alquilsulfonil, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂, (C₁-C₄)-
 alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-
 alquil sustituidos opcionalmente por uno o varios
 -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxil sustituido
 opcionalmente por uno o varios -OH o -F;

- P- Es como se definió antes;
- + Es como se definió antes;
- J- Es como se definió antes;
- T Es como se definió antes

- d) $-(CH_2)_s-NR_6R_7$, en donde s es como se definió antes, y R6 y R7 juntos con el N están unidos formando un ciclo de seis o siete miembros que contiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados de O, S, y N, y que puede estar unido o sustituido por uno o dos ciclos de cinco o seis miembros que contienen opcionalmente uno o varios heteroátomos seleccionados del grupo compuesto de O, S, y N, estando todos los ciclos sustituido opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados independientemente de $-OH$, oxo ($=O$), $-CHO$, $-SH$, $-NO_2$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, (C_1-C_4) -alcanoil, (C_1-C_4) -alcoxycarbonil, (C_1-C_4) -alcanoiloxi, (C_1-C_4) -alquilsulfinil, (C_1-C_4) -alquilsulfenil, (C_1-C_4) -alquilsulfonil, (C_1-C_4) -alquiloxi- SO_2 , (C_1-C_4) -alquil- SO_2O , $-NR_2R_3$, $-CONR_2R_3$, (C_1-C_4) -alquil sustituidos opcionalmente por uno o varios $-OH$ o $-F$. y (C_1-C_4) -alcoxil sustituido opcionalmente por uno o varios $-OH$ o $-F$; y
- e) $-(CH_2)_u-CO-NR_6R_7$ en donde u es como se definió antes, y R6 y R7 son como se definió antes;

Con la condición que el compuesto de fórmula (I) no sea ninguno de: ácido 2-(4-benciloxibenzoilamino)-3-fenilpropionico, ácido 2-[4-(4-metoxibenciloxi) benzoil amino]-3-fenilpropionico, ácido 2-[4-(4-bromobenciloxi)benzoilamino]-3-fenil propionico, éster metílico del ácido ciclopentil-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]acético, éster metílico del ácido [4-(2-metilquinolin -4-ilmetoxi)benzoilamino](tetrahidropiran-4-il)acético o ácido 2-(4-benciloxibenzoilamino)-3-bifenil-4-ilpropionico o ácido 2-(4-benciloxibenzoilamino)-3-(4'-trifluorometoxibifenil-4-il)propionico.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde W es -NH-CH(E)- .
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde -Z es un radical del tipo -Q-I-J-T .
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde -Z es un radical del tipo $\text{-(CH}_2\text{)}_s\text{-X-P-I-J-T}$.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde -X- es -O- .
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde s es 2 y -X- es $\text{-NR}_4\text{-}$.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde W es $\text{-N(E)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde -Z es un radical del tipo -Q-I-J-T .

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

PCT

De la OFICINA INTERNACIONAL

NOTIFICACION DEL REGISTRO
DE UN CAMBIO(PCT Regla 92 bis. 1 a
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

RANDELLI, Paolo
Jacobucci & Partners SpA.
Corso Emilia 8
I-10152 Torino
ItaliaFecha de envío (día/mes/año)
28 Octubre 2004 (28.10.2004)Referencia de Expediente del Solicitante o Agente
PC503PR

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/006330Fecha de publicación Internacional (día/mes/año)
11 Junio 2004 (11.06.2004)

1. Las siguientes indicaciones aparecen en el registro concorrente:

☒ El solicitante ☒ El inventor ☐ El agente ☐ el representante común

Nombre y dirección

SERRA COMAS, Carlos
Calle Buenos Aires 12-14
E-08002 L'Hospitalet De Llobregat
EspañaEstado de Nacionalidad
ESEstado de Residencia
ES

Teléfono No.

Facsimil No.

Teleimpresora No.

2. La oficina internacional por este medio notifica al solicitante que el siguiente cambio ha sido registrado concorrente a:

☐ La Persona ☒ El Nombre ☐ La dirección ☐ La nacionalidad ☐ La Residencia

Nombre y dirección

SERRA COMAS, Carlos
Calle Buenos Aires 12-14
E-08002 L'Hospitalet De Llobregat
EspañaEstado de Nacionalidad
ESEstado de Residencia
ES

Teléfono No.

Facsimil No.

Teleimpresora No.

3. Otras observaciones, si es necesario

4. Una copia de esta notificación ha sido enviada a:

☒ La oficina receptora ☐ Las oficinas designadas concorrentes
☐ La autoridad de búsqueda internacional ☒ Las oficinas elegidas concorrentes
☒ La autoridad de examen preliminar internacional ☐ OtraLa oficina internacional de WIPO
34, chemin des Galvanielles
1211 Ginebra 26, Suiza

Facsimil No. (41-22) 368.88.78

Oficial autorizada

Catherine TOLLU (Fax. 368-8876)

Teléfono No. (41-22) 338 8888

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

PCT

De la OFICINA INTERNACIONAL

NOTIFICACION DEL REGISTRO
DE UN CAMBIO(PCT Regla 92 bis. 1 e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Parte:

RAMELLI, Paolo
Jacobucci & Partners SpA.
Corso Emilia 8
I-10182 Torino
ItaliaFecha de correo (distintivo)
28 Octubre 2006 (28.10.2006)Referencia de Radicación del Solicitante o Agente
PC603PR

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/006330Fecha de radicación Internacional (distintivo)
11 Junio 2004 (11.06.2004)

1. Las siguientes indicaciones aparecen en el registro concierne:

☒ El solicitante ☒ El inventor ☐ El agente ☐ el representante común

Nombre y dirección

FERNANDEZ SERRAT, Anna
Rambla del miler 121
E-08180 Sant Cugat del Valles
EspañaEstado de Nacionalidad
ESEstado de Residencia
ES

Teléfono No.

Facsimil No.

Teleimpreora No.

2. La oficina internacional por este medio notifica al solicitante que el siguiente cambio ha sido registrado concierne a:

☐ La Persona ☐ El Nombre ☒ La dirección ☐ La nacionalidad ☐ La Residencia

Nombre y dirección

FERNANDEZ SERRAT, Anna
Chemin du Pain du Sucre, maison 88
F-09000 Cognac sur Mer
FranceEstado de Nacionalidad
ESEstado de Residencia
FR

Teléfono No.

Facsimil No.

Teleimpreora No.

3. Otras observaciones, si es necesario

4. Una copia de esta notificación ha sido enviada a:

☒ La oficina receptora☐ Las oficinas designadas concierne☐ La autoridad de búsqueda internacional☒ Las oficinas designadas concierne☒ La autoridad el examen preliminar internacional☐ Otro.La oficina internacional de WIPO
24, chemin des Colombettes
1211 Ginebra 26, Suiza

Facsimil No. (41-22) 338.88.78

Oficial autorizado

Catherine TOLLU (Fax. 338-8876)

Teléfono No. (41-22) 338 8888

66

Los compuestos de formula (Ia) mostrados en la tabla 15 se sintetizaron de acuerdo con los métodos N o P iniciando a partir de los compuestos de formula (Ib).

METODO N

A una solución de 1 eq del compuesto de formula (Ib), 1.3 eq de HOBt y 1.3 eq de EDC en tetrahidrofurano, siendo la solución 0.2 M en el compuesto de formula (Ib), se adicionó 2 eq de trietilamina y 5 eq del alcohol correspondiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 h, y luego se agregó agua y diclorometano. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, y se filtraron. El solvente se destiló a presión reducida.

METODO P

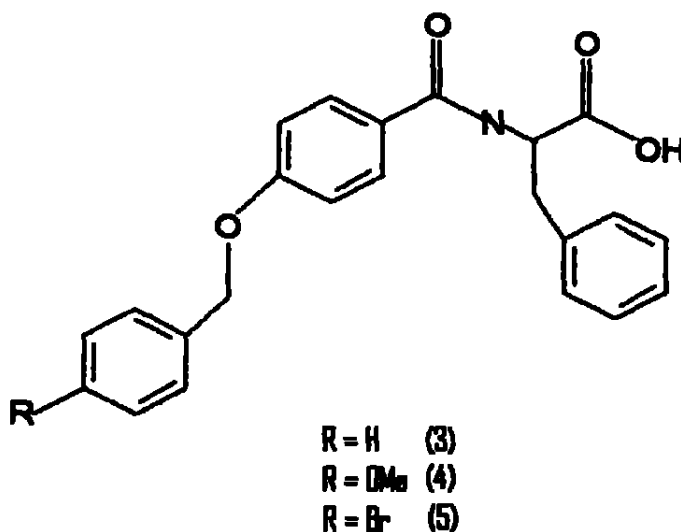
Se disolvió 1 eq del compuesto de formula (Ib) en el alcohol correspondiente, y se adicionaron 2 gotas de H₂SO₄ CONC. La solución se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, y el solvente se destiló a presión reducida.

5

descubrimiento de drogas que tienen gran potencial en el tratamiento de enfermedades tales como diabetes tipo -2, dislipidemia, síndrome X, enfermedades cardiovasculares (que incluyen la aterosclerosis), hipercolesterolemia, cáncer de colon, desordenes de la piel (que incluyen soriasis, y sanación de heridas, Tan *et al.*, *expert opin. Ther Targets*, 2004, 8, 39), y enfermedades de los huesos (Pei *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 2004, 113, 805-806).

En consecuencia es de gran interés proporcionar nuevos agentes terapéuticos que modulen selectivamente los PPAR γ y PPAR γ /PPAR δ .

Kundu y colaboradores han descrito benzamidas (3), (4) y (5) como inhibidores de la N- α -glucosidasa (*Comb. Chem. High.* 2002, 5, 545-550). Estos compuestos son estructuralmente cercanos a aquellos de esta invención, pero se describieron para usos diferentes.



RESUMEN DE LA INVENCION

Un aspecto de la presente invención se refiere al suministro de nuevos compuestos de formula (I).

154

TABLA 19

Ex.	Afinidad PPAR γ ⁽¹⁾	Actividad funcional PPAR γ	Afinidad PPAR α ⁽¹⁾	Afinidad PPAR δ ⁽¹⁾
20	+++	Agonista parcial	+	+
21	+++	Agonista parcial	+	+
27	+++	Antagonista	+	+
95	+++	Agonista	+	+
98	+++	Antagonista	+	+
129	+++	Agonista parcial	+	+
131	++	Agonista parcial	+	+
136	++	Antagonista	+	++
141	++	Antagonista	+	++
142	++	Antagonista	+	++
145	++	Antagonista	+	+
146	++	Antagonista	+	+
153	++	Agonista parcial	+	+
160	+	Agonista parcial	+	+
161	++	Antagonista	+	+
162	+++	Antagonista	+	+
163	+++	Antagonista	+	+
164	++	Antagonista	+	+
170	++	Antagonista	+	+
176	+++	Antagonista	++	+
180	+++	Agonista parcial	++	+
183	+++	Agonista parcial	+	+
184	+++	Antagonista	+	+
185	+++	Agonista parcial	+	+
187	+++	Agonista	+	+
188	+++	Agonista parcial	+	+

154

5.
CORREGIDA

descubrimiento de drogas que tienen gran potencial en el tratamiento de enfermedades tales como diabetes tipo -2, dislipidemia, síndrome X, enfermedades cardiovasculares (que incluyen la aterosclerosis), hipercolesterolemia, cáncer de colon, desórdenes de la piel (que incluyen soriasis, y sanación de heridas, Tan *et al.*, *expert opin. Ther Targets*, 2004, 8, 39), y enfermedades de los huesos (Pei *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 2004, 113, 805-806).

En consecuencia es de gran interés proporcionar nuevos agentes terapéuticos que modulen selectivamente los PPAR γ y PPAR γ /PPAR δ .

Kundu y colaboradores han descrito benzamidas (3), (4) y (5) como inhibidores de la N- α -glucosidasa (*Comb. Chem. High.* 2002, 5, 545-550). WO. 02/096426 divulga compuestos (6) y (7) como intermedios para compuestos que son inhibidores de la metaloproteinasa matriz. Finalmente, WO 04/014844 divulga compuestos (8) y (9) como moduladores del factor IX. Estos

HOJA ENMENDADA

156

La demanda debe ser radicada directamente a la Autoridad competente encargada del examen preliminar internacional o, si son competentes dos o más autoridades, o una de ellas a elección del solicitante el solicitante puede indicar el nombre completo o el código de dos letras de esa autoridad sobre la línea que figura a continuación:

IPEA _____

PCT

CAPITULO II

DEMANDA

Según el Artículo 31 del Tratado de Cooperación de Patentes:
El abajo firmante pide que la solicitud internacional especificada a continuación sea objeto de examen preliminar internacional de conformidad con el tratado de cooperación de patentes

Para uso de la Autoridad del Examen Preliminar Internacional solamente _____

Identificación de IPEA		Fecha de recepción de la DEMANDA	
Recuadro No. I IDENTIFICACION DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL		Referencia de Radicación del Solicitante o Mandatario PC803PR	
Solicitud Internacional No.	Fecha de Radicación Internacional (día/mes/año)	Fecha de prioridad (la mas antigua) (día/mes/año)	
PCT/EP2004/008330	11 Junio 2004 (11.06.2004)	13 Junio 2003 (13.06.2003)	
Título de la invención			
"NUEVAS BENZAMIDAS COMO MODULADORES DE PPAR y "			
Recuadro No. II Solicitante(s)			
Nombre y dirección: (Apellidos; seguido del nombre si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección debe figurar el código postal y el nombre del país). LABORATORIOS S.A.L.V.A.T., S.A. L.V.A.P., S.A. Calle Gall 30-36 Esplugues de Llobregat E-08950 BARCELONA (España)		Teléfono No.	
		Facsimil No.	
		Teleimpresora No.	
		Número del Registro del solicitante en la Oficina	
Estado de Nacionalidad (País) ES		Estado de Residencia (País) ES	
Nombre y dirección: (Apellidos; seguido del nombre si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección debe figurar el código postal y el nombre del país). FERNANDEZ SERRAT, Anna Rambla del Celler 121 E-08190 SANT CUGAT DEL VALLES (España)			
Estado de Nacionalidad (País) ES		Estado de Residencia (País) ES	
Nombre y dirección: (Apellidos; seguido del nombre si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección debe figurar el código postal y el nombre del país). SERRA COMAS, Carmen Calle Buenos Aires 12-14 E-08902 L'HOSPITALET DE LLOBREGAT (España)			
Estado de Nacionalidad (País) ES		Estado de Residencia (País) ES	
☒ Dirección para la correspondencia: Márquese esta casilla cuando no se nombra/ haya nombrado ningún mandatario o representante común y el espacio de arriba se utilice en su lugar para indicar una dirección especial a la que deba enviarse la correspondencia			

156

Hoja No. 2

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/006330

Continuación del Recuadro No. II SOLICITANTE(S)

Si ninguno de los siguientes subrecuadros se utiliza, esta hoja no debe incluirse en la demanda.

Nombre y dirección: (Apellidos; seguido del nombre si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección debe figurar el código postal y el nombre del país).

BALSA LOPEZ, Dolores
Calle General Weyler 93
E-08912 BADALONA (España)

Estado de Nacionalidad (País)
ES

Estado de Residencia (País)
ES

Nombre y dirección: (Apellidos; seguido del nombre si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección debe figurar el código postal y el nombre del país).

LLEBARIA SOLDEVILA, Amadeu
Passeig de la Havana 23
E-08195 SANT CUGAT DE VALLES (España)

Estado de Nacionalidad (País)
ES

Estado de Residencia (País)
ES

Nombre y dirección: (Apellidos; seguido del nombre si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección debe figurar el código postal y el nombre del país).

FARRERONS GALLEMI, Carles
Via Europa 180
E-08034 MATARO (España)

Estado de Nacionalidad (País)
ES

Estado de Residencia (País)
ES

Nombre y dirección: (Apellidos; seguido del nombre si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección debe figurar el código postal y el nombre del país).

MIQUEL BONO, Ignacio José
Calle Buenos Aires 12-14
E-08902 L'HOSPITALET DE LLOBREGAT (España)

Estado de Nacionalidad (País)
ES

Estado de Residencia (País)
ES

☒ Dirección para la correspondencia: Marque esta casilla cuando no se nombra/ haya nombrado ningún mandatario o representante suyo y el espacio de arriba se utiliza en su lugar para indicar una dirección especial a la que debe enviarse la correspondencia

Hoja No.3

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/006330

Continuación del Recuadro No. II SOLICITANTE(S)

Si ninguno de los siguientes subrecuadros se utiliza, esta hoja no debe incluirse en la demanda.

Nombre y dirección: (Apellidos; seguido del nombre si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección debe figurar el código postal y el nombre del país).

CATENA RUIZ, Juan Lorenzo
Calle Barcelona 91
E-08901 L'HOSPITALET DE LLOBREGAT
(España)

Estado de Nacionalidad (País)

ES

Estado de Residencia (País)

ES

Nombre y dirección: (Apellidos; seguido del nombre si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección debe figurar el código postal y el nombre del país).

LAGUNAS ARNAL, Carmen
Pasaje Llopis 1-3
E-08103 L'HOSPITALET DE LLOBREGAT (España)

Estado de Nacionalidad (País)

ES

Estado de Residencia (País)

ES

Nombre y dirección: (Apellidos; seguido del nombre si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección debe figurar el código postal y el nombre del país).

CARDOMI MONTOYA, Ainau
Marquesa Caldes Montbui 52, ático
E-08032 BARCELONA (España)

Estado de Nacionalidad (País)

ES

Estado de Residencia (País)

ES

Nombre y dirección: (Apellidos; seguido del nombre si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección debe figurar el código postal y el nombre del país).

SALCEDO ROCA, Carolina
Avinguda Mare de Déu de Lourdes 79
E-08757 CORBERA (España)

Estado de Nacionalidad (País)

ES

Estado de Residencia (País)

ES

☒ Dirección para la correspondencia: Márquese esta casilla cuando no se nombra/ haya nombrado ningún mandatario o representante común y el espacio de arriba se utilice en su lugar para indicar una dirección especial a la que deba enviarse la correspondencia

Hoja No.4

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/006330

Continuación del Recuadro No. 8 SOLICITANTE(S)

Si ninguno de los siguientes subrecuadros se utiliza, esta hoja no debe incluirse en la demanda.

Nombre y dirección: (Apellidos; seguido del nombre si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección debe figurar el código postal y el nombre del país).

TOLEDO MESA, Natividad
Calle Sant Lluís 60
E-08410 VILANOVA DEL VALLÈS (España)

Estado de Nacionalidad (País)
ESEstado de Residencia (País)
ES

Nombre y dirección: (Apellidos; seguido del nombre si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección debe figurar el código postal y el nombre del país).

MARRERO GONZALEZ, Pedro
Travesera de las Cortes 51 Esc. Iz. 8ª 1a
E-08028 BARCELONA (España)

Estado de Nacionalidad (País)
ESEstado de Residencia (País)
ES

Nombre y dirección: (Apellidos; seguido del nombre si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección debe figurar el código postal y el nombre del país).

HARO BAUTISTA, Diego
Jaime Vidal 15
E-08989 SANT FELIU DE LLOBREGAT (España)

Estado de Nacionalidad (País)
ESEstado de Residencia (País)
ES

Nombre y dirección: (Apellidos; seguido del nombre si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección debe figurar el código postal y el nombre del país).

FERNANDEZ GARCIA, Andres
Calle Joseph Iria 6
E-08034 BARCELONA (España)

Estado de Nacionalidad (País)
ESEstado de Residencia (País)
ES

☐ Dirección para la correspondencia: Márquese esta casilla cuando no se quiere/ haya en el país ningún representante o representante eventual y el espacio de arriba se utiliza en su lugar para indicar una dirección especial a la que debe enviarse la correspondencia

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/006330

Hoja No.5

Recuadro No. III MANDATARIO O REPRESENTANTE COMÚN; O DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA

La persona indicada es ☒ Mandatario ☐ Representante Común

Y ☐ Ha sido nombrada anteriormente y representa también al (los) solicitante(s) para el examen internacional preliminar.
Se nombra por la presente y cualquier nombramiento anterior de un agente(s)/Representante Común aquí se revoca.
☐ Se nombra, específicamente para el procedimiento ante la Autoridad del examen preliminar internacional, además el mandatario(s)/Representante Común nombrados anteriormente.

Nombre y dirección: (Apellidos, seguido del nombre si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección debe figurar el código postal y el nombre del país).

RAMBELLI, Paolo (IT)
c/o JACOBACCI & PARTNERS S.p.A.
Corso Emilia 8
I-10152 TORINO (Italia)

Teléfono No.
+ 39 +011 2440311

Facsimil No.
+ 39 +011 266300

Teleimpresora No.

Número del Registro del solicitante en la Oficina

☐ Dirección para la correspondencia: Marque esta casilla cuando no se previera haya asignado ningún mandatario o representante común y el examen de errata se solicite en su lugar para indicar una dirección especial a la que debe enviarse la correspondencia

Recuadro No. IV BASE DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Declaración relativa a la enmienda: *

1. El solicitante desea que el examen preliminar internacional comience sobre la base de:

☐ La solicitud internacional tal como ha sido originalmente radicada

La descripción ☒ Tal como ha sido originalmente radicada
Tal como fue enmendada bajo el Artículo 34

Las reivindicaciones ☐ Tal como han sido originalmente radicadas
☒ Tal como fueron enmendadas bajo el Artículo 19 (junto a cualquier declaración de acompañamiento)
Tal como fueron modificadas bajo el Artículo 34

Los dibujos ☐ Tal como han sido originalmente radicados
Tal como fueron enmendados bajo el Artículo 34

2. ☐ El solicitante desea que toda enmienda efectuada a las reivindicaciones bajo el Artículo 19 se considere ineficaz.

3. ☐ El solicitante desea que el inicio del examen preliminar internacional sea postpuesto hasta la expiración del límite de tiempo aplicable bajo la Regla 68.1 (d)

4. ☐ El solicitante expresamente desea que el examen preliminar internacional comience antes de la expiración del límite de tiempo aplicable bajo la regla 54bis.1 (a).

* Cuando no se haya marcado ninguna casilla, el examen preliminar internacional comenzará sobre la base de la solicitud internacional tal como haya sido radicada inicialmente o, si la autoridad encargada del examen preliminar internacional recibe una copia de las enmiendas efectuadas a las reivindicaciones en virtud del Artículo 19 y/o de las enmiendas efectuadas a la solicitud internacional bajo el Artículo 34 antes de haber comenzado a redactar una opinión escrita o el informe del examen preliminar internacional, comenzará sobre la base de la solicitud internacional así enmendada.

Idioma para los propósitos del examen preliminar internacional:.....ENGLISH.....

☒ Que es el idioma en el cual la solicitud internacional fue radicada.
☐ Que es el idioma de una traducción presentada para los propósitos de la búsqueda internacional
☐ Que es el idioma de la publicación de la solicitud internacional
☐ Que es el idioma de la traducción (que debe ser) presentada para los propósitos del examen preliminar internacional

Recuadro No. V ELECCIÓN DE ESTADOS

La dedicación de esta demanda constituye la elección de todos los Estados Contratantes que han sido designados y que son vinculados por el Capítulo II del PCT

Recuadro No. VI LISTA DE VERIFICACION

La demanda esta acompañada por los siguientes elementos, en el idioma referido en el Recuadro No. IV, para los propósitos del examen preliminar internacional:

Para uso de la autoridad encargada del examen preliminar internacional únicamente

Residence

No swelling

- | | | | |
|----|--|---|----------|
| 1. | Traducción de la solicitud internacional | : | Hojas |
| 2. | Enmiendas bajo el Artículo 34 | : | 21 Hojas |
| 3. | Copia (o, cuando se requiere, traducción) de Las enmiendas bajo el Artículo 19 | : | Hojas |
| 4. | Copia (o cuando se requiere, traducción) De la declaración bajo el Artículo 18 | : | Hojas |
| 5. | Carta | : | 5 Hojas |
| 6. | Otros (especificar) Anexo 1 (Tablas 1-8) | : | 8 Hojas |

- [illegible]

La demanda esta acompañada por e(los) documento(s) marcados a continuación:

1. ☐ Hoja de cálculo de tasas
2. ☐ Poder separado original del abogado
3. ☐ Poder general original del abogado
4. ☐ Copia del poder general del abogado; número de referencia, si hay:
5. ☐ Declaración que explica la ausencia de firma
6. ☐ Lista de secuencias en forma leible en computador
7. ☐ Tablas en forma leible en computador relativas a la lista de secuencias
8. ☐ Otros (especificar)

Recuadro No. VII FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL MANDATARIO O DEL REPRESENTANTE COMÚN
 Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer la demanda)

GERBINO, Angelo

(Aparece entre los otros representantes en el formulario del poder del abogado radicado en Julio 28, 2004)

Para uso de la Autoridad del Nisocuen Preliminar Internacional solamente

- | | |
|---|---|
| <p>1. Fecha de la recepción efectiva de la demanda:</p> | |
| <p>2. Fecha ajustada de la recepción de la demanda debida a las CORRECCIONES bajo la Regla 80.1 (b):</p> | |
| <p>3. ☐ Fecha de la recepción de la demanda es DESPUES de la expiración de 19 meses contados desde la fecha de prioridad y ni son aplicables los puntos 4 o 5, que siguen.</p> <p>☐ El solicitante ha sido informado en consecuencia.</p> | |
| <p>4. ☐ La fecha de la recepción de la demanda esta DENTRO DEL limite de tiempo de 19 meses desde la fecha de prioridad prorrogado en virtud de la Regla 80.5.</p> | <p>6. ☐ La fecha de recepción de la demanda es DESPUÉS de la expiración del limite de tiempo bajo la Regla 54bis.1 (a) y no son aplicables los puntos 7 u 8 que siguen.</p> |
| <p>5. ☐ Aun cuando la fecha de recepción de la demanda es después de la expiración de los 19 meses desde la fecha de prioridad, el retraso en llegar SE EXCUSA en virtud de la Regla 82.</p> | <p>7. ☐ La fecha de recepción de la demanda esta DENTRO DEL limite de tiempo bajo la regla 54bis.1 (a) prorrogado en virtud de la Regla 80.5.</p> |
| | <p>8. ☐ Aun cuando la fecha de recepción de la demanda es después de la expiración del limite de tiempo bajo la Regla 54bis.1 (a) el retraso en llegar SE EXCUSA en virtud de la regla 82.</p> |

Para uso de la Medicina Internacional únicamente

Demanda recibida del IPEA et

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

VERSION CORREGIDA

(18) Organización de propiedad
Intellectual Mundial
Oficina Internacional(43) Fecha de publicación internacional
23 Diciembre 2004 (23.12.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/110983 A3(31) Clasificación de la patente internacional¹
C07D 333/08, 208/04, 241/40, 213/02, A61K 31/105,
31/281, 31/404, 31/408, 31/438, 461P 5/00

CIPC 22682,

(74) Agente: RAMBELLI, Paolo et al.; Jacobucci
& Partners SpA, Corso Emilia 8, I-10182
Torino (IT).

