Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** 00-14839

54. **TITULO** Acidos Oxamicos y Derivados Como Ligandos de Receptores Tiroideos.

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A61K 31/19

71. **SOLICITANTE** Pfizer Products Inc

DOMICILIO Eastern Point Road. Groton Estado de Connecticut

74. **APODERADO** Carlos R. Olarte

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.** Marzo 1 | 2000.

202034

(FORMA P.10)

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

00 14839

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00014839 00000000
Fecha (AMD): 2000-03-01 17:12:41 Folios: 529
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: PFIZER PRODUCTS INC.

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado: ESTADO DE CONNECTICUT

Dirección: EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340

Ciudad: Teléfono:

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad: SANTAFE DE BOGOTÁ Teléfono: 285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es): YUAN-CHING PHOEBE CHIANG, ROBERT LEE DOW.

Identificación:

Dirección:

Ciudad: Teléfono:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: ACIDOS OXAMICOS Y DERIVADOS COMO LIGANDOS DE RECEPTORES TIROIDEOS.

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País	(32) Fecha	(31) No. Solicitud
US	Marzo 1, 1999	60/122,292

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

SOLICITUD INTERNACIONAL

CARLOS R. OLARTE CC. 79.782.747 de Bogotá T.P.No. 74.295

-3

Industria y Comercio

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00014839 00000000
Fecha (AMD): 2000-03-01 17:12:41 Folios: 529
Tramite : 882 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 00 - 440
FECHA : ENERO 4 DE 2000

***** C O N S I G N A C I O N *****

CONSIGNANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	971762	04/01/2000	$3,315,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50009-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	$63,000.00
		TOTAL :	$63,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

4

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00014839 00000000 Folios: 529
Fecha (AMD): 2000-03-01 17:12:41
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176059-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 00 - 6,505
FECHA : ENERO 28 DE 2000

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO [illegible] ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024 9	074222	28/01/2000	16,575,[illegible].00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS		55,000.00
		TOTAL :	$	55,000.00

SON: CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

PATENTIA KOH MORENO
INGE... Y ...MAN
C/ ... 113
Tele... 28020 - MADRID

5

A QUIENES LES SEAN PRESENTADOS ESTOS DOCUMENTOS:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

La Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

2 de diciembre de 1999

POR LA PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA MAS ADELANTE, A LA QUE LE FUE OTORGADA FECHA DE PRESENTACION AL CUMPLIR LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS EN EL ARTICULO 111 TITULO 35 DEL CODIGO DE LOS ESTADOS UNIDOS, Y QUE OBRA EN EL REGISTRO DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS.

NUMERO DE SOLICITUD: 60/122,292

FECHA DE PRESENTACION: 1 de marzo de 1999

Por delegación del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

L. EDELEN

Oficial de certificaciones

PATENTES MUÑOZ MORENO
ING
C
Teléf
MADRID

6

IMPRESO DE SOLICITUD PROVISIONAL

Instancia para registrar una SOLICITUD PROVISIONAL bajo CFR 37 1.53(b)(2).

N° de Archivo **PC10227JAK** Escriba una cruz (+) en esta casilla ±

2° Apellido	1er Apellido	Inicial	Residencia (ciudad y estado o país)
CHANG	YUAN-CHING	P.	16 SUNRISE TRAIL, EAST LYME, CT 06333, USA
DOW	ROBERT	L.	132 SHORE ROAD, WATERFORD, CT 06385, USA

TITULO DE LA INVENCION (máximo 280 caracteres)

ÁCIDOS OXÁMICOS Y DERIVADOS COMO LIGANDOS DE RECEPTORES TIROIDEOS

DIRECCION PARA LA CORRESPONDENCIA

Gregg C. Benson
Pfizer Inc.
Eastern Point Road
Groton

ESTADO **Connecticut** Código Postal **06340** País **Estados Unidos**

ANEXOS DE LA SOLICITUD (Revisar todas los aplicables)

X Descripción, 106
Declaración de Pequeña Empresa
_ Dibujos Núm. hojas
X Otros (especificar) Reivindicaciones-11, Resumen-1

FORMA DE PAGO (señalar una de las opciones)

_ Se adjunta cheque o pago en metálico para cubrir tasas solicitud provisional — IMPORTE TASAS SOLICITUD PROVISIONAL ($) $150

X El Comisionado está autorizado para cargar las tasas de solicitud en la Cuenta número 16-1445

La invención fue realizada por una agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo contrato con una agencia del Gobierno de los Estados Unidos

X No

_ Sí, el nombre de la agencia del Gobierno de los Estados Unidos y el n° de contrato son:

Respetuosamente presentado,
FIRMA (ilegible) FECHA 1/3/99
Jennifer A. Kispert N° DE REGISTRO 40,049 (si procede)

_ Inventores Adicionales es especifican en las hojas adjuntas

UNICAMENTE SOLICITUD PROVISIONAL

CORREO URGENTE N° EE279782593US

PATENTES VEIGA MORENO
MADRID

US 60/122,292 solicitada el 01.03.1999

ÁCIDOS OXÁMICOS Y DERIVADOS COMO LIGANDOS DE RECEPTORES TIROIDEOS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a nuevos ligandos de receptores tiroideos y, más particularmente, se refiere a nuevos ácidos oxámicos y sus derivados, que son útiles en el tratamiento de la obesidad, hiperlipidemia, glaucoma, arritmia cardíaca, trastornos de la piel, enfermedades de tiroides, hipotiroidismo y trastornos y enfermedades relacionadas tales como diabetes mellitus, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, hipercolesterolemia, depresión y osteoporosis. También se proporcionan procedimientos, composiciones farmacéuticas y estuches ("kits") para el tratamiento de tales enfermedades y trastornos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Generalmente se acepta que las hormonas tiroideas, específicamente las yodotironinas biológicamente activas, son críticas para el desarrollo normal y para el mantenimiento de la homeostasis metabólica. Las hormonas tiroideas estimulan el metabolismo del colesterol hasta ácidos biliares y mejora las respuestas lipolíticas de las células grasas a otras hormonas.

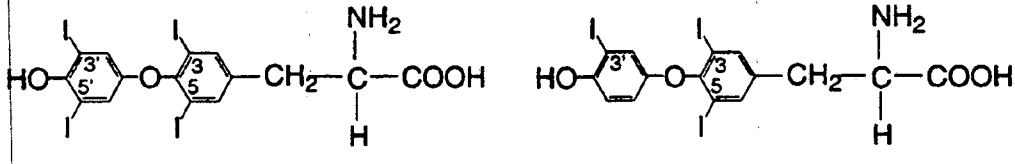
Las hormonas tiroideas también afectan a la función cardíaca tanto directa como indirectamente, por ejemplo,

PATENTES MORENO
MADRID

aumentando la velocidad metabólica. Por ejemplo, se observan taquicardias, mayor volumen de apoplejías, mayores índices cardíacos, hipertrofia cardíaca, menor resistencia vascular periférica y mayor presión de pulso en pacientes con hipertiroidismo.

Los trastornos del tiroides generalmente se tratan con reposición de hormonas mediante la administración de hormonas tiroideas que se producen de forma natural o análogos tiromiméticos de las mismas que imitan los efectos de las hormonas tiroideas.

A continuación se muestran dos hormonas tiroideas que se producen de forma natural, a saber, la tiroxina o 3,5,3',5'-tetrayodo-L-tironina (denominada comúnmente "T_4") y la 3,5,3'-triyodo-L-tironina (denominada comúnmente "T_3"):



T_4 T_3

T_3 es la más activa biológicamente de las dos y, como se apreciará por las fórmulas estructurales proporcionadas anteriormente, difiere de T_4 por la ausencia de yodo en la posición 5'.

T_3 puede producirse directamente a partir de la glándula tiroides o, en tejidos periféricos, mediante la eliminación

PATENTES MOLINO MORENO
MADRID

del yodo en posición 5' por enzimas desyodasas. Los análogos tiromiméticos a menudo se diseñan de forma que sean estructuralmente similares a T_3. Además, se conocen metabolitos de T_3 que se producen de forma natural.

Como se ha discutido anteriormente, las hormonas tiroideas afectan al funcionamiento cardíaco, por ejemplo, provocando un aumento del ritmo cardíaco y, por consiguiente, un aumento del consumo de oxígeno. Sin embargo, aunque el aumento del consumo de oxígeno puede producir ciertos efectos metabólicos deseados, somete al corazón a una carga extra, lo cual, en algunas situaciones, puede producir efectos secundarios perjudiciales. Por lo tanto, como se conoce en la técnica, tal y como se describe por A.H. Underwood et al., en un artículo publicado en *Nature*, Vol. 324: págs. 425-429 (1986), se ha intentado sintetizar análogos de la hormonas tiroideas que funcionen reduciendo los lípidos y el colesterol en suero sin generar los efectos cardíacos adversos mencionados anteriormente.

Las Patentes de Estados Unidos Nos. 4.766.121; 4.826.876; 4.910.305; y 5.061.798 describen ciertos compuestos miméticos de hormonas tiroideas, particularmente, 3,5-dibromo-3'-[6-oxo-3(1H)-piridazinilmetil]tironinas.

La Patente de Estados Unidos No. 5.284.971 describe ciertos agentes tiromiméticos reductores del colesterol, particularmente, compuestos de 4-(3-ciclohexil-4-hidroxi o -

PATENTES ELZABURU MORENO
Tel.

metoxi fenilsulfonil)-3,5-dibromo-fenilacético.

Las Patentes de Estados Unidos Nos. 5.401.772; 5.654.468; y 5.569.674 describen ciertos agentes reductores de lípidos, particularmente, derivados del ácido heteroacético, que compiten con la T_3 marcada con radiosótopos en ensayos de unión usando núcleos de hígado de rata y preparaciones de membrana plasmática.

Se conocen en la técnica ciertos ácidos oxámicos y sus derivados, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos No. 4.069.343 describe el uso de ciertos ácidos oxámicos para prevenir reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato; la Patente de Estados Unidos No. 4.554.290 describe el uso de ciertos ácidos oxámicos para combatir plagas en animales y plantas; la Patente de Estados Unidos No. 5.232.947 describe el uso de ciertos ácidos oxámicos para mejorar funciones cerebrales dañadas del cerebro; y la Memoria Descriptiva de Patente europea publicada como EP 580.550 describe ciertos derivados de ácido oxámico como agentes hipocolesterolémicos.

Además, se conocen en la técnica ciertos derivados de ácido oxámico de hormonas tiroideas. Por ejemplo, N. Yokoyama et al., en un artículo publicado en el *Journal of Medicinal Chemistry*, 38 (4): 695-707 (1995), describe la sustitución de un grupo $-CH_2$ en un metabolito de T_3 que se produce de forma natural por un grupo -NH, dando como resultado -

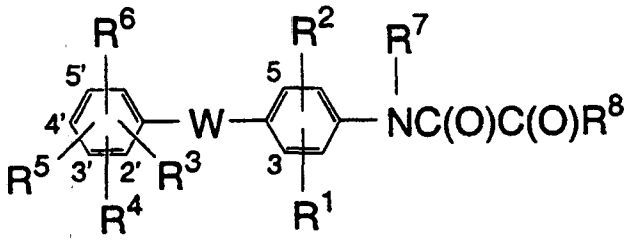
PA... H. ... ...ÑENO
...
...RID
Telét. ...

$HNCOCO_2H$. Análogamente, R.E. Steele et al., en un artículo publicado en International Congressional Service (*Atherosclerosis X*) 1066: 321-324 (1995) y Z.F. Stephan et al., en un artículo publicado en *Atherosclerosis*, 126: 53-63 (1996), describen ciertos derivados de ácido oxámico útiles como agentes tiromiméticos reductores de lípidos exentos de actividades cardíacas indeseables.

Todos los documentos citados aquí, incluyendo los anteriores, se incorporan por referencia en su totalidad.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I:



(I) ,

profármacos de los mismos, isómeros geométricos y ópticos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, de dichos profármacos y de dichos isómeros, en la que:

cada uno de R^1, R^2 y R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, trifluorometilo, -CN, $-OCF_3$;

R^4 es $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-C(O)NR^9R^{10}$, -(alquilo C_{1-6})$-NR^9R^{10}$, -

PATENTES NO VIGENTE
INO
Tel

$NR^9C(O)R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, -(alquilo C_{1-6})$-OR^{11}$, $-OR^{11}$ o $-S(O)_aR^{12}$,

o R^3 y R^4 pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo carbocíclico A de fórmula $-(CH_2)_b-$ o un anillo heterocíclico A seleccionado entre el grupo compuesto por $-Q-(CH_2)_c$ y $-(CH_2)_j-Q-(CH_2)_k-$, en los que Q es O, S o NR^{17}, estando cada uno de dichos anillos carbocíclico A y heterocíclico A opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4}, haluro u oxo;

R^5 es hidroxi, alcoxi C_{1-4} o $OC(O)R^9$;

o R^4 y R^5 pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo heterocíclico B seleccionado entre el grupo compuesto por $-CR^9=CR^{10}-NH$, $-N=CR^9-NH-$, $-CR^9=CH-O-$ y $-CR^9=CH-S-$;

R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} o trifluorometilo;

R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^8 es $-OR^9$ o $-NR^{19}R^{20}$;

R^9 y R^{10}, cada vez que aparecen, son independientemente (A) hidrógeno, (B) alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el Grupo V, (C) alquenilo C_{2-12}, (D) cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-5}, cicloalquilo C_{3-10}, -CN, $-NR^{13}R^{14}$, oxo, $-OR^{18}$, $-COOR^{18}$ o arilo opcionalmente sustituido con X e Y, (E) arilo opcionalmente

PATENTES Y MARCAS
ING
C
Teléf. [illegible] MADRID

sustituido con X e Y, o (F) het opcionalmente sustituido con X e Y;

o R^9 y R^{10}, cada vez que aparecen, pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo heterocíclico C que además contiene opcionalmente un segundo heterogrupo seleccionado entre el grupo compuesto por -O-, $-NR^{13}-$ y -S-, y además está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-5}, oxo, $-NR^{13}R^{14}$, $-OR^{18}$, $-C(O)_2R^{18}$, -CN, $-C(O)R^9$, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, het opcionalmente sustituido con X e Y, espirocicloalquilo C_{5-6} y un anillo carbocíclico B seleccionado entre el grupo compuesto por anillos carbocíclicos de 5, 6, 7 u 8 miembros, parcial y totalmente saturados, e insaturados, incluyendo cualquier grupo bicíclico en el que dicho anillo carbocíclico B esté condensado con un anillo carbocíclico C seleccionado entre el grupo compuesto por anillos carbocíclicos de 5, 6, 7 u 8 miembros parcial y totalmente saturados, e insaturados;

R^{11} es alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el Grupo V, alquenilo C_{2-12}, cicloalquilo C_{3-10}, trifluorometilo, difluorometilo, monofluorometilo, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, het opcionalmente sustituido con X e Y, $-C(O)NR^9R^{10}$ o $-C(O)R^9$;

R^{12} es alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido con uno o más

PATENTS, TRADEMARKS
LAW
Tele

sustituyentes seleccionados independientemente entre el Grupo V, alquenilo C_{2-12}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, o het opcionalmente sustituido con X e Y;

R^{13} y R^{14}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, -(alquilo C_{1-6})-alcoxi C_{1-6}, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, het opcionalmente sustituido con X e Y, -(alquil C_{1-4})-arilo opcionalmente sustituido con X e Y, -(alquil C_{1-4})-heterociclo opcionalmente sustituido con X e Y, -(alquil C_{1-4})-hidroxi, -(alquil C_{1-4})-halo, -(alquil C_{1-4})-poli-halo, -(alquil C_{1-4})-$CONR^{15}R^{16}$ o cicloalquilo C_{3-10};

R^{15} y R^{16}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10} o arilo opcionalmente sustituido con X e Y;

R^{17} es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, $-COR^9$ o $-SO_2R^9$;

R^{18} es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, -(alquil C_{1-6})-alcoxi C_{1-6}, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, het opcionalmente sustituido con X e Y, -(alquil C_{1-4})-arilo opcionalmente sustituido con X e Y, -(alquil C_{1-4})-heterociclo opcionalmente sustituido con X e Y, -(alquil C_{1-4})-hidroxi, -(alquil C_{1-4})-halo, -(alquil C_{1-4})-poli-halo, -(alquil C_{1-4})-$CONR^{15}R^{16}$, -(alquil C_{1-4})-(alcoxi C_{1-4}) o cicloalquilo C_{3-10};

R^{19} es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^{20} es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

W es O, $S(O)_d$, CH_2 o NR^9;

El Grupo V es halógeno, $-NR^{13}R^{14}$, $-OCF_3$, $-OR^9$, oxo, trifluorometilo, -CN, cicloalquilo C_{3-10}, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, y het opcionalmente sustituido con X e Y;

het, cada vez que aparece, es un anillo heterocíclico D seleccionado entre el grupo compuesto por anillos heterocíclicos de 4, 5, 6, 7 y 8 miembros parcial y totalmente saturados, e insaturados, que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por N, O y S, y que incluye cualquier grupo bicíclico en el que dicho anillo heterocíclico D esté condensado con un anillo de benceno o un anillo heterocíclico E seleccionado entre el grupo compuesto por anillos heterocíclicos de 4, 5, 6, 7 y 8 miembros parcial y totalmente saturados, e insaturados, que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por N, O y S;

X e Y, cada vez que aparecen, son independientemente (A) hidrógeno, (B) halógeno, (C) trifluorometilo, (D) $-OCF_3$, (E) -CN, (F) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halógeno, $-OCF_3$, $-CF_3$ y fenilo, (G) alcoxi C_{1-6}, (H) arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo

PATENTES Y DISEÑO INDUSTRIAL
Tel

compuesto por halógeno, $-OCF_3$, $-CF_3$, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}, (I) $-C(O)_2R^{13}$, (J) $-C(O)NR^{13}R^{14}$, (K) $-C(O)R^{13}$, (L) $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ y (M) $-NR^{13}C(O)R^{14}$; o X e Y, cada vez que aparecen en la misma variable, pueden tomarse conjuntamente para formar (a) un anillo carbocíclico D de fórmula $-(CH_2)_e-$ o (b) un anillo heterocíclico F seleccionado entre el grupo compuesto por $-O(CH_2)_fO-$, $(CH_2)_gNH-$ y $-CH=CHNH-$;

cada uno de a y d son independientemente 0, 1 ó 2;

b es 3, 4, 5, 6 ó 7;

cada uno de c, f, g, j y k son independientemente 2, 3, 4, 5, ó 6; y

e es 3, 4, 5, 6 ó 7.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, denominado Grupo A, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que W es O.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos del Grupo A, denominado Grupo B, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^1 se localiza en la posición 3, R^2 se localiza en la posición 5, R^3 se localiza en la posición 2', R^4 se localiza en la posición 3', R^5 se localiza en la posición 4' y R^6 se localiza en la

PATENTES Y MARCAS
Tele... MADRID

posición 5'.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo B, denominado Grupo C, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^3 es hidrógeno, o R^3 y R^4 se toman conjuntamente para formar un anillo carbocíclico A de fórmula $-(CH_2)_b-$ o un anillo heterocíclico A seleccionado entre el grupo compuesto de $-Q-(CH_2)_c$ y $-(CH_2)_j-Q-(CH_2)_k-$, en los que Q es O, S o NR^{17}, estando cada uno de dichos anillos carbocíclico A y heterocíclico A opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4}, haluro u oxo, R^5 es hidroxi, R^6 es hidrógeno y R^7 es hidrógeno.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo C, denominado Grupo D, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que cada uno de R^1 y R^2 es independientemente metilo, bromo o cloro, y R^8 es hidroxi, metoxi, etoxi, isopropoxi, NH_2 o $NH(CH_3)$.