(21) Número de solicitud internacional:

PCT/EP2004/008330

(22) Fecha de radicación internacional:

11 Junio 2004 (11.06.2004)

(23) Idioma de radicación:

Ingles

(28) Idioma de publicación:

Ingles

(30) Fecha prioritaria:

P200301461

13 Junio 2003 (13.06.2003)

ES

(71) Solicitante (en todos los estados designados excepto US):
LABORATORIOS S.A.L.V.A.T., S.A. [ES/ES]; Calle Gell, 30-38, Espulgues
de Yobregat, E-08050 Barcelona (ES)

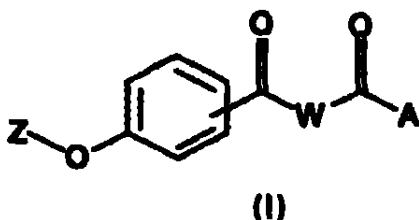
(72) Inventores; y

(75) Inventores / solicitantes (para US solamente): FERNANDEZ SERRAT Anna
[ES/ES]; Rambla del Cellar 121, E-08190 Sant Cugat Del Valles (ES).
SERRA COMAS, Carme [ES/ES]; Calle Buenos Aires 12-14, E-08002
L'Hospitalet De Llobregat (ES). BALSA LOPEZ, Dolores [ES/ES]; Calle
General Weyler 83, E-08912 Badalona (ES). LLIBANA SOLDEVILA,
Ariadna [ES/ES]; Passeig de la Havana 23, E-08186 Sant Cugat Del Valles
(ES). FARRERONS GALLIES, Carles [ES/ES]; Via Europa, 108, E-08034
Mataró (ES). MIGUEL BONO, Ignasi José [ES/ES]; Calle Buenos Aires, 12-
14, E-08002 L'Hospitalet De Llobregat (ES). CATENA RUIZ, Juan Lorenzo
[ES/ES]; Calle Barcelona 81, E-08001 L'Hospitalet De Llobregat (ES).
LAGUNAS ARNAL, Carmen [ES/ES]; Passeig Llopis, 1-3, E-08003
L'Hospitalet De Llobregat (ES). GORDON MONTOLYA, Arnau [ES/ES];
Marqueses Cidres Maribú 52, 4to, E-08032 Barcelona (ES). SALCEDO
ROCA, Carolinas [ES/ES]; Antigua Mare de Déu de Lourdes, 78, E-08757
Cobers (ES). TOLEDO NERA, Mafalda [ES/ES]; Calle Sant Lluís 80, E-
08410 Vilanova Del Valles (ES). MARRERO GONZALEZ, Pedro [ES/ES];
Travessera de les Corts 51 Esc. 1a, E-08028 Barcelona (ES). NARD
BAUTISTA, Diego [ES/ES]; Jaime Vidal 15, E-08080 Sant Feliu de Llobregat
(ES). FERNANDEZ GARCIA, Andrea [ES/ES]; Calle Joseph Via 6, E-08034
Barcelona (ES).(81) Estados designados (a menos que se indique
de otra manera, para cada clase de
protección nacional disponible): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, GR, GU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.(84) Estados designados (a menos que se indique
de otra manera, para cada clase de
protección regional disponible): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), Eureka (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), Europa (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU,
MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

- Como derecho del solicitante para aplicar y
que le sea concedida una patente (Regla
4.17 (b)) para las siguientes designaciones
AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW, Patente ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW) Patente Eureka (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente
Europa (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, EG, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Continúa en la próxima página

(84) TÍTULO: NUEVAS BENZAMIDAS COMO MODULADORES DE PPAR γ 

(57) Resumen: Compuestos de la estructura general (I), en
donde el anillo de benceno central puede estar sustituido en la
posición meta- o para-; -A es un radical hidrógeno, alquilo,
hidroalquilo, alquilamino o amino opcionalmente sustituido;
-W es un radical unido a N- y C- seleccionado a partir de
varias posibilidades; y Z- es un radical carbonado
seleccionado a partir de varias posibilidades. Estos
compuestos son moduladores PPAR γ y PPAR γ /PPAR δ
y, por lo tanto, son útiles para el tratamiento profiláctico y/o
curativo de una condición o una enfermedad mediada por
estos receptores

WO 2004/110983 A3

- *Del inventor (Regla 4.17 (b)) para US solamente*

Publicado:

- *Con el Informe de Búsqueda Internacional*

(16) *Información a cerca de las correcciones*

*Ver Gaceta PCT No. 32/2005 del 11 de Agosto de 2005,
Sección II.*

Corrección Previa

*Ver Gaceta PCT No. 21/2005 del 28 de Mayo de 2005,
Sección II.*

(88) *Fecha de publicación del Informe de búsqueda
Internacional*
10 Febrero 2005

*Para los nuevos códigos de letras y abreviaturas referirse al
"notas guía sobre códigos y abreviaturas" que aparece al
comienzo de cada publicación regular de la Gaceta PCT.*

(48) *Fecha de publicación de esta versión corregida:*
11 Agosto 2005

KA

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/006330

A. CLASIFICACION DE LA MATERIA OBJETO				
IPC 7	C07C235/52 A61K31/168 A61P5/00	C07D333/08 A61K31/381	C07D209/04 A61K31/404	C07D241/40 A61K31/488 C07D213/02 A61K31/435
De acuerdo con la clasificación internacional de patentes (IPC) o ambas la clasificación nacional y IPC				
B. CAMPOS BUSCADOS				
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguida de símbolos de clasificación) IPC 7 C07C C07D A61K A61P				
Otra documentación buscada además de la documentación mínima a la extensión que tales documentos están incluidos en los campos buscados				
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea practicado, términos de búsqueda usados) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data				
C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN RELEVANTES				
Categoría	Cita del documento, con indicación donde sea apropiado de los pasajes relevantes			Relevante para la reivindicación No.
A	WO 00/55118 A (GRUPO GLAXO LTDA; BLANCHARD STEVEN GERARD (US); COBB JEFERY EDMUND (U) 21 Septiembre 2000 (2000-09-21) El documento en su totalidad			1
A	WO 97/27847 A (PATCHETT ARTHUR A; BERGER JOEL P (US); MERCK & CO INC (US); MOLLER DA) 7 de Agosto de 1997 (1997-08-07) Reivindicación 1			1

☐ Otros documentos están listados en la continuación del recuadro C.		☒ Miembros de familia de patentes son listados en anexo
* Categorías especiales de los documentos citados: "A" Documentos que definen el estado general del arte que no se considera que sea de relevancia particular. "E" Último documento pero publicado en o después de la fecha de radicación internacional. "L" Documento que pueda causar dudas sobre la(s) reivindicación(es) o el que se cita para establecer la fecha de publicación de otro día u otra razón especial (como se especifica). "O" Documentos que se refieren a una divulgación oral, uso, exhibición u otros medios. "P" Documento publicado antes de la fecha de radicación internacional pero más tarde de la fecha de prioridad reivindicada. "T" Último documento publicado después de la fecha de radicación internacional o de la fecha prioritaria y que no este en conflicto con la solicitud pero se cita para entender el principio o teoría que subyace la invención "X" Documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse novedosa o no puede ser considerada que involucre un nivel inventivo cuando el documento se toma solo "Y" Documento de relevancia particular; la invención reivindicada no se puede considerar que involucre un nivel inventivo cuando el documento está combinado con uno o más de otros documentos, tal combinación es obvia para una persona versada en el arte. "Z" Miembro de documento de la misma familia de patentes		
Fecha al completar realmente la búsqueda internacional 15 diciembre 2004	Fecha del correo del informe internacional de búsqueda 28/12/2004	
Nombre y Dirección de Correo de la ISA Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31- 70) 340-2040 Tx: 31 651 epo nl, Fax : (+ 31- 70) 340-3016	Oficial autorizado Gostz, G	

164

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/006330**Recuadro II Observaciones en donde ciertas reivindicaciones se encontraron no buscadas (continuación del ítem 2 de la primera hoja)**

No ha sido establecido Informe de Búsqueda Internacional respecto de ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17 (2) (a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.
Porque ellas se relacionan con la materia objeto no requieren ser buscadas por esta autoridad, a saber:
Aunque las reivindicaciones 30-38 se dirigen a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda se llevo a cabo y se baso en los efectos pretendidos del compuesto/composición.
2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
Porque ellas se relacionan con partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requerimientos prescritos tal que no se puede llevar una búsqueda internacional extensa significativa, especialmente:
3. ☐ Reivindicaciones Nos.
Porque ellas son reivindicaciones dependientes y no están delineadas de acuerdo con la segunda y tercera frases de la Regla 8.4 (a).

Recuadro III Observaciones en donde esta carente la unidad de invención (Continuación del ítem 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró múltiples invenciones en esta Solicitud Internacional, como sigue:

1. ☐ Como todos los costos de búsqueda adicional requeridos fueron pagados a tiempo por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones que se puedan buscar.
2. ☐ Como todas las reivindicaciones que se puedan buscar podrían ser buscadas sin producción justificando un costo adicional, esta Autoridad no solicita el pago de cualquier costo adicional.
3. ☐ Como solamente algunos de los costos de búsqueda adicional requeridos fueron pagados a tiempo por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre solamente las reivindicaciones para las cuales se pagaron los costos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ Los costos de búsqueda adicional requeridos no fueron pagados a tiempo por el solicitante. En consecuencia este Informe de Búsqueda Internacional esta restringido a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; es decir cubierta por las reivindicaciones Nos.:

Observaciones sobre objeciones

- ☐ Los costos de búsqueda adicional fueron anexados con las objeciones del solicitante
- ☐ Las objeciones no están acompañadas del pago de los costos de búsqueda adicional

166

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre los miembros de la familia de patentes

Solicitud internacional No.

PCT/EP2004/008330

Documento patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la Familia de patentes	Fecha de Publicación
WO 0055118	A	21-08-2000	
		AU 3742100 A	04-10-2000
		EP 1101412 A1	12-12-2001
		JP 2002538185 T	19-11-2002
		WO 0055118 A1	21-08-2000
WO 8727847	A	07-08-1987	
		AU 1858887 A	22-08-1987
		AU 712807 B2	11-11-1998
		AU 1858187 A	22-08-1987
		CA 2244831 A1	07-08-1987
		EP 1011861 A1	28-08-2000
		JP 2000504021 T	04-04-2000
		WO 8728148 A1	07-08-1987
		WO 8727847 A1	07-08-1987
		US 6020382 A	01-02-2000
		US 5858051 A	12-01-1999
		US 5847008 A	08-12-1998

166

Nuevas benzamidas como moduladores de PPAR γ

- La presente invención se refiere a nuevas benzamidas que actúan como moduladores de PPAR γ y PPAR γ /PPAR δ , así como a procedimientos y a intermedios útiles para su preparación, y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

- 10 Los receptores activados por el proliferador de la peroxisoma ("*peroxisome proliferator activated receptor*", PPARs) pertenecen a la superfamilia de factores de transcripción conocidos como receptores nucleares. Esta familia incluye los receptores de esteroides, retinoides y de la hormona tiroidea. Se han identificado tres subtipos de PPARs en humanos, roedores y *Xenopus*.
- 15 Estos son PPAR α , PPAR β/δ y PPAR γ , cada uno codificado por un gen diferente y presentando diferente distribución tisular.

- El gen que codifica PPAR γ se transcribe en humanos en tres especies diferentes de RNAm (PPAR γ 1, PPAR γ 2 y PPAR γ 3) mediante diferente ajuste y utilización del promotor (Fajas *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 18779-18789). La isoforma PPAR γ 1 presenta una amplia distribución tisular, mientras que la PPAR γ 2 y la PPAR γ 3 se hallan confinadas en determinados tejidos: la expresión de PPAR γ 2 está restringida al tejido adiposo y la de PPAR γ 3 se halla localizada tanto en tejido adiposo como en macrófagos
- 20 (Fajas *et al.*, *FEBS Lett.* 1998, 438, 55-60).

- Las diferencias detectadas tanto en distribución tisular como en el perfil de activación de las isoformas de PPARs, sugieren su implicación en diferentes funciones fisiológicas, jugando un papel central en la homeóstasis y metabolismo lipídico (Vamecq *et al.*, *Lancet* 1999, 354, 141-148). Estas funciones incluyen, por ejemplo, el transporte lipídico en plasma y el catabolismo de ácidos grasos, la regulación de la sensibilidad a la insulina y de los niveles de glucosa en sangre, la diferenciación de los macrófagos que resulta en la formación de placas ateroscleróticas, la respuesta inflamatoria, carcinogénesis, hiperplasia y la diferenciación adipocitaria, siendo esta última la función más contrastada de PPAR γ (Grimaldi, *Prog. Lipid Res.* 2001, 40, 269-281, Schiller *et al.*, *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 14133-14137). Así pues, el
- 30
- 35

descubrimiento de estos factores de transcripción ha proporcionado nuevas dianas farmacológicas para el desarrollo de agentes terapéuticos útiles para la prevención y el tratamiento de enfermedades metabólicas tales como diabetes, obesidad y dislipidemia.

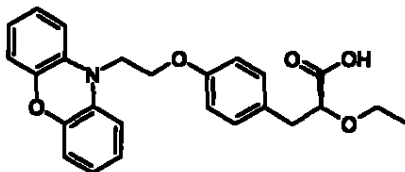
5

La diabetes *mellitus* no insulino dependiente (DMNID) o diabetes de tipo 2 se caracteriza por la resistencia de los tejidos periféricos, incluyendo músculo, hígado y tejido adiposo, a la acción de la insulina. Las glitazonas, compuestos agonistas selectivos de PPAR γ , son fármacos que reducen la resistencia a la insulina y disminuyen los niveles de glucosa en sangre. En la actualidad dos productos pertenecientes a esta familia, rosiglitazona y pioglitazona, han sido

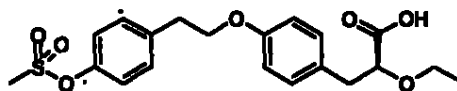
10

En estos últimos años se ha invertido un gran esfuerzo en el diseño de nuevos fármacos que mejoren el perfil de efectos secundarios de las glitazonas clásicas, presenten una mayor afinidad como ligandos de PPAR γ y aumenten su potencia en diabetes tipo 2. Este diseño racional ha rendido compuestos estructuralmente diversos que presentan una gran potencia y selectividad. De entre todos ellos es interesante destacar los derivados de tipo 2-alcoxifenilpropiónico, ragaglitazar (1, EP 1049684) y tesaglitazar (2, EP 1084103). Estos compuestos se hallan actualmente en fase de investigación clínica III y II respectivamente.

20



(1)



(2)

La utilización de compuestos que bloqueen total o parcialmente la actividad de PPAR γ es útil en la inhibición de la diferenciación adipocitaria, lo que constituye un tratamiento efectivo para la obesidad.

25

Se ha demostrado que la activación de PPAR δ conduce a niveles

30

Incrementados de colesterol HDL en ratones db/db (Leibowitz *et al.*, FEBS

- Lett. 2000, 473, 333-338) y en monos rhesus obesos con diabetes, al mismo tiempo que disminuye los niveles de LDL, triglicéridos e insulina (Oliver *et al.*, *Proc Nat Acad Sci USA*, 2001, 98, 5306-5311). La implicación de PPARδ en la oxidación de ácidos grasos en el músculo fue corroborada en ratones
- 5 PPARα knock-out (Muolo *et al.*, *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 26089-26097). Algunos compuestos PPARδ se han descrito como útiles en el tratamiento de hiperglicemia, hiperlipidemia e hipercolesterolemia (e.g. WO 02/59098, WO 01/603, WO 01/25181, WO 02/14291, WO 01/79197, WO 99/4815, WO 97/28149, WO 98/27974, WO 97/28115, WO 97/27857, WO 97/28137, WO
- 10 97/27847). Conjuntamente, estas observaciones sugieren que la activación de PPARδ es útil en el tratamiento y prevención de enfermedades cardiovasculares y condiciones incluyendo aterosclerosis, hipertrigliceremia y dislipidemia mixta (WO 01/00603). Ensayos *in vitro* que investigan la modulación farmacológica de PPARδ sugieren que este tipo de ligandos
- 15 pueden ser fármacos eficaces para la disminución de enfermedad cardiovascular asociada al síndrome metabólico, una patología comprendida por un conjunto de factores de riesgo que incluyen resistencia a la insulina, obesidad e hipertensión (Mukjerheer, *Drug News Perspect.* 2002, 15, 261-267).
- 20 Se ha descrito la pro-diferenciación y la acumulación de lípidos en keratinocitos de roedores y humanos en cultivo, así como también protección contra muerte celular por activación de PPARδ (Tan *et al.*, *Genes Dev.* 2001, 15, 3263-3277; Schmuth *et al.*, *J. Invest. Dermatol.* 2004, 122, 971-983). Los
- 25 moduladores de estas actividades podrían ser útiles para el tratamiento de ciertas enfermedades de la piel.
- Además, PPARδ ha sido implicado como diana directa en carcinogénesis colorectal en ratón. Todas las evidencias sugieren que la expresión de
- 30 PPARδ puede promover crecimiento tumoral y, así, puede ser también una diana potencial para el tratamiento de cáncer colorectal (e.g. Park *et al.*, *Proc Nat Acad Sci USA*, 2001, 98, 2598-2603). Mientras que PPARγ es conocido como un regulador principal en adipogénesis, PPARδ también puede desempeñar un papel importante en la diferenciación de adipocitos, como se
- 35 ha demostrado *in vitro* y en animales deficientes de PPARδ, promoviendo la expresión génica de PPARγ, que por activación específica de ligando promueve adipogénesis. Así un antagonista no-selectivo de PPARγ/δ podría

ser también un fármaco potencial para obesidad (Shearer *et al.*, *Curr. Med. Chem.* 2003, 10, 267-280).

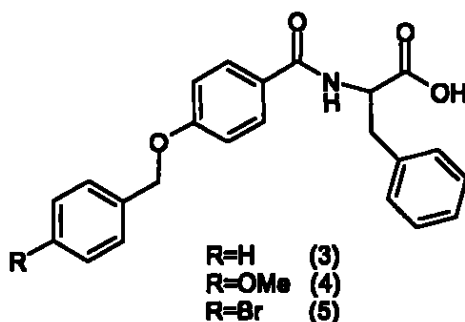
5 Esto indica que la investigación de compuestos que presenten varios grados de modulación de PPAR γ y PPAR δ deberían conducir al descubrimiento de fármacos que tengan un gran potencial en el tratamiento de enfermedades como diabetes tipo-2, dislipidemia, síndrome X, enfermedades cardiovasculares (incluyendo aterosclerosis), hipercolesterolemia, cáncer de colon, enfermedades de la piel (incluyendo psoriasis y curación de heridas,
10 Tan *et al.*, *Expert Opin. Ther. Targets*, 2004, 8, 39) y enfermedades óseas (Pel *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 2004, 113, 805-806).

Consecuentemente, existe un gran interés en proporcionar nuevos agentes terapéuticos que sean moduladores selectivos de PPAR γ y PPAR γ / PPAR δ .

15

Kundu y colaboradores han descrito las benzamidas (3), (4) y (5) como inhibidores de N- α -glucosidasa (*Comb. Chem. High.* 2002, 5, 545-550). Estos compuestos son cercanos estructuralmente a los compuestos de esta invención, aunque se han descrito para usos diferentes.

20

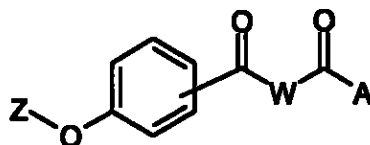


EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

25

Según un aspecto de la presente invención, se proporcionan nuevos compuestos de fórmula (I),

5



(I)

5 sus estereoisómeros y las mezclas de los mismos, sus polimorfos y las mezclas de los mismos, y los solvatos y sales de adición farmacéuticamente aceptables de todos ellos, donde el anillo bencénico central puede estar sustituido en posición *meta* o en posición *para* y,

- 10 -A es un radical seleccionado de entre el grupo formado por -OR₁, -NR₂OR₁ y -NR₂R₃; donde R₁, R₂ y R₃ representan Independientemente -H o -(C₁-C₄)-alquilo;
- 15 -W- es un birradical seleccionado de entre el grupo: -NH-CH(E)-, -N(E)-CH₂- y -N(D)-CH₂-CH₂-; donde E es un radical del tipo -G-I-J-K y D es un radical del tipo -G-I'-J-K donde:
- 20 -G- es un enlace o bien un birradical -(CH₂)₁₋₄;
- I- es un birradical de un ciclo seleccionado de entre los siguientes grupos:
- 25 a) ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y ciclohexeno, todos ellos sustituidos opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados Independientemente entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanolio, (C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoloxilo, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
- 30 b) un heterociclo aromático de cinco o seis miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados

- 5 independientemente entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanollo, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoloxilo, (C₁-C₄)-alquisulfinilo, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
- 10 c) benceno o benceno sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanollo, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoloxilo, (C₁-C₄)-alquisulfinilo, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F; y
- 15 d) un sistema bicíclico consistente en un benceno fusionado con un anillo de cinco o seis miembros que opcionalmente puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N, pudiendo estar dicho sistema bicíclico opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanollo, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoloxilo, (C₁-C₄)-alquisulfinilo, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
- 20 -J- es un enlace o bien un birradical seleccionado de entre los siguientes grupos:
- 25 a) -(CH₂)₁₋₄-alquilideno;
- 30 b) -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO-, -OCO-, -COO-, -OCONR₂-, -NR₂COO-, -CONR₂-, -NR₂CO-, -NR₂-, -NR₂SO₂-, -SO₂NR₂-; y
- 35

c) $-O-(C_1-C_4)-$, $-(C_1-C_4)-O-$, $-S-(C_1-C_4)-$, $-(C_1-C_4)-S-$, $-SO-(C_1-C_4)-$, $-(C_1-C_4)-SO-$, $-SO_2-(C_1-C_4)-$, $-(C_1-C_4)-SO_2-$, $-OCO-(C_1-C_4)-$, $-COO-(C_1-C_4)-$, $-(C_1-C_4)-OCO-$, $-(C_1-C_4)-COO-$, $-OCONR_2-(C_1-C_4)-$, $-NR_2COO-(C_1-C_4)-$, $-(C_1-C_4)-OCONR_2-$, $-(C_1-C_4)-NR_2COO-$, $-CONR_2-(C_1-C_4)-$, $-NR_2CO-(C_1-C_4)-$, $-(C_1-C_4)-CONR_2-$, $-(C_1-C_4)-NR_2CO-$, $-NR_2-(C_1-C_4)-$, $-(C_1-C_4)-NR_2-$, $-SO_2NR_2-(C_1-C_4)-$, $-NR_2SO_2-(C_1-C_4)-$, $-(C_1-C_4)-SO_2NR_2-$, $-(C_1-C_4)-NR_2SO_2-$;

-K es un radical seleccionado de entre los siguientes grupos:

a) $-H$;

b) $-(C_1-C_4)$ -alquilo;

c) un radical de un ciclo seleccionado de entre los siguientes: ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y ciclohexeno, todos ellos sustituidos opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre $-OH$, oxo ($=O$), $-CHO$, $-SH$, $-NO_2$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, (C_1-C_4) -alcanolio, (C_1-C_4) -alcoxycarbonilo, (C_1-C_4) -alcanofloxilo, (C_1-C_4) -alquilsulfinilo, (C_1-C_4) -alquiltio, (C_1-C_4) -alquilsulfonilo, (C_1-C_4) -alquilloxi- SO_2- , (C_1-C_4) -alquil- SO_2O- , $-NR_2R_3$, $-CONR_2R_3$, (C_1-C_4) -alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios $-OH$ o $-F$, y (C_1-C_4) -alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios $-OH$ o $-F$;

d) un radical de un heterociclo de cinco o seis miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O , S y N , pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre $-OH$, oxo ($=O$), $-CHO$, $-SH$, $-NO_2$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, (C_1-C_4) -alcanolio, (C_1-C_4) -alcoxycarbonilo, (C_1-C_4) -alcanofloxilo, (C_1-C_4) -alquilsulfinilo, (C_1-C_4) -alquiltio, (C_1-C_4) -alquilsulfonilo, (C_1-C_4) -alquilloxi- SO_2- , (C_1-C_4) -alquil- SO_2O- , $-NR_2R_3$, $-CONR_2R_3$, (C_1-C_4) -alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios $-OH$ o $-F$, y (C_1-C_4) -alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios $-OH$ o $-F$; y

e) fenilo, o fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados independientemente entre $-OH$, $-CHO$, $-SH$, $-NO_2$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, (C_1-C_4) -alcanolio, $(C_1-$

- 5 **C₄)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoloxilo, (C₁-C₄)-alquisulfinilo, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquilloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;**
- 10 **-I'- es un birradical de un ciclo seleccionado de entre los siguientes grupos:**
- 15 **a) ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y ciclohexeno, todos ellos sustituidos opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanolio, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoloxilo, (C₁-C₄)-alquisulfinilo, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquilloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;**
- 20 **b) un heterociclo aromático de cinco o seis miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanolio, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoloxilo, (C₁-C₄)-alquisulfinilo, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquilloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;**
- 25 **c) benceno sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanolio, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoloxilo, (C₁-C₄)-alquisulfinilo, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquilloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;**
- 30 **d) benceno sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanolio, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoloxilo, (C₁-C₄)-alquisulfinilo, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquilloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;**
- 35 **e) benceno sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanolio, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoloxilo, (C₁-C₄)-alquisulfinilo, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquilloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;**

y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F; y

5

- d) un sistema bicíclico consistente en un benceno fusionado con un anillo de cinco o seis miembros que opcionalmente puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N, pudiendo estar dicho sistema bicíclico opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanollo, (C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoloxilo, (C₁-C₄)-alquilsulfinilo, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;

10

15

-Z

es un radical seleccionado de entre los siguientes grupos:

a) -Q-I-J-T donde

-Q- es un birradical -(CH₂)₁₋₃;

-I- es tal y como se ha definido anteriormente ;

20

-J- es tal y como se ha definido anteriormente; y

-T es un radical seleccionado de entre los siguientes grupos:

a.a) -H;

a.b) -(C₁-C₄)-alquilo;

25

a.c) un radical de un ciclo seleccionado de entre ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y ciclohexeno, todos ellos sustituidos opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanollo, (C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoloxilo, (C₁-C₄)-alquilsulfinilo, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;

30

35

a.d) un radical de un heterociclo de cinco o seis miembros que contiene de uno a tres heteroátomos

seleccionados entre O, S y N, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanollo, (C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanolloxilo, (C₁-C₄)-alquisulfinilo, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxt-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;

a.e) fenilo, o fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanollo, (C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanolloxilo, (C₁-C₄)-alquisulfinilo, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxt-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F; y

a.f) un radical de un sistema bicíclico consistente en un benceno fusionado con un anillo de cinco o seis miembros que opcionalmente puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N, pudiendo estar dicho sistema bicíclico opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanollo, (C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanolloxilo, (C₁-C₄)-alquisulfinilo, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxt-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;

b) -(CH₂)_s-X-P-I-J-T donde
s es 2 ó 3;

-X- se selecciona de entre el grupo formado por -O-, -S-, -SO-,
-SO₂- y -NR₄-, siendo R₄ un radical seleccionado de entre
el grupo:

b.a) -H;

5

b.b) -(C₁-C₁₀)-alquilo;

10

b.c) cicloalquilo, cicloalquil-CO-, cicloalquil-(C₁-C₃)-alquilo
y cicloalquil-(C₁-C₃)-alcanollo, donde el cicloalquilo es
un anillo de cinco o seis miembros que puede estar
opcionalmente sustituido por uno o varios radicales
seleccionados entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂,
-CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanollo, (C₁-C₄)-
alcoxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoloxido, (C₁-C₄)-
alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo,
(C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃,
-CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente
por uno o varios -OH o -F, y -(C₁-C₄)-alcoxilo
sustituido opcionalmente por uno o varios OH o F;

15

b.d) fenilo, fenilo-CO-, fenilo-(C₁-C₃)-alquilo y fenilo-(C₁-
C₃)-alcanollo, pudiendo estar dicho anillo aromático
opcionalmente sustituido por uno o varios radicales
seleccionados entre -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -
Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanollo, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, (C₁-
C₄)-alcanoloxido, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-
alquiltio, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-,
(C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-
alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH
o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por
uno o varios -OH o -F; y

20

25

b.e) un heterociclo, heterociclo-CO, heterociclo-(C₁-C₃)-
alquilo y heterociclo-(C₁-C₃)-alcanollo, donde el
heterociclo es un anillo de cinco o seis miembros que
contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados
entre O, S y N, pudiendo estar dicho heterociclo
opcionalmente sustituido por uno o varios radicales
seleccionados entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂,
-CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanollo, (C₁-C₄)-
alcoxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoloxido, (C₁-C₄)-

30

35

- alquisulfinilo, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alquilsulfonylo,
(C₁-C₄)-alquilloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃,
-CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquillo sustituido opcionalmente
por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido
opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
- P- es un enlace o bien un birradical -(CH₂)₁₋₄;
- I- es tal y como se ha definido anteriormente;
- J- es tal y como se ha definido anteriormente; y
- T es un radical tal y como se ha definido anteriormente;
- c) -(CH₂)_n-CO-NR₅-P-I-J-T donde
n es 1 ó 2;
- R₅ es un radical seleccionado de entre el grupo:
- c.a) -H;
- c.b) -(C₁-C₁₀)-alquillo;
- c.c) cicloalquilo y cicloalquil-(C₁-C₃)-alquillo, donde el
cicloalquilo es un anillo de cinco o seis miembros que
puede estar opcionalmente sustituido por uno o varios
radicales seleccionados entre -OH, oxo (=O), -CHO, -
SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanolio, (C₁-C₄)-
alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoloxilo, (C₁-C₄)-
alquisulfinilo, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alquilsulfonylo,
(C₁-C₄)-alquilloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃,
-CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquillo sustituido opcionalmente
por uno o varios -OH o F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido
opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
- c.d) fenilo y fenilo-(C₁-C₃)-alquillo, pudiendo estar dicho
anillo aromático opcionalmente sustituido por uno o
varios radicales seleccionados entre -OH, -CHO, -SH,
-NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanolio, (C₁-C₄)-
alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoloxilo, (C₁-C₄)-
alquisulfinilo, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alquilsulfonylo,
(C₁-C₄)-alquilloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃,
-CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquillo sustituido opcionalmente
por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido
opcionalmente por uno o varios -OH o -F; y
- c.e) un heterociclo y heterociclo-(C₁-C₃)-alquillo, donde el
heterociclo es un anillo de cinco o seis miembros que

- 5 contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanollo, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcanolloxilo, (C₁-C₄)-alquisulfinilo, (C₁-C₄)-alquitilo, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquilloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
- 10 -P- es tal y como se ha definido anteriormente;
- I- es tal y como se ha definido anteriormente;
- 15 -J- es tal y como se ha definido anteriormente; y
- T es tal y como se ha definido anteriormente;
- d) -(CH₂)_s-NR₆R₇ donde s es tal y como se ha definido anteriormente y R₆ y R₇ junto con el N están unidos formando un ciclo de cinco o seis miembros que puede contener opcionalmente de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados entre el grupo formado por O, S y N, y puede estar fusionado o sustituido con uno o dos ciclos de cinco o seis miembros que pueden contener a su vez uno o varios heteroátomos seleccionados entre grupo formado O, S y N, pudiendo estar opcionalmente todos ellos sustituidos por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanollo, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcanolloxilo, (C₁-C₄)-alquisulfinilo, (C₁-C₄)-alquitilo, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquilloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F; y
- 20
- 25
- 30
- e) -(CH₂)_u-CO-NR₆R₇ donde u es tal y como se ha definido anteriormente y R₆R₇ son tal y como se han definido anteriormente;
- 35

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no es ninguno de los

siguientes:

ácido 2-(4-benciloxibenzilamino)-3-fenilpropiónico,

ácido 3-fenil-2-[4-(4-metoxibenciloxi)benzoilamino]propiónico,

ácido 2-[4-(4-bromobenciloxi)benzoilamino]-3-fenilpropiónico.

5

En una realización particular de este aspecto de la invención, en los compuestos de fórmula (I), -W- es -NH-CH(E)-. En otra realización particular -W- es -NH-CH(E)-, y -Z es un radical del tipo -Q-I-J-T. En otra realización particular -W- es -NH-CH(E)-, y -Z es un radical del tipo -(CH₂)_n-X-P-I-J-T. En

10 otra realización particular -W- es -NH-CH(E)-, y -Z es un radical del tipo -(CH₂)_n-O-P-I-J-T. En otra realización particular -W- es -NH-CH(E)-, y -Z es un radical del tipo -(CH₂)₂-NR₄-P-I-J-T. En otra realización particular -W- es -N(E)-CH₂-CH₂-. En otra realización particular -W- es -N(E)-CH₂-CH₂-, y -Z es un radical del tipo -Q-I-J-T. En otra realización particular -W- es -N(E)-CH₂-CH₂-, y -Z es un radical del tipo -(CH₂)_n-X-P-I-J-T. En otra realización particular -W- es -N(E)-CH₂-CH₂-, y -Z es un radical del tipo -(CH₂)_n-O-P-I-J-T. En otra realización particular -W- es -N(E)-CH₂-CH₂-, y -Z es un radical del tipo -(CH₂)₂-NR₄-P-I-J-T. En otra realización particular -A es un radical del tipo -OR₁.

20

Compuestos preferidos de la presente invención incluyen:

(2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(4-butoxibenciloxi)benzoilamino]propionato de metilo;

25 (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(3-bromobenciloxi)benzoilamino]propionato de metilo;

(2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-clorobenciloxi)benzoilamino]propionato de metilo;

(2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)benzoilamino]propionato de metilo;

30 (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(3-metilbenciloxi)benzoilamino]propionato de metilo;

(2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(3-trifluorometilbenciloxi)benzoilamino]propionato de metilo;

35 (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-metoxibenciloxi)benzoilamino]propionato de metilo;

(2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-metilbenciloxi)benzoilamino]propionato de metilo;

- (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-trifluorometilbenciloxi)benzollamino]propionato de metilo;
- (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-o-toliletoxi)benzollamino]propionato de metilo;
- (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-[3-(4-
- 5 propoxifenoxi)propoxi]benzollamino]propionato de metilo;
- (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(3-metoxibenciloxi)benzollamino]propionato de metilo;
- (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-etoxibenciloxi)benzollamino]propionato de metilo;
- 10 (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(4-butilbenciloxi)benzollamino]propionato de metilo;
- (2S)-2-[4-(4-butilbenciloxi)benzollamino]-3-ciclohexilpropionato de metilo;
- (2S)-3-fenil-2-[4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzollamino]propionato de metilo;
- 15 (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-piridin-2-iletoxi)benzollamino]propionato de metilo;
- (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzollamino]propionato de metilo;
- (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-[2-(piridin-2-iloxi)etoxi]benzollamino]propionato de metilo;
- 20 (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-[2-(quinolin-8-iloxi)etoxi]benzollamino]propionato de metilo;
- (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-[2-(quinolin-7-iloxi)etoxi]benzollamino]propionato de metilo;
- 25 (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-[2-(quinolin-2-iloxi)etoxi]benzollamino]propionato de metilo;
- (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-[3-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)propoxi]benzollamino]propionato de metilo;
- (2S)-3-(4-bromofenil)-2-[4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzollamino]propionato de metilo;
- 30 (2S)-3-(4-fluorofenil)-2-[4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzollamino]propionato de metilo;
- (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzollamino]propionato de etilo;
- 35 (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzollamino]propionato de isopropilo;

- (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzoilamino]propionato de propilo;
 ácido (2S)-2-(4-benciloxibenzollamino)-3-(4-benciloxifenil)propiónico;
 ácido (2S)-2-[4-(3-benciloxibenciloxi)benzoilamino]-3-(4-benciloxifenil)propiónico;
 5 ácido 3-[(3-benciloxibencil)-[4-(2-dibencilaminoetoxi)benzoil]amino]propiónico;
 ácido 3-[(3-benciloxibencil)-[3-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzoil]amino]propiónico;
 ácido 3-[(3-benciloxibencil)-[4-(3-benciloxibenciloxi)benzoil]amino]propiónico;
 10 ácido 2-[4-(4-benciloxibenciloxi)benzoilamino]-3-(4-benciloxifenil)propiónico;
 ácido (2S)-2-[3-(4-benciloxibenciloxi)benzoilamino]-3-(4-benciloxifenil)propiónico;
 ácido 3-(4-benciloxifenil)-2-[3-(bifenil-4-ilmetoxi)benzoilamino]propiónico;
 ácido 2-[4-(3-benciloxibenciloxi)benzoilamino]-3-(4-bromofenil)propiónico;
 15 ácido 3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(4-butilbenciloxi)benzoilamino]propiónico;
 ácido 2-[4-(4-butilbenciloxi)benzoilamino]-3-ciclohexilpropiónico;
 ácido [(3-benciloxibencil)-[4-(4-butilbenciloxi)benzoil]amino]acético;
 ácido 3-[(3-benciloxibencil)-[4-(4-butilbenciloxi)benzoil]amino]propiónico ;
 ácido 3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-bromobenciloxi)benzoilamino]propiónico ;
 20 ácido 3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-clorobenciloxi)benzoilamino]propiónico ;
 ácido 3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-metilbenciloxi)benzoilamino]propiónico ;
 ácido 3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(3-trifluorometilbenciloxi)benzoilamino]propiónico ; y
 ácido 3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-trifluorometilbenciloxi)benzoilamino]propiónico .
 25

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones, los términos (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₁₀)-alquilo, (C₁-C₄)-alcoxilo, (C₁-C₄)-alcanolio, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo y (C₁-C₄)-alcanolioxilo se entienden como lineales o ramificados.

30

Algunos de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden tener uno o más centros quirales. La presente invención abarca todos los posibles estereoisómeros y sus mezclas, en particular sus mezclas racémicas. La obtención de un único enantiómero puede conseguirse mediante alguno de los procedimientos comúnmente empleados, por ejemplo, por separación cromatográfica de la mezcla racémica sobre una fase estacionaria quiral, por resolución de la mezcla racémica mediante técnicas

35

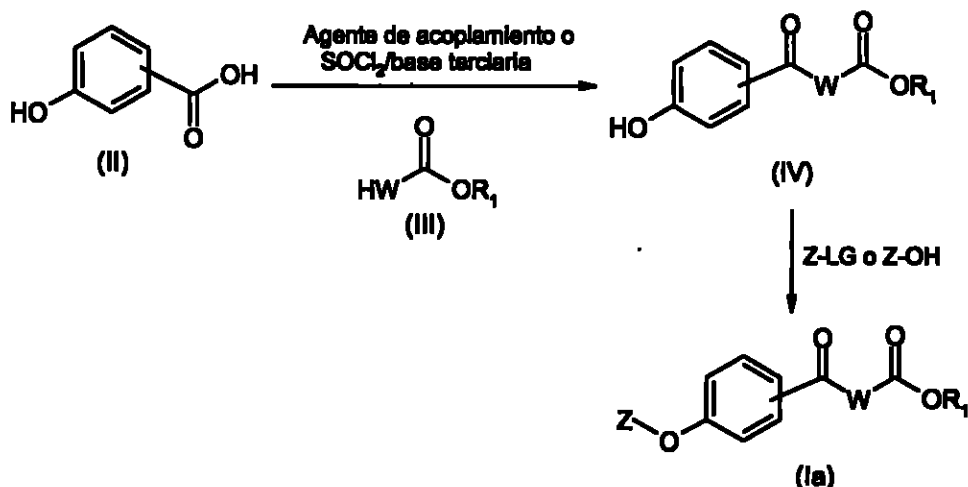
de cristalización fraccionada de sus sales diastereoisoméricas, por síntesis quiral, por resolución enzimática o por biotransformación.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, las sales de adición de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico y fosfórico, así como las sales de adición con ácidos orgánicos tales como acético, benzenosulfónico, benzoico, camfosulfónico, mandélico, metanosulfónico, oxálico, succínico, fumárico, tartárico y maleico. Asimismo, cuando existe un protón ácido en los compuestos de tipo (I) éste puede ser
10 reemplazado por un ión metálico, como por ejemplo un ión de un metal alcalino, un ión de un metal alcalinotérreo, o un ión aluminio; o bien puede coordinarse con una base orgánica o inorgánica. Una base orgánica aceptable incluye dietilamina y trietilamina. Una base inorgánica aceptable incluye hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido potásico,
15 carbonato sódico y hidróxido sódico. Puede haber más de un catión o anión dependiendo del número de funciones con carga y de la valencia de los cationes y aniones.

20 Algunos de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden existir como formas no solvatadas o como solvatos, por ejemplo como hidratos. La presente invención comprende todas las formas anteriormente citadas que sean farmacéuticamente activas. Algunos de los compuestos de fórmula general (I) pueden presentar polimorfismo, comprendiendo esta invención todas las formas polimórficas posibles, y sus mezclas.

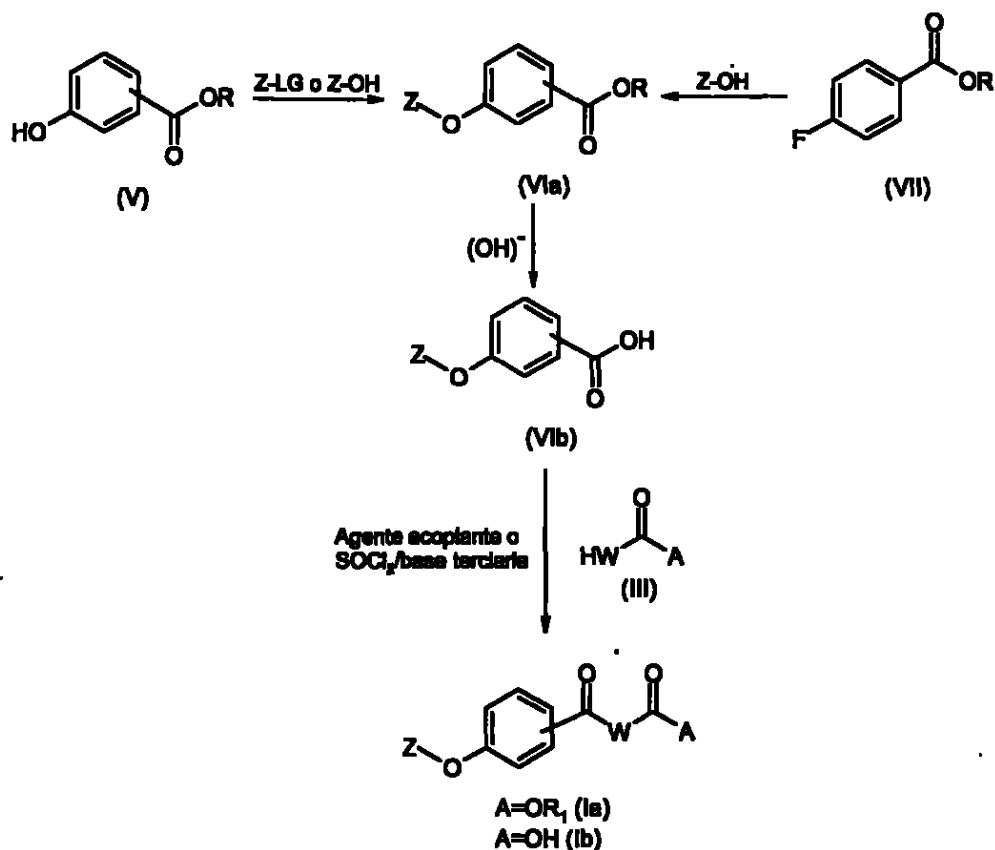
25 Los compuestos de estructura general (I) pueden ser preparados siguiendo distintos métodos perfectamente conocidos para cualquier persona experta en el campo de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden ser sintetizados utilizando los métodos que se describen a
30 continuación, así como otros procedimientos conocidos en el campo de la síntesis orgánica. Los métodos preferidos incluyen, pero no quedan limitados, a los procedimientos generales que se presentan en los esquemas adjuntos.

35 Método A



- Según un primer método (Método A), el ácido fenólico (II) se trata con la amina (III) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, como por ejemplo la combinación de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), o bien con cloruro de tionilo en presencia de una base terciaria como trietilamina (Elmore, *Amino Acids Pep. Proteins* 2001, 32, 107-162). Los compuestos finales se obtienen, mediante esterificación de Williamson, por desplazamiento de un grupo saliente (LG) unido a un radical de tipo -Z con el fenol (IV) (utilizando por ejemplo NaH, K_2CO_3 o Cs_2CO_3 como bases, en un disolvente como DMF o acetona; Bal-Tembe *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* 1997, 5, 1381-1388; Cantello *et al.*, *J. Med. Chem.* 1994, 37, 3977-3985, Solar *et al.*, *J. Org. Chem.* 1966, 31, 1996-1997; EP 875510), o bien mediante reacción de Mitsunobu entre (IV) y un alcohol de tipo Z-OH en presencia de, por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo (DEAD) y trifenilfosfina en tetrahidrofurano como disolvente (Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1; Hughes, *Org. React.* 1992, 42, 335).

Método B

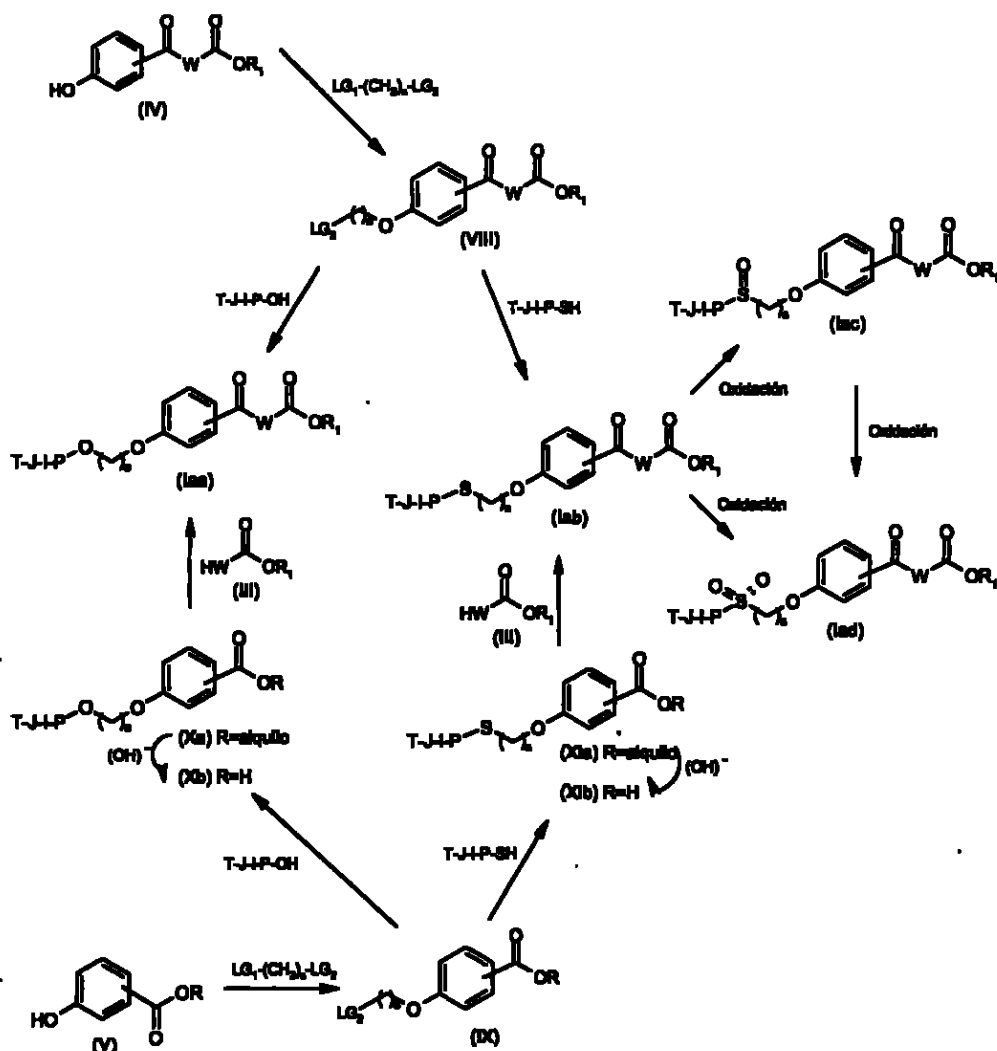


Una estrategia alternativa (Método B) consiste en la alquilación previa del fenol de los ésteres (V). Tras hidrólisis básica del éster resultante, los compuestos finales (I) se sintetizan por reacción con la amina (III).

5 Alternativamente, y sólo para el caso específico de sustitución en *para* del anillo aromático, el éter fenólico (VI) puede formarse por sustitución nucleófila aromática partiendo el compuesto fluorado (VII).