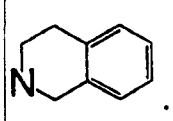
Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo D, denominado Grupo E, contiene los compuestos de Fórmula I

PATENTE MARCA NOMINATIVA
R.D

y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^4 es $S(O)_2NR^9R^{10}$, y R^{10} es hidrógeno o metilo.

Son compuestos particularmente preferidos del Grupo E los compuestos en los que (a) R^1 es cloro, R^2 es metilo, R^8 es etoxi o hidroxi, R^9 es etilo y R^{10} es hidrógeno, (b) R^1 es cloro, R^2 es metilo, R^8 es etoxi o hidroxi, R^9 es *n*-butilo y R^{10} es hidrógeno, (c) R^1 es cloro, R^2 es metilo, R^8 es etoxi o hidroxi, R^9 es $-CH_2$-ciclopropilo y R^{10} es hidrógeno, y (d) R^1 es cloro, R^2 es metilo, R^8 es isopropoxi o hidroxi, R^9 es ciclopropilo y R^{10} es hidrógeno; y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Otro grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptable de tales compuestos del Grupo D, denominado Grupo F, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^4 es $S(O)_2NR^9R^{10}$ y R^9 y R^{10} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar $N(CH_2)_4$, $N(CH_2)_5$, morfolina o



.

Son compuestos particularmente preferidos del Grupo F aquellos en los que R^9 y R^{10} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar $N(CH_2)_4$.

PATENTES MORENO
MADRID

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo E, denominado el Grupo G, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^9 es hidrógeno, isopropilo, $-CH_2$-2-tienilo, $-CH_2$-ciclopropilo, ciclopropilo, $-(CH_2)_2OH$, exo-2-norbornilo, metilo, etilo, 4-fluorofenilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-octilo o *n*-decilo.

Son compuestos particularmente preferidos del Grupo G los compuestos en los que (a) R^1 es cloro, R^2 es metilo, R^8 es hidroxi o etoxi, R^9 es ciclopropilo y R^{10} es hidrógeno, (b) R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^8 es hidroxi o etoxi, R^9 es ciclopropilo y R^{10} es metilo, (c) R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^8 es hidroxi o etoxi, R^9 es ciclobutilo y R^{10} es metilo, (d) R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^8 es hidroxi o etoxi, R^9 es ciclopropilo y R^{10} es hidrógeno, y (e) R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^8 es hidroxi o etoxi, R^9 es ciclobutilo y R^{10} es hidrógeno; y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo D, denominado Grupo J, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en la que R^4 es $-C(O)NR^9R^{10}$

PATENTES

y R^{10} es hidrógeno, metilo o etilo.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo J, denominado Grupo K, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^9 es metilo, etilo, isopropilo, *n*-propilo, isobutilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, 4-fluorofenilo, $-CH_2$-2-tienilo, ciclopropilo, $-CH_2$-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH_2$-ciclohexilo, endo-2-norbornilo, exo-2-norbornilo, (S)-1-feniletilo, (R)-1-feniletilo, $-CH_2$-2-clorofenilo, $-CH_2$-4-clorofenilo, $-CH_2$-4-fluorofenilo, $-CH_2$-3-cloro-4-fluorofenilo, $-CH_2$-2-cloro-4-fluorofenilo, $-CH_2$-2-fluoro-4-clorofenilo, $-CH_2$-3,4-difluorofenilo, $-CH_2$-4-isopropilfenilo, $-CH_2$-2,3-diclorofenilo, $-CH_2$-2,4-diclorofenilo, $-CH_2$-3,4-diclorofenilo, $-CH_2$-3-trifluorometil-4-clorofenilo, 4-fenilfenilo, 3-(2,4-dimetil)pentilo, (R)-1-(1-naftil)etilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, (R)-1-(2-naftil)etilo, (R)-2-(1-naftil)etilo, $-CH_2$-(1-naftilo), (R)-1-ciclohexiletilo, (S)-1-ciclohexiletilo, $-CH_2$-3,4-metilenodioxifenilo, $-CH_2$-4-*t*-butilfenilo, $-CH_2$-2,3-diclorofenilo, 1-indanilo, (R)-1-indanilo, (S)-1-indanilo, 5-indanilo, 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftilo) o (R)-1-ciclohexiletilo.

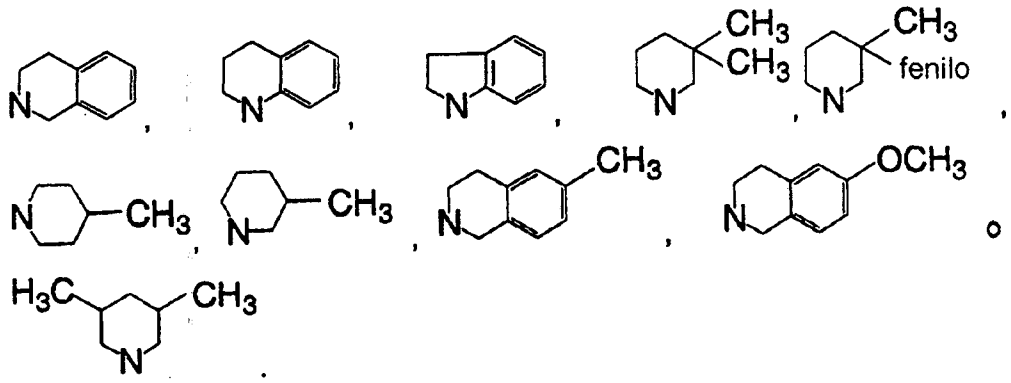
Son compuestos particularmente preferidos del grupo K

PATENTES MERCADEO
R.D

los compuestos en los que (a) R^1 es cloro, R^2 es cloro, R^8 es hidroxi o etoxi, R^9 es 3-(2,4-dimetil)pentilo y R^{10} es hidrógeno, (b) R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^8 es hidroxi o etoxi, R^9 es ciclopropilo y R^{10} es metilo, (c) R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^8 es hidroxi o etoxi, R^9 es ciclobutilo y R^{10} es metilo, (d) R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^8 es hidroxi o etoxi, R^9 es 3-(2,4-dimetil)pentilo y R^{10} es hidrógeno, (e) R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^8 es hidroxi o etoxi, R^9 es *n*-pentilo y R^{10} es metilo, (g) R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^8 es hidroxi o etoxi, R^9 es isopropilo y R^{10} es metilo, (h) R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^8 es hidroxi, etoxi o NH_2, R^9 es ciclobutilo y R^{10} es metilo e (i) R^1 es cloro, R^2 es cloro, R^8 es hidroxi o etoxi, R^9 es ciclobutilo y R^{10} es metilo; y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Otro grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, denominado Grupo L, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^4 es $-C(O)NR^9R^{10}$, y R^9 y R^{10} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar $N(CH_2)_7$, $N(CH_2)_6$, $N(CH_2)_5$, $N(CH_2)_4$, morfolina,

PATENTES MORENO
MADRID



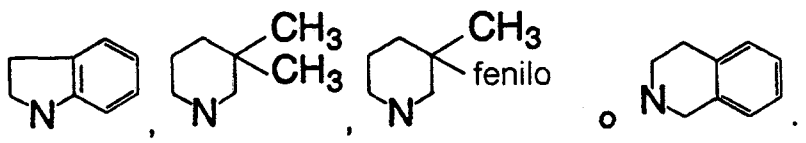
Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo D, denominado Grupo M, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^4 es $-CH_2NR^9R^{10}$ y R^{10} es hidrógeno, metilo o $-COCH_3$.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo M, denominado Grupo N, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^9 es metilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, exo-2-norbornilo, $-CH_2$-4-fluorofenilo, $-CH_2$-4-clorofenilo, $-CH_2$-4-isopropilfenilo, $-CH_2$-3,4-metilenodioxifenilo, (R)-1-(1-naftil)etilo, (R)-1-feniletilo, (S)-1-feniletilo, (R)-1-ciclohexiletilo, 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftilo), 1-indanilo o $-CH_2$-(1-naftilo).

Un grupo preferido de compuestos y sales

PATRICIA KOCH MORENO

farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo M, denominado Grupo O, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^9 y R^{10} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar $N(CH_2)_6$, morfolina,



Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo D, denominado Grupo P, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^4 es $-NHCOR^9$.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo P, denominado Grupo Q, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^9 es ciclopropilo o ciclobutilo.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo D, denominado el Grupo R, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^4

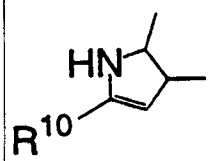
PATRICIA H GIL MORENO
AN
RID
Telé

es $-S(O)_2R^{12}$ y R^{12} es 4-clorofenilo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, CH_2-ciclopropilo, isopropilo, CH_2-ciclobutilo, CH_2-ciclohexilo, ciclopentilo, CH_2-4-fluorofenilo, 4-tolilo, metilo, etilo, *n*-butilo, CH_2-fenilo o *n*-propilo.

Son compuestos particularmente preferidos del Grupo R los compuestos en los que (a) R^1 es cloro, R^2 es cloro, R^8 es hidroxi o etoxi, y R^{12} es etilo, (b) R^1 es cloro, R^2 es cloro, R^8 es hidroxi o etoxi y R^{12} es $-CH_2$-ciclobutilo, (c) R^1 es cloro, R^2 es cloro, R^8 es hidroxi o etoxi y R^{12} es $-CH_2$-ciclohexilo, (d) R^1 es cloro, R^2 es cloro, R^8 es hidroxi o etoxi y R^{12} es ciclopentilo, (e) R^1 es cloro, R^2 es cloro, R^8 es hidroxi o etoxi y R^{12} es $-CH_2$-ciclopropilo, (f) R^1 es cloro, R^2 es cloro, R^8 es hidroxi o etoxi y R^{12} es $-CH_2$-ciclobutilo y (g) R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^8 es hidroxi o etoxi, y R^{12} es $-CH_2$-ciclopropilo; y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo B, denominado Grupo S, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que cada uno de R^1 y R^2 es independientemente metilo, bromo o cloro, R^3 es hidrógeno, R^4 y R^5 se toman conjuntamente para formar

PATENTIA M. CH. MORENO



, R^6 es hidrógeno, R^7 es hidrógeno, R^8 es etoxi, hidroxi o NH_2, y R^{10} es hidrógeno o metilo.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo D, denominado Grupo T, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^3 es hidrógeno y R^4 es $-OR^{11}$.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo T, denominado Grupo U, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^{11} es fenilo, 4-clorofenilo o 4-fluorofenilo.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo D, denominado Grupo V, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^3 es hidrógeno y R^4 es -(alquilo C_{1-6})-OR^{11}. Son compuestos particularmente preferidos del grupo V los compuestos en los que R^4 es $-CH_2-$

PATENTES MORENO
INC.
Tele
MADRID

OR^{11}.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo V, denominado Grupo W, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^{11} es fenilo o 4-fluorofenilo.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo D, denominado Grupo X, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^3 y R^4 se toman conjuntamente para formar un anillo carbocíclico A de la fórmula $-(CH_2)_b-$ o un anillo heterocíclico A seleccionado entre el grupo compuesto por $Q-(CH_2)_c$ y $-(CH_2)_j-Q-(CH_2)_k-$, donde Q es O, S o NR^{17}, estando cada uno de dichos anillos carbocíclico A y heterocíclico A opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4}, haluro u oxo.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo X, denominado Grupo Y, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^3 y R^4 se toman conjuntamente para formar dicho anillo carbocíclico A.

PATENTIA

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo Y, denominado Grupo Z, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^3 y R^4 se toman conjuntamente para formar $-(CH_2)_3-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$ o $-(CH_2)_4-$.

Son compuestos particularmente preferidos del Grupo Z los compuestos en los que (a) R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^8 es hidroxi o etoxi y R^3 y R^4 se toman conjuntamente para formar $-(CH_2)_3-$, (b) R^1 es cloro, R^2 es metilo, R^8 es hidroxi o etoxi y R^3 y R^4 se toman conjuntamente para formar $-(CH_2)_3-$ y (c) R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^8 es hidroxi o etoxi, y R^3 y R^4 se toman conjuntamente para formar $(-CH_2)_4-$; y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, denominado Grupo AA, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^8 es $-OR^9$.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo AA, denominado Grupo AB, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^9

PATENTES JUAN MORENO

es alquilo C_{1-12}.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo AB, denominado Grupo AC, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^9 es metilo, isopropilo o etilo.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo AC, denominado Grupo AD, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^9 es etilo.

Un grupo preferido de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I, y de los profármacos e isómeros geométricos y ópticos de los mismos, contiene las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, profármacos e isómeros geométricos y ópticos, siendo la sal una sal de sodio o potasio.

Un grupo preferido de compuestos de Fórmula I, denominado grupo AE, incluye los compuestos específicos:

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopropilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico;

ácido N-[4-(3-ciclopropilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

PATENTES MOCH MORENO

ácido N-{4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico,

ácido N-{3-cloro-4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico,

ácido N-[4-(7-hidroxi-indan-4-iloxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

ácidoN-{3,5-dicloro-4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico,

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopentanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico,

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopropilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico,

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico;

ácido N-[4-(3-ciclopropilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

y los profármacos e isómeros geométricos y ópticos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, profármacos e isómeros.

Un grupo preferido de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, profármacos e isómeros geométricos y ópticos del Grupo AE, denominado Grupo AF, contiene las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, profármacos e isómeros geométricos y ópticos, siendo la sal una sal de potasio o de sodio.

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMAN
c/ [illegible] na, 113
Teléf. [illegible] - MADRID

Un grupo preferido de los compuestos e isómeros geométricos y ópticos de los compuestos del Grupo AE, denominado Grupo AG, contiene los ésteres etílicos de esos compuestos.

Esta invención proporciona procedimientos de tratamiento de una afección seleccionada entre obesidad, hiperlipidemia, enfermedad del tiroides, hipotiroidismo, diabetes mellitus, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, hipercolesterolemia, depresión y osteoporosis, en un mamífero (incluyendo el ser humano), que comprenden administrar a dicho mamífero una cantidad de tratamiento eficaz de un compuesto de Fórmula I, de un profármaco del mismo, de un isómero geométrico u óptico del mismo, o de una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, tal profármaco o tal isómero, como los descritos anteriormente.

En otro aspecto, esta invención proporciona procedimientos de tratamiento de una afección seleccionada entre obesidad, hiperlipidemia, enfermedad del tiroides, hipotiroidismo, diabetes mellitus, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, hipercolesterolemia, depresión y osteoporosis, en un mamífero (incluyendo el ser humano), que comprenden administrar a dicho mamífero cantidades de tratamiento eficaces de un compuesto de Fórmula I, de un profármaco del mismo, de un isómero geométrico u óptico del mismo, o de una sal

PATENTES Y MARCAS
ORIDO
Tele

farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, tal profármaco o tal isómero, como los descritos anteriormente, y un agente anorexígeno.

En otro aspecto, esta invención proporciona procedimientos de tratamiento de una afección seleccionada entre obesidad, hiperlipidemia, enfermedad del tiroides, hipotiroidismo, diabetes mellitus, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, hipercolesterolemia, depresión y osteoporosis, en un mamífero (incluyendo el ser humano), que comprenden administrar a dicho mamífero cantidades de tratamiento eficaces de un compuesto de Fórmula I, de un profármaco del mismo, de un isómero geométrico u óptico del mismo, o de una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, tal profármaco o tal isómero, como los descritos anteriormente, y un inhibidor de lipasa.

En un aspecto preferido, esta invención proporciona procedimientos de tratamiento de la obesidad en mamíferos (incluyendo el ser humano), que comprenden administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz para el tratamiento de la obesidad de un compuesto de Fórmula I, de un profármaco del mismo, de un isómero geométrico u óptico del mismo, o de una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, profármaco o isómero, como los descritos anteriormente.

En otro aspecto, esta invención proporciona

PATENTES KOCH MORENO
MADRID

32

procedimientos de tratamiento de la obesidad en mamíferos (incluyendo el ser humano), que comprende administrar a dicho mamífero cantidades eficaces para el tratamiento de la obesidad de un compuesto de Fórmula I, de un profármaco del mismo, de un isómero geométrico u óptico del mismo, o de una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, profármaco o isómero, como los descritos anteriormente, y un agente anorexígeno.

En otro aspecto, esta invención proporciona procedimientos de tratamiento de la obesidad en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprenden administrar a dicho mamífero cantidades eficaces para el tratamiento de la obesidad de un compuesto de Fórmula I, de un profármaco del mismo, de un isómero geométrico u óptico del mismo, o de una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, tal profármaco o tal isómero, como los descritos anteriormente, y un inhibidor de lipasa.

En otro aspecto, esta invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo, un isómero geométrico u óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, profármaco o isómero, como los descritos anteriormente, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, esta invención proporciona

PATRICIA MARIN MORENO
MADRID
Telé.

composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo, un isómero geométrico u óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, profármaco o isómero, como los descritos anteriormente, un agente anorexígeno y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, esta invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo, un isómero geométrico u óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, profármaco o isómero, como los descritos anteriormente, un inhibidor de lipasa y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, esta invención proporciona composiciones farmacéuticas para el tratamiento de una afección seleccionada entre obesidad, hiperlipidemia, enfermedad del tiroides, hipotiroidismo, diabetes mellitus, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, hipercolesterolemia, depresión y osteoporosis, en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprenden un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo, un isómero geométrico u óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, profármaco o isómero, como los descritos anteriormente, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

PATENTIA KARL MORENO
ING
c
Telé

En otro aspecto, esta invención proporciona composiciones farmacéuticas para el tratamiento de una afección seleccionada entre obesidad, hiperlipidemia, enfermedad del tiroides, hipotiroidismo, diabetes mellitus, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, hipercolesterolemia, depresión y osteoporosis, en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprenden un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo, un isómero geométrico u óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, profármaco o isómero, como los descritos anteriormente, un agente anorexígeno y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, esta invención proporciona composiciones farmacéuticas para el tratamiento de una afección seleccionada entre obesidad, hiperlipidemia, enfermedad del tiroides, hipotiroidismo, diabetes mellitus, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, hipercolesterolemia, depresión y osteoporosis, en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprenden un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo, un isómero geométrico u óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, profármaco o isómero, como los descritos anteriormente, un inhibidor de lipasa y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto preferido, esta invención proporciona

PATENTES NOVO MORENO
ING
C
Tele
MADRID

composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la obesidad en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprenden un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo, un isómero geométrico u óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, profármaco o isómero, como los descritos anteriormente, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto más, esta invención proporciona composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la obesidad en un mamífero (incluyendo un ser humano) que comprenden un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo, un isómero geométrico u óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, profármaco o isómero, como los descritos anteriormente, un agente anorexígeno y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, esta invención proporciona composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la obesidad en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprenden un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo, un isómero geométrico u óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, profármaco o isómero, como los descritos anteriormente, un inhibidor de lipasa y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

PATENTES MODELO MORENO

En otro aspecto, esta invención proporciona estuches para el tratamiento de una afección seleccionada entre obesidad, hiperlipidemia, enfermedad del tiroides, hipotiroidismo, diabetes mellitus, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, hipercolesterolemia, depresión y osteoporosis, que comprenden: un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo, un isómero geométrico u óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, profármaco o isómero, como los descritos anteriormente, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria; un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un agente anorexígeno o un inhibidor de lipasa, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma de dosificación unitaria; y un recipiente.

En otro aspecto preferido, esta invención proporciona estuches para el tratamiento de la obesidad que comprenden: un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo, un isómero geométrico u óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, profármaco o isómero, como los descritos anteriormente, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una primera forma

PATENTES H. CH. MORENO
P.O.
C.
Telé.
RD

de dosificación unitaria; un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un agente anorexígeno o un inhibidor de lipasa, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma de dosificación; y un recipiente.

A menos que se indique otra cosa, en este documento:

"alquilo" significa un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, que incluye, como puede ser el caso, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo y similares;

"alquenilo" significa un radical alifático monovalente lineal o ramificado, insaturado;

"alcoxi" significa un radical alquilo que está unido al resto de la molécula por oxígeno, incluyendo, como puede ser el caso, por ejemplo, metoxi;

"alquinilo" significa un radical hidrocarbonado acíclico lineal o ramificado con un triple enlace, incluyendo, como puede ser el caso, por ejemplo, acetileno;

"carbocíclico" (carbociclo) significa un anillo insaturado o parcial o totalmente saturado, que sólo tiene átomos de carbono en su núcleo, incluyendo, como puede ser el caso, un arilo (un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático por la eliminación de un átomo, por ejemplo, fenilo procedente de benceno, incluyendo también, por ejemplo, naftilo);

PATENTIA
ING
c
Telé
ARID

"cicloalcano" significa un hidrocarburo monocíclico saturado, incluyendo, como puede ser el caso, por ejemplo, ciclohexano;

"cicloalquilo" significa un radical monocíclico o policíclico derivado de un cicloalcano, incluyendo, como puede ser el caso, por ejemplo, ciclohexilo;

"halo" o "halógeno" significa un radical derivado de los elementos flúor, cloro, bromo o yodo;

"heterocíclico" ("heterociclo") significa un radical derivado de un anillo insaturado, o parcial o totalmente saturado, monocíclico o policíclico de diferentes tipos de átomos, e incluye grupos heterocíclicos aromáticos y no aromáticos que contienen uno o más heteroátomos, estando seleccionado cada heteroátomo entre O, S y N; los ejemplos de los grupos heterocíclicos incluyen, por ejemplo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, indolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piperazinilo, piperidilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinolilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidrotienilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, tiomorfolinilo, tiofenilo y triazolilo; cuando se hace referencia o se mencionan específicamente los grupos heterocíclicos como sustituyentes para los compuestos de

PATENTES M. 2N MORENO
ING
C
Telé
ARID

Fórmula I, se entiende que, a menos que se indique específicamente otra cosa, se incluyen todos los isómeros adecuados de tales grupos heterocíclicos;

un "hidrato" es una sustancia cristalina que contiene una o más moléculas de agua de cristalización, es decir, una sustancia que contiene agua combinada en forma molecular;

"farmacéuticamente aceptable" significa que el vehículo, diluyente, excipiente, y/o la sal deben ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos;

Las "sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos de esta invención pueden formarse con los propios compuestos, profármacos, por ejemplo, ésteres, isómeros y similares, e incluyen todas las sales farmacéuticamente aceptables que se usan más a menudo en la química farmacéutica; por ejemplo, las sales pueden formarse con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico, ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos incluyendo agentes tales como los ácidos naftalenosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, metanosulfónico ("mesilato"), bencenosulfónico ("besilato") y toluenosulfónico, por ejemplo, p-toluenosulfónico ("tosilato"), ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido pirosulfónico, ácido metafosfórico, ácido succínico, ácido

PATENTES MORENO
ING
C
Telé. [illegible] - ADRID

fórmico, ácido ftálico, ácido málico, ácido maleico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido mandélico, ácido glutámico, ácido aspártico, ácido fumárico, ácido pirúvico, ácido fenilacético, ácido pamoico, ácido nicotínico y similares; las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas también incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de magnesio y calcio), sales de amina (por ejemplo, sales de amonio, alquilamonio, dialquilamonio, trialquilamonio, tetraalquilamonio, dietanolaminio, tri-etanolaminio y guanidinio); las sales preferidas incluyen sales de ácidos orgánicos seleccionados entre los ácidos fórmico, acético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cítrico, maleico, tartárico, metanosulfónico, bencenosulfónico o toluenosulfónico, sales de ácidos inorgánicos seleccionados entre clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico o fosfórico, aminoácidos seleccionados entre aspártico y glutámico, y sales de sodio y potasio;

un "polimorfo" es una sustancia que se presenta en dos o más formas;

un "profármaco" es un precursor de fármaco que, después de la administración, libera el fármaco *in vivo* por medio de algunos procesos químicos o fisiológicos (por ejemplo, un profármaco, cuando se lleva al pH fisiológico o por medio de

PATRICIA ROSA MORENO
MAN
113
ADR

una acción enzimática se convierte en la forma de fármaco deseada); los profármacos ejemplares, tras la escisión, liberan el correspondiente ácido libre, y tales restos formadores de ésteres hidrolizables de los compuestos de Fórmula I incluyen, pero sin limitación, los que tienen un radical carboxilo en el que el hidrógeno libre se ha reemplazado por alquilo(C_1-C_4), alcanoiloximetilo(C_2-C_7), 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxi-carboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxi-carboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil) aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino(C_1-C_2)alquilo(C_2-C_3) (tal como b-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C_1-C_2), N,N-di-alquilcarbamoil (C_1-C_2)-alquilo (C_1-C_2) y piperidino-, pirrolidino- o morfolino-alquilo (C_2-C_3);

un "radical" es un grupo de átomos que se comporta como un solo átomo en una reacción química, por ejemplo, un radical orgánico es un grupo de átomos que confiere propiedades características al compuesto que lo contiene, o que no se altera durante una serie de reacciones;

PE... R. TO MORENO
... MAN
... no, 113
Telef. ... ADRID

un "solvato" es un complejo molecular o iónico de moléculas o iones de un disolvente con las moléculas o iones de un soluto; un "solvato" en el que el disolvente es agua, forma "hidratos" o iones hidratados;

"espirocicloalquilo" significa cicloalquilo que tiene una unión espiro (la unión formada por un solo átomo que es el único miembro común de los anillos); y

"tratamiento" o "tratar" incluye, entre otros, el tratamiento preventivo (por ejemplo, profiláctico), paliativo y curativo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

A menos que se indique otra cosa, a lo largo de este documento: °C significa grados Centígrados, % significa porcentaje, Calc. significa datos calculados, cm significa centímetro, DEE es éter dietílico, DME es éter dimetílico, DMF es dimetilformamida, DMSO es dimetilsulfóxido, DTT es ditiotreitol, EtOAc es acetato de etilo, EtOH es etanol, Encontrado significa datos encontrados, g es gramo o gramos, h es hora u horas, kg es kilogramo o kilogramos, KOH es hidróxido potásico, l es litro o litros, M es molar (concentración), MeOH es metanol, mg es miligramo o miligramos, min es minuto o minutos, ml es mililitro o mililitros, mm es milimol o milimoles, mM es milimolar (concentración), EM es espectro de masas, N es normal (concentración), NaOH es hidróxido sódico, nM es nanomolar

PATRICIA TELLES MORENO
Tel.

(concentración), RMN es espectro de resonancia magnética nuclear de protón, psi es libras por pulgada cuadrada, TA es temperatura ambiente, TEA es trietilamina, TFA es ácido trifluoroacético, THF es tetrahidrofurano, μg es microgramo o microgramos, y μl es microlitro o microlitros.

Como se describe en este documento, todas las veces que se haga referencia a un compuesto dentro del alcance de Fórmula I, se entenderá que incluye todas las formas activas de tales compuestos, incluyendo, por ejemplo, su forma libre, por ejemplo, la forma de base o ácido libre y también todos los profármacos, polimorfos, hidratos, solvatos, estereoisómeros, por ejemplo, diastereómeros y enantiómeros y similares, y todas las sales farmacéuticamente aceptables como se ha descrito anteriormente. También se apreciará que en la presente invención también se incluyen los metabolitos activos adecuados de los compuestos dentro del alcance de la Fórmula I, en cualquier forma adecuada.

Más específicamente, ciertos compuestos adecuados para uso en la presente invención tales como, por ejemplo, ciertos compuestos de Fórmula I, pueden tener centros asimétricos y, por lo tanto, existir en diferentes formas enantioméricas. Todos los isómeros ópticos y estereoisómeros adecuados de tales compuestos, y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la invención. Con respecto a tales compuestos, la presente invención incluye el uso de un

PATENTIA KOHN MORENO
ING. [illegible] Y AL-MAN
C. [illegible]na, 11
Teléf. [illegible]

racemato, una sola forma enantiomérica, una sola forma diastereomérica, o mezclas de los mismos, según sea adecuado. Sin embargo, tales compuestos también pueden existir como tautómeros. Por consiguiente, la presente invención se refiere al uso de todos tales tautómeros adecuados y mezclas de los mismos.

Además, los especialistas en la técnica reconocerán fácilmente que los compuestos fisiológicamente activos que tienen grupos hidroxi accesibles a menudo se administran en forma de ésteres farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de esta invención pueden administrarse como ésteres, formados sobre los grupos hidroxi. Aunque aún no se ha investigado el mecanismo y no se desea limitación por ninguna teoría, se cree que tales ésteres se escinden metabólicamente en el cuerpo, y que el fármaco real es el propio compuesto hidroxi. Como se sabe desde hace mucho tiempo en la química farmacéutica, es posible ajustar la velocidad o duración de la acción del compuesto mediante elecciones de grupos éster adecuadas.

Por esta descripción, los especialistas en la técnica entenderán cómo preparar los compuestos de la presente invención usando cualquier procedimiento conocido adecuado. Además, los ESQUEMAS de reacción de la presente invención ilustran la preparación de los compuestos de la presente invención y, a menos que se indique otra cosa, R^1, R^2, R^3, R^4,

PATENTES NOVO MORENO
Telé. ... MADRID

45

R^6, R^7, R^9, R^{10}, X e Y en los ESQUEMAS de reacción son como se han descrito anteriormente, Q del compuesto **14** del ESQUEMA A es preferiblemente sodio o potasio, X^1 de los ESQUEMAS D, I y L es preferiblemente haluro o sulfonato, y T de los ESQUEMAS K y L es como se describe más adelante. Además, los Ejemplos proporcionados en este documento ilustran adicionalmente la preparación de los compuestos de la presente invención.

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los mencionados en la Fórmula I excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente la masa atómica o el número de masa encontrado normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de los isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F y ^{36}Cl, respectivamente. Los compuestos de la presente invención, los profármacos de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos, están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que se han incorporado isótopos

PATENTES HOTEL MORENO

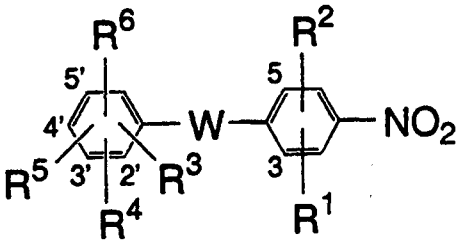
radioactivos tales como ^{3}H y ^{14}C, son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Se prefieren particularmente los isótopos tritiados, es decir, ^{3}H y carbono-14, es decir, ^{14}C, por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^{2}H, puede producir ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o el requisito de una menor dosificación y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de Fórmula I de esta invención y los profármacos de los mismos pueden prepararse, en general, realizando los procedimientos descritos en el ESQUEMA y/o en los EJEMPLOS mostrados más adelante, mediante la sustitución de un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente adquirible.

Los materiales de partida para cada ESQUEMA de síntesis y para cada EJEMPLO proporcionados por esta descripción están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica, tal como se describe, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos Nos. 5.401.772; 5.569.674; y 5.654.468, y en la Memoria Descriptiva de Patente europea publicada como EP 580.550, mencionadas anteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden

PAT... KEN MORENO ... MAN ... R:D Tele...

prepararse a partir de un intermedio común **1** como se describe más adelante

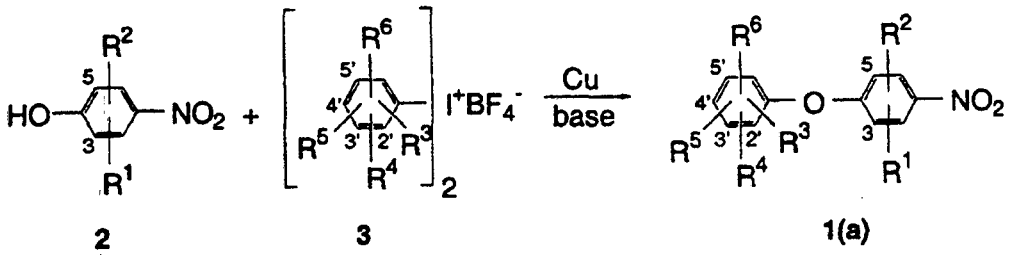


1

que puede sintetizarse de acuerdo con cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Más específicamente, los especialistas en la técnica entenderán, basándose en la presente descripción, cómo preparar el intermedio común **1** en el que W es oxígeno, $(SO_2)_d$, CH_2 o NR^9, siendo d y R^9 como se han descrito anteriormente. Se prefiere particularmente que W sea oxígeno.