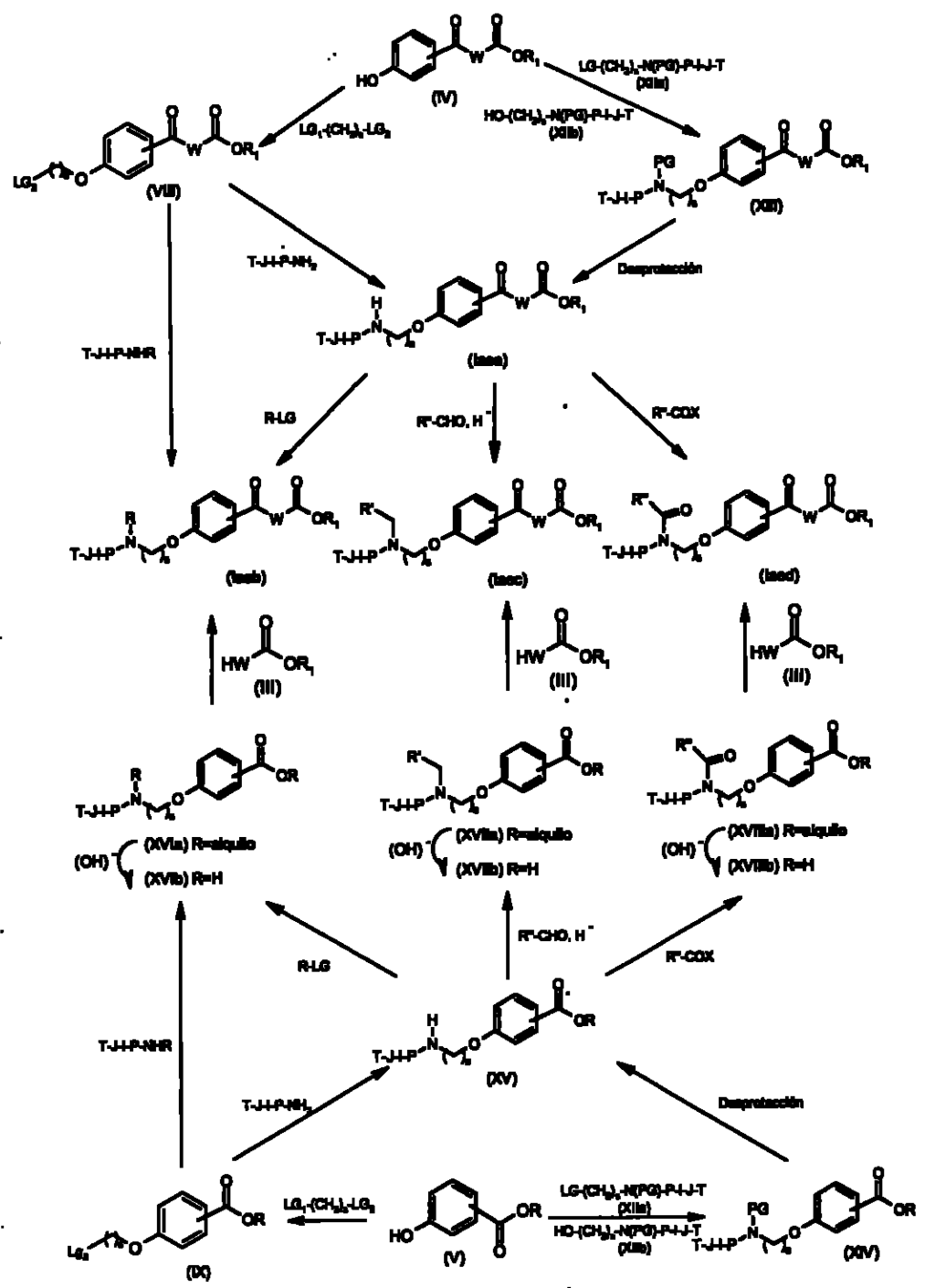
10 Cuando -Z es un radical del tipo $-(\text{CH}_2)_n\text{-X-P-I-J-T}$ donde X es O o S, se puede seguir un procedimiento alternativo para la alquilación del fenol (Método C).

Método C



- Se trata el fenol (IV) o (V) con el derivado alquilidénico doblemente funcionalizado adecuado (EP 875510) y, a continuación, se realiza una
- 5 reacción de sustitución nucleófila con el alcohol o tiol de interés para obtener los compuestos (Iaa), y (Iab) o los ésteres (Xa) y (XIa), dependiendo del fenol inicial. La hidrólisis de los ésteres (Xa) y (XIa) y su posterior reacción con el derivado de amina (III) también conduce a compuestos (Iaa) y (Iab). Los derivados de tipo sulfóxido (Iac) y sulfona (Iad)
- 10 se obtienen por oxidación del correspondiente tioéter (Iab) en presencia de agentes oxidantes como, por ejemplo, agua oxigenada o ácido *m*-cloroperbenzoico.

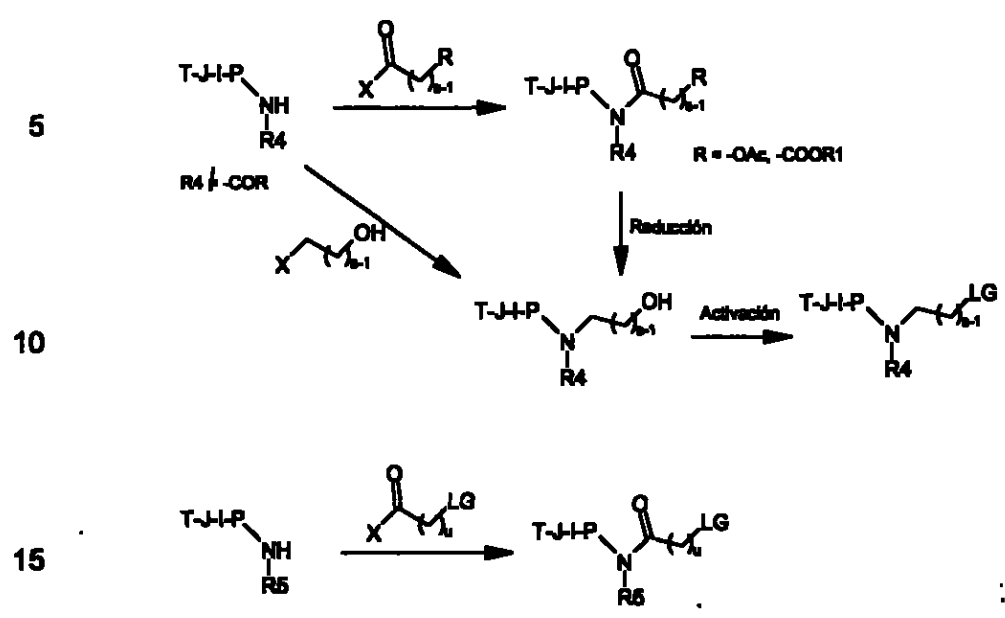
Método D



Cunado -Z es un radical del tipo $-(CH_2)_n-NR_4-P-I-J-T$, las aminas (lae) pueden obtenerse partiendo de los fenoles (IV) o (V) siguiendo dos rutas alternativas de alquilación en cada caso (Método D). En el caso de fenol (IV), la reacción con un derivado de alquilideno doblemente funcionalizado y, posteriormente, la sustitución nucleófila con las aminas de interés; o la eterificación con el compuesto de amina protegida (XII) (como derivado de trifluoroacetamida, por ejemplo), y posterior funcionalización de la amina liberada después de su desprotección (en un medio básico, o con $NaBH_4$ (Harland y Hodge *Synthesis* 1984, 941-943)) rinde los compuestos deseados. Las aminas terciarias del tipo (laeb) y (laec) se obtienen por tratamiento de un compuesto (laea) con agentes alquilantes o por alquilación reductora, respectivamente. Las amidas (laed) se sintetizan por acilación de un compuesto (laea) con el correspondiente derivado del ácido en presencia de una amina terciaria, o por tratamiento de la amina secundaria con un ácido en presencia de un agente de acoplamiento tal como, por ejemplo la combinación de EDC y HOBt (Elmore, *Amino Acids Pep. Proteins* 2001, 32, 107-162). En el caso del fenol (V), las aminas (lae) se obtienen por reacción de sus precursores ácidos (XVIb), (XVIIb) y (XVIIIb) con los derivados de amina (III) siguiendo los métodos descritos anteriormente. Estos ácidos, a su vez, se obtienen a partir del fenol (V) siguiendo un procedimiento análogo al usado en el caso del fenol (IV).

Los compuestos de tipo Z-OH o Z-LG son productos ya descritos. Algunos de ellos son comercialmente asequibles, o pueden ser preparados siguiendo métodos análogos a los empleados para la síntesis de otros ya conocidos, como los que se detallan en las publicaciones EP 03062228; WO 97/31907; WO 01/00603; Daoud *et al.*, *J. Indian Chem. Soc.* 1989, 66, 316-318 y Aquino, *J. Med. Chem.* 1996, 39, 562-569, algunos de ellos resumidos en el esquema 1.

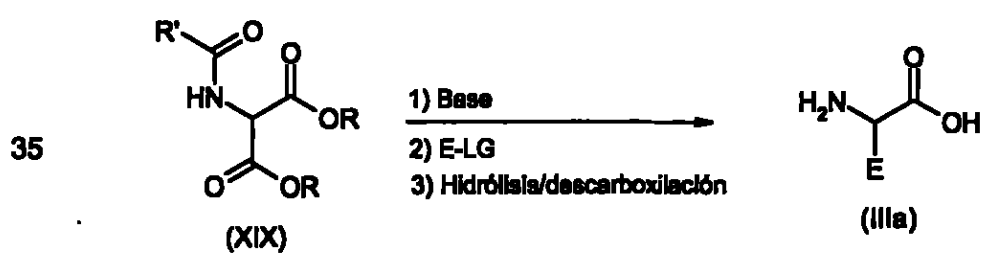
Esquema 1



Algunos de los compuestos de tipo amínico (III) son productos comerciales, especialmente cuando estos son α -aminoácidos. Otros se encuentran ya descritos, o bien pueden sintetizarse siguiendo distintas rutas, la mayoría de las cuales han sido descritas (March, *Advanced Organic Chemistry*, 1991, Ed. John Wiley & Sons; Juaristi, *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, 1997, Ed. Wiley-VCH).

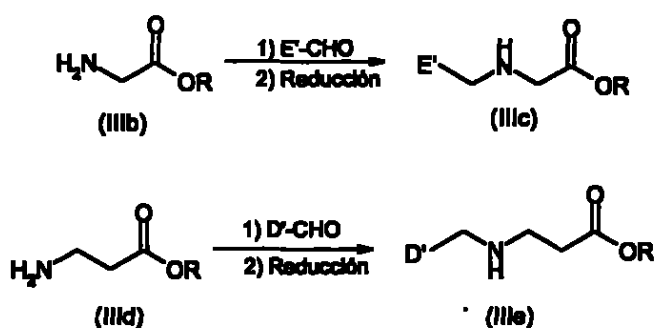
Una aproximación para la preparación de los α -aminoácidos (W es -NH-CH(E)-) es la síntesis de Sorensen (Mori, *Tetrahedron* 1985, 2369-77; Esquema 2), en la que, un acilamídomalonato de dialquilo se alquila en medio básico y, tras posterior hidrólisis y descarboxilación se obtienen los α -aminoácidos (IIIa) de interés.

Esquema 2



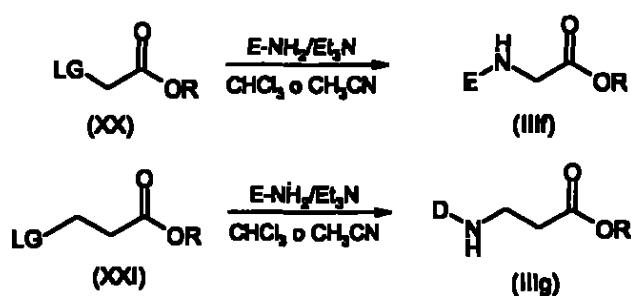
- Las glicinas y β -alaninas *N*-sustituidas (*W* es $-N(E)-CH_2-$ o $-N(D)-CH_2-CH_2-$) pueden sintetizarse por las vías que se presentan a continuación, bien por aminación reductora de la glicina o alanina correspondiente con el aldehído adecuado (Esquema 3) utilizando reductores tales como $NaBH_4$, $NaBH_3CN$ o $NaBH(AcO)_3$, o bien por sustitución nucleófila de los ésteres (XX) o (XXI) con la amina adecuada (Esquema 4).

Esquema 3



10

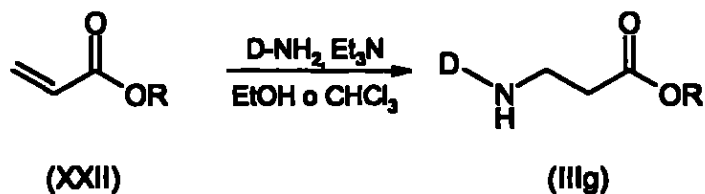
Esquema 4



15

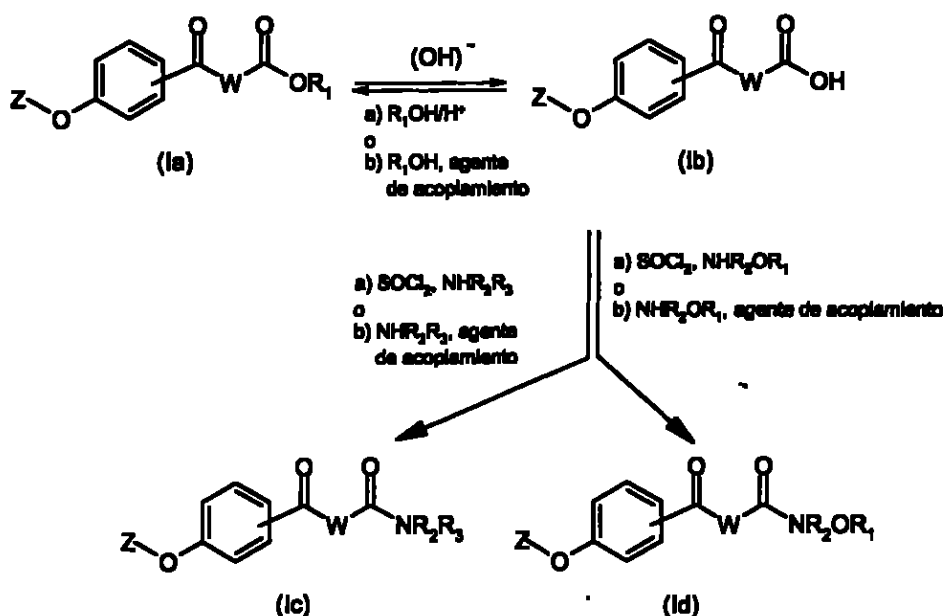
Un procedimiento alternativo para la síntesis de β -alaninas sustituidas (III) sería la adición de la amina correspondiente al éster α,β -insaturado de interés (Esquema 5).

20 Esquema 5



- La conversión de un compuesto de fórmula (I) en otro distinto, contempla la transformación del grupo -CO-A en otro grupo diferente. Las modificaciones consideradas son: la hidrólisis del sustituyente -COOR₁, donde -R₁ representa un resto -(C₁-C₄)-alquilo, para rendir el correspondiente ácido carboxílico; la esterificación de ácidos carboxílicos (Ib) con alcoholes R₁OH; y, por último, la aminación del grupo -COOR₁ para obtener las amidas correspondientes. Los métodos de hidrólisis utilizados son los usuales, empleando, por ejemplo, hidróxido alcalino en metanol acuoso. Los procesos de aminación y esterificación son los usados comúnmente (Esquema 6).

Esquema 6



Los compuestos de la presente invención son ligandos de PPAR γ y PPAR δ . Por tanto, se espera que sean útiles para la prevención y el tratamiento de las

- patologías mediadas por PPAR γ o PPAR γ / PPAR δ en un animal, incluyendo un ser humano. Así pues, un aspecto de la presente invención se refiere al uso de dichos compuestos para la preparación de un medicamento para el tratamiento profiláctico y/o curativo de condiciones asociadas a enfermedades metabólicas, particularmente la diabetes mellitus no insulino dependiente, obesidad, hipercolesterolemia y otras patologías mediadas por lípidos, enfermedades cardiovasculares asociadas a síndrome metabólico, inflamación y los procesos inflamatorios en general, como la artritis reumatoide, aterosclerosis, psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal,
- 5 enfermedades óseas, particularmente osteoporosis, cáncer, curación de heridas y enfermedades cutáneas asociadas a una diferenciación anómala de las células de la epidermis, particularmente la formación de queloides. Por tanto, este aspecto de la invención se refiere a un método para la prevención y tratamiento de un animal, incluyendo un ser humano, que padece algunas
- 10 de las patologías mencionadas anteriormente, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I).
- Otro aspecto de la presente invención se refiere a composiciones
- 20 farmacéuticas que comprenden al menos una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), como principio activo, junto con cantidades apropiadas de excipientes farmacéuticamente aceptables. Preferentemente, el compuesto se administra por vía oral, parenteral o tópica.
- 25 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variaciones, tales como "comprendiendo", no pretenden excluir los aditivos, componentes, elementos o pasos. Las descripciones en el resumen que acompaña a esta solicitud se incorporan aquí como referencia.
- 30 Aspectos adicionales, ventajas y nuevas características de la invención se indicarán en parte en la descripción y, en parte, resultarán evidentes para aquellos expertos en la materia al examinar la descripción o pueden desprenderse de la práctica de la invención. La presente invención se ilustrará mediante los siguientes ejemplos. Los siguientes ejemplos se
- 35 proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

EJEMPLOS

Los espectros de ^1H -RMN de los compuestos se han registrado mediante los equipos VARIAN GEMINI-200 MHz y VARIAN UNITY-300 MHz y los desplazamientos químicos se expresan como ppm (δ) respecto a una referencia interna de TMS. Los espectros de masas se han obtenido mediante un espectrómetro de masas modelo Agilent 1100 VL. La nomenclatura de los diferentes compuestos utilizada en el presente documento se basa en el programa informático AUTONOM (Automatic Nomenclature) del Instituto Beilstein, que usa la nomenclatura sistemática de la IUPAC.

INTERMEDIOS (IV)

15 MÉTODO A:

A una solución de 1 eq del derivado de amina (III), se le añade 1 eq del ácido (II), 1.3 eq de HOBt, y 1.3 eq de EDC en tetrahidrofurano, siendo la solución 0.2 M en el derivado de amina, se le añaden 2 eq de trietilamina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18h, y posteriormente se le añade agua y diclorometano. Se separa la fase orgánica, y la fase acuosa se extrae una vez con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se filtran. El disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna.

25

MÉTODO B:

A una solución 0.1 M de 1 eq del derivado de amina (III) en diclorometano anhidro, se añaden 2 eq de trietilamina, y 1.2 eq del cloruro de ácido correspondiente. La mezcla de reacción o bien se calienta a reflujo con agitación (aminas secundarias) o se agita a temperatura ambiente (aminas primarias) durante 18h, posteriormente se trata con agua, dos veces con bicarbonato sódico y, finalmente, con cloruro sódico. El disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna.

35

MÉTODO C:

A una solución de 1 eq del derivado de amina (III), y 1 eq del cloruro de ácido correspondiente en acetato de etilo, siendo la solución 0.05 M en el derivado de amina, se le añade Amberlyst 21 (200 mg/mmol cloruro de ácido). La mezcla de reacción o bien se calienta a reflujo con agitación (aminas secundarias) o se agita a temperatura ambiente (aminas primarias). Posteriormente, se filtra la resina, y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna.

10 TABLA 1

INTERM	
IV.1	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-(4-hidroxi-benzolamino)propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.52 (d, 2H), 7.31-7.20 (m, 5H), 6.97 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 6.74 (d, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.86 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.06 (m, 2H)
IV.2	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-(3-hidroxi-benzolamino)propionato de metilo; MS: 408
IV.3	(2S)-3-Ciclohexil-2-(4-hidroxi-benzolamino)propionato de metilo; MS: 306

INTERMEDIOS (Via)

15 **MÉTODO D:**

Una suspensión de 1 eq de fenol (V), 3 eq de carbonato potásico anhidro, y 1.3 eq del derivado Z-LG en acetato de etilo, siendo la suspensión aproximadamente 0.5 M en el fenol (V), se calienta a reflujo durante 18h. Posteriormente, la suspensión se deja enfriar y se filtra el sólido blanco. El disolvente se evapora bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna.

MÉTODO E:

Una suspensión de 1 eq de fenol (V), 3 eq de carbonato de cesio, 1.3 eq del derivado Z-LG, y una cantidad catalítica de yoduro potásico en dimetilformamida anhidra (DMF), siendo la suspensión 0.1 M en el fenol (V), se calienta a 80°C durante 18h. Posteriormente, la suspensión se deja enfriar a temperatura ambiente, y posteriormente se le añade agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lava tres veces con cloruro sódico, posteriormente se seca sobre sulfato sódico anhidro y se filtra. El disolvente se evapora bajo

presión reducida, y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna.

MÉTODO F:

- 5 A una solución 0.1 M de 1 eq de fenol (V) en DMF anhidra, que contiene una cantidad catalítica de ioduro potásico, se añade 1.1 eq de hidruro sódico en parafina al 60%. La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos y posteriormente se le añade 1.1 eq del derivado Z-LG. La solución resultante se agita a 80°C durante 18h, y posteriormente se deja enfriar a temperatura ambiente. Después del tratamiento con agua y acetato de etilo,
- 10 la fase orgánica se lava tres veces con cloruro sódico, posteriormente se seca sobre sulfato sódico anhidro y se filtra. El disolvente se evapora bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna.

MÉTODO G:

- 15 A una solución de 1 eq de fenol (V), 2.2 eq del derivado Z-OH, y 2.2 eq de trifenilfosfina en tetrahidrofurano, siendo la solución 0.2 M en el fenol, se le añaden bajo atmósfera inerte 2.2 eq de DEAD. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18h. Posteriormente, el disolvente se evapora bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purifica por
- 20 cromatografía en columna.

MÉTODO H:

- A una solución 0.01 M de 1 eq del derivado Z-OH en DMF anhidra, se le añade lentamente 1.1 eq de hidruro sódico en parafina al 60% bajo agitación
- 25 hasta que finaliza el burbujeo. Posteriormente, se añade 1.2 eq de 4-fluorobenzoato de metilo, y la mezcla se calienta a 80°C durante 20h. La solución resultante se vierte con cuidado sobre agua/hielo, y la mezcla formada se extrae cuatro veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavan cinco veces con cloruro sódico, posteriormente se secan sobre
- 30 sulfato magnésico anhidro y se filtran. El disolvente se evapora bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna.

TABLA 2

INTERM	
Via.1	4-[2-(Dibencilamino)etoxi]benzoato de metilo; ¹ H-RMN: 8.00 (d, 2H), 7.45-7.20 (m, 10H), 6.85 (d, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (s, 4H), 2.91 (t, 2H)
Via.2	4-[2-(2-Feniloxazol-4-Il-5-metil)etoxi]benzoato de metilo; ¹ H-RMN: 7.99-7.85 (m, 4H), 7.44-7.38 (m, 3H), 6.88 (d, 2H), 4.23 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.98 (t, 2H), 2.36 (s, 3H)
Via.3	3-[2-Dibencilamino)etoxi]benzoato de metilo; ¹ H-RMN:7.85-7.00 (m, 14H), 4.09 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.74 (s, 4H), 2.93 (t, 2H)
Via.4	3-(4-Butilbenciloxi)benzoato de metilo; MS: 299
Via.5	4-(2-Piridin-2-iletoxi)benzoato de metilo; MS: 258
Via.6	4-(2-Naftalen-2-iletoxi)benzoato de metilo; MS: 307
Via.7	4-(4-Butilbenciloxi)benzoato de metilo; MS: 299
Via.8	3-(4-Benciloxibenciloxi)benzoato de metilo; MS: 349
Via.9	4-(3-Benciloxibenciloxi)benzoato de metilo; MS: 349
Via.10	3-(3-Benciloxibenciloxi)benzoato de metilo; MS: 349

5

INTERMEDIOS (Vib)

MÉTODO J:

A una solución 0.1 M de 1 eq de intermedio (Via) en una mezcla de 3:1 tetrahidrofurano:metanol, se le añaden entre 1.5 y 10 eq de hidróxido de litio 1 M en agua. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 18h, posteriormente se trata con HCl 1 N hasta pH=5-6, y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico anhidro y se filtran. El disolvente se evapora bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna.

15

MÉTODO K:

A una solución 0.05 M de 1 eq de intermedio (Via) en metanol se le añaden 5 eq de hidróxido potásico 1.4 M. La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 18h, posteriormente se trata con HCl 1 N hasta pH ácido, y se extrae con acetato de etilo dos veces. Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato sódico anhidro y se filtran. El disolvente se evapora

20

bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna.

TABLA 3

5

INTERM	
Vib.1	Ácido 4-[2-(dibencilamino)etoxi]benzoico; ¹ H-RMN: 7.98 (d, 2H), 7.47-7.27 (m, 10H), 6.91 (d, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.78 (s, 4H), 2.95 (t, 2H)
Vib.2	Ácido 4-[2-(2-feniloxazol-4-il-5-metil)etoxi]benzoico; ¹ H-RMN: 7.95-7.83 (m, 4H), 7.50-7.46 (m, 3H), 7.01 (d, 2H), 4.28 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.35 (s, 3H)
Vib.3	Ácido 3-[2-(dibencilamino)etoxi]benzoico; ¹ H-RMN: 7.54-7.00 (m, 14H), 4.40 (t, 2H), 4.31 (s, 4H), 3.39 (t, 2H)
Vib.4	Ácido 4-(3-benciloxibenciloxi)benzoico; MS: 335
Vib.5	Ácido 3-(3-benciloxibenciloxi)benzoico; MS: 335
Vib.6	Ácido 4-(2-piridin-2-iletoxi)benzoico; MS: 244
Vib.7	Ácido 3-(4-butílbenciloxi)benzoico; MS: 285
Vib.8	Ácido 4-(2-naftalen-2-iletoxi)benzoico; MS: 293
Vib.9	Ácido 4-(4-butílbenciloxi)benzoico; MS: 285
Vib.10	Ácido 3-(4-benciloxibenciloxi)benzoico; ¹ H-RMN: 7.60 (br s, 2H), 7.43-7.22 (m, 8H), 7.10 (dd, 1H), 6.94 (d, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.97 (s, 2H)

INTERMEDIOS (VIII)

MÉTODO L:

- 10
- A una suspensión de 1 eq de fenol (IV), y 2 eq carbonato de cesio en DMF anhidra, siendo la suspensión 0.4 M en el fenol, se le añade 100 eq de LG₁-(CH₂)_n-LG₂. La mezcla de reacción se calienta a 90°C durante 18h, y posteriormente se trata con agua y 1,2-dicloroetano. La fase orgánica se lava tres veces con cloruro sódico, posteriormente se seca sobre sulfato sódico anhidro y se filtra. El disolvente se evapora bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna.
- 15

TABLA 4

INTERM	
VIII.1	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-[3-(2-cloroetoxi)benzollamino]propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.71 (d, 2H), 7.50-7.33 (m, 5H), 7.06 (d, 2H), 6.83-6.89 (m, 4H), 6.58 (d, 1H), 5.07-5.01 (m, 3H), 4.25 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.20 (m, 2H)
VIII.2	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-[3-(2-cloroetoxi)benzollamino]propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.50-7.25 (m, 8H), 7.10-7.00 (m, 3H), 6.91 (d, 2H), 6.57 (d, 1H), 5.10-5.00 (m, 3H), 4.27 (t, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.24 (dd, 1H), 3.16 (dd, 1H)

5

INTERMEDIOS (Xa), (XVIa) y (Xla)

Los compuestos siglentes fueron sintetizados según cualquiera de los métodos D, E o F, partiendo de Intermedios (IX).