Por ejemplo, el intermedio común **1** en el que W es oxígeno ("**1(a)**") puede prepararse mediante

(a)



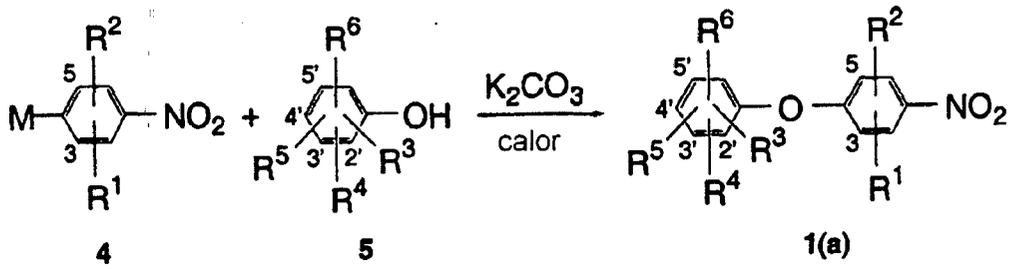
2 **3** **1(a)**

el acoplamiento de un 4-nitrofenol (o un tiofenol correspondiente) **2** con un tetrafluoroborato de bis-aril

PAT... M.ª TERESA MORENO
...
...
Telé...

yodonio **3** a aproximadamente TA en un disolvente orgánico adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, DMF o DMSO, en presencia de un catalizador de cobre adecuado tal como, por ejemplo, cobre bronce, y una base adecuada tal como, por ejemplo, TEA, t-butóxido potásico o hidruro sódico (*J. Med. Chem*, 38:695-707 (1995));

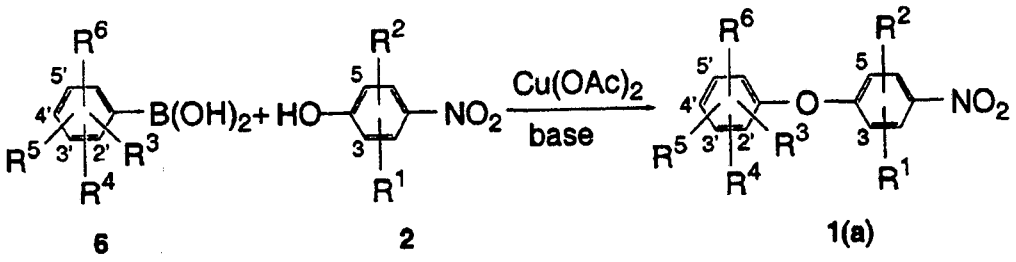
(b)



el acoplamiento de un 4-halonitrobenceno **4**, tal como, por ejemplo, un 4-yodonitrobenceno, un 4-bromonitrobenceno o un 4-cloronitrobenceno, con un fenol (o un tiofenol) **5** a una temperatura elevada adecuada (mayor de aproximadamente 120°C), en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato potásico, o t-butóxido potásico, en un disolvente polar inerte tal como, por ejemplo, DMSO o N-metilpirrolidona; o

(c)

PATENTES MORENO
Telé...
MADRID



el acoplamiento (a TA en diclorometano) de un ácido fenilborónico **6** con un 4-nitrofenol **2** en presencia de acetato de cobre (II) y una base adecuada tal como, por ejemplo, TEA, piridina o una mezcla de TEA y piridina. (*Tetrahedron. Lett.*, 39:2933-2936, 2937-2940 (1988)).

Las realizaciones de la presente invención en las que el sustituyente R^4 de un compuesto de Fórmula I se localiza en la posición 3' y es sulfonamida, amida, por ejemplo, carboxamida, metilamino, carbamoílo o sulfamoílo, ariloxi, por ejemplo, feniloxi o benciloxi, fenilsulfona o alquilsulfona, pueden prepararse, por ejemplo, de acuerdo con los ESQUEMAS A y B, C y D, E, F, G y J, H e I, respectivamente, proporcionados por la presente descripción expuestes más adelante.

Además, un compuesto de Fórmula I en la que R^4 se localiza en la posición 3' y R^3 se localiza en la posición 2' y tomados conjuntamente son indanilo o tetrahidronaftalilo puede prepararse de acuerdo con los ESQUEMAS K y L, también proporcionados por la presente descripción expuestos más adelante.

PATENTES ESPAÑOLAS
AV
113
MADRID

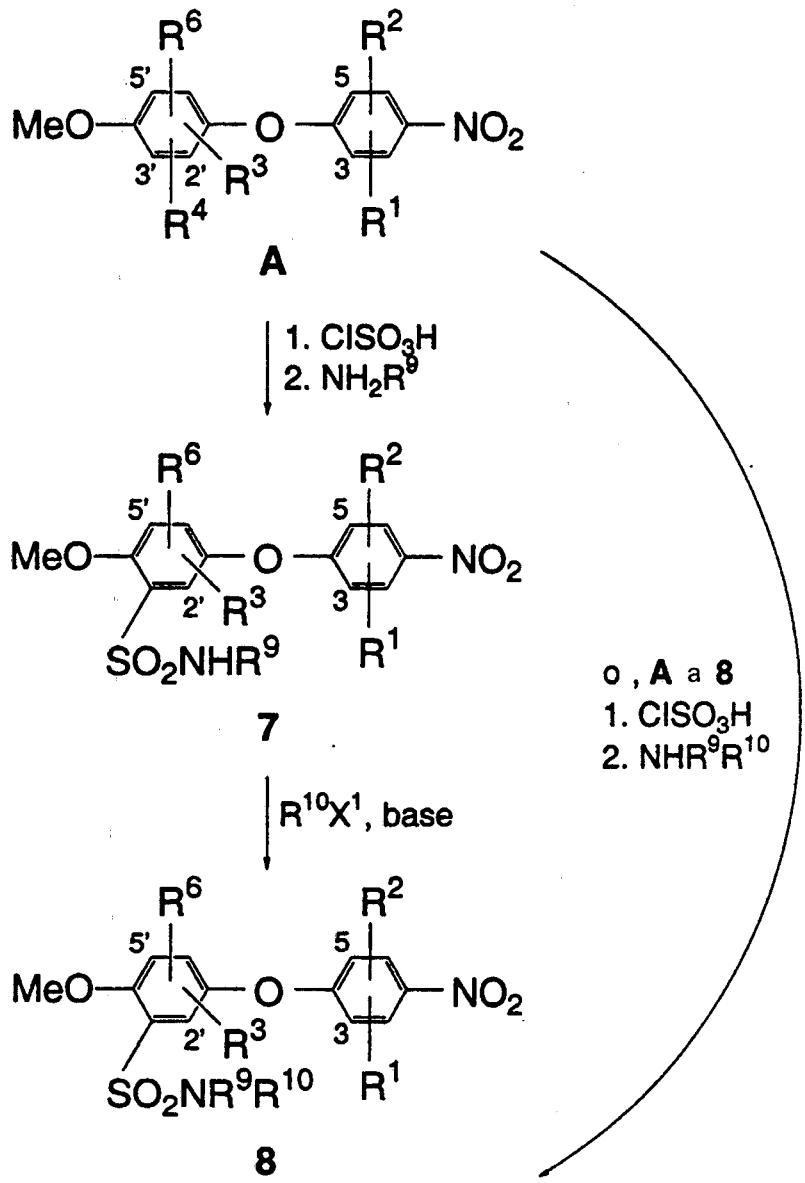
Además, un compuesto de Fórmula I en la que R^4 se localiza en la posición 3' y R^5 se localiza en la posición 4', y R^4 y R^5 se toman conjuntamente para formar un indolilo, puede prepararse de acuerdo con el ESQUEMA M, proporcionado más adelante.

En los ESQUEMAS A y C descritos más adelante, el material de partida ("**A**") es el intermedio común **1** en el que R^5 se localiza en la posición 4' y es metoxi o ("MeO"). En los ESQUEMAS E, H e I descritos más adelante, el material de partida ("**B**") es el intermedio común **1** en el que R^5 se localiza en la posición 4' y es MeO y R^4 se localiza en la posición 3' y es hidrógeno.

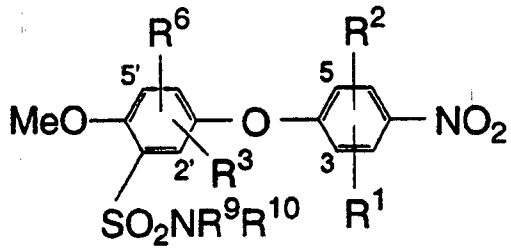
Se entenderá que los siguientes ESQUEMAS se proporcionan sólo con fines ilustrativos y que no limitan la invención, la cual se define por las reivindicaciones.

PATENTES MORENO
ADRID

ESQUEMA A

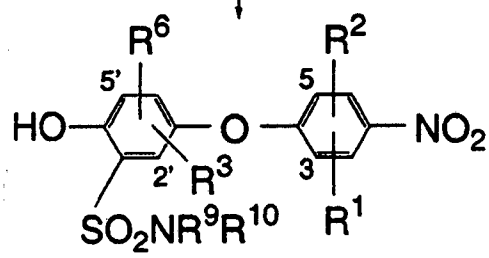


ESQUEMA A - CONTINUACIÓN

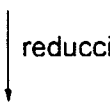


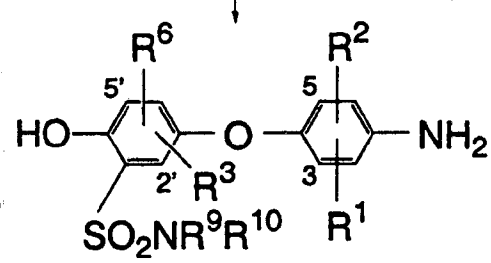
8



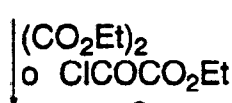


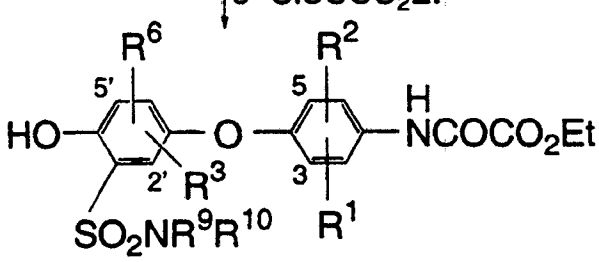
9





10





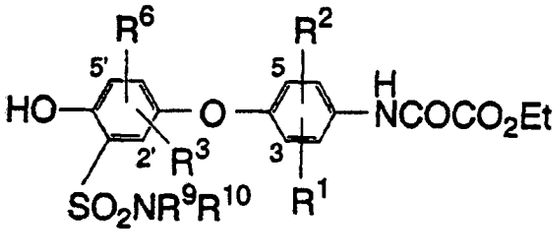
11

PATENTES M. CH. MORENO
RID
Telé.

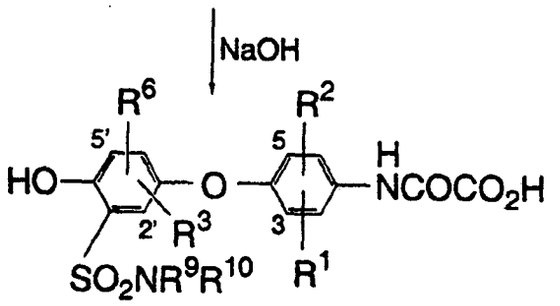
53

ESQUEMA A - CONTINUACIÓN

(a)

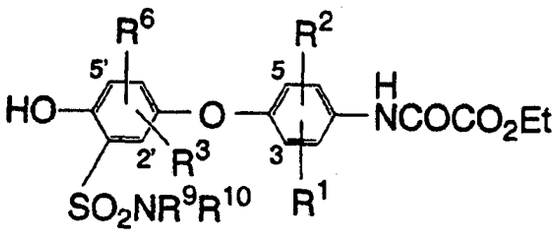


11

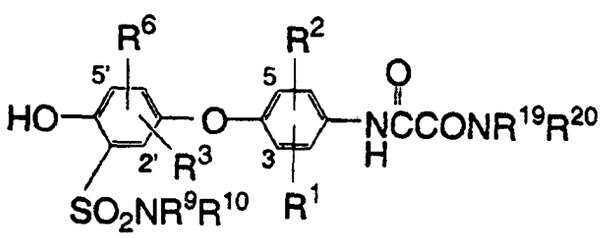


12

(b)



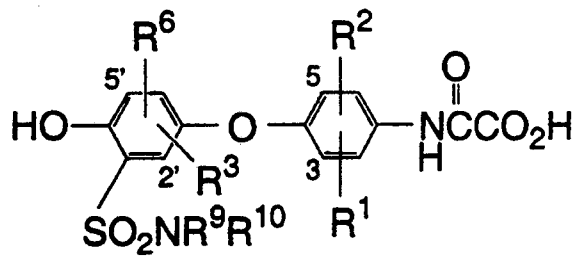
11



13

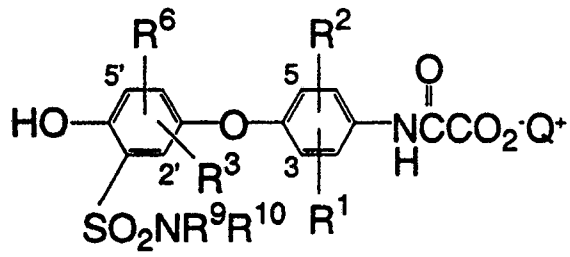
ESQUEMA A - CONTINUACIÓN

(c)