10

TABLA 5

INTERM	
Xa.1	4-[2-(3-Metilquinoxalin-2-illoxi)etoxi]benzoato de metilo; ¹ H-RMN: 8.02 (d, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.65-7.48 (m, 2H), 7.00 (d, 2H), 4.87 (t, 2H), 4.48 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.64 (s, 3H)
Xa.2	3-[2-(3-Metilquinoxalin-2-illoxi)etoxi]benzoato de metilo; MS: 339
XVIa.1	3-[2-(3-Metil-2-oxo-2H-quinoxalin-1-il)etoxi]benzoato de metilo; MS: 339
XVIa.2	4-[2-(3-Metil-2-oxo-2H-quinoxalin-1-il)etoxi]benzoato de metilo; MS: 339
Xla.1	3-[2-(Tiofen-2-illoxi)etoxi]benzoato de metilo; MS: 295

INTERMEDIOS (Xb), (XVIb) y (Xlb)

15

Los compuestos siguientes fueron sintetizados según cualquiera de los métodos J o K, partiendo de intermedios (Xa), (XVIa) o (Xla).

TABLA 6

INTERM	
Xb.1	Ácido 4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzoico; MS: 325
Xb.2	Ácido 3-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzoico; MS: 325
XVib.1	Ácido 3-[2-(3-metil-2-oxo-2H-quinoxalin-1-il)etoxi]benzoico; MS: 325
XVib.2	Ácido 4-[2-(3-metil-2-oxo-2H-quinoxalin-1-il)etoxi]benzoico; MS: 325
Xib.1	Ácido 3-[2-(lifen-2-ililo)etoxi]benzoico; MS: 281

INTERMEDIO (XIV)

5

Los compuestos siguientes fueron sintetizados según cualquiera de los métodos D a G, partiendo de fenol (V) y aminas (XIa) o (XIb).

TABLA 7

10

INTERM	
XIV.1	3-[2-[Bencil-(2,2,2-trifluoroacetil)amino]etoxi]benzoato de metilo; MS: 382
XIV.2	4-[2-[Bencil-(2,2,2-trifluoroacetil)amino]etoxi]benzoato de metilo; MS: 382

INTERMEDIO (XV)

15

Los compuestos siguientes fueron sintetizados según cualquiera de los métodos D a F, partiendo o bien del Intermedio (IX), y la amina correspondiente, o según el método M, partiendo del intermedio (XIV).

MÉTODO M:

20

A una solución 0.1 M de 1 eq de intermedio (XIV) (PG = trifluoroacetil) en una mezcla de tetrahidrofurano:metanol (3:1), se le añaden 5 eq de hidróxido de litio 1 M en agua. La solución se agita hasta disolución completa,

25

posteriormente se diluye con una mezcla de agua/acetato de etilo, y posteriormente se acidifica hasta pH=5 con HCl 1 N. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se filtra. El disolvente se evapora bajo presión reducida, y el residuo obtenido se disuelve en metanol 0.1 M y se trata con 3.2 eq de cloruro de tionilo. La solución se calienta a reflujo durante 18h, y posteriormente se deja enfriar a temperatura ambiente. El disolvente se evapora bajo presión reducida y el sólido residual se disgrega con hexano.

20

TABLA 8

INTERM	
XV.1	4-(2-Bencilaminoetoxi)benzoato de metilo; ¹ H-RMN: 7.98 (d, 2H), 7.34-7.21 (m, 5H), 6.89 (d, 2H), 4.12 (t, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.10 (t, 2H); MS: 286
XV.2	3-(2-Bencilaminoetoxi)benzoato de metilo; MS: 286

5 INTERMEDIO (XVIIIa)

Los compuestos siguientes fueron sintetizados según cualquiera de los métodos A a C, partiendo del Intermedio (XV) y los ácidos correspondientes.

10 TABLA 9

INTERM	
XVIIIa.1	4-[2-(N-Bencil-N-benzollamino)etoxi]benzoato de metilo; ¹ H-RMN: 7.99 (d, 2H), 7.43-6.77 (m, 12H), 4.91-4.70 (m, 2H), 4.35-3.85 (m, 4H), 3.90 (s, 3H)
XVIIIa.2	4-[2-(N-Bencil-N-(piridin-3-licarbonil)amino)etoxi]benzoato de metilo; ¹ H-RMN: 8.80-8.85 (m, 13H), 4.91-4.69 (m, 2H), 4.36-3.80 (m, 4H), 3.86 (s, 3H)

INTERMEDIO (XVIIIb)

15 Los compuestos siguientes fueron sintetizados según los métodos J o K, partiendo del Intermedio (XVIIIa).

TABLA 10

INTERM	
XVIIIb.1	Ácido 4-[2-(N-bencil-N-benzollamino)etoxi]benzoico; ¹ H-RMN: 8.08 (d, 2H), 7.41-6.81 (m, 12H), 4.94-4.71 (m, 2H), 4.37-3.87 (m, 4H)
XVIIIb.2	Ácido 4-[2-(N-bencil-N-(piridin-3-licarbonil)amino)etoxi]benzoico; ¹ H-RMN: 8.75-8.85 (m, 13H), 4.91-4.72 (m, 2H), 4.36-3.80 (m, 4H)

20

EJEMPLO (Ia):

200

Los compuestos de fórmula (Ia) que se muestran en la Tabla 11 fueron sintetizados según cualquiera de los métodos D a G, partiendo del intermedio (IV):

5 TABLA 11

Ex.	
1	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-[4-(3-fenilaliloxi)benzollamino]propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.73 (d, 2H), 7.43-7.25 (m, 10H), 7.07 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.42 (dt, 1H), 5.10-5.00 (m, 3H), 4.75 (dd, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.28-3.16 (m, 2H)
2	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-[4-(4-fenoxibencloxi)benzollamino]propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.71 (d, 2H), 7.42-6.88 (m, 20H), 6.48 (d, 1H), 5.07-5.04 (m, 5H), 3.77 (s, 3H), 3.25-3.10 (m, 2H)
3	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-[4-(bifenil-4-ilmetoxi)benzollamino]propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.72 (d, 2H), 7.65-7.28 (m, 14H), 7.07-7.00 (m, 4H), 6.90 (d, 2H), 6.48 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.10-5.00 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H)
4	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-[4-(3-fenoxibencloxi)benzollamino]propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.70 (d, 2H), 7.43-6.92 (m, 20H), 6.48 (d, 1H), 5.08-5.04 (m, 5H), 3.77 (s, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H)
5	(2S)-2-[4-(3-Bencloxi-bencloxi)benzollamino]-3-(4-bencloxiifenil)propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.70 (d, 2H), 7.43-6.92 (m, 20H), 6.48 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.06-5.02 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.27-3.14 (m, 2H)
6	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-[4-fenetloxi-benzollamino]propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.69 (d, 2H), 7.42-7.30 (m, 10H), 7.04 (d, 2H), 6.92-6.88 (m, 4H), 6.45 (d, 1H), 5.08-5.00 (m, 3H), 4.22 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.27-3.10 (m, 4H)
7	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-[4-(3-fenilpropoxi)benzollamino]propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.70 (d, 2H), 7.43-7.22 (m, 10H), 7.06 (d, 2H), 6.93-6.89 (m, 4H), 6.51 (d, 1H), 5.10-5.02 (m, 3H), 4.00 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.12 (m, 2H)
8	(2S)-2-[4-(4-Bencloxi-bencloxi)benzollamino]-3-(4-bencloxiifenil)propionato de metilo. ¹ H-RMN: 7.70 (d, 2H), 7.48-7.35 (m, 13H), 7.06-6.97 (m, 7H), 6.89 (d, 2H), 6.49 (d, 1H), 5.09-5.00 (m, 7H), 3.76 (s, 3H), 3.26-3.11 (m, 2H)
9	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-[4-(bifenil-2-ilmetoxi)benzollamino]propionato de metilo; MS: 572

TABLA 11 (cont.)

Ex.	
10	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-[3-(3-fenilaliloxi)benzollamino]propionato de metilo; MS: 522
11	(2S)-2-[3-(4-Bencloxi)bencloxi]benzollamino]-3-(4-bencloxiifenil)propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.47-7.26 (m, 15H), 7.13-7.00 (m, 5H), 6.93 (d, 2H), 6.61 (d, 1H), 5.09-5.00 (m, 7H), 3.78 (s, 3H), 3.29-3.15 (m, 2H)
12	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-[3-(bifenil-4-ilmetoxi)benzollamino]propionato de metilo; MS: 572
13	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-[3-(3-fenoxibencloxi)benzollamino]propionato de metilo; MS: 588
14	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-[3-(3-fenilpropoxi)benzollamino]propionato de metilo; MS: 524
15	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-[4-(4-butoxibencloxi)benzollamino]propionato de metilo; MS: 568
16	(2S)-2-[4-(4-Butoxibencloxi)benzollamino]-3-ciclohexilpropionato de metilo; MS: 488
17	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-[4-(tiofen-3-ilmetoxi)benzollamino]propionato de metilo; MS: 488
18	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-[4-(2-bromobencloxi)benzollamino]propionato de metilo; MS: 575
19	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-[4-(3-bromobencloxi)benzollamino]propionato de metilo; MS: 575
20	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-[4-(2-clorobencloxi)benzollamino]propionato de metilo; MS: 530
21	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-[4-(3-clorobencloxi)benzollamino]propionato de metilo; MS: 530
22	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-[4-(2-fluorobencloxi)benzollamino]propionato de metilo; MS: 514
23	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-[4-(3-metilbencloxi)benzollamino]propionato de metilo; MS: 496
24	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-[4-(3-trifluorometilbencloxi)benzollamino]propionato de metilo; MS: 564
25	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-[4-(2-metoxibencloxi)benzollamino]propionato de metilo; MS: 526

203

TABLA 11 (cont.)

Ex.	
26	(2S)-2-[4-(3-Bromobenciloxi)benzoi amino]-3-ciclohexilpropionato de metilo; MS: 475
27	(2S)-3-(4-Benciloxifenil)-2-[4-(2-metilbenciloxi)benzoi amino]propionato de metilo; MS: 510
28	(2S)-3-(4-Benciloxifenil)-2-[4-(2-trifluorometilbenciloxi)benzoi amino]propionato de metilo; MS: 584
29	(2S)-3-(4-Benciloxifenil)-2-[4-(2-o-toliletoxi)benzoi amino]propionato de metilo; MS: 524
30	(2S)-3-(4-Benciloxifenil)-2-[4-[3-(4-propoxifenoxi)propoxi]benzoi amino]propionato de metilo; MS: 598
31	(2S)-3-(4-Benciloxifenil)-2-[4-(3-metoxibenciloxi)benzoi amino]propionato de metilo; MS: 528
32	(2S)-3-(4-Benciloxifenil)-2-[4-(2-etoxibenciloxi)benzoi amino]propionato de metilo; MS: 540
33	3-(4-Benciloxifenil)-2-[4-[(difenilcarbamoil)metoxi]benzoi amino]propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.84 (d, 2H), 7.41-7.26 (m, 15H), 7.03 (d, 2H), 6.91-6.81 (m, 4H), 6.55 (d, 1H), 5.08-4.95 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.26-3.06 (m, 2H)
34	3-(4-Benciloxifenil)-2-[4-[(bencilfenilcarbamoil)metoxi]benzoi amino]propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.65 (d, 2H), 7.40-6.77 (m, 21H), 6.54 (d, 1H), 5.08-4.95 (m, 3H), 4.90 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.25-3.06 (m, 2H)
35	3-(4-Benciloxifenil)-2-[4-[(dibencilcarbamoil)metoxi]benzoi amino]propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.69 (d, 2H), 7.42-7.16 (m, 15H), 7.05 (d, 2H), 6.90 (d, 4H), 6.53 (d, 1H), 5.09-4.97 (m, 3H), 4.83 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.29-3.10 (m, 2H)
36	3-(4-Benciloxifenil)-2-[4-[2-(10,11-dihidroindibenzo[b,f]azepin-5-il)-2-oxoetoxi]benzoi amino]propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.65 (d, 2H), 7.41-6.81 (m, 19H), 6.49 (d, 1H), 5.09-4.97 (m, 3H), 4.80 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.45-3.17 (m, 4H), 2.93-2.81 (m, 2H)
37	Ácido 3-(4-benciloxifenil)-2-[4-[(difenilcarbamoil)metoxi]benzoi amino]propiónico; ¹ H-RMN: 7.61 (d, 2H), 7.37-6.66 (m, 22H), 5.00-4.85 (m, 3H), 4.59 (s, 2H), 3.30-3.10 (m, 2H)

203

TABLA 11 (cont.)

Ex.	
38	3-(4-Bencloxiifenil)-2-(4-[[3-metoxifenil]fenilcarbamoil]metoxi)-benzollamino)propionato de metilo; MS: 645
39	3-(4-Bencloxiifenil)-2-(4-[[ciclohexidifenilcarbamoil]metoxi]-benzoilamino)propionato de metilo; MS: 621

Los compuestos de fórmula (Ia) que se muestran en la Tabla 12 fueron sintetizados según cualquiera de los métodos A a C, partiendo del Intermedio (Vib):

5

TABLA 12

Ex.	
40	[[4-(2-Dibencilaminoetoxi)benzoi]-[3-fenoxibencil]amino)acetato de etilo; ¹ H-RMN: 7.42-6.75 (m, 23H), 4.80-4.65 (m, 2H), 4.30-3.99 (m, 6H), 3.72 (s, 4H), 2.90 (t, 2H), 1.27 (m, 3H)
41	[[3-Bencloxiobencil]-[3-(2-dibencilaminoetoxi)benzoi]amino)acetato de etilo; ¹ H-RMN: 7.42-6.89 (m, 23H), 5.07-5.03 (m, 2H), 4.74-4.53 (m, 2H), 4.30-3.82 (m, 6H), 3.70 (s, 4H), 2.87 (t, 2H), 1.32-1.19 (m, 3H)
42	[[3-(2-Dibencilaminoetoxi)benzoi]-[3-fenoxibencil]amino)acetato de etilo; ¹ H-RMN: 7.40-6.84 (m, 23H), 4.78-4.56 (m, 2H), 4.30-3.85 (m, 6H), 3.70 (s, 4H), 2.86 (t, 2H), 1.33-1.19 (m, 3H)
43	[[3-(2-Dibencilaminoetoxi)benzoi]-[4-fenoxibencil]amino)acetato de etilo; ¹ H-RMN: 7.41-6.90 (m, 23H), 4.77-4.57 (m, 2H), 4.30-3.85 (m, 6H), 3.71 (s, 4H), 2.88 (t, 2H), 1.33-1.19 (m, 3H)
44	[[4-terc-Butilbencil]-[3-(2-dibencilaminoetoxi)benzoi]amino)acetato de etilo; ¹ H-RMN: 7.41-6.80 (m, 18H), 4.78-4.57 (m, 2H), 4.25-3.42 (m, 10H), 2.87 (m, 2H), 1.32-1.19 (m, 12H)
45	[[3-(2-Dibencilaminoetoxi)benzoi]-[3-bencloxiobencil]amino)acetato de etilo; ¹ H-RMN: 7.41-6.80 (m, 23H), 5.07-5.03 (m, 2H), 4.78-4.57 (m, 2H), 4.30-3.68 (m, 10H), 2.86 (m, 2H), 1.33-1.19 (m, 3H)
46	[[4-Bencloxiobencil]-[4-(2-dibencilaminoetoxi)benzoi]amino)acetato de etilo; ¹ H-RMN: 7.47-7.23 (m, 19H), 6.97 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.71-4.62 (m, 2H), 4.22-3.99 (m, 6H), 3.72 (s, 4H), 2.89 (t, 2H), 1.27 (m, 3H)

TABLA 12 (cont.)

Ex.	
47	3-(5-Benciloxi-1H-indol-3-il)-2-[4-(2-dibencilaminoetoxi)-benzollamino]propionato de metilo; ¹ H-RMN: 8.01 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.41-7.22 (m, 14H), 7.00 (dd, 2H), 6.90 (dd, 1H), 6.74 (d, 2H), 6.64 (d, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 3.94 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (s, 4H), 3.45 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 2.86 (t, 2H)
48	2-[4-(2-Dibencilaminoetoxi)benzollamino]-3-(1-metil-1H-indol-3-il)propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.60 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.41-7.21 (m, 12H), 7.08 (t, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.77 (d, 2H), 6.56 (d, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.75-3.72 (m, 10H), 3.43 (d, 2H), 2.90 (t, 2H)
49	3-(5-Benciloxi-1H-indol-3-il)-2-[3-(2-dibencilaminoetoxi)benzollamino]-propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.95 (s, 1H), 7.41-7.19 (m, 14H), 7.04-6.88 (m, 4H), 6.69 (d, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.89 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 3.98 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 4H), 3.45 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 2.86 (t, 2H)
50	{{(3-Benciloxibencil)-[4-(3-benciloxibenciloxi)benzollamino]acetato de etilo; ¹ H-RMN: 7.45-7.28 (m, 14H), 7.06-6.81 (m, 8H), 5.08 (s, 4H), 5.06 (s, 2H), 4.77-4.66 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 4.11-3.88 (m, 2H), 1.26 (m, 3H)
51	3-{{(3-Benciloxibencil)-[4-(3-benciloxibenciloxi)benzollamino]propionato de etilo; ¹ H-RMN: 7.45-7.28 (m, 14H), 6.96-6.82 (m, 8H), 5.08 (s, 4H), 5.05 (s, 2H), 4.83 (br s, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 1.26 (m, 3H)
52	3-{{(4-Benciloxibencil)-[4-(3-benciloxibenciloxi)benzollamino]propionato de etilo; ¹ H-RMN: 7.46-7.27 (m, 13H), 7.13-6.93 (m, 9H), 5.08 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.60 (br s, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 1.27 (m, 3H)
53	{{(4-Benciloxibencil)-[3-(3-benciloxibenciloxi)benzollamino]acetato de etilo; ¹ H-RMN: 7.42-7.28 (m, 13H), 7.11-6.95 (m, 9H), 5.07-4.99 (m, 6H), 4.75-4.53 (m, 2H), 4.23 (q, 2H), 4.13-3.84 (m, 2H), 1.26 (m, 3H)
54	{{(3-Benciloxibencil)-[3-(3-benciloxibenciloxi)benzollamino]acetato de etilo; ¹ H-RMN: 7.46-7.28 (m, 13H), 7.11-6.80 (m, 9H), 5.09-4.94 (m, 6H), 4.79-4.57 (m, 2H), 4.23 (q, 2H), 4.14-3.84 (m, 2H), 1.26 (m, 3H)
55	3-{{(3-Benciloxibencil)-[3-(3-benciloxibenciloxi)benzollamino]propionato de etilo; ¹ H-RMN: 7.45-7.25 (m, 13H), 7.02-6.90 (m, 7H), 6.76 (m, 2H), 5.07-4.94 (m, 6H), 4.75-4.52 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.71-3.50 (m, 2H), 2.72-2.39 (m, 2H), 1.26 (m, 3H)

TABLA 12 (cont.)

Ex.	
56	3-[(3-Benciloxibencil)-(4-benciloxibenzoil)amino]propionato de etilo; MS: 524
57	3-[(4-Benciloxibencil)-[3-(3-benciloxibenciloxi)benzoil]amino]propionato de etilo; MS: 631
58	(2S)-2-[3-(4-Butilbenciloxi)benzollamino]-3-ciclohexilpropionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.45 (s, 1H), 7.35 (d, 4H), 7.20 (d, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.87 (m, 1H), 3.76 (s, 1H), 2.62 (t, 2H), 1.78-0.90 (m, 20H)
59	2-[4-(3-Benciloxibenciloxi)benzollamino]-3-(4-bromofenil)propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.69 (d, 2H), 7.45-7.20 (m, 8H), 7.06-6.93 (m, 7H), 6.50 (d, 1H), 5.09-5.03 (m, 5H), 3.77 (s, 3H), 3.25 (dd, 1H), 3.16 (dd, 1H)
60	2-[4-(3-Benciloxibenciloxi)benzollamino]-3-(4-fluorofenil)propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.69 (d, 2H), 7.45-7.20 (m, 8H), 7.11-6.93 (m, 8H), 6.49 (d, 1H), 5.09-5.02 (m, 5H), 3.76 (s, 3H), 3.27 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H)
61	3-(4-Benciloxifenil)-2-[4-(2-naftalen-2-iletod)benzollamino]propionato de metilo; MS: 560
62	3-[[4-(2-Dibencilaminoetoxi)benzoll]-[3-fenoxibencil]amino]propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.40-7.23 (m, 16H), 7.13 (t, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.90 (dd, 2H), 6.75 (d, 2H), 4.60 (br s, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.71-3.62 (m, 9H), 2.88 (t, 2H), 2.67 (m, 2H)
63	3-[[3-(2-Dibencilaminoetoxi)benzoll]naftalen-2-iletilamino]propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.80 (m, 3H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 13H), 7.00 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.93-4.70 (m, 2H), 4.03-3.91 (t, 2H), 3.80-3.55 (m, 9H), 2.81-2.50 (m, 4H)
64	3-[(4-terc-Butilbencil)-[3-(2-dibencilaminoetoxi)benzoll]amino]propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.39-7.20 (m, 14H), 7.10 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.72-4.50 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.70-3.55 (m, 9H), 2.86 (m, 2H), 2.71-2.48 (m, 2H), 1.30 (s, 9H)
65	3-[(4-Bromobencil)-[3-(2-dibencilaminoetoxi)benzoll]amino]propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.47 (d, 2H), 7.39-7.20 (m, 12H), 7.05 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.86-6.80 (m, 2H), 4.68-4.50 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.70-3.55 (m, 9H), 2.87 (m, 2H), 2.72-2.48 (m, 2H)

207

TABLA 12 (cont.)

Ex.	
66	3-[[3-(2-Dibencilaminoetoxi)benzoi]-[3-fenoxibencil]amino]propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.45-7.22 (m, 16H), 7.11 (t, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.90-6.84 (m, 4H), 4.72-4.48 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 9H), 2.87 (m, 2H), 2.72-2.45 (m, 2H)
67	3-[[4-(2-Dibencilaminoetoxi)benzoi]-[4-fenoxibencil]amino]propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.40-7.14 (m, 17H), 7.02-6.97 (m, 4H), 6.78 (d, 2H), 4.61 (br s, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.71-3.65 (m, 9H), 2.89 (t, 2H), 2.68 (m, 2H)
68	(2S)-2-[4-(4-Butilbenciloxi)benzoi]amino]-3-fenilpropionato de metilo; MS: 448
69	(2S)-3-[4-Benciloxifenil]-2-[4-(4-butilbenciloxi)benzoi]amino]propionato de metilo; MS: 552
70	(2S)-2-[4-(4-Butilbenciloxi)benzoi]amino]-3-ciclohexilpropionato de metilo; MS: 452
71	[(3-Benciloxibencil)-[4-(4-butilbenciloxi)benzoi]amino]acetato de metilo; ¹ H-RMN: 7.45-7.18 (m, 12H), 6.93-6.80 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.74-4.65 (m, 2H), 4.11-3.90 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.62 (t, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.92 (t, 3H)
72	[(4-Benciloxibencil)-[4-(4-butilbenciloxi)benzoi]amino]acetato de metilo; ¹ H-RMN: 7.50-7.12 (m, 13H), 6.95 (d, 4H), 5.07 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.70-4.62 (m, 2H), 4.11-3.92 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.61 (t, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.92 (t, 3H)
73	3-[(3-Benciloxibencil)-[4-(4-butilbenciloxi)benzoi]amino]propionato de metilo; MS: 568
74	3-[(4-Benciloxibencil)-[4-(4-butilbenciloxi)benzoi]amino]propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.45-7.13 (m, 13H), 6.95 (d, 4H), 5.06 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.58 (br s, 2H), 3.66-3.60 (m, 5H), 2.62 (m, 4H), 1.59 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.92 (t, 3H)
75	(2S)-2-[4-(3-Benciloxibenciloxi)benzoi]amino]-3-ciclohexilpropionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.72 (d, 2H), 7.44-7.28 (m, 6H), 7.06-6.92 (m, 5H), 6.40 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 1.77-0.95 (m, 13H)
76	(2S)-2-[3-(3-Benciloxibenciloxi)benzoi]amino]-3-ciclohexilpropionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.44-7.28 (m, 9H), 7.10-6.93 (m, 4H), 6.50 (d, 1H), 5.08 (s, 4H), 4.87 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 1.81-0.91 (m, 13H)

207

208

TABLA 12 (cont.)