12

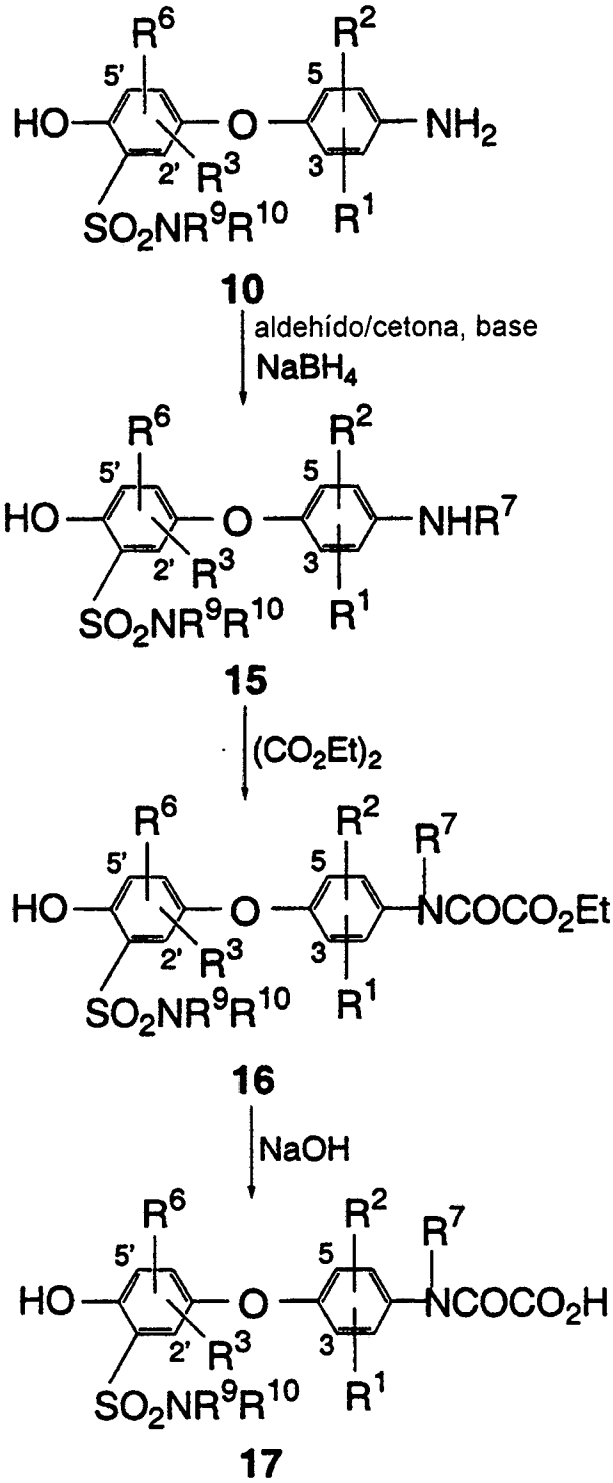
formación de sal



14

PATRICIA MORENO
RD

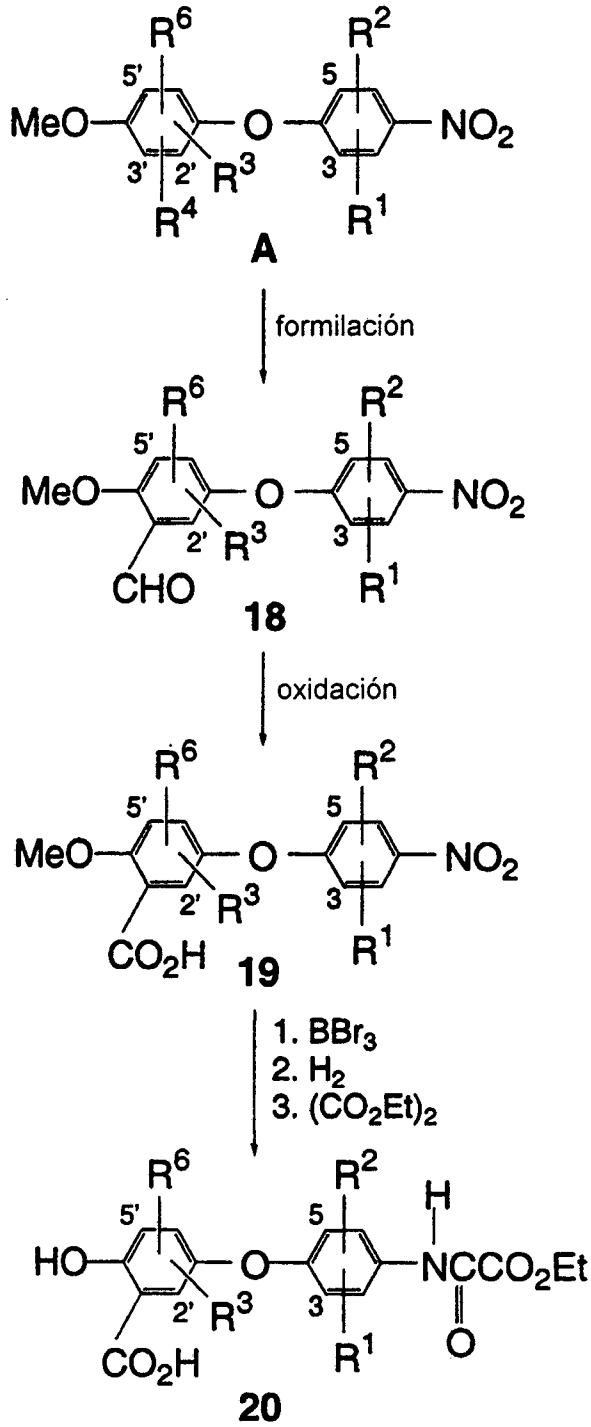
ESQUEMA B



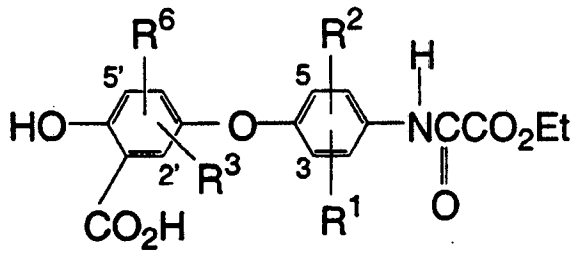
PATENTES MORENO

50

ESQUEMA C

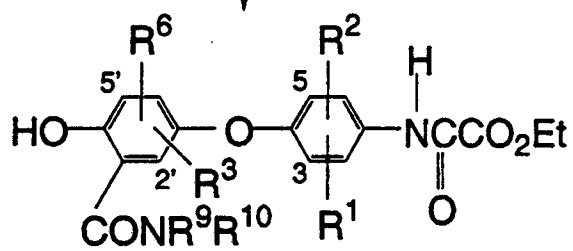


ESQUEMA C - CONTINUACIÓN



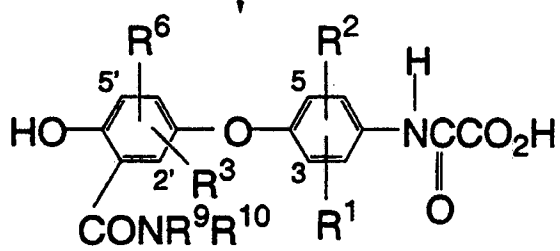
20

condiciones de acoplamiento /NHR^9R^{10}



21

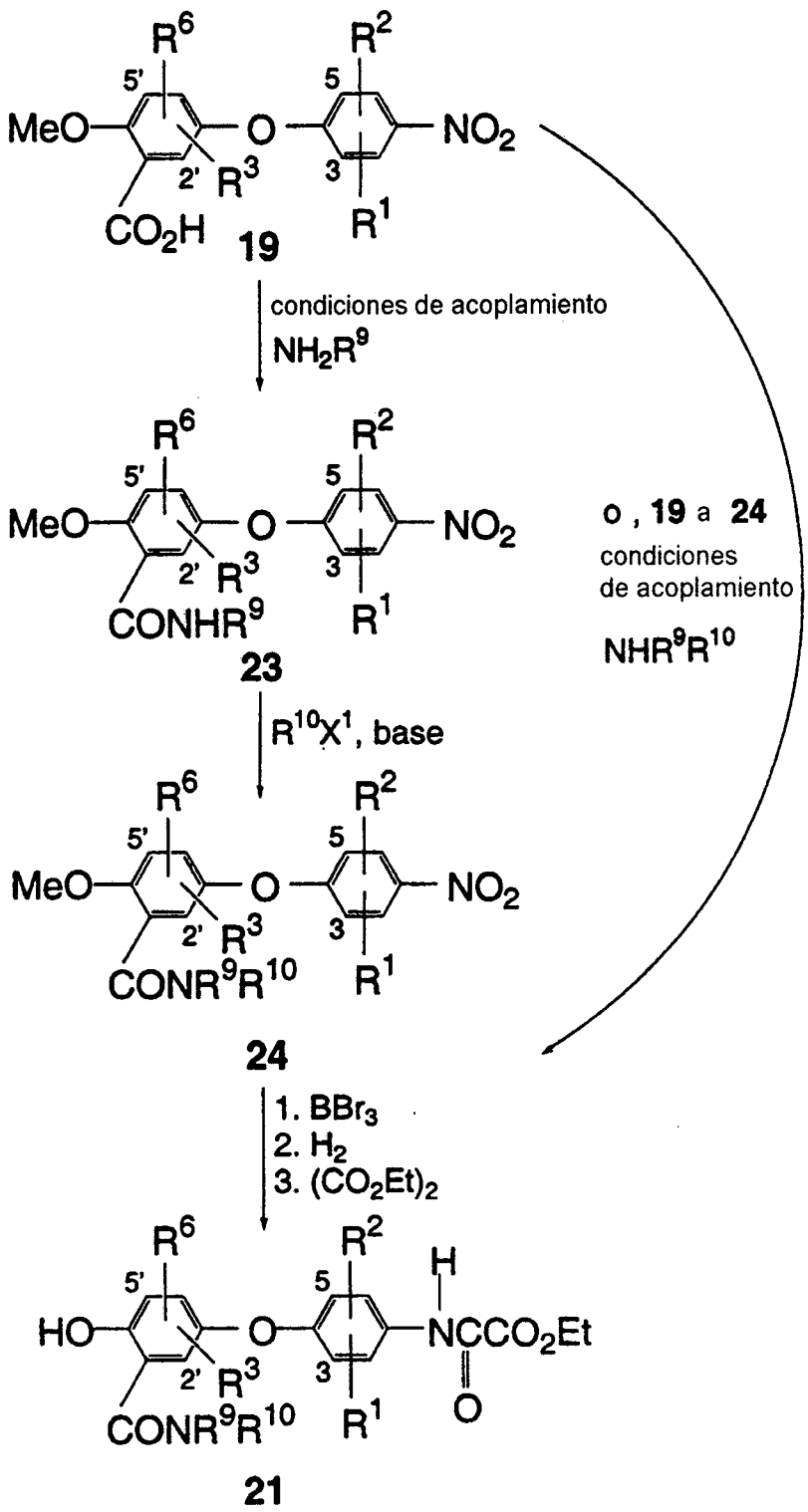
NaOH



22

PATENTES MORENO

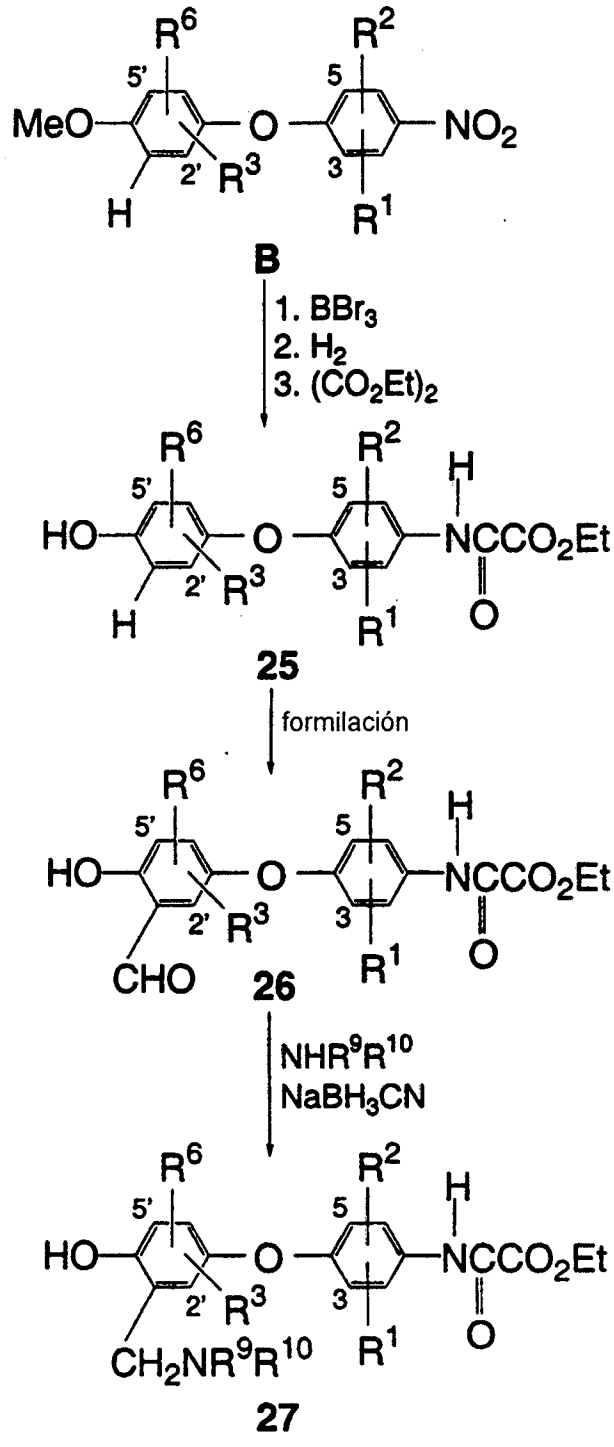
ESQUEMA D



PATRICIA M.ª SÁEZ MORENO
Telé... ...RID

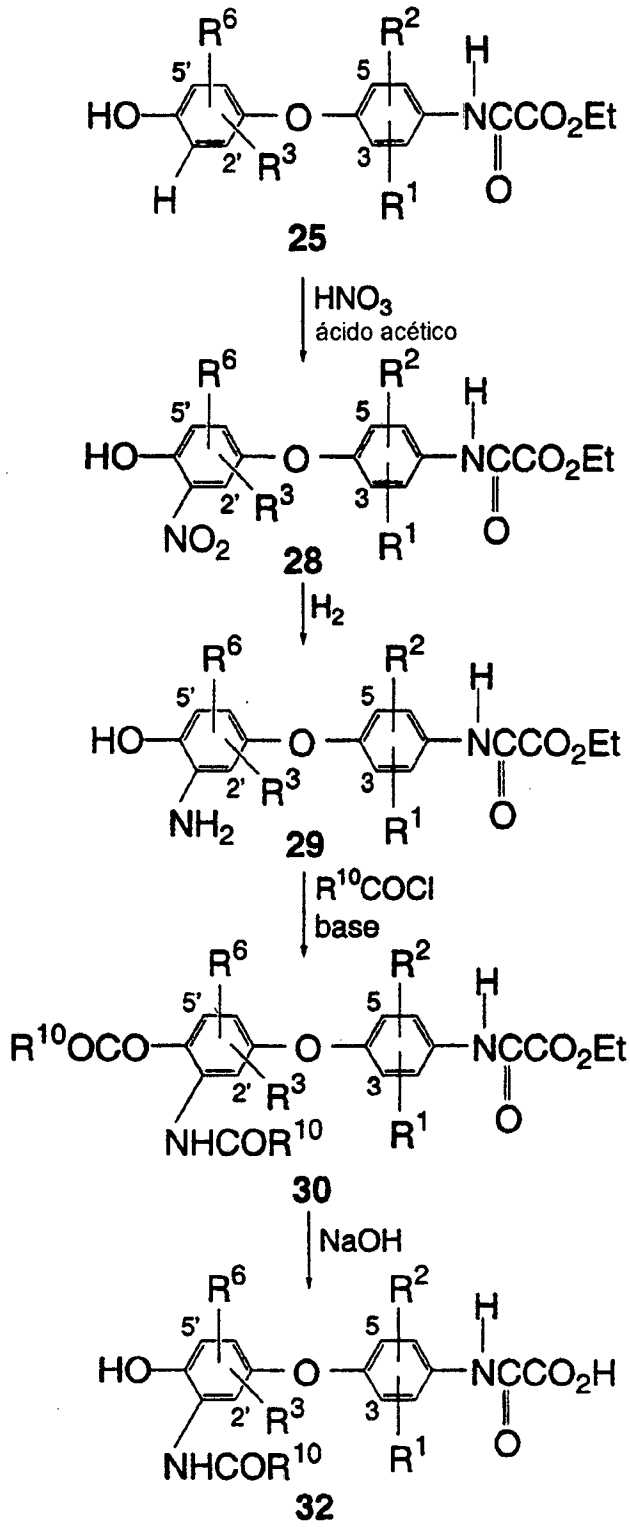
59

ESQUEMA E



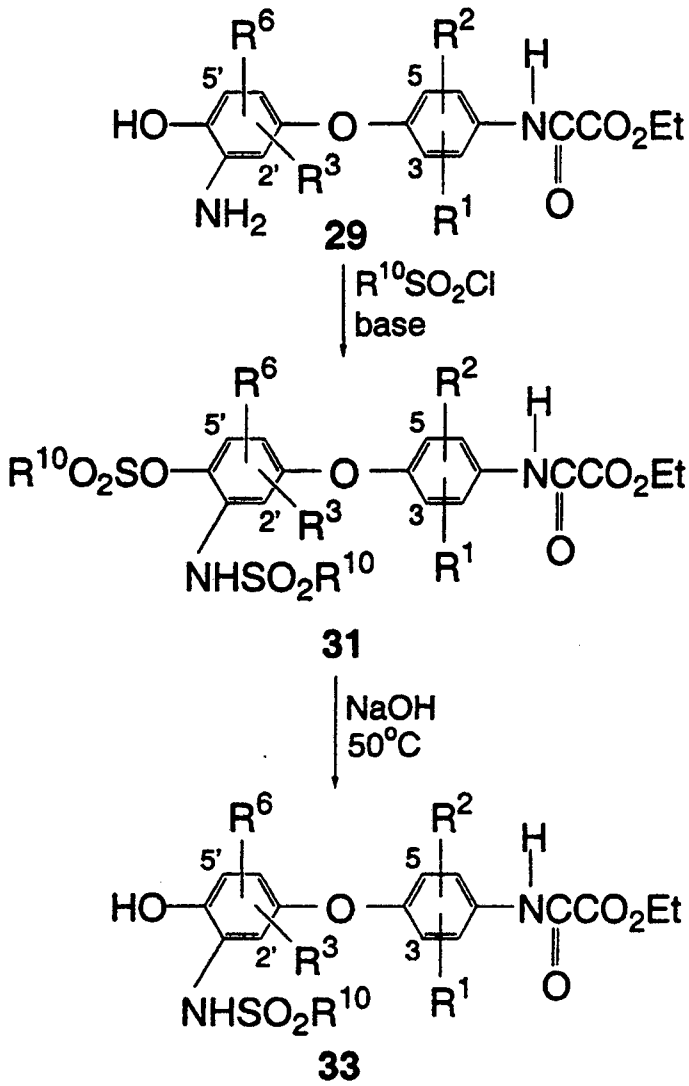
PATRICIA MORENO

ESQUEMA F



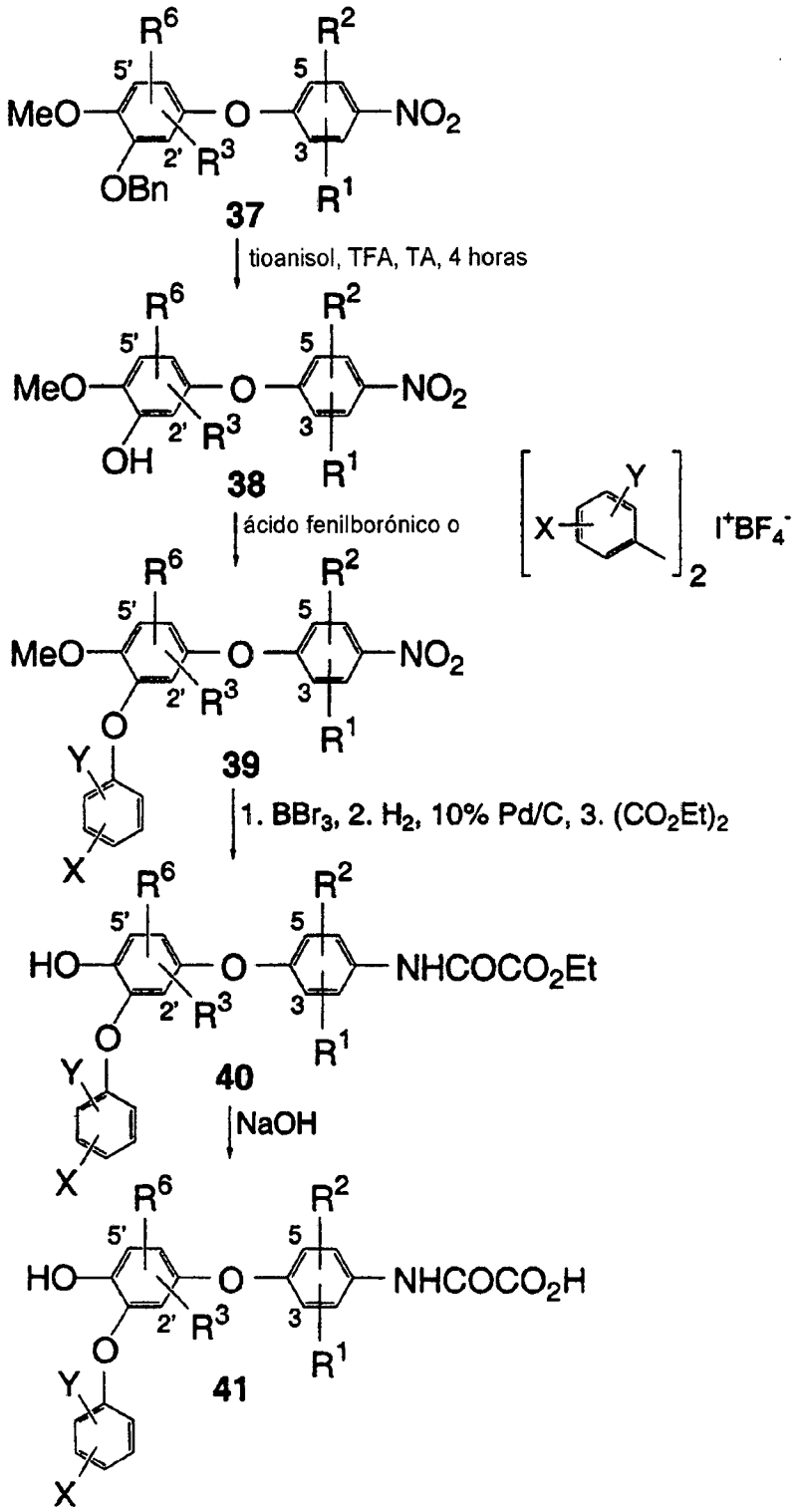
PATENTES Y SU MODELO
INC
Tele

ESQUEMA F - CONTINUACIÓN



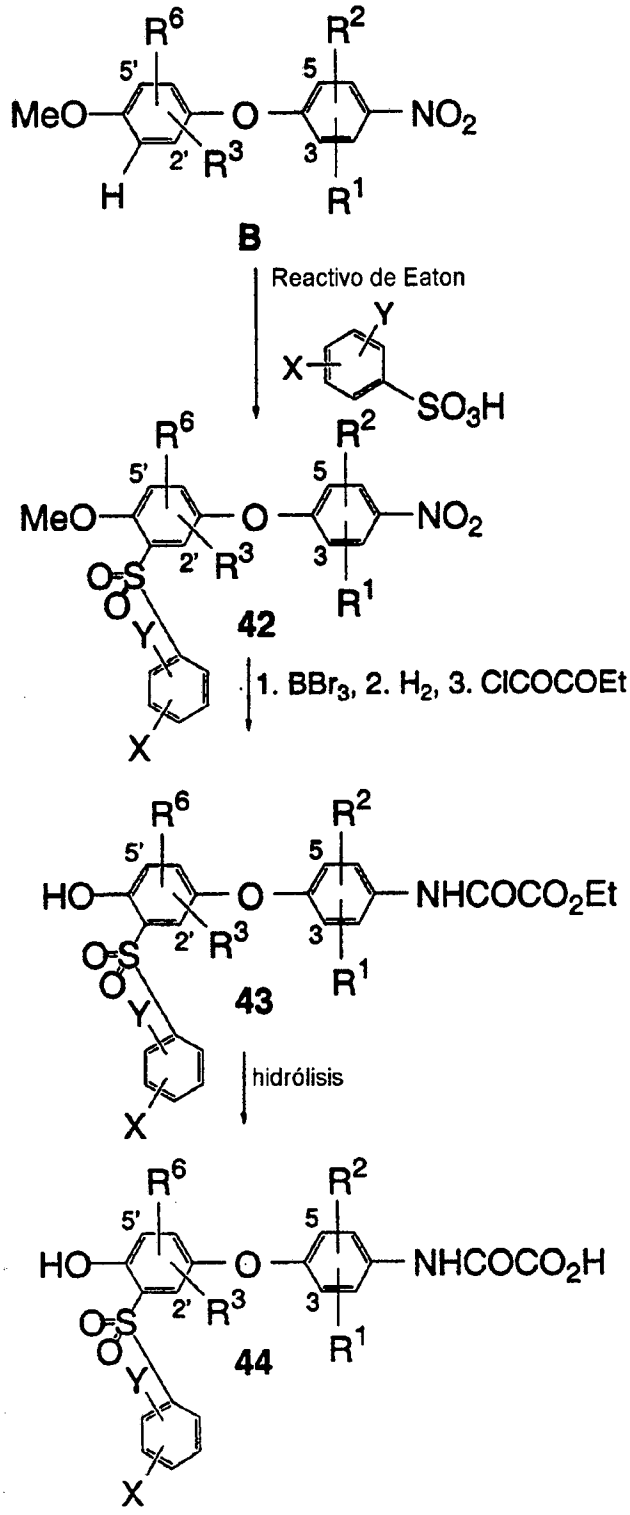
PATENTES MOLL MORENO
Telé

ESQUEMA G