Ex.	
77	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-[3-(4-butilbencloxi)benzollamino]propionato de metilo; MS: 552
78	(2S)-2-[3-(4-Bencloxi/bencloxi)benzollamino]-3-fenilpropionato de metilo; MS: 496
79	(2S)-2-[3-(4-Bencloxi/bencloxi)benzollamino]-3-ciclohexilpropionato de metilo; MS: 502
80	{{(3-Bencloxi/bencil)-[3-(4-butilbencloxi)benzoll]amino}acetato de metilo; ¹ H-RMN: 7.41-7.16 (m, 12H), 7.10-6.80 (m, 5H), 5.06-4.92 (m, 4H), 4.78-4.57 (m, 2H), 4.14-3.90 (m, 2H), 3.77-3.66 (m, 3H), 2.61 (t, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.93 (t, 3H)
81	3-{{(3-Bencloxi/bencil)-[3-(4-butilbencloxi)benzoll]amino}propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.41-7.17 (m, 10H), 7.01-6.77 (m, 7H), 5.05-5.04 (m, 4H), 4.91-4.71 (m, 2H), 4.66-4.46 (m, 2H), 3.69-3.60 (m, 3H), 2.72 (m, 2H), 2.61 (t, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.93 (t, 3H)
82	(2S)-[3-(4-Bencloxi/bencloxi)benzollamino]fenilacetato de metilo; MS: 482
83	(2S)-3-Fenil-2-[4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzollamino]propionato de metilo; MS: 466
84	(2S)-[3-(3-Bencloxi/bencloxi)benzollamino]fenilacetato de metilo; MS: 482
85	(2S)-2-3-Fenil-[3-(3-bencloxi/bencloxi)benzollamino]propionato de metilo; MS: 496
86	{{(3-Bencloxi/bencil)-[3-(4-bencloxi/bencloxi)benzoll]amino}acetato de metilo; ¹ H-RMN: 7.45-7.25 (m, 14H), 7.10-6.75 (m, 8H), 5.06-4.89 (m, 6H), 4.78-4.57 (m, 2H), 4.14-3.85 (m, 2H), 3.77-3.66 (m, 3H) .
87	3-{{(3-Bencloxi/bencil)-[3-(4-bencloxi/bencloxi)benzoll]amino}propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.45-7.24 (m, 14H), 7.00-6.77 (m, 8H), 5.06-4.88 (m, 6H), 4.71-4.51 (m, 2H), 3.69-3.50 (m, 5H), 2.72-2.39 (m, 2H)
88	(2S)-[4-(4-Butilbencloxi)benzollamino]fenilacetato de metilo; MS: 432
89	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-[4-(2-piridin-2-iloxi)benzollamino]propionato de metilo; MS: 511
90	{[4-(3-Bencloxi/bencloxi)benzoll]-(4-bencloxiifenil)amino}acetato de etilo; MS: 602
91	{[4-(3-Bencloxi/bencloxi)benzoll]-(3-bencloxiifenil)amino}acetato de etilo; MS: 602

208

TABLA 12 (cont.)

Ex.	
92	3-(4-Bencloxiifenil)-2-{3- [(bencilfenetilcarbamoil)metoxi]benzollamino}propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.41-7.23 (m, 16H), 7.16-7.05 (m, 5H), 6.98-6.98 (m, 2H), 6.80-6.55 (m, 14H), 5.06-4.93 (m, 3H), 4.70 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64-3.40 (m, 2H), 3.26-3.11 (m, 2H), 2.85 (t, 2H); MS: 657
93	{3-[(Bencilfenetilcarbamoil)metoxibenzollamino]lofen-3-lacetato de metilo; ¹ H-RMN: 7.40-7.31 (m, 5H), 7.29-7.15 (m, 6H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.09-6.95 (m, 4H), 5.88 (d, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); MS: 515

Los compuestos de fórmula (Iaa), (Iab) y (Iae) que se muestran en la Tabla 13 fueron sintetizados según cualquiera de los métodos D a F, partiendo del Intermedio (VIII) y del alcohol, tol o amina correspondientes :

TABLA 13

Ex.	
94	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-{4-[2-(3-bromofenoxi)etoxi]benzollamino}propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.72 (d, 2H), 7.42-6.88 (m, 15H), 6.51 (d, 1H), 5.10-5.03 (m, 3H), 4.33 (s, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.29-3.11 (m, 2H)
95	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-{4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzollamino}propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.99-6.87 (m, 17H), 6.54 (d, 1H), 5.10-5.02 (m, 3H), 4.88 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.29-3.11 (m, 2H), 2.64 (s, 3H)
96	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-{3-[2-(2,6-dimetilfenoxi)etoxi]-benzollamino}propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.44-7.36 (m, 9H), 7.14-6.90 (m, 7H), 6.57 (d, 1H), 5.07-5.03 (m, 3H), 4.36-4.33 (m, 2H), 4.18-4.15 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.26-3.10 (m, 2H), 2.32 (s, 6H)
97	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-{4-[2-(piridin-2-iloxi)etoxi]benzollamino}propionato de metilo; MS: 527
98	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-{4-[2-(quinolin-8-iloxi)etoxi]benzollamino}propionato de metilo; MS: 577

TABLA 13 (cont.)

Ex.	
99	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-{4-[2-(4-imidazol-1-il-fenoxi)etoxi]benzollamino}propionato de metilo; MS: 592
100	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-{4-[2-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)etoxi]benzollamino}propionato de metilo; MS: 597
101	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-{4-[2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etoxi]benzollamino}propionato de metilo; MS: 580
102	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-{4-[2-(quinolin-7-iloxi)etoxi]benzollamino}propionato de metilo; MS: 577
103	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-{4-[2-(quinolin-2-iloxi)etoxi]benzollamino}propionato de metilo; MS: 577
104	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-{4-[3-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)propoxi]benzollamino}propionato de metilo; MS: 606
105	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-{4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-ilitio)etoxi]benzollamino}propiónico; MS: 532
106	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-{4-[2-(2-fluorofenilitio)etoxi]benzollamino}propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.86 (d, 2H), 7.50-7.25 (m, 7H), 7.25-7.08 (m, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 6.45 (d, 1H), 5.98-6.98 (m, 3H), 4.17 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 3.25-3.10 (m, 2H); MS: 560
107	(2S)-2-{4-[2-(4-Bromofenilitio)etoxi]benzollamino}-3-clclohaxilpropionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.74 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.39 (d, 1H), 4.95-4.80 (m, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 1.90-1.50 (m, 5H), 1.50-1.20 (m, 5H), 1.20-0.85 (m, 3H); MS: 521
108	(2S)-3-Clclohaxil-2-{4-[2-(2-metoxifenilitio)etoxi]benzollamino}propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.73 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.00-6.83 (m, 4H), 6.39 (d, 1H), 4.95-4.80 (m, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 1.90-1.50 (m, 5H), 1.50-1.20 (m, 5H), 1.20-0.85 (m, 3H); MS: 472
109	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-{4-[2-(2-metoxifenoxi)etoxi]benzollamino}propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.70 (d, 2H), 7.48-7.30 (m, 4H), 7.20 (t, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.60-6.50 (m, 4H), 6.48 (d, 1H), 5.10-5.00 (m, 3H), 4.40-4.28 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.26-3.12 (m, 2H); MS: 556

TABLA 13 (cont.)

Ex.	
110	(2S)-2-{4-(2-N-Bencilaminoetoxi)benzollamino}-3-(4-benciloxifenil)propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.88 (d, 2H), 7.41-7.30 (m, 10H), 7.05 (d, 2H), 6.90 (d, 4H), 6.51 (d, 1H), 5.10-5.00 (m, 3H), 4.14 (t, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.19 (m, 2H) 3.06 (t, 2H)

Los compuestos de fórmula (Iaa) y (Iab) que se muestran en la Tabla 14 fueron sintetizados según los métodos A o C, partiendo del intermedio (Xb) o (Xlb):

5

TABLA 14

Ex.	
111	((4-Benciloxibencil)-{4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzoli}amino)acetato de etilo; ¹ H-RMN: 7.94 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.63-7.52 (m, 4H), 7.46-7.31 (m, 6H), 7.14 (d, 1H), 7.00-6.96 (m, 4H), 5.07 (s, 2H), 4.86 (t, 2H), 4.73-4.62 (m, 2H), 4.44 (t, 2H), 4.30-4.18 (m, 2H), 4.11-3.89 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.26 (m, 3H)
112	(2S)-3-(4-Benciloxifenil)-2-{3-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzollamino}propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.94 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.43-7.25 (m, 8H), 7.13 (dd, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.57 (d, 1H), 5.08-5.03 (m, 3H), 4.87 (t, 2H), 4.48 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.28-3.14 (m, 2H), 2.64 (s, 3H)
113	3-((3-Benciloxibencil)-{3-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzoli}amino)propionato de etilo; ¹ H-RMN: 7.95 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.64-7.52 (m, 2H), 7.41-7.25 (m, 8H), 7.03-6.78 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 4.81 (m, 2H), 4.55-4.00 (m, 6H), 3.72 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 5H), 1.27 (m, 3H)
114	((3-Benciloxibencil)-{4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzoli}amino)acetato de etilo; ¹ H-RMN: 7.94 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.61-7.29 (m, 10H), 6.97-6.82 (m, 5H), 5.08 (s, 2H), 4.86 (t, 2H), 4.78-4.66 (m, 2H), 4.44 (t, 2H), 4.30-4.18 (m, 2H), 4.12-3.89 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.26 (m, 3H)

TABLA 14 (cont.)

Ex.	
115	3-((3-Benciloxibencil)-{4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzoi]amino)propionato de etilo; ¹ H-RMN: 7.94 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.64-7.52 (m, 2H), 7.45-7.24 (m, 8H), 6.97-6.78 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 4.88 (t, 2H), 4.82 (br s, 2H), 4.43 (t, 2H), 4.20-4.05 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 2.75-2.64 (s, 5H), 1.25 (m, 3H)
116	((3-Benciloxibencil)-{3-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzoi]amino)acetato de etilo; ¹ H-RMN: 7.94 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.65-7.50 (m, 2H), 7.43-7.25 (m, 8H), 7.12-6.80 (m, 5H), 5.05 (m, 2H), 4.88-4.79 (m, 2H), 4.60-4.53 (m, 2H), 4.44-4.30 (m, 2H), 4.24-4.15 (m, 2H), 4.14-3.85 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.32-1.20 (m, 3H)
117	(2S)-3-(4-Bromofenil)-2-{4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzoi]amino}propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.94 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.02-6.98 (m, 4H), 6.52 (d, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.88 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.26 (dd, 1H), 3.17 (dd, 1H), 2.64 (s, 3H)
118	(2S)-3-(4-Fluorofenil)-2-{4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzoi]amino}propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.92 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.65-7.52 (m, 2H), 7.11-6.94 (m, 6H), 6.51 (d, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.88 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.27 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 2.64 (s, 3H)
119	(2S)-3-Ciclohexil-2-{4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzoi]amino}propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.94 (d, 1H), 7.81-7.77 (m, 3H), 7.64-7.51 (m, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.44 (d, 1H), 4.90-4.83 (m, 3H), 4.47 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.90-0.95 (m, 13H)
120	(2S)-3-Ciclohexil-2-{3-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzoi]amino}propionato de metilo; ¹ H-RMN: 7.93 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.64-7.51 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.54 (d, 1H), 4.90-4.83 (m, 3H), 4.47 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.90-0.95 (m, 13H)
121	{Tiofen-3-ilmetil-{3-[2-(tiofen-2-ililo)etoxi]benzoi]amino}acetato de metilo; ¹ H-RMN: 7.40-7.25 (m, 4H), 7.25-7.05 (m, 2H), 7.05-6.85 (m, 2H), 7.78-4.55 (m, 2H), 4.20-4.04 (m, 4H), 3.78-3.65 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 2H); MS: 448

TABLA 14 (cont.)

Ex.	
122	{Tiofen-2-il{3-[2-{(tiofen-2-il)etoxi}benzoi}amino)acetato de metilo; ¹ H-RMN: 7.40-7.25 (m, 4H), 7.25-7.05 (m, 2H), 7.05-6.90 (m, 2H), 6.05 (d, 1H), 4.17 (t, 2H), 4.00-3.54 (m, 4H), 3.14 (t, 2H); MS: 434
123	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-{3-[2-(3-metil-2-oxo-2H-quinoxalin-1-il)etoxi}benzoi}amino)propionato de metilo; MS: 592.
124	(2S)-3-((4-Bencloxi)benzil)-{3-[2-(3-metil-2-oxo-2H-quinoxalin-1-il)etoxi}benzoi}amino)propionato de metilo; MS: 606

Los compuestos de fórmula (Ia) que se muestran en la Tabla 16 fueron sintetizados según los métodos N o P, partiendo de los compuestos de fórmula (Ib)

5

MÉTODO N:

A una solución de 1 eq del compuesto de fórmula (Ib), 1.3 eq de HOBT y 1.3 eq de EDC en tetrahidrofurano, siendo la solución 0.2 M en el compuesto de fórmula (Ib), se le añaden 2 eq de trietilamina y 5 eq del alcohol correspondiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18h, y posteriormente se le añade agua y diclorometano. Se separa la fase orgánica, y la fase acuosa se extrae una vez con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se filtran. El disolvente se evapora bajo presión reducida.

10

15

MÉTODO P:

1 Eq del compuesto de fórmula (Ib) se disuelve en el correspondiente alcohol, y se añaden 2 gotas de H₂SO₄ conc. La solución se agita durante la noche, y se evapora el disolvente a presión reducida.

20

25

TABLA 15

Ex.	
125	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-[4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzollamino]propionato de etilo; ¹ H-RMN: 7.95 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.65-7.52 (m, 2H), 7.45-7.30 (m, 5H), 7.05 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.52 (d, 1H), 5.03 (m, 3H), 4.88 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 4.22 (q, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.29 (t, 3H)
126	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-[4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzollamino]propionato de isopropilo; MS: 620
127	(2S)-3-(4-Bencloxiifenil)-2-[4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzollamino]propionato de propilo; MS: 620

EJEMPLO (Ib):

5

MÉTODO Q:

A una solución 0.1 M de 1 eq del cloruro de ácido correspondiente en tetrahidrofurano o dioxano, se le añade una solución acuosa de 1 eq del derivado aminoacídico, y 2 eq de hidróxido sódico. La mezcla resultante se agita durante 18h a temperatura ambiente. Posteriormente, se le añade gota a gota HCl 1 N hasta alcanzar pH ácido, y la solución se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico anhidro, y se filtran. El disolvente se evapora bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna.

10

15

MÉTODO R:

A una mezcla de 1 eq de ácido de fórmula (II), 1.3 eq de HOBT y 1.3 eq de EDC, se le añade tetrahidrofurano o dioxano, y la solución resultante (0.2 M en el ácido de fórmula (II)) se agita durante 2h a temperatura ambiente. Posteriormente, se le añade una solución acuosa de 1 eq del derivado aminoacídico, y 2 eq de hidróxido sódico. La solución se agita durante la noche a temperatura ambiente. Posteriormente, se añade gota a gota HCl 1 N hasta alcanzar pH ácido, y la solución se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico anhidro, y se filtran. El disolvente se evapora bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna.

20

25

Los compuestos de fórmula (Ib) que se muestran en la Tabla 16 fueron sintetizados según los métodos Q o R, partiendo de los intermedios de fórmula (VIb):

5 TABLA 16

Ex.	
128	Ácido (2S)-3-(4-bencloxiifenil)-2-[4-[2-(2-fenil-5-metiloxazol-4-il)etoxi]benzotilamino]propiónico; ¹ H-RMN: 7.90-6.80 (m, 18H), 5.00 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)
129	Ácido (2S)-2-(4-Bencloxiibenzotilamino)-3-(4-bencloxiifenil)propiónico; ¹ H-RMN: 7.66 (d, 2H), 7.37-7.31 (m, 10H), 7.08 (d, 2H); 6.95 (d, 2H), 6.66 (d, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.93 (t, 1H), 3.23-3.15 (m, 2H)
130	Ácido (2S)-3-(4-bencloxiifenil)-2-[4-(2-dibencilaminoetoxi)benzotilamino]propiónico; ¹ H-RMN: 8.00-6.75 (m, 24H), 4.89 (m, 3H), 4.15 (t, 2H), 3.96 (s, 4H), 3.35-3.14 (m, 2H), 3.08 (t, 2H)
131	Ácido (2R)-2-[4-(2-dibencilaminoetoxi)benzotilamino]-3-(1H-Indol-3-il)propiónico; ¹ H-RMN: 7.72-6.74 (m, 20H), 4.80 (m, 1H), 4.02 (t, 2H), 3.72 (s, 4H), 3.55-3.25 (m, 2H), 2.69 (t, 2H)
132	Ácido 3-(4-terc-butilfenil)-2-[4-(2-dibencilaminoetoxi)benzotilamino]propiónico; ¹ H-RMN: 7.62 (d, 2H), 7.50-7.11 (m, 14H), 6.83 (d, 1H), 6.76 (d, 2H), 4.91 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.94 (s, 4H), 3.38-3.16 (m, 2H), 3.05 (t, 2H), 1.20 (s, 9H)
133	Ácido 3-(4-bromofenil)-2-[4-(2-dibencilaminoetoxi)benzotilamino]propiónico; ¹ H-RMN: 7.62 (d, 2H), 7.43-7.24 (m, 12H), 7.04 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.77 (d, 2H), 4.86 (m, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.96 (s, 4H), 3.36-3.13 (m, 2H), 3.07 (t, 2H)
134	Ácido 3-bifenil-2-il-2-[4-(2-dibencilaminoetoxi)benzotilamino]propiónico; ¹ H-RMN: 7.46-7.17 (m, 21H), 6.72 (d, 2H), 6.36 (d, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.84 (s, 4H), 3.44-3.09 (m, 2H), 2.96 (t, 2H)
136	Ácido 3-bifenil-4-il-2-[4-(2-dibencilaminoetoxi)benzotilamino]propiónico; ¹ H-RMN: 7.63 (d, 2H), 7.45-7.22 (m, 19H), 6.93 (d, 1H), 6.74 (d, 2H), 4.95 (m, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.93 (s, 4H), 3.44-3.23 (m, 2H), 3.03 (t, 2H)
137	Ácido 3-(4-terc-butilfenil)-2-[3-(2-dibencilaminoetoxi)benzotilamino]propiónico; ¹ H-RMN: 7.45-6.82 (m, 19H), 4.90 (m, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.96 (s, 4H), 3.36-3.02 (m, 4H), 1.16 (s, 9H)

216

TABLA 16 (cont.)

Ex.	
138	Ácido 3-(4-bromofenil)-2-[3-(2-dibencilaminoetoxi)benzollamino]propiónico; ¹ H-RMN: 7.52-6.85 (m, 19H), 4.96 (m, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.99 (s, 4H), 3.51-3.03 (m, 4H)
139	Ácido 3-(3-bromofenil)-2-[3-(2-dibencilaminoetoxi)benzollamino]propiónico; ¹ H-RMN: 7.60-6.88 (m, 19H), 4.83 (m, 1H), 4.29 (t, 2H), 4.11 (s, 4H), 3.32-3.05 (m, 4H)
140	Ácido 3-bifenil-2-il-2-[3-(2-dibencilaminoetoxi)benzollamino]propiónico; ¹ H-RMN: 7.50-6.88 (m, 24H), 4.93 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.13 (s, 4H), 3.40-3.20 (m, 4H)
141	Ácido 2-[4-(2-dibencilaminoetoxi)benzollamino]-3-(3-fenoxifenil)propiónico; ¹ H-RMN: 8.06-6.74 (m, 24H), 4.90 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.40-2.92 (m, 4H)
142	Ácido 3-(5-bromo-1H-Indol-3-il)-2-[4-(2-dibencilaminoetoxi)benzollamino]propiónico; ¹ H-RMN: 7.81-7.20 (m, 17H), 6.90 (d, 2H), 4.84 (m, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.97 (s, 4H), 3.58-3.31 (m, 2H), 3.11 (t, 2H)
143	Ácido 2-[3-(2-dibencilaminoetoxi)benzollamino]-3-(3-fenoxifenil)propiónico; ¹ H-RMN: 7.44-6.88 (m, 24H), 4.87 (m, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.94 (s, 4H), 3.34-3.03 (m, 4H)
144	Ácido 3-(5-bromo-1H-Indol-3-il)-2-[3-(2-dibencilaminoetoxi)benzollamino]propiónico; ¹ H-RMN: 7.79-7.20 (m, 19H), 4.98 (m, 1H), 4.23 (m, 6H), 3.52-3.24 (m, 4H)
145	Ácido (2S)-2-[3-(3-benciloxibenciloxi)benzollamino]-3-(4-benciloxifenil)propiónico; ¹ H-RMN: 7.45-7.21 (m, 14H), 7.13-7.07 (m, 4H), 7.01 (d, 1H), 6.96-6.89 (m, 3H), 6.58 (d, 1H), 5.06-4.99 (m, 7H), 3.31 (dd, 1H), 3.21 (dd, 1H)

Los compuestos de fórmula (Ib) que se muestran en la Tabla 17 fueron sintetizados según los métodos J o K, partiendo de los compuestos de fórmula (Ia):

216

TABLA 17

Ex.	
146	Ácido {[4-(2-Dibencilaminoetoxi)benzoi]-[3-fenoxibencil]amino}acético; ¹ H-RMN: 7.66-6.88 (m, 23H), 4.81-4.68 (m, 2H), 4.57 (s, 4H), 4.40 (m, 2H), 4.18-4.00 (m, 2H), 3.63 (m, 2H)
147	Ácido (2S)-3-(4-Benciloxifenil)-2-[4-(3-fenilaliloxi)benzoi]amino]propiónico; ¹ H-RMN: 7.66 (d, 2H), 7.40-6.84 (m, 17H), 6.71 (d, 1H), 6.36 (dt, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.92 (t, 1H), 4.70 (d, 2H), 3.30-3.08 (m, 2H)
148	Ácido (2S)-3-(4-Benciloxifenil)-2-[4-(4-fenoxibenciloxi)benzoi]amino]propiónico; ¹ H-RMN: 7.62 (d, 2H), 7.34-6.79 (m, 20H), 4.99 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.84 (t, 1H), 3.25-3.02 (m, 2H)
149	Ácido (2S)-3-(4-Benciloxifenil)-2-[4-(bifenil-4-ilmetoxi)benzoi]amino]propiónico; ¹ H-RMN: 7.82-6.91 (m, 22H), 5.28 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.75 (t, 1H), 3.40-3.10 (m, 2H)
150	Ácido (2S)-3-(4-Benciloxifenil)-2-[4-(3-fenoxibenciloxi)benzoi]amino]propiónico; ¹ H-RMN: 7.61 (d, 2H), 7.36-6.77 (m, 20H), 4.97 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 3.25-3.02 (m, 2H)
151	Ácido (2S)-2-[4-(3-Benciloxibenciloxi)benzoi]amino]-3-(4-benciloxifenil)propiónico; ¹ H-RMN: 7.61 (d, 2H), 7.34-6.77 (m, 20H), 5.00 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.77 (m, 1H), 3.25-3.04 (m, 2H)
152	Ácido (2S)-3-(4-Benciloxifenil)-2-[4-fenililoxibenzoi]amino]propiónico; ¹ H-RMN: 6.3 (d, 2H), 7.39-7.24 (m, 10H), 7.19 (d, 2H), 6.92-6.86 (m, 4H), 6.47 (d, 1H), 5.01-4.92 (m, 3H), 4.19 (t, 2H), 3.26-3.07 (m, 4H)
153	Ácido (2S)-3-(4-Benciloxifenil)-2-[4-(3-fenilpropoxi)benzoi]amino]propiónico; ¹ H-RMN: 7.66 (d, 2H), 7.39-7.18 (m, 10H), 7.10 (d, 2H), 6.89-6.86 (m, 4H), 5.00 (s, 2H), 4.94 (t, 1H), 4.97 (t, 2H), 3.30-3.13 (m, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.10 (m, 2H)
154	Ácido {[4-Benciloxibencil]-[4-(2-dibencilaminoetoxi)benzoi]amino}acético; ¹ H-RMN: 7.31-6.40 (m, 23H), 4.90-4.50 (m, 4H), 3.90-3.60 (m, 8H), 2.74 (m, 2H)
155	Ácido {[3-Benciloxibencil]-[3-(2-dibencilaminoetoxi)benzoi]amino}acético; ¹ H-RMN: 7.60-6.91 (m, 23H), 5.04-5.01 (m, 2H), 4.76-3.68 (m, 10H), 3.40-3.20 (m, 2H)
156	Ácido {[3-(2-Dibencilaminoetoxi)benzoi]-[3-fenoxibencil]amino}acético; ¹ H-RMN: 7.58-6.88 (m, 23H), 4.79-3.71 (m, 10H), 3.32-3.17 (m, 2H)
157	Ácido {[3-(2-Dibencilaminoetoxi)benzoi]-[4-fenoxibencil]amino}acético; ¹ H-RMN: 7.61-6.94 (m, 23H), 4.80-3.71 (m, 10H), 3.35-3.15 (m, 2H)

TABLA 17 (cont.)