PETR... MORENO
IN... AN
c... 13
Tel... MADRID

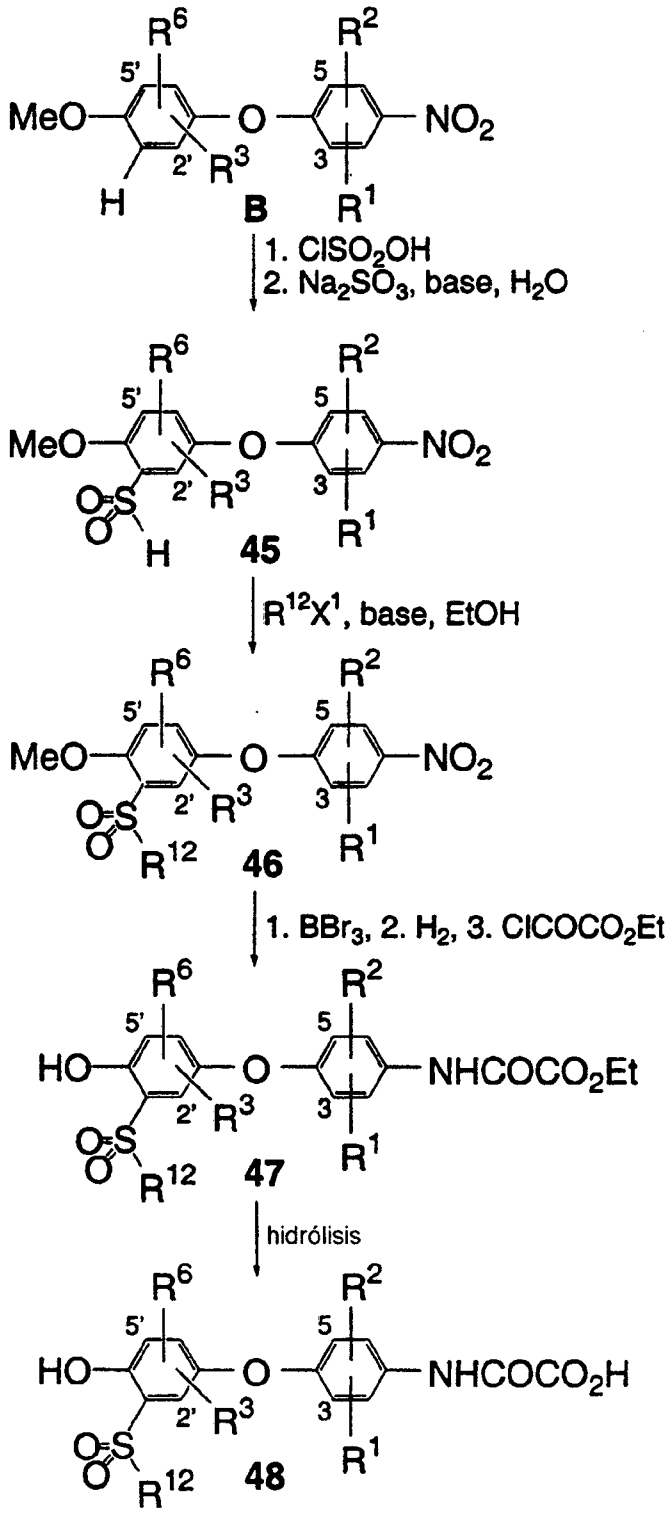
ESQUEMA H



PATENTIA
ING
Tel

64

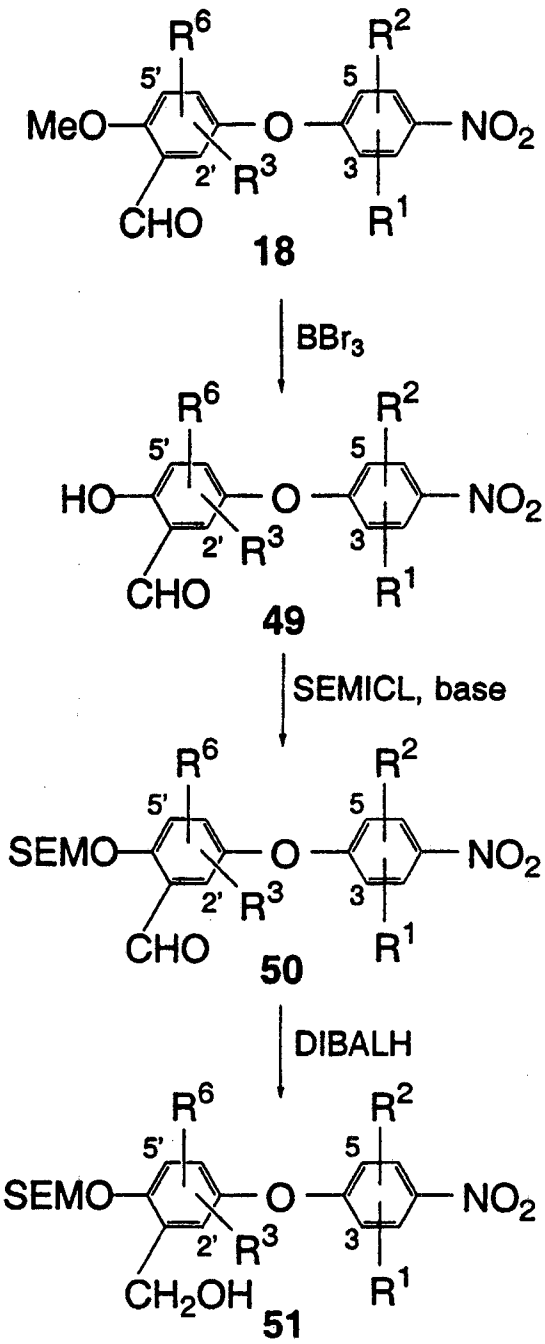
ESQUEMA I



PATENTES X 28 MORENO
ADRID

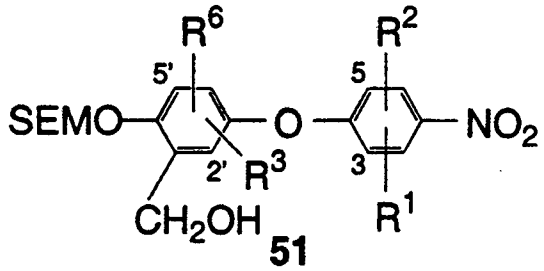
65

ESQUEMA J



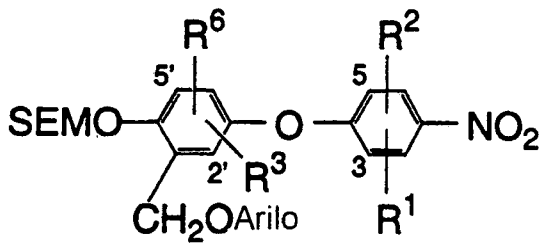
PATRICIA [illegible] MORENO
ING[illegible]
C[illegible]
Telé[illegible] MADRID

ESQUEMA J - CONTINUACIÓN



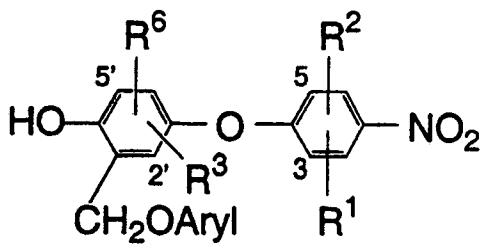
51

ArilOH
condiciones de Mitsunobu



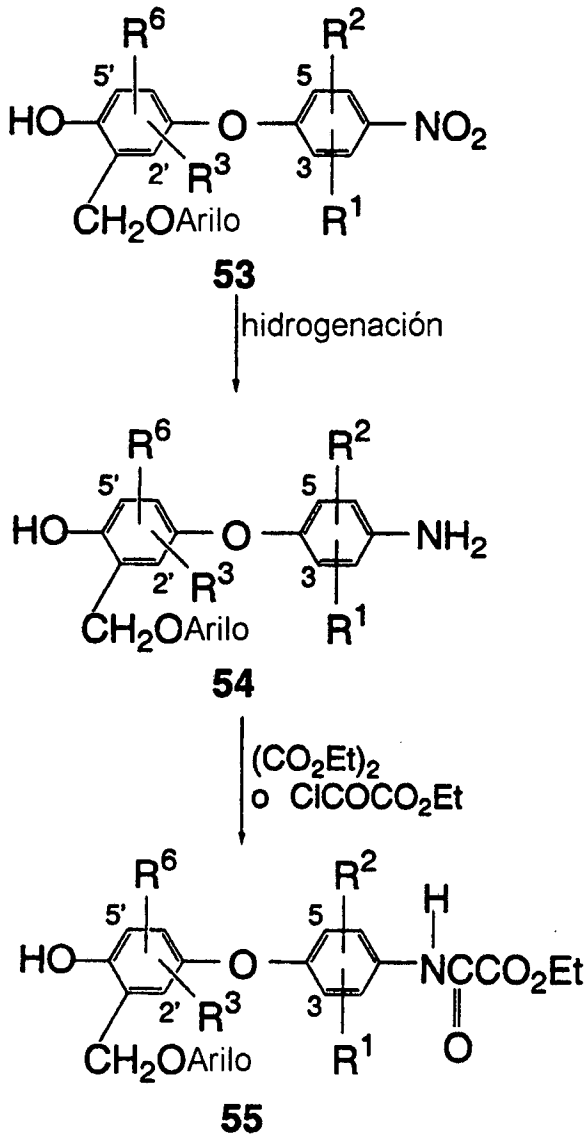
52

condiciones ácidas



53

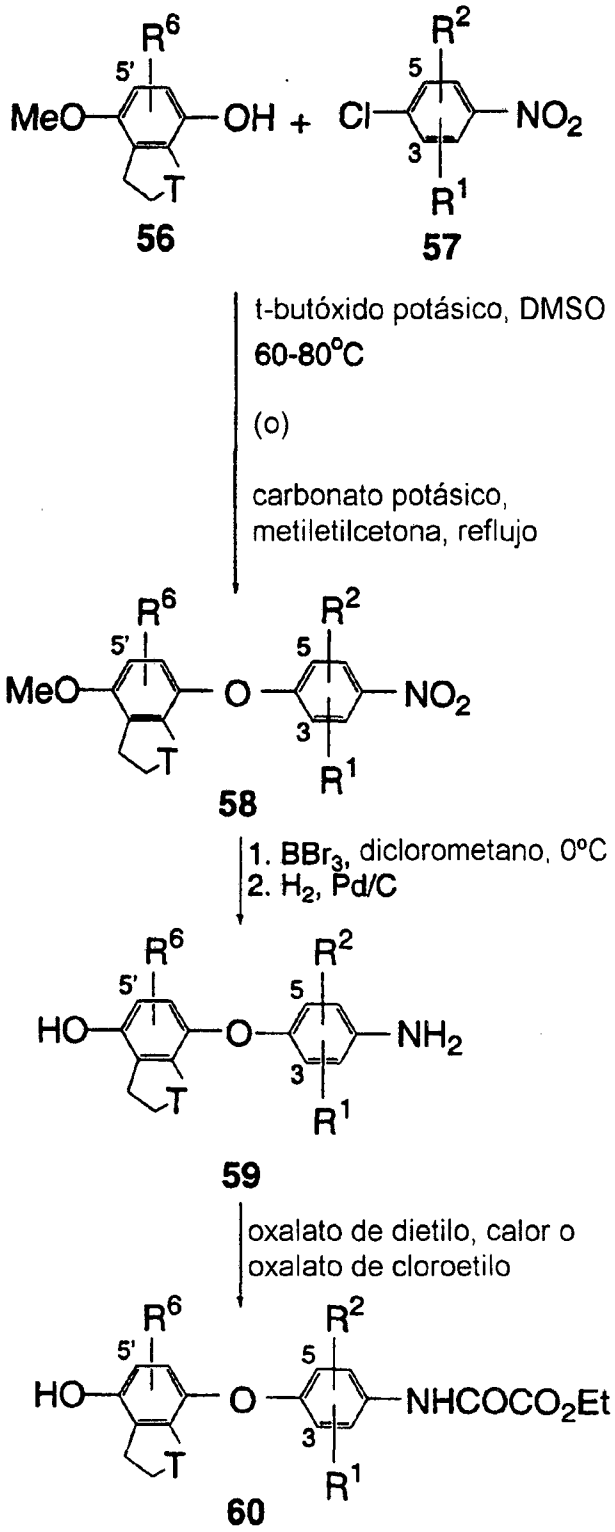
ESQUEMA J - CONTINUACIÓN



PABLO [illegible] MORENO
[illegible]
[illegible] MADRID

68

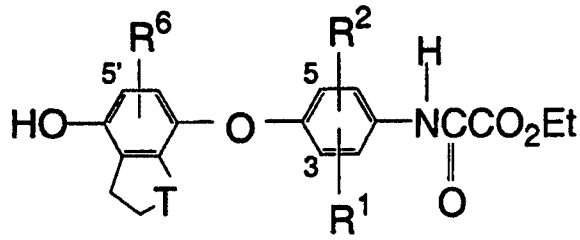
ESQUEMA K



PATRICIA ALCÓN MORENO

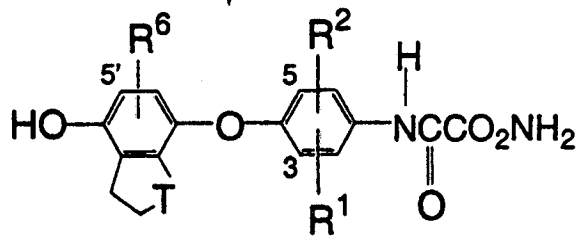
ESQUEMA K - CONTINUACIÓN

(a)



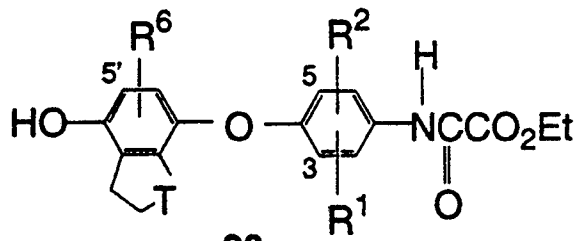
60

amoniaco, metanol



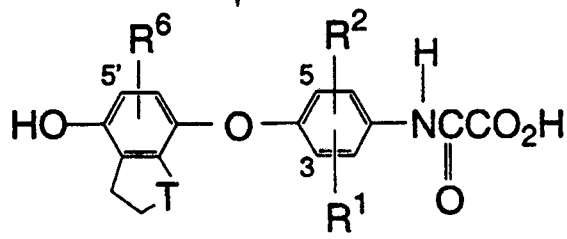
62

(b)



60

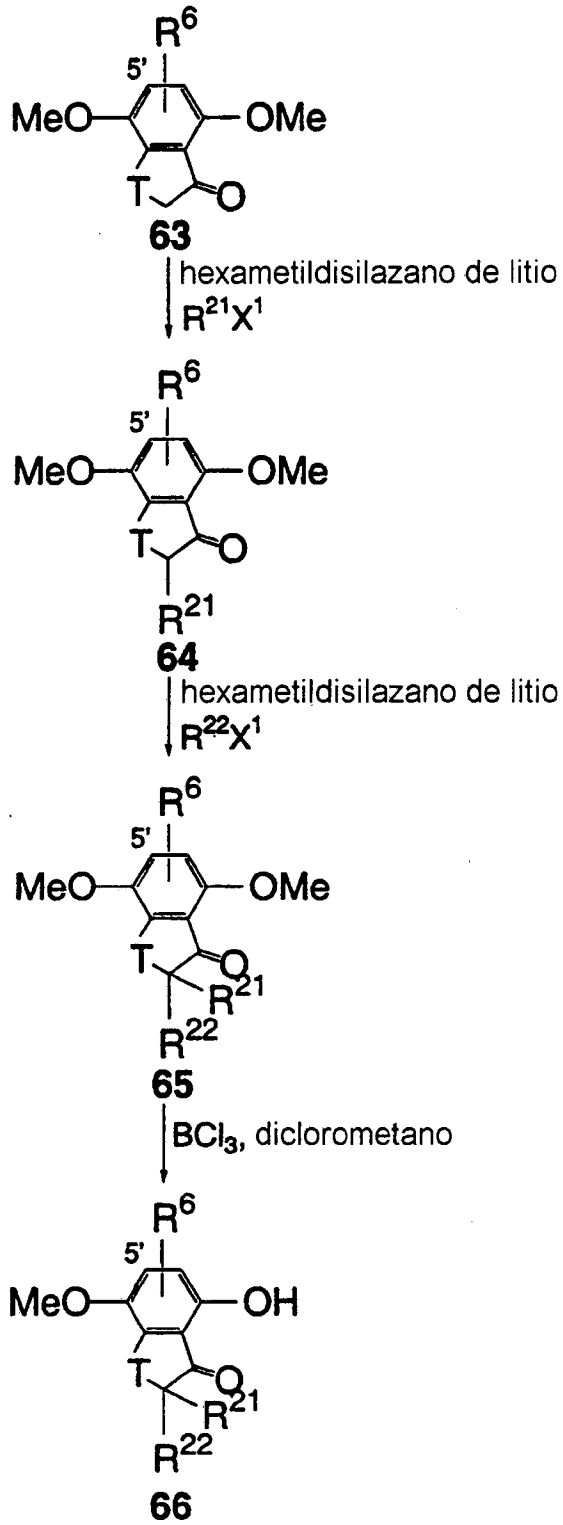
NaOH, EtOH, H_2O



61

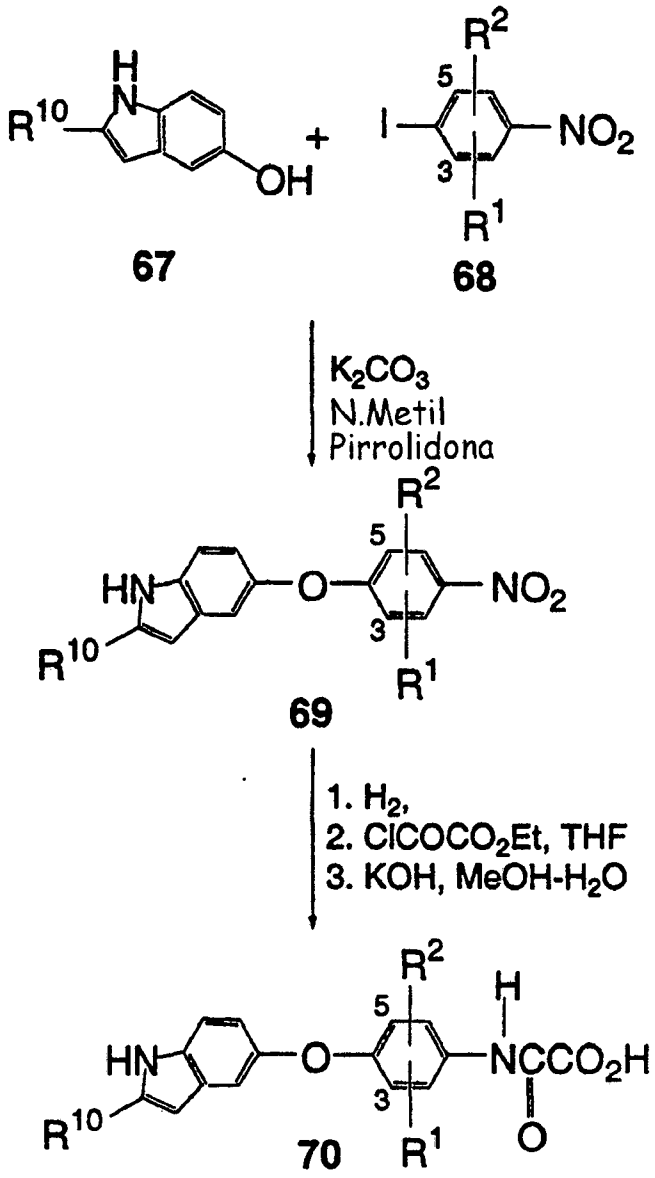
PATRICIA M. CH MORENO
IND
C
Tele
ADRID

ESQUEMA L



PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

ESQUEMA M



PATRICIA KOCH MORENO
ING
Telef.
ARD

por el ESQUEMA A:

El intermedio nitro **A** puede convertirse en la 3'-sulfonamida **7** u **8** mediante la reacción del intermedio 3'-clorosulfonilado de **A** y una amina primaria o secundaria en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, THF, MeOH, EtOH o acetonitrilo, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, TEA o diisopropiletilamina. La clorosulfonilación de **A** puede realizarse mediante agitación de una solución de **A** en un ácido clorosulfónico puro a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C.

La sulfonamida **7** puede convertirse en la sulfonamida **8** mediante alquilación. Un procedimiento de alquilación preferido usa un agente alquilante adecuado tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato potásico, hidruro sódico, t-butóxido potásico, NaOH o KOH, en un disolvente orgánico adecuado tal como, por ejemplo, acetona, THF, DMSO, 2-propanol o una solución acuosa de MeOH.

La desmetilación de **8** dando el fenol **9** puede realizarse mediante la reacción de **8** con un trihaluro de boro adecuado tal como, por ejemplo, tribromuro de boro o tricloruro de boro, en un disolvente orgánico adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano o cloroformo.

La nitro reducción de **9** dando la anilina **10** puede

PATRICIA H CH MORENO
ING
C
Telé
RID

realizarse usando procedimientos bien conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, hidrogenación o reducción con polvo de cinc o cloruro de estaño (II).

La anilina **10** puede convertirse en el oxamato **11** mediante la reacción de **10** con oxalato de dietilo a aproximadamente 120°C, durante un período de aproximadamente 5 a aproximadamente 24 h, o con cloruro de etil oxalilo a aproximadamente TA en un disolvente aprótico anhidro adecuado tal como, por ejemplo, DEE, diclorometano, cloroformo o THF.

El oxamato **11** puede convertirse en el ácido oxámico **12** y la oxamida **13** usando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica relacionada. Por ejemplo, el éster **11** puede hidrolizarse dando el ácido **12** usando alcaluros acuosos adecuados tales como, por ejemplo, carbonatos o hidróxidos de metales alcalinos en una solución acuosa de MeOH. La oxamida **13** puede sintetizarse mediante la reacción del éster **11** con una amina en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, THF o MeOH.

El ácido **12** puede convertirse en sales **14** tales como, por ejemplo, sales de metal o de amonio, mediante el tratamiento de **12** con una cantidad equivalente de la base correspondiente tal como, por ejemplo, hidróxidos alcalinos o de amonio, mediante intercambio con sales de ácidos carboxílicos o silóxidos alcalinos, o mediante procedimientos de intercambio iónico conocidos en la técnica.

PATRICIA HICH MORENO
ING
c
Telé. B
ARID

74

por el ESQUEMA B:

La anilina primaria **10** puede convertirse en la anilina secundaria **15** de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica para la conversión de una amina primaria en una amina secundaria tales como, por ejemplo, mediante alquilación reductora. Un procedimiento de alquilación reductora preferido emplea un aldehído o una cetona y un agente reductor en un disolvente adecuado, y se realiza de la mejor forma en presencia de tamices moleculares de aproximadamente 3Å. Los agentes reductores preferidos son cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico y borohidruro sódico. Los disolventes orgánicos preferidos son EtOH y MeOH.

La anilina resultante **15** puede convertirse en el oxamato **16** y después en el ácido **17** mediante, por ejemplo, procedimientos análogos a los que se han descrito previamente en el ESQUEMA A discutido anteriormente.

Por el ESQUEMA C:

El intermedio nitro **A** puede convertirse en el aldehído **18** mediante formilación. Un procedimiento de formilación preferido puede realizarse mediante la reacción de **A** con hexametilentetramina a aproximadamente 65°C en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, TFA.

El aldehído **18** puede oxidarse dando el ácido carboxílico **19** por procedimientos bien conocidos en la técnica, por

PATENTIA

ejemplo, oxidación de Jones. Los procedimientos de oxidación preferidos incluyen oxidación de Jones y los que emplean hipoclorito sódico. La reacción del aldehído **18** con reactivo de Jones (ácido crómico/ácido sulfúrico acuoso) en acetona produce el ácido carboxílico **19**.

El compuesto **19** de ácido carboxílico que contiene nitro puede convertirse en el oxamato **20** en tres etapas (desmetilación, reducción de nitro y formación de oxamato) mediante, por ejemplo, procedimientos análogos a los descritos en el ESQUEMA A proporcionado anteriormente.

El oxamato **20** puede convertirse en el derivado de 3'-carboxamida **21** de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el empleo de un cloruro o anhídrido de ácido (simétrico o mixto) de **20** con una amina en un disolvente aprótico seco adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, THF, DME o DEE, en presencia de una base tal como TEA, dimetilaminopiridina o piridina, son dos procedimientos usados comúnmente. Otro procedimiento utiliza la reacción de **20** y la amina requerida en un disolvente aprótico con cualquiera de los reactivos de acoplamiento de carbodiimida convencionales tales como, por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida, 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolona y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio.

El éster **21** puede hidrolizarse dando el ácido oxámico

PATRICIA [illegible] MORENO
[illegible]
[illegible]RID

22 mediante, por ejemplo, un procedimiento análogo al descrito en el ESQUEMA A discutido anteriormente.

Por el ESQUEMA D:

La amida **23** puede prepararse mediante la reacción de un cloruro o anhídrido de ácido (simétrico o mixto) de **19** con una amina primaria en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, THF, DME o DEE, en presencia de una base tal como, por ejemplo, TEA, DMAP o piridina.

La amida **23** puede alquilarse a la amida **24** mediante la reacción de un anión de carboxamida de **23** con un agente de alquilación adecuado tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo. El anión de carboxamida de **23** puede generarse en DMF con una base adecuada tal como, por ejemplo, hidruro sódico o hidruro potásico. La alquilación de **23** también puede realizarse mediante catálisis de transferencia de fase sin disolvente o con un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DMF o DMSO. La reacción de transferencia de fase usa bromuro de tetrabutilamonio ("TBAB") como agente de transferencia de fase y carbonato potásico, KOH o NaOH como base.

La amida **24** puede convertirse en el correspondiente compuesto **21**, por ejemplo, en tres etapas, por procedimientos análogos a los descritos en el ESQUEMA A discutido anteriormente.

Por el ESQUEMA E:

PATRICIA VIDAL MORENO
ING
Tel

El compuesto **B** puede convertirse en el oxamato **25**, por ejemplo, en tres etapas, por procedimientos análogos a los descritos en el ESQUEMA A proporcionado anteriormente.

La formilación de **25** puede realizarse mediante un procedimiento de formilación análogo al descrito en el ESQUEMA C proporcionado anteriormente.

El aldehído **26** puede convertirse, por ejemplo, en el derivado de metilamino **27** por procedimientos conocidos en la técnica. Un procedimiento preferido utiliza aminación reductora. Por ejemplo, la aminación reductora puede realizarse mediante la reacción del aldehído **26** con una amina y un agente reductor en un disolvente adecuado, y se realiza de la mejor forma en presencia de tamices moleculares de 3Å. Los agentes reductores preferidos son cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico y borohidruro sódico. Los disolventes orgánicos preferidos incluyen EtOH, MeOH y 1,2-dicloroetano.

Por el ESQUEMA F:

El oxamato **25** puede convertirse en el compuesto nitro **28** mediante nitración. El compuesto nitro **28** puede reducirse a la correspondiente anilina **29** mediante, por ejemplo, hidrogenación catalítica o reducción química con polvo de cinc o cloruro de estaño (II). La acilación de **29** con cloruro de carbonilo en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, TEA o N,N-diisopropiletilamina, produce el compuesto

PATENTIA KOCH MORENO

diacilado **30**. El oxamato diacilado **30** puede convertirse en el ácido oxámico **32** mediante hidrólisis con una base adecuada tal como, por ejemplo, NaOH o KOH, en una solución acuosa de MeOH. La sulfonilación de **29** con cloruro de sulfonilo en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, TEA o N,N-diisopropiletil amina, produce el compuesto disulfonilado **31**. La hidrólisis de **31** con una base adecuada tal como, por ejemplo, NaOH o KOH, en una solución acuosa de MeOH a aproximadamente 50°C produce el ácido oxámico **33**.

Por el ESQUEMA G:

El éter bencílico **37** puede convertirse en el fenol **38** mediante desbencilación. El tratamiento de **37** con tioanisol en TFA a temperatura ambiente produce **38**. La conversión de **38** en el éter fenílico **39** puede realizarse mediante el acoplamiento de **38** con tetrafluoroborato de arilyodonio y cobre bronce en presencia de trietilamina en diclorometano o acoplamiento de **38** con ácido arilborónico y acetato de cobre (II) en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, TEA, piridina, o una mezcla de TEA y piridina. La conversión de **39** en el oxamato **40** puede realizarse, por ejemplo, en tres etapas (desmetilación, nitro reducción y formación de oxamato) de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Esquema A discutido anteriormente. El ácido oxámico **41** se prepara mediante hidrólisis alcalina del éster **40**.