Ex.	
158	Ácido ((4- <i>tert</i> -butilbencil)-[3-(2-dibencilaminoetoxi)benzollamino]acético; 7.85-6.92 (m, 18H), 4.78-3.38 (m, 12H), 1.35-1.20 (m, 9H)
159	Ácido ([3-(2-dibencilaminoetoxi)benzoll)-(3-benciloxibencil)amino]acético; ¹ H-RMN: 7.80-6.76 (m, 23H), 5.03-4.99 (m, 2H), 4.74-3.15 (m, 12H)
160	Ácido (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzollamino]propiónico; ¹ H-RMN: 7.99-6.88 (m, 17H), 6.57 (d, 1H), 4.99 (m, 3H), 4.88 (t, 2H), 4.44 (t, 2H), 3.39-3.12 (m, 2H), 2.63 (s, 3H)
161	Ácido (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-[2-(3-bromofenoxi)etoxi]benzollamino]propiónico; ¹ H-RMN: 7.62 (d, 2H), 7.33-6.79 (m, 15H), 4.95 (s, 2H), 4.83 (t, 1H), 4.26 (s, 4H), 3.25-3.02 (m, 2H)
162	Ácido 3-[(3-benciloxibencil)-(4-(2-dibencilaminoetoxi)benzollamino)propiónico; MS: 629
163	Ácido 3-[(3-benciloxibencil)-[3-(2-dibencilaminoetoxi)benzollamino]propiónico; ¹ H-RMN: 7.52-7.16 (m, 17H), 7.05-6.62 (m, 6H), 5.03 (s, 2H), 4.75-4.51 (m, 2H), 4.07-3.85 (m, 2H), 3.75-3.66 (m, 6H), 3.14-2.83 (m, 2H), 2.78-2.33 (m, 2H)
164	Ácido 3-[(4-benciloxibencil)-[3-(2-dibencilaminoetoxi)benzollamino]propiónico; ¹ H-RMN: 7.38-7.15 (m, 17H), 7.08-6.71 (m, 6H), 4.95 (s, 2H), 4.68-4.38 (m, 2H), 4.10-3.92 (m, 2H), 3.81-3.44 (m, 6H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.54-2.40 (m, 2H)
165	Ácido 2-[4-(2-dibencilaminoetoxi)benzollamino]-3-(1-metil-1H-indol-3-il)propiónico; ¹ H-RMN: 7.50-7.47 (m, 3H), 7.38-7.24 (m, 9H), 7.09-6.83 (m, 5H), 6.53 (d, 2H), 4.93 (m, 1H), 3.83-3.72 (m, 6H), 3.39 (m, 5H), 2.83 (m, 2H)
166	Ácido 3-(5-benciloxi-1H-indol-3-il)-2-[4-(2-dibencilaminoetoxi)benzollamino]propiónico; ¹ H-RMN: 7.40-7.16 (m, 15H), 6.97 (m, 3H), 6.80-6.72 (m, 2H), 6.40 (m, 2H), 4.92 (m, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 3.68 (m, 6H), 3.26 (m, 2H), 2.76 (m, 2H)
167	Ácido 3-(5-benciloxi-1H-indol-3-il)-2-[3-(2-dibencilaminoetoxi)benzollamino]propiónico; ¹ H-RMN: 7.27-7.05 (m, 15H), 6.92-6.85 (m, 4H), 6.72-6.50 (m, 4H), 4.82 (m, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.56 (s, 4H), 3.20 (m, 2H), 2.66 (m, 2H)
168	Ácido ((4-benciloxibencil)-[4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzollamino]acético; ¹ H-RMN: 7.87 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.60-7.25 (m, 10H), 7.06 (d, 1H), 6.90-6.88 (m, 4H), 5.00 (s, 2H), 4.80 (t, 2H), 4.68-4.55 (m, 2H), 4.38 (t, 2H), 4.04-3.79 (m, 2H), 2.58 (s, 3H)

TABLA 17 (cont.)

Ex.	
169	Ácido (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-{3-[2-(2,6-dimetilfenoxi)etoxi]benzoi]amino}propiónico; ¹ H-RMN: 7.43-7.30 (m, 9H), 7.24-6.91 (m, 7H), 6.58 (d, 1H), 5.07-5.00 (m, 3H), 4.35-4.32 (m, 2H), 4.17-4.14 (m, 2H), 3.30 (dd, 1H), 3.21 (dd, 1H), 2.32 (s, 6H)
170	Ácido 3-[(3-benciloxibencil)-(4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzoi]amino}propiónico; MS: 592
171	Ácido [(3-benciloxibencil)-(4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzoi]amino)acético; MS: 578
172	Ácido [(3-benciloxibencil)-(3-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzoi]amino)acético; MS: 578
173	Ácido 3-[(3-benciloxibencil)-(3-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzoi]amino}propiónico; MS: 592
174	Ácido [(3-benciloxibencil)-(4-(3-benciloxibenciloxi)benzoi]amino)acético; ¹ H-RMN: 7.45-7.30 (m, 14H), 7.05-6.81 (m, 8H), 5.08 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.87 (br s, 2H), 4.15 (br s, 2H)
175	Ácido 3-[(3-benciloxibencil)-(4-(3-benciloxibenciloxi)benzoi]amino}propiónico; ¹ H-RMN: 7.46-7.25 (m, 13H), 7.06-6.78 (m, 9H), 5.07 (s, 4H), 5.04 (s, 2H), 4.82 (br s, 2H), 3.66 (m, 2H), 2.73 (m, 2H)
176	Ácido 3-[(4-benciloxibencil)-(4-(3-benciloxibenciloxi)benzoi]amino}propiónico; ¹ H-RMN: 7.46-7.27 (m, 13H), 7.11-6.83 (m, 9H), 5.07 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.59 (br s, 2H), 3.66 (m, 2H), 2.70 (m, 2H)
177	Ácido [(4-benciloxibencil)-(3-(3-benciloxibenciloxi)benzoi]amino)acético; ¹ H-RMN: 7.44-7.26 (m, 13H), 7.11-6.81 (m, 9H), 5.08-4.98 (m, 6H), 4.75-4.52 (m, 2H), 4.16-3.86 (m, 2H)
178	Ácido [(3-benciloxibencil)-(3-(3-benciloxibenciloxi)benzoi]amino)acético; ¹ H-RMN: 7.44-7.26 (m, 13H), 7.07-6.80 (m, 9H), 5.09-4.93 (m, 6H), 4.79-4.57 (m, 2H), 4.17-3.86 (m, 2H)
179	Ácido 3-[(3-benciloxibencil)-(3-(3-benciloxibenciloxi)benzoi]amino}propiónico; ¹ H-RMN: 7.45-7.23 (m, 13H), 7.03-6.89 (m, 8H), 6.75 (m, 1H), 5.06-4.93 (m, 6H), 4.73-4.50 (m, 2H), 3.66-3.47 (m, 2H), 2.73-2.35 (m, 2H)
180	Ácido (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-{3-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzoi]amino}propiónico; MS: 578
181	Ácido 3-[(3-benciloxibencil)-(4-benciloxibenzoi]amino}propiónico; MS: 496

TABLA 17 (cont.)

Ex.	
182	Ácido 3-[(4-benciloxibencil)-[3-(3-benciloxibenciloxi)benzoxil]amino]propiónico; ¹ H-RMN: 7.41-7.26 (m, 13H), 7.02-6.92 (m, 9H), 5.06-4.98 (m, 6H), 4.69-4.46 (m, 2H), 3.68-3.48 (m, 2H), 2.71-2.43 (m, 2H)
183	Ácido (2S)-2-[4-(4-benciloxibenciloxi)benzoxilamino]-3-(4-benciloxifenil)propiónico; ¹ H-RMN: 7.68 (d, 2H), 7.44-7.30 (m, 12H), 7.10 (d, 2H), 7.00-6.90 (m, 4H), 6.89 (d, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.02 (s, 4H), 4.95 (t, 1H), 3.27 (dd, 1H), 3.17 (dd, 1H)
184	Ácido (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(bifenil-2-ilmetoxi)benzoxilamino]propiónico; ¹ H-RMN: 7.64-7.55 (m, 3H), 7.42-7.33 (m, 13H), 7.10 (d, 2H), 6.89-6.84 (m, 4H), 5.02 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.95 (t, 1H), 3.28 (dd, 1H), 3.17 (dd, 1H)
185	Ácido (2S)-2-[3-(4-benciloxibenciloxi)benzoxilamino]-3-(4-benciloxifenil)propiónico; ¹ H-RMN: 7.46-7.18 (m, 15H), 7.14-7.07 (m, 3H), 6.97 (d, 2H), 6.57 (d, 2H), 5.05-4.97 (m, 5H), 3.30 (dd, 1H), 3.19 (dd, 1H)
186	Ácido (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[3-(3-fenilaliloxi)benzoxilamino]propiónico; ¹ H-RMN: 7.41-7.18 (m, 13H), 7.10-7.04 (m, 3H), 6.85 (d, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.38 (dt, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.95-4.87 (m, 1H), 4.69 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.15 (dd, 1H)
187	Ácido (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[3-(bifenil-4-ilmetoxi)benzoxilamino]propiónico; ¹ H-RMN: 7.50-6.75 (m, 22H), 4.98 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.22-3.00 (m, 2H)
188	Ácido (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[3-(3-fenoxibenciloxi)benzoxilamino]propiónico; ¹ H-RMN: 7.40-7.20 (m, 11H), 7.12-6.89 (m, 11H), 6.55 (d, 1H), 5.04-5.00 (m, 5H), 3.29 (dd, 1H), 3.20 (dd, 1H)
189	Ácido (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[3-(3-fenilpropoxi)benzoxilamino]propiónico; ¹ H-RMN: 7.40-7.16 (m, 13H), 7.06 (d, 2H), 7.00 (dd, 1H), 6.88 (d, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.92 (t, 1H), 3.98 (t, 2H), 3.25 (dd, 1H), 3.14 (dd, 1H), 2.78 (t, 2H), 2.08 (m, 2H)
190	Ácido (2S)-2-[3-(4-butilbenciloxi)benzoxilamino]-3-ciclohexilpropiónico; MS: 438
191	Ácido (2S)-3-(4-bromofenil)-2-[4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzoxilamino]propiónico; MS: 551
192	Ácido (2S)-3-(4-fluorofenil)-2-[4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzoxilamino]propiónico; MS: 490
193	Ácido (2S)-2-[4-(3-benciloxibenciloxi)benzoxilamino]-3-(4-bromofenil)propiónico; MS: 561
194	Ácido (2S)-2-[4-(3-benciloxibenciloxi)benzoxilamino]-3-(4-fluorofenil)propiónico; MS: 500

TABLA 17 (cont.)

Ex.	
195	Ácido 3-[[4-(2-dibencilaminoetoxi)benzoi](3-fenoxibenci)amino]propiónico; MS: 615
196	Ácido 3-[[4-(2-dibencilaminoetoxi)benzoi](4-fenoxibenci)amino]propiónico; MS: 615
197	Ácido 3-[[3-(2-dibencilaminoetoxi)benzoi]naftalen-2-ilmetilamino]propiónico; MS: 573
198	Ácido 3-[(4-terc-butibenci)-(3-(2-dibencilaminoetoxi)benzoi)amino]propiónico; MS: 579
199	Ácido 3-[bifenil-4-ilmetil-[3-(2-dibencilaminoetoxi)benzoi]amino]propiónico; MS: 599
200	Ácido 3-[(4-bromobenci)-(3-(2-dibencilaminoetoxi)benzoi)amino]propiónico; MS: 601
201	Ácido 3-[[3-(2-dibencilaminoetoxi)benzoi](3-fenoxibenci)amino]propiónico; MS: 615
202	Ácido (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-[2-(piridin-2-iloxi)etoxi]benzoi]amino]propiónico; MS: 513
203	Ácido (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-[2-(quinolin-8-iloxi)etoxi]benzoi]amino]propiónico; MS: 563
204	Ácido (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-[2-(4-imidazol-1-il-fenoxi)etoxi]benzoi]amino]propiónico; MS: 578
205	Ácido (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-naftalen-2-il-etoxi)benzoi]amino]propiónico; ¹ H-RMN: 7.80-7.78 (m, 3H), 7.69-7.62 (m, 3H), 7.46-7.25 (m, 8H), 7.06 (d, 2H), 6.89-6.83 (m, 4H), 4.97 (s, 2H), 4.90 (t, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.24-3.20 (m, 3H), 3.11 (dd, 1H)
206	Ácido (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-[2-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)etoxi]benzoi]amino]propiónico; MS: 583
207	Ácido (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-[2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etoxi]benzoi]amino]propiónico; MS: 586
208	Ácido (2S)-2-[4-(4-butibenciloxi)benzoi]amino]-3-fenilpropiónico; MS: 432
209	Ácido (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(4-butibenciloxi)benzoi]amino]propiónico; MS: 538
210	Ácido (2S)-2-[4-(4-butibenciloxi)benzoi]amino]-3-ciclohexilpropiónico; MS: 438

TABLA 17 (cont.)

Ex.	
211	Ácido (2S)-3-ciclohexil-2-[4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzotlamino]propiónico; MS: 478
212	Ácido (2S)-3-ciclohexil-2-[3-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzotlamino]propiónico; MS: 478
213	Ácido (2S)-2-[4-(3-benciloxibenciloxi)benzotlamino]-3-ciclohexilpropiónico; MS: 488
214	Ácido (2S)-2-[3-(3-benciloxibenciloxi)benzotlamino]-3-ciclohexilpropiónico; MS: 488
215	Ácido (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[3-(4-butilbenciloxi)benzotlamino]propiónico; MS: 538
216	Ácido [(3-benciloxibencil)-[4-(4-butilbenciloxi)benzotlamino]acético; MS: 538
217	Ácido [(4-benciloxibencil)-[4-(4-butilbenciloxi)benzotlamino]acético; ¹ H-RMN: 7.50-7.10 (m, 13H), 6.97 (d, 4H), 5.06 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.63 (br s, 2H), 4.15 (br s, 2H), 2.61 (t, 2H), 1.59 (q, 2H), 1.36 (m, 2H), 0.92 (t, 3H)
218	Ácido 3-[(3-benciloxibencil)-[4-(4-butilbenciloxi)benzotlamino]propiónico; MS: 552
219	Ácido 3-[(4-benciloxibencil)-[4-(4-butilbenciloxi)benzotlamino]propiónico; MS: 552
220	Ácido [3-(4-benciloxibenciloxi)benzotlamino]fenilacético; MS: 468
221	Ácido (2S)-2-[3-(4-benciloxibenciloxi)benzotlamino]-3-fenilpropiónico; MS: 482
222	Ácido (2S)-2-[3-(4-benciloxibenciloxi)benzotlamino]-3-ciclohexilpropiónico; MS: 488
223	Ácido [(3-benciloxibencil)-[3-(4-butilbenciloxi)benzotlamino]acético; MS: 538
224	Ácido 3-[(3-benciloxibencil)-[3-(4-butilbenciloxi)benzotlamino]propiónico; MS: 552
225	Ácido (2S)-3-fenil-2-[4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzotlamino]propiónico; MS: 472
226	Ácido [3-(3-benciloxibenciloxi)benzotlamino]fenilacético; MS: 468
227	Ácido (2S)-2-[3-(3-benciloxibenciloxi)benzotlamino]-3-fenilpropiónico; MS: 482
228	Ácido [(3-benciloxibencil)-[3-(4-benciloxibenciloxi)benzotlamino]acético; MS: 568
229	Ácido 3-[(3-benciloxibencil)-[3-(4-benciloxibenciloxi)benzotlamino]propiónico; MS: 602

TABLA 17 (cont.)

Ex.	
230	Ácido (2S)-3-(4-bencloxfenil)-2-[4-[2-(quinolin-2-iloxi)etoxi]benzotilamino]propiónico; MS: 563
231	Ácido (2S)-3-(4-bencloxfenil)-2-[4-[2-(quinolin-7-iloxi)etoxi]benzotilamino]propiónico; MS: 563
232	Ácido [4-(4-butilbencloxi)benzotilamino]fenilacético; MS: 418
233	Ácido (2S)-3-(4-bencloxfenil)-2-[4-(4-butoxibencloxi)benzotilamino]propiónico; MS: 554
234	Ácido {[4-(3-bencloxi)benzotil]-(4-bencloxfenil)amino}acético; MS: 574
235	Ácido {[4-(3-bencloxi)benzotil]-(3-bencloxfenil)amino}acético; MS: 574
236	Ácido (2S)-3-(4-bencloxfenil)-2-[4-(2-piridin-2-iletoxi)benzotilamino]propiónico; MS: 497
237	Ácido (2S)-2-[4-(4-butoxibencloxi)benzotilamino]-3-ciclohexilpropiónico; MS: 454
238	Ácido (2S)-3-(4-bencloxfenil)-2-[4-(2-bromobencloxi)benzotilamino]propiónico; MS: 561
239	Ácido (2S)-3-(4-bencloxfenil)-2-[4-(3-bromobencloxi)benzotilamino]propiónico; MS: 561
240	Ácido (2S)-3-(4-bencloxfenil)-2-[4-(2-clorobencloxi)benzotilamino]propiónico; MS: 516
241	Ácido (2S)-3-(4-bencloxfenil)-2-[4-(3-clorobencloxi)benzotilamino]propiónico; MS: 516
242	Ácido (2S)-3-(4-bencloxfenil)-2-[4-(2-fluorobencloxi)benzotilamino]propiónico; MS: 500
243	Ácido (2S)-3-(4-bencloxfenil)-2-[4-(2-metilbencloxi)benzotilamino]propiónico; MS: 496
244	Ácido (2S)-3-(4-bencloxfenil)-2-[4-(3-metilbencloxi)benzotilamino]propiónico; MS: 496
245	Ácido (2S)-3-(4-bencloxfenil)-2-[4-(3-trifluorometilbencloxi)benzotilamino]propiónico; MS: 550
246	Ácido (2S)-3-(4-bencloxfenil)-2-[4-(2-trifluorometilbencloxi)benzotilamino]propiónico; MS: 550
247	Ácido (2S)-2-[4-(3-bromobencloxi)benzotilamino]-3-ciclohexilpropiónico; MS: 461
248	Ácido (2S)-3-(4-bencloxfenil)-2-[4-(2-metoxibencloxi)benzotilamino]propiónico; MS: 512

TABLA 17 (cont.)

Ex.	
249	Ácido (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-{4-[(bencilfenilcarbamol)metoxi]-benzollamino}propiónico; ¹ H-RMN: 7.60 (d, 2H), 7.38-6.99 (m, 17H), 6.87 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.63 (d, 1H), 5.10-4.90 (m, 5H), 4.41 (s, 2H), 3.32-3.10 (m, 2H)
250	Ácido (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-{4-[(dibencilcarbamol)metoxi]-benzollamino}propiónico; ¹ H-RMN: 7.64 (d, 2H), 7.41-6.84 (m, 21H), 6.84 (d, 1H), 5.03-4.91 (m, 3H), 4.81 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.33-3.12 (m, 2H)
251	Ácido (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-{4-[2-(10,11-dihidrobenzo[b,f]azepin-5-il)-2-oxoetoxi]benzollamino}propiónico; ¹ H-RMN: 7.60 (d, 2H), 7.38-7.06 (m, 15H), 6.87 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 6.60 (d, 1H), 5.04-4.93 (m, 3H), 4.77 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 3.37-3.20 (m, 4H), 2.69-2.74 (m, 2H)
252	Ácido (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-{4-[2-(benzollbencilamino)etoxi]benzollamino}propiónico; ¹ H-RMN: 7.65 (d, 2H), 7.38-6.81 (m, 22H), 4.98 (m, 3H), 4.69-3.63 (m, 6H), 3.34-3.13 (m, 2H)
253	Ácido (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-{4-[2-(bencil(piridina-3-carbonil)amino)etoxi]benzollamino}propiónico; ¹ H-RMN: 8.70-8.74 (m, 23H), 5.01-4.89 (m, 3H), 4.88-3.81 (m, 6H), 3.35-3.14 (m, 2H)
254	Ácido [(4-benciloxibencil)-(4-[2-(benzollbencilamino)etoxi]benzoi]amino)acético; ¹ H-RMN: 7.79-6.74 (m, 23H), 5.06 (s, 2H), 4.89-3.61 (m, 10H)
255	Ácido [(4-benciloxibencil)-(4-[2-(bencil(piridina-3-carbonil)amino)etoxi]benzoi]amino)acético; ¹ H-RMN: 8.64 (d, 1H), 7.79-6.80 (m, 21H), 5.06 (s, 2H), 4.87-3.65 (m, 10H)
256	Ácido (tiofen-3-ilmetil-{3-[2-(tiofen-2-ilio)etoxi]benzoi]amino)acético; MS: 434
257	Ácido (tiofen-2-il-{3-[2-(tiofen-2-ilio)etoxi]benzollamino)acético; MS: 420.
258	Ácido {3-[(bencilfenilcarbamol)metoxi]benzollamino}tiofen-3-il-acético; MS: 501
259	Ácido 2-{3-[(bencilfenilcarbamol)metoxi]-3-(4-benciloxifenil)-benzollamino}propiónico; ¹ H-RMN: 7.41-7.00 (m, 21H), 6.90-6.75 (m, 2H), 4.85-4.75 (m, 3H), 4.67-4.55 (m, 2H), 4.45-4.25 (m, 2H), 3.60-3.35 (m, 2H); 3.35-3.05 (m, 2H), 2.60-2.05 (m, 2H); MS: 643
260	Ácido 3-(4-benciloxifenil)-2-{4-[(fenilpiridin-2-il-carbamol)metoxi]-benzollamino}propiónico; ¹ H-RMN: 9.92 (d, 1H), 7.62-7.40 (m, 6H), 7.35 (d, 2H), 7.30-7.10 (m, 7H), 7.12 (d, 1H), 6.97 (d, 2H), 6.90 (2H), 6.75 (d, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 3.11 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H)
261	Ácido 3-(4-benciloxifenil)-2-{4-[(ciclohexidifenilcarbamol)metoxi]benzollamino}propiónico; MS: 607

TABLA 17 (cont.)

Ex.	
262	Ácido 3-(4-benciloxifenil)-2-{4-[(<i>tert</i> -butilciclohexilcarbamoil)metoxil]-benzollamino}propiónico; MS: 587
263	Ácido 3-(4-benciloxifenil)-2-{4-[(2-fluorofenil)lofen-2-ilmetilcarbamoil)metoxil]benzollamino}propiónico; MS: 639
264	Ácido (2 <i>S</i>)-3-(4-benciloxifenil)-2-{3-[2-(3-metil-2-oxo-2 <i>H</i> -quinoxalin-1-il)etoxil]benzollamino}propiónico; MS: 578
265	(2 <i>S</i>)-3-[(4-Benciloxibencil)-{3-[2-(3-metil-2-oxo-2 <i>H</i> -quinoxalin-1-il)etoxil]benzoll}amino}propiónico; MS: 592

EJEMPLOS (lc) y (ld)

5 Los compuestos de fórmula (lc) y (ld) que se muestran en la Tabla 18 fueron sintetizados según cualquiera de los métodos A a C, partiendo de los compuestos de fórmula (lb) y un derivado de amina HNR₂R₃ o HNR₂OR₁:

TABLA 18

Ex.	
266	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2-(4-Benciloxifenil)-1-dimetilcarbamoiletil]-4- fenetiloxibenzamida; ¹ H-RMN: 7.75 (d, 2H), 7.44-6.88 (m, 16H), 5.30 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.22 (t, 2H), 3.25-2.90 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)
267	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2-(4-Benciloxifenil)-1-dimetilcarbamoiletil]-4- [2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxil]benzamida; 7.98-7.29 (m, 9H), 7.14-7.09 (m, 4H), 7.00 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), ¹ H-RMN: 5.30 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.88 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 3.30-2.95 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.65 (s, 3H)
268	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2-(4-Benciloxifenil)-1-hidroxicarbamoiletil]-4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxil]benzamida; MS: 593
269	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2-(4-Benciloxifenil)-1-metoxicarbamoiletil]-4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxil]benzamida; MS: 607
270	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2-(4-Benciloxifenil)-1-(metoximetilcarbamoil)etil]-4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxil]benzamida; MS: 621

Ensayo de unión a PPAR γ 2

- El cDNA que codifica para el marco de lectura abierto de hPPAR γ 2 es amplificado por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) e insertado en el plásmido pGEX-4T-2. Esta construcción (pGEX-hPPAR γ) es introducida en *E. coli*, donde se sobreexpresa y semipurifica como proteína de fusión con glutathion S-transferasa (GST) (Elbrecht *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 7913-7922).
- La unión de los compuestos a GST-hPPAR γ 2 se determina a partir de unas modificaciones realizadas en el método descrito por Lehmann *et al.* (*J. Biol. Chem.* 1995, 270, 12953-12957). Los receptores (2,5 μ g) se incuban en placas de 96 pocillos en presencia o en ausencia de los productos con [3 H]BRL-49853 (100 nM) durante 3h a 4°C, en un volumen final de 200 μ L de tampón Tris-HCl 10 mM pH:8.0, conteniendo KCl 50 mM y DTT 10 mM. La unión inespecífica se determina en presencia de BRL-49853 100 μ M. La mezcla de reacción se traspara a una microplaca Multiscreen Durapore (Millipore) que contiene Sepharose-Glutathione 4B en cada pocillo. La mezcla de reacción se deja incubar con la resina durante 10 min y después se centrifuga a 735 g durante 2 min. Para disociar el receptor unido a la resina, se añade glutathion reducido 10 mM y se incuba durante 10 min. El receptor se eluye por centrifugación. Al eluido se le añaden 800 μ L de líquido de centelleo y la radiactividad contenida se cuantifica por espectroscopia de centelleo líquido (Microbeta Wallac, Perkin Elmer).

25

Ensayo de transactivación de LBD-hPPARs

- Se cultivan células COS-7 en placas de 24 pocillos y se transfectan con los plásmidos pFACMV que codifican proteínas quiméricas que contienen el dominio de unión al DNA de GAL4 fusionado al LBD de PPAR γ . El plásmido reportero para las construcciones anteriores es pFR-Luc, que contiene 5 repeticiones del elemento de respuesta a GAL4 delante de un promotor mínimo que controla la transcripción del gen de la luciferasa. Se utiliza Lipofectamina como agente de transfección.
- Los plásmidos de los receptores quiméricos y el gen reportero son introducidos en las células mediante transfección transitoria en células COS-7 en cultivo. Cuando los productos se añaden al cultivo durante 48h, la

actividad luciferasa refleja el efecto de la modulación de la actividad PPAR sobre la transcripción de la construcción reportera (Wright *et al.*, *J. Biol. Chem.* 2000, 275,1873).

5 Clonado de PPAR α , PPAR δ y PPAR γ 2 humanos

Los cDNAs de PPAR humanos se amplificaron a través de RT-PCR. Para el hPPAR α , se obtuvo RNA a partir de células HepG2 tratadas con ácido linoleico; para hPPAR δ , se obtuvo RNA a partir de células HepG2 no tratadas; 10 para hPPAR γ 2, se obtuvo RNA a partir de tejido adiposo blanco humano. Cada fragmento amplificado se clonó en pBluescript (Stratagene®) y se secuenció. Para cada construcción se seleccionó un clon y se utilizó como plantilla para subclonaciones y amplificaciones PCR adicionales.

15 Construcción de proteínas fusionadas a GST

Para generar estas proteínas quiméricas, se clonó el cDNA completo de los cuatro PPARs humanos en pGEX4T2 (Amersham Biosciences). El fragmento se obtuvo a partir de los clones de pBluescript-cDNAs digeridos con 20 endonucleasas. Para evaluar la identidad del plásmido y asegurar el clonado en fase de las proteínas, se secuenciaron las construcciones pGEXs. Se generaron proteínas de fusión GST-hPPAR γ 2, GST-hPPAR α o GST-h PPAR δ en *Escherichia coli* (BL21 cepa DE3). Las células se cultivaron en medio LB a una densidad de A₆₀₀ = 1.8 odu, y se indujo la sobreexpresión mediante la 25 adición de isopropil-1- β -D-galactopiranosido (IPTG) a una concentración final de 0.5 mM. Los cultivos IPTG-inducidos se incubaron a temperatura ambiente durante toda la noche, antes de recuperar las células mediante centrifugación a 5000 g durante 15 min. Tras la sonicación, se purificaron las 30 proteínas de fusión GST del sedimento de células utilizando resina de glutation-Sepharose, siguiendo el procedimiento recomendado por el fabricante (Amersham Pharmacia Biotech). El exceso de glutation se eliminó durante toda la noche mediante diálisis al 4°C. La pureza del receptor se visualizó por SDS-PAGE y el contenido de proteína se determinó mediante el método de Bradford. Las alícuotas de los receptores se almacenaron a -80°C 35 hasta su utilización.

Unión a GST-hPPAR α y GST-hPPAR δ

- Utilizando placas de 96 pocillos, se diluyeron PPAR α o PPAR δ (5 μ g) hasta un volumen total de 100 μ L con tampón consistente en HEPES 50 mM (pH:7.0), KCl 50 mM, EDTA 5 mM y DTT 10 mM, en presencia de [3 H]-GW2433 (100 y 50 nM para PPAR α y PPAR δ , respectivamente). La unión no específica se estimó en incubaciones paralelas que contenían 50 μ M de GW-2433. Las placas se incubaron durante 2 h a temperatura ambiente. El radioligando libre se separó del ligando unido al receptor mediante cromatografía de exclusión molecular utilizando Sephadex G-25 en placas de 96 pocillos, utilizando el Multiscreen Column Loader (Millipore). La radioactividad eluida se cuantificó mediante centelleo líquido en un contador Microbeta (Perkin Elmer).
- En la tabla 19 se muestran datos de afinidad y de actividad funcional de algunos de los compuestos de la presente invención.

TABLA 19

Ex.	Afinidad PPAR γ ⁽¹⁾	Actividad funcional PPAR γ	Afinidad PPAR γ ⁽¹⁾	Afinidad PPAR γ ⁽¹⁾
20	+++	Agonista parcial	+	+
21	+++	Agonista parcial	+	+
27	+++	Antagonista	+	+
95	+++	Agonista	+	+
98	+++	Antagonista	+	+
129	+++	Agonista parcial	+	+
131	++	Agonista parcial	+	+
136	++	Antagonista	+	++
141	++	Antagonista	+	++
142	++	Antagonista	+	++
145	++	Antagonista	+	+
146	++	Antagonista	+	+
153	++	Agonista parcial	+	+

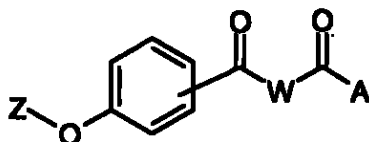
TABLA 19 (cont.)

Ex.	Affinity PPAR _γ ⁽¹⁾	Functional activity PPAR _γ	Affinity PPAR _γ ⁽¹⁾	Affinity PPAR _γ ⁽¹⁾
160	+	Agonista parcial	+	+
161	++	Antagonista	+	+
162	+++	Antagonista	+	+
163	+++	Antagonista	+	+
164	++	Antagonista	+	+
170	++	Antagonista	+	+
176	+++	Antagonista	++	+
180	+++	Agonista parcial	++	+
183	+++	Agonista parcial	+	+
184	+++	Antagonista	+	-
185	+++	Agonista parcial	+	+
187	+++	Agonista	+	+
188	+++	Agonista parcial	+	+
192	+	Agonista parcial	+	+
210	+++	Agonista	+	+
218	+++	Antagonista	+	+
237	+++	Agonista parcial	+	+
238	+++	Antagonista	+	+
243	+++	Antagonista	+	+
267	++	Agonista parcial	+	+

⁽¹⁾ +++ : KI < 1000 nM, ++: 1000 nM < KI < 3000 nM, + : KI > 3000 nM

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



(I)

5

sus estereoisómeros y las mezclas de los mismos, sus polimorfos y las mezclas de los mismos, y los solvatos y sales de adición farmacéuticamente aceptables de todos ellos, donde el anillo bencénico central puede estar sustituido en posición *meta* o en posición *para* y,

10

-A es un radical seleccionado de entre el grupo formado por -OR₁, -NR₂OR₁ y -NR₂R₃; donde R₁, R₂ y R₃ representan independientemente -H o -(C₁-C₄)-alquilo;

15

-W- es un birradical seleccionado de entre el grupo: -NH-CH(E)-, -N(E)-CH₂-, y -N(D)-CH₂-CH₂-; donde E es un radical del tipo -G-I-J-K y D es un radical del tipo -G-I'-J-K donde:

20

-G- es un enlace o bien un birradical -(CH₂)₁₋₄;

-I- es un birradical de un ciclo seleccionado de entre los siguientes grupos:

25

a) ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y ciclohexeno, todos ellos sustituidos opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanolio, (C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoloxilo, (C₁-C₄)-alquisulfinilo, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;

30

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- b) un heterociclo aromático de cinco o seis miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanolio, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoloxilo, (C₁-C₄)-alquisulfinilo, (C₁-C₄)-alquitio, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
- c) benceno o benceno sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanolio, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoloxilo, (C₁-C₄)-alquisulfinilo, (C₁-C₄)-alquitio, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F; y
- d) un sistema bicíclico consistente en un benceno fusionado con un anillo de cinco o seis miembros que opcionalmente puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N, pudiendo estar dicho sistema bicíclico opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanolio, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoloxilo, (C₁-C₄)-alquisulfinilo, (C₁-C₄)-alquitio, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
- J- es un enlace o bien un birradical seleccionado de entre los siguientes grupos:
- a) -(CH₂)₁₋₄-alquildeno;

5

10

15

20

25

30

35

- b) -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO-, -OCO-, -COO-, -OCONR₂-, -NR₂COO-, -CONR₂-, -NR₂CO-, -NR₂-, -NR₂SO₂-, -SO₂NR₂-; y
- c) -O-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-O-, -S-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-S-, -SO-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-SO-, -SO₂-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-SO₂-, -OCO-(C₁-C₄)-, -COO-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-OCO-, -(C₁-C₄)-COO-, -OCONR₂-(C₁-C₄)-, -NR₂COO-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-OCONR₂-, -(C₁-C₄)-NR₂COO-, -CONR₂-(C₁-C₄)-, -NR₂CO-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-CONR₂-, -(C₁-C₄)-NR₂CO-, -NR₂-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-NR₂-, -SO₂NR₂-(C₁-C₄)-, -NR₂SO₂-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-SO₂NR₂-, -(C₁-C₄)-NR₂SO₂-;
- K es un radical seleccionado de entre los siguientes grupos:
 - a) -H;
 - b) -(C₁-C₄)-alquilo;
 - c) un radical de un ciclo seleccionado de entre los siguientes: ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y ciclohexeno, todos ellos sustituidos opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanolio, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcanolfloxilo, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxt-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
 - d) un radical de un heterociclo de cinco o seis miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanolio, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcanolfloxilo, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxt-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F; y

- 5 e) fenilo, o fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanolfo, (C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoloxilo, (C₁-C₄)-alquisulfinilo, (C₁-C₄)-alquitio, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
- 10 -I'- es un birradical de un ciclo seleccionado de entre los siguientes grupos:
- 15 a) ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y ciclohexeno, todos ellos sustituidos opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanolfo, (C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoloxilo, (C₁-C₄)-alquisulfinilo, (C₁-C₄)-alquitio, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido
- 20 opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;.
- 25 b) un heterociclo aromático de cinco o seis miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanolfo, (C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoloxilo, (C₁-C₄)-alquisulfinilo, (C₁-C₄)-alquitio, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
- 30 c) benceno sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanolfo, (C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoloxilo, (C₁-C₄)-alquisulfinilo,
- 35

- (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquilloxl-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F; y
- 5 d) un sistema bicíclico consistente en un benceno fusionado con un anillo de cinco o seis miembros que opcionalmente puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N, pudiendo estar dicho sistema bicíclico
- 10 opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanolio, (C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanofloxilo, (C₁-C₄)-alquisulfino, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquilloxl-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido
- 15 opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
- Z es un radical seleccionado de entre los siguientes grupos:
- 20 a) -Q-I-J-T donde
- Q- es un birradical -(CH₂)₁₋₃;
- I- es tal y como se ha definido anteriormente;
- J- es tal y como se ha definido anteriormente; y
- T es un radical seleccionado de entre los siguientes grupos:
- 25 a.a) -H;
- a.b) -(C₁-C₄)-alquilo;
- a.c) un radical de un ciclo seleccionado de entre ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y ciclohexeno, todos ellos, sustituidos opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados
- 30 Independientemente entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanolio, (C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanofloxilo, (C₁-C₄)-alquisulfino, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquilloxl-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente
- 35

por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;

a.d) un radical de un heterociclo de cinco o seis miembros que contiene de uno a tres heteroátomos

5 seleccionados entre O, S y N, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanolio, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoloxilo, (C₁-C₄)-alquisulfinilo, (C₁-C₄)-alquitio, 10 (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquilloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o 15 varios -OH o -F;

a.e) fenilo, o fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanolio, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoloxilo, (C₁-C₄)-alquisulfinilo, (C₁-C₄)-alquitio, 20 (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquilloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o 25 varios -OH o -F; y

a.f) un radical de un sistema bicíclico consistente en un benceno fusionado con un anillo de cinco o seis miembros que opcionalmente puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N, 30 pudiendo estar dicho sistema bicíclico opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanolio, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoloxilo, (C₁-C₄)-alquisulfinilo, (C₁-C₄)-alquitio, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, 35 (C₁-C₄)-alquilloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente

por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;

b) $-(CH_2)_n-X-P-I-J-T$ donde

n es 2 ó 3;

5

-X- se selecciona de entre el grupo formado por -O-, -S-, -SO-, -SO₂- y -NR₄-, siendo R₄ un radical seleccionado de entre el grupo:

b.a) -H;

b.b) $-(C_1-C_{10})$ -alquilo;

10

b.c) cicloalquilo, cicloalquil-CO-, cicloalquil-(C₁-C₃)-alquilo y cicloalquil-(C₁-C₃)-alcanolio, donde el cicloalquilo es un anillo de cinco o seis miembros que puede estar opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanolio, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoloxilo, (C₁-C₄)-alquisulfinilo, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y $-(C_1-C_4)$ -alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios OH o F;

15

20

b.d) fenilo, fenilo-CO-, fenilo-(C₁-C₃)-alquilo y fenilo-(C₁-C₃)-alcanolio, pudiendo estar dicho anillo aromático opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados entre -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanolio, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoloxilo, (C₁-C₄)-alquisulfinilo, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y $-(C_1-C_4)$ -alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F; y

25

30

b.e) un heterociclo, heterociclo-CO, heterociclo-(C₁-C₃)-alquilo y heterociclo-(C₁-C₃)-alcanolio, donde el heterociclo es un anillo de cinco o seis miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N, pudiendo estar dicho heterociclo

35

- opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanollo, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoloxilo, (C₁-C₄)-alquisulfinilo, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
- 5
- 10 -P- es un enlace o bien un birradical -(CH₂)₁₋₄;
 -I- es tal y como se ha definido anteriormente;
 -J- es tal y como se ha definido anteriormente; y
 -T es un radical tal y como se ha definido anteriormente;
- 15 c) -(CH₂)_n-CO-NR₅-P-I-J-T donde
 u es 1 ó 2;
 -R₅ es un radical seleccionado de entre el grupo:
- 20 c.a) -H;
 c.b) -(C₁-C₁₀)-alquilo;
 c.c) cicloalquilo y cicloalquil-(C₁-C₃)-alquilo, donde el cicloalquilo es un anillo de cinco o seis miembros que puede estar opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanollo, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoloxilo, (C₁-C₄)-alquisulfinilo, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
- 25
- 30 c.d) fenilo y fenilo-(C₁-C₃)-alquilo, pudiendo estar dicho anillo aromático opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados entre -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanollo, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoloxilo, (C₁-C₄)-alquisulfinilo, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente
- 35

- por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido
opcionalmente por uno o varios -OH o -F; y
- 5 c.e) un heterociclo y heterociclo-(C₁-C₃)-alquilo, donde el
heterociclo es un anillo de cinco o seis miembros que
contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados
entre O, S y N, pudiendo estar dicho heterociclo
opcionalmente sustituido por uno o varios radicales
seleccionados entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂,
-CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanolio, (C₁-C₄)-
10 alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanofloxilo, (C₁-C₄)-
alquisulfinilo, (C₁-C₄)-alquitio, (C₁-C₄)-alquisulfonilo,
(C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃,
-CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente
por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido
15 opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
- P- es tal y como se ha definido anteriormente;
-I- es tal y como se ha definido anteriormente;
-J- es tal y como se ha definido anteriormente; y
-T es tal y como se ha definido anteriormente;
- 20 d) -(CH₂)_s-NR₆R₇ donde s es tal y como se ha definido
anteriormente y R₆ y R₇ junto con el N están unidos formando
un ciclo de cinco o seis miembros que puede contener
opcionalmente de uno a tres heteroátomos adicionales
seleccionados entre el grupo formado por O, S y N, y puede
25 estar fusionado o sustituido con uno o dos ciclos de cinco o
seis miembros que pueden contener a su vez uno o varios
heteroátomos seleccionados entre grupo formado O, S y N,
pudiendo estar opcionalmente todos ellos sustituidos por uno o
varios radicales seleccionados independientemente entre -OH,
30 oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-
alcanolio, (C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanofloxilo, (C₁-
C₄)-alquisulfinilo, (C₁-C₄)-alquitio, (C₁-C₄)-alquisulfonilo, (C₁-
C₄)-alquiloxi-SO₂, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃,
(C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH
35 o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o
varios -OH o -F; y

e) $-(CH_2)_u-CO-NR_6R_7$ donde u es tal y como se ha definido anteriormente y R_6R_7 son tal y como se han definido anteriormente;

- 5 con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no es ninguno de los siguientes:
 ácido 2-(4-benciloxibenzoilamino)-3-fenilpropiónico,
 ácido 3-fenil-2-[4-(4-metoxibenciloxi)benzoilamino]propiónico,
 ácido 2-[4-(4-bromobenciloxi)benzoilamino]-3-fenilpropiónico.
- 10 2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde W es $-NH-CH(E)-$.
3. El compuesto según la reivindicación 2, en donde $-Z$ es un radical del tipo -
 Q-I-J-T.
- 15 4. El compuesto según la reivindicación 2, en donde $-Z$ es un radical del tipo -
 $(CH_2)_n-X-P-I-J-T$.
5. El compuesto según la reivindicación 4, en donde $-X-$ es $-O-$.
- 20 6. El compuesto según la reivindicación 4, en donde s es 2 y $-X-$ es $-NR_4-$.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde W es $-N(E)-CH_2-CH_2-$.
- 25 8. El compuesto según la reivindicación 7, en donde $-Z$ es un radical del tipo -
 Q-I-J-T.
9. El compuesto según la reivindicación 7, en donde $-Z$ es un radical del tipo -
 $(CH_2)_n-X-P-I-J-T$.
- 30 10. El compuesto según la reivindicación 9, en donde $-X-$ es $-O-$.
11. El compuesto según la reivindicación 9, en donde s es 2 y $-X-$ es $-NR_4-$.
- 35 12. El compuesto según la reivindicación 1, en donde $-A$ es un radical de tipo
 $-OR_1$.

13. El compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en:
- (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(4-butoxibenciloxi)benzoilamino]propionato de metilo;
- 5 (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(3-bromobenciloxi)benzoilamino]propionato de metilo;
- (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-clorobenciloxi)benzoilamino]propionato de metilo;
- 10 (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)benzoilamino]propionato de metilo;
- (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(3-metilbenciloxi)benzoilamino]propionato de metilo;
- (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(3-trifluorometilbenciloxi)benzoilamino]propionato de metilo;
- 15 (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-metoxibenciloxi)benzoilamino]propionato de metilo;
- (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-metilbenciloxi)benzoilamino]propionato de metilo;
- (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-trifluorometilbenciloxi)benzoilamino]propionato de metilo;
- 20 (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-o-toliletoxi)benzoilamino]propionato de metilo;
- (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-[3-(4-propoxifenoxi)propoxi]benzoilamino]propionato de metilo;
- (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(3-metoxibenciloxi)benzoilamino]propionato de metilo;
- 25 (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-etoxibenciloxi)benzoilamino]propionato de metilo;
- (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(4-butilbenciloxi)benzoilamino]propionato de metilo;
- 30 (2S)-2-[4-(4-butilbenciloxi)benzoilamino]-3-ciclohexilpropionato de metilo;
- (2S)-3-fenil-2-[4-[2-(3-metilquinoxalin-2-ilo)etoxi]benzoilamino]propionato de metilo;
- (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-piridin-2-iletoxi)benzoilamino]propionato de metilo;
- 35 (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-[2-(3-metilquinoxalin-2-ilo)etoxi]benzoilamino]propionato de metilo;

- (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-[2-(piridin-2-iloxi)etoxi]benzoilamino]propionato de metilo;
- (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-[2-(quinolin-8-iloxi)etoxi]benzoilamino]propionato de metilo;
- 5 (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-[2-(quinolin-7-iloxi)etoxi]benzoilamino]propionato de metilo;
- (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-[2-(quinolin-2-iloxi)etoxi]benzoilamino]propionato de metilo;
- (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-[3-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)propoxi]benzoilamino]propionato de metilo;
- 10 (2S)-3-(4-bromofenil)-2-[4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzoilamino]propionato de metilo;
- (2S)-3-(4-fluorofenil)-2-[4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzoilamino]propionato de metilo;
- 15 (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzoilamino]propionato de etilo;
- (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzoilamino]propionato de isopropilo;
- (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzoilamino]propionato de propilo;
- 20 ácido (2S)-2-(4-benciloxibenzolamino)-3-(4-benciloxifenil)propiónico;
- ácido (2S)-2-[4-(3-benciloxibenciloxi)benzoilamino]-3-(4-benciloxifenil)propiónico;
- ácido 3-[(3-benciloxibencil)-[4-(2-dibencilaminoetoxi)benzoil]amino]propiónico;
- 25 ácido 3-[(3-benciloxibencil)-[3-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzoil]amino]propiónico;
- ácido 3-[(3-benciloxibencil)-[4-(3-benciloxibenciloxi)benzoil]amino]propiónico;
- ácido 2-[4-(4-benciloxibenciloxi)benzoilamino]-3-(4-benciloxifenil)propiónico;
- ácido (2S)-2-[3-(4-benciloxibenciloxi)benzoilamino]-3-(4-benciloxifenil)propiónico;
- 30 ácido 3-(4-benciloxifenil)-2-[3-(bifenil-4-ilmetoxi)benzoilamino]propiónico;
- ácido 2-[4-(3-benciloxibenciloxi)benzoilamino]-3-(4-bromofenil)propiónico;
- ácido 3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(4-butilbenciloxi)benzoilamino]propiónico;
- ácido 2-[4-(4-butilbenciloxi)benzoilamino]-3-ciclohexilpropiónico;
- 35 ácido [(3-benciloxibencil)-[4-(4-butilbenciloxi)benzoil]amino]acético;
- ácido 3-[(3-benciloxibencil)-[4-(4-butilbenciloxi)benzoil]amino]propiónico;
- ácido 3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-bromobenciloxi)benzoilamino]propiónico;

ácido 3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-clorobenciloxi)benzoilamino]propiónico;
ácido 3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-metilbenciloxi)benzoilamino]propiónico;
ácido 3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(3-

- 5 ácido 3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-trifluorometilbenciloxi)benzoilamino]propiónico; y
ácido 3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-trifluorometilbenciloxi)benzoilamino]propiónico.

14. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13,
10 como principio activo, junto con cantidades apropiadas de excipientes farmacéuticamente aceptables.

15. Uso del compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento profiláctico y/o
15 curativo de enfermedades en un animal, incluyendo un ser humano.

16. Uso del compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento profiláctico y/o
20 curativo de enfermedades mediadas por PPAR γ en un animal, incluyendo un ser humano.

17. Uso del compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento profiláctico y/o
25 curativo de enfermedades mediadas por PPAR γ / PPAR δ en un animal, incluyendo un ser humano.

18. Uso del compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento profiláctico y/o
30 curativo de condiciones asociadas a enfermedades metabólicas en un animal, incluyendo un ser humano.

19. Uso según la reivindicación 18, en donde la enfermedad metabólica es diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID).

- 35 20. Uso según la reivindicación 18, en donde la enfermedad metabólica es la obesidad.

242

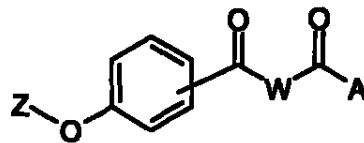
21. Uso según la reivindicación 18, en donde la enfermedad metabólica se selecciona de entre hipercolesterolemia y otras patologías mediadas por lípidos.
- 5 22. Uso del compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento profiláctico y/o curativo de una enfermedad cardiovascular asociada al síndrome metabólico en un animal, incluyendo un ser humano.
- 10 23. Uso del compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento profiláctico y/o curativo de la inflamación y un proceso inflamatorio en general en un animal, incluyendo un ser humano.
- 15 24. Uso según la reivindicación 23, en donde el proceso inflamatorio se selecciona de entre artritis reumatoide y aterosclerosis.
25. Uso según la reivindicación 23, en donde el proceso inflamatorio se selecciona de entre psoriasis, y enfermedad inflamatoria intestinal.
- 20 26. Uso del compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento profiláctico y/o curativo de una enfermedad ósea, particularmente osteoporosis, en un animal, incluyendo un ser humano.
- 25 27. Uso del compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento profiláctico y/o curativo de cáncer en un animal, incluyendo un ser humano.
- 30 28. Uso del compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento profiláctico y/o curativo de alteraciones en la curación de heridas dérmicas o enfermedades cutáneas asociadas a una diferenciación anómala de células de la epidermis, particularmente la formación de queloides, en un animal,
- 35 incluyendo un ser humano.

29. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 28, en donde el medicamento se administra por vía oral, parenteral o tópica.
- 5 30. Un método para la prevención y/o tratamiento de enfermedades mediadas por PPAR γ en un animal, incluyendo un ser humano, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se define en la reivindicación 1 junto con cantidades apropiadas de excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10 31. Un método para la prevención y/o tratamiento de enfermedades mediadas por PPAR γ / PPAR δ en un animal, incluyendo un ser humano, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se define en la reivindicación 1 junto con cantidades apropiadas de excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 15 32. El método según cualquiera de las reivindicaciones 30 o 31, en donde el medicamento se administra por vía oral, parenteral o tópica.
- 20 33. Un método para la prevención y/o tratamiento de un animal, incluyendo un ser humano, que padece una patología asociada a enfermedades metabólicas, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se define en la reivindicación 1 junto con cantidades apropiadas de excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 25 34. Un método para la prevención y/o tratamiento de un animal, incluyendo un ser humano, que padece una enfermedad cardiovascular asociada a síndrome metabólico, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se define en la
- 30 reivindicación 1 junto con cantidades apropiadas de excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 35 35. Un método para la prevención y/o tratamiento de un animal, incluyendo un ser humano, que padece inflamación o un proceso inflamatorio en general, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se define en la reivindicación 1 junto con cantidades apropiadas de excipientes farmacéuticamente aceptables.

36. Un método para la prevención y/o tratamiento de un animal, incluyendo un ser humano, que padece enfermedades óseas que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se define en la reivindicación 1 junto con cantidades apropiadas de excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 5
37. Un método para la prevención y/o tratamiento de un animal, incluyendo un ser humano, que padece cáncer, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se define en la reivindicación 1 junto con cantidades apropiadas de excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10
38. Un método para la prevención y/o tratamiento de un animal, incluyendo un ser humano, que padece alteraciones en la curación de heridas dérmicas o enfermedades cutáneas asociadas a una diferenciación anómala de células de la epidermis, particularmente la formación de queloides, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se define en la reivindicación 1 junto con cantidades apropiadas de excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 15
- 20

RESUMEN**Nuevas benzamidas como moduladores de PPAR γ**

- 5 Compuestos de estructura general (I), donde el anillo bencénico central puede estar sustituido en posición *meta* o *para*; -A es un radical hidroxilo, alcoxilo, hidroxilamino, alcoxilamino o amino opcionalmente sustituidos; -W es birradical de carbono o nitrógeno seleccionado de entre varias posibilidades; y -Z es un radical de carbono que se selecciona de entre varias posibilidades.
- 10 Dichos compuestos son moduladores de PPAR γ y PPAR γ / PPAR δ y, por tanto, útiles para la prevención y el tratamiento curativo de una condición o enfermedad mediadas por dichos receptores.



(I)

15

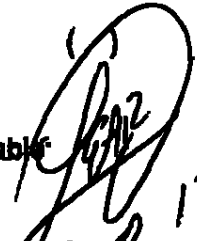
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06002222 00000000 Folios 246
Fecha (MM) 2006-01-12 14:07 11
Tramite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION/	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
- Descripción de la invención	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	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 o fotografías 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 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 de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable 
Fecha 12 de 2006