PATRICIA MESA MORENO
ING
c
Telé

Por el ESQUEMA H:

El tratamiento de **B** con un ácido arilsulfónico en presencia de Reactivo de Eaton a una temperatura elevada produce una 3'-aril sulfona **42**. La desmetilación de **42** seguida de hidrogenación y la posterior reacción con cloruro de etil oxalilo proporciona el oxamato **43**. El oxamato **43** puede hidrolizarse al ácido oxámico **44** usando una base, tal como, por ejemplo, NaOH o KOH.

Por el ESQUEMA I:

El compuesto de nitro **B** puede convertirse en el ácido 3'-sulfínico **45** mediante tratamiento con ácido clorosulfónico seguido de reducción con sulfito sódico en presencia de una base tal como, por ejemplo, bicarbonato sódico o NaOH. El tratamiento del ácido sulfínico **45** con un haluro de alquilo en presencia de una base tal como, por ejemplo, NaOH, KOH, t-butóxido potásico, hidruro sódico o metóxido sódico, proporciona la alquil sulfona **46**. El compuesto nitro **46** puede convertirse en el oxamato **47** mediante desmetilación, hidrogenación y formación de oxamato. La hidrólisis del oxamato **47** en condiciones básicas proporciona el ácido oxámico **48**.

Por el ESQUEMA J:

El éster metílico **18** puede convertirse en el fenol **49** usando procedimientos análogos a los descritos en el ESQUEMA A. El fenol **49** puede protegerse como el

PATRICIA BOBO MORENO
JNO
C
Tel

trimetilsililetoximetil éter **50** mediante tratamiento con una base fuerte tal como, por ejemplo, hidruro sódico o t-butóxido potásico en un disolvente aprótico, por ejemplo, THF, seguido por tratamiento con cloruro de trimetilsililetoximetilo ("SEMCL").

El tratamiento del aldehído **50** con un agente reductor tal como, por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio ("DIBALH") en un disolvente aprótico, por ejemplo, diclorometano o THF, produce **51**. La reacción del alcohol **51** con un fenol adecuado utilizando un compuesto de azodicarbonilo, por ejemplo, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina o dietilazo-dicarboxilato y una fosfina tal como, por ejemplo, trifenil- o tributilfosfina en un disolvente aprótico, por ejemplo, THF o tolueno, proporciona el éter **52**.

La eliminación del grupo protector "SEM" presente en **52** en condiciones ácidas tales como, por ejemplo, ácido sulfúrico o ácido mineral en un disolvente alcohólico, por ejemplo, MeOH o EtOH o, alternativamente, en condiciones mediadas por fluoruro (fluoruro de tetrabutilamonio/THF, fluoruro de hidrógeno/acetonitrilo) produce el fenol **53**. La reducción del grupo nitro presente en **53** mediante calentamiento a reflujo en ácido acético con un metal pulverizado, por ejemplo, cinc o hierro, proporciona la amina **54**. La conversión del oxamato **55** y los ácidos oxámicos y oxamidas asociados se realiza utilizando procedimientos

PATRICIA HERN MORENO
ING
C
Telé
RID

análogos a los detallados en el ESQUEMA A.

Por el ESQUEMA K:

Los compuestos **56-62** pueden prepararse de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos anteriormente de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica. Los especialistas en la técnica entenderán por la presente descripción y, en particular, por el ESQUEMA A, cómo convertir el compuesto **62** en los derivados de oxamato detallados en el ESQUEMA K. T completa, como se ha descrito anteriormente cuando R^3 y R^4 se toman conjuntamente, un anillo carbocíclico A de fórmula $-(CH_2)_b-$ o un anillo heterocíclico A seleccionado entre el grupo compuesto por $-Q-(CH_2)_c-$ y $-(CH_2)_j-Q-(CH_2)_k-$, siendo b, Q, c, j y k como se han descrito anteriormente, y estando cada uno de dichos anillos carbocíclico A y heterocíclico A opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes (por ejemplo, R^{21}, R^{22}) seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4}, haluro u oxo, como también se ha descrito anteriormente.

Por el ESQUEMA L:

El tratamiento exhaustivo de **63** con una base fuerte tal como, por ejemplo, hexametildisilizano de litio, diisopropilamida de litio o t-butóxido potásico y un haluro de alquilo adecuado en un disolvente aprótico, por ejemplo, THF, produce el intermedio bis-alquilado **65**. Este procedimiento se realiza por etapas cuando R^{21} y R^{22} son

PATENTES MOLIN MORENO
ING.
c
Telef. b
MADRID

diferentes, y en un solo matraz de reacción cuando R^{21} y R^{22} son iguales.

Uno de los éteres metílicos presentes en **65** puede desprotegerse selectivamente utilizando tricloruro de boro o cloruro de aluminio en un disolvente aprótico, por ejemplo, diclorometano o tolueno.

La reducción de la funcionalidad cetona presente en **66** puede realizarse mediante tratamiento con un hidrosilano, preferiblemente trietilsilano, en presencia de un ácido, por ejemplo, ácido metanosulfónico o TFA, con o sin un disolvente presente. Los disolventes pueden ser próticos o apróticos, siendo preferido el diclorometano. Los especialistas en la técnica entenderán por la presente descripción cómo convertir los compuestos reducidos resultantes en los derivados de oxamato deseados.

T es como se ha descrito para el ESQUEMA K.

POR EL ESQUEMA M:

El indol **69** puede prepararse mediante acoplamiento del 5-hidroxi indol **67** disponible en el mercado con el 4-yodonitrobenceno **68** a aproximadamente 125°C en presencia de carbonato potásico durante aproximadamente 3 h. El compuesto nitro **69** se convierte en el compuesto **70** deseado mediante hidrogenación y formación de oxamato.

En la preparación de los compuestos de Fórmula I se indica que, como se apreciará por los especialistas en la

PATENTIA RUIZ MORENO
ING
C
Tele
ORID

técnica, algunos de los procedimientos útiles para la preparación de tales compuestos, por ejemplo, como se ejemplifica por los ESQUEMAS J y L descritos anteriormente, pueden requerir la protección de una funcionalidad particular, por ejemplo, para prevenir la interferencia de tal funcionalidad en reacciones de otros sitios dentro de la molécula o para conservar la integridad de tal funcionalidad. La necesidad y tipo de tal protección se determina fácilmente por un especialista en la técnica, y variará dependiendo, por ejemplo, de la naturaleza de la funcionalidad y de las condiciones del procedimiento de preparación seleccionado. Véase, por ejemplo, T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991. Los grupos protectores adecuados para cualquier funcionalidad particular incluyen los que sustancialmente no experimentan reacciones químicas en las condiciones de reacción descritas y que pueden retirarse sustancialmente sin alterar químicamente otras funcionalidades de cualquier intermedio dado del compuesto de Fórmula I, o del propio compuesto de Fórmula I. El grupo protector puede eliminarse cuando se desee en cualquier procedimiento de preparación dado, por ejemplo, en una etapa posterior.

Algunos compuestos de Fórmula I de esta invención son ácidos y forman una sal con un catión farmacéuticamente aceptable. Algunos compuestos de Fórmula I de esta invención

PATRICIA MORENO

son básicos y forman una sal con un anión farmacéuticamente aceptable. Todas tales sales están dentro del alcance de esta invención y pueden prepararse por procedimientos convencionales tales como la combinación de las entidades ácida y básica, habitualmente en una relación estequiométrica, en un medio acuoso, no acuoso o parcialmente acuoso, según sea apropiado. Las sales se recuperan por filtración, por precipitación con un no-disolvente seguido por filtración, por evaporación del disolvente o, en el caso de soluciones acuosas, por liofilización, según sea apropiado. Los compuestos pueden obtenerse en forma cristalina mediante disolución en un disolvente(s) adecuado(s), tal(es) como etanol, hexanos o mezclas de agua/etanol.

Los agentes anorexígenos preferidos de las composiciones, procedimientos y estuches de esta invención incluyen fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, fentermina, un antagonista de neuropéptidos Y, un agonista de colecistoquinina-A, un inhibidor de la recaptación de monoamina, un agente simpatomimético, un agente serotoninérgico, un agonista de dopamina, un agonista o mimético del receptor de la hormona estimulante de melanocitos, un antagonista del receptor de cannabinoides, un análogo de la hormona estimuladora de melanocitos, un antagonista de la hormona concentradora de melamina, la

PATRICIA M. H. MORENO
ING
RID
Tele

proteína OB, un análogo de leptina, un antagonista de galanina y un antagonista del receptor de orexina.

Un inhibidor de la recaptación de monoamina preferido es la sibutramina.

Los agentes serotoninérgicos preferidos incluyen dexfenfluramina y la fenfluramina.

Un agonista de la dopamina preferido es la bromocriptina.

Un inhibidor de lipasa preferido es la tetrahidrolipstatina.

Los agentes anorexígenos adecuados para las composiciones, procedimientos y equipos de esta invención pueden prepararse usando procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo, la fentermina puede prepararse como se describe en la Patente de Estados Unidos No. 2.408.345; la sibutramina puede prepararse como se describe en la Patente de Estados Unidos No. 4.929.629; la fenfluramina y la dexfenfluramina pueden prepararse como se describe en la Patente de Estados Unidos No. 3.198.834; y la bromocriptina puede prepararse como se describe en las Patentes de Estados Unidos Nos. 3.752.814 y 3.752.888.

Los inhibidores de lipasa adecuados pueden prepararse usando procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo, la tetrahidrolipstatina {lactona del 1,3 ácido (2S,3S,5S)-5-[(S)-2-formamido-4-metil-valeriloxi]-

PATRICIA [illegible] MORENO
ING[illegible]
[illegible]RID

86

2-hexil-3-hidroxi-hexadecanoico} puede prepararse como se describe, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos Nos. 5.274.143; 5.420.305; 5.540.917; y 5.643.874.

La administración de un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención y un agente anorexígeno o inhibidor de lipasa, como puede ser el caso, de acuerdo con esta invención, puede ser secuencial en el tiempo o simultánea, prefiriéndose generalmente el procedimiento simultáneo. Para la administración secuencial, un compuesto, un profármaco, un isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención y un agente anorexígeno o un inhibidor de lipasa, como puede ser el caso, pueden administrarse en cualquier orden. Además, para la administración secuencial, el compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención y el agente anorexígeno (o el inhibidor de lipasa como puede ser el caso), pueden administrarse en cualquier orden. Generalmente se prefiere que tal administración sea oral. Es aún más preferido que la administración sea oral y simultánea. Sin embargo, por ejemplo, si el sujeto a tratar no puede tragar o la absorción oral está impedida o es indeseable por otro motivo, será apropiada la administración parenteral o transdérmica. Cuando la administración es secuencial, la administración de un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de la presente

PATRICIA MORENO
ING
Telé

87

invención y un agente anorexígeno o un inhibidor de lipasa, como puede ser el caso, puede realizarse por el mismo procedimiento o por procedimientos diferentes.

La dosis de un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de esta invención a administrar a un ser humano o animal es muy variable y está sometida al juicio del médico o veterinario correspondiente. Como se entenderá por los especialistas en la técnica, puede ser necesario ajustar la dosis de un compuesto, profármaco o isómero de esta invención cuando se administra en forma de una sal, por ejemplo, cuando el resto que forma la sal tiene un peso molecular apreciable. El intervalo general de proporciones de administración eficaces de los compuestos, profármacos, isómero o sales farmacéuticamente aceptables de esta invención es de aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del sujeto al día. Un intervalo preferido de proporciones de administración eficaces de los compuestos, profármacos, isómeros o sales farmacéuticamente aceptables de esta invención es de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del sujeto por día. Aunque puede ser práctico administrar la dosis diaria de un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de esta invención, en porciones, a diversas horas del día, en algún caso dado, la cantidad del compuesto,

PATENTES VON MORENO
ING
C
Tele
RID

profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable administrada dependerá de factores tales como la solubilidad del compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de esta invención, la formulación usada y la vía de administración (por ejemplo, la vía oral, transdérmica, parenteral o tópica).

Las dosis de los compuestos, profármacos, isómeros y sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse a los seres humanos por cualquier vía adecuada, siendo preferible la administración oral. Los comprimidos o cápsulas individuales generalmente deben contener de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg de compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de esta invención, en un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y adecuado. Las dosis para la administración intravenosa generalmente están dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg por dosis individual según se requiera. Para la administración intranasal o por inhalador, la dosis generalmente se formula como una solución de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 1% (p/v). En la práctica, el médico determinará la dosis real más adecuada para un paciente individual, y ésta variará, por ejemplo, con la edad, el peso y la respuesta del paciente particular. Las dosis anteriores son ilustrativas del caso medio pero, por

PATENTE

supuesto, puede haber casos individuales en los que se requieran intervalos de dosificación superiores o inferiores, y todas tales dosis de compuestos, profármacos, isómeros y sales farmacéuticamente aceptables de esta invención están dentro del alcance de la presente invención.

En los aspectos de la presente invención que comprenden agentes anorexígenos, puede usarse cualquier dosis adecuada de tales agentes. La dosis del agente anorexígeno generalmente está en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del sujeto al día, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del sujeto al día, administrados individualmente o como una dosis dividida. Por ejemplo, cuando el agente anorexígeno es fentermina, la dosis de fentermina es de aproximadamente 0,01 a 50 mg/kg de peso corporal del sujeto al día, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal del sujeto al día. Además, cuando el agente anorexígeno es sibutramina, el intervalo de dosificación es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del sujeto al día, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal del sujeto al día; cuando el agente anorexígeno es dexfenfluramina o fenfluramina, el intervalo de dosificación es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso

MORENO
RID

corporal del sujeto al día, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal del sujeto al día; y cuando el agente anorexígeno es bromocriptina, el intervalo de dosificación es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del sujeto al día, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del sujeto al día. En la práctica, el médico determinará la dosis real de agente anorexígeno más adecuada para un paciente individual y ésta variará, por ejemplo, con la edad, el peso y la respuesta del paciente particular. Las dosis anteriores de agentes anorexígenos son ejemplares pero, por supuesto, puede haber casos individuales en los que se requieran intervalos de dosificación superiores o inferiores de tales agentes anorexígenos, y todas tales dosis están dentro del alcance de la presente invención.

En los aspectos de la presente invención que comprenden inhibidores de lipasa, puede usarse cualquier dosis adecuada de un inhibidor de lipasa. La dosis del inhibidor de lipasa generalmente está en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del sujeto al día, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del sujeto al día, administrados en una sola dosis o en dosis divididas. Por ejemplo, cuando el inhibidor de lipasa es tetrahidrolipstatina, la dosis de

PATENTIA MORENO

tetrahidrolipstatina preferiblemente es de 0,05 a 2 mg/kg de peso corporal del sujeto al día. En la práctica, el médico determinará la dosis real del inhibidor de lipasa más adecuada para un paciente individual, y ésta variará, por ejemplo, con la edad, el peso y la respuesta del paciente particular. Las dosis anteriores de inhibidores de lipasa son ilustrativas pero, por supuesto, puede haber casos individuales en los que se requieran intervalos de dosificación superiores o inferiores de tales inhibidores de lipasa, y todas tales dosis están dentro del alcance de la presente invención.

En la presente invención puede usarse cualquier vía de administración adecuada. Normalmente se prefiere administrar los compuestos, profármacos, isómeros y sales farmacéuticamente aceptables de esta invención por vía oral por razones de conveniencia; sin embargo, pueden administrarse, por ejemplo, percutáneamente o como supositorios para la absorción por el recto, según se desee en un caso dado. Como se ha descrito anteriormente, la administración puede realizarse en una sola dosis o en dosis múltiples, según sea apropiado.

Los compuestos, profármacos, isómeros y sales farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse solos, y preferiblemente se administran como composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo,

PATENTIA [illegible] MORENO
ING
[illegible] R.D
Tel[illegible]

excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenderán una cantidad adecuada de un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de esta invención, es decir, una cantidad suficiente para proporcionar la dosis deseada.

Los compuestos, profármacos, isómeros y sales farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse en una amplia diversidad de formas de dosificación diferentes, es decir, pueden combinarse con diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en cualquier forma adecuada. Tales vehículos incluyen diluyentes sólidos o cargas, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de forma que contengan una dosis diaria, o una fracción conveniente de una dosis diaria, en una unidad de dosificación, que puede ser un solo comprimido o cápsula o un volumen conveniente de un líquido.

En la presente invención pueden usarse todos los tipos habituales de composiciones farmacéuticas incluyendo comprimidos, pastillas, caramelos duros, comprimidos masticables, gránulos, polvos, pulverizaciones, cápsulas, píldoras, microcápsulas, soluciones, soluciones parenterales, trociscos, inyecciones (por ejemplo, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular o subcutánea), supositorios, elixires, jarabes y suspensiones.

PATRICIA KOH MORENO

Para la administración parenteral, los compuestos, profármacos, isómeros y sales farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden usarse como soluciones en aceite de sésamo o de cacahuete, o como soluciones acuosas (por ejemplo, propilenglicol acuoso), como puede ser el caso, pero lo mejor es usarlos en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias; por ejemplo, suficientes sales o glucosa como para hacer la solución isotónica, ajustándose y tamponándose convenientemente el pH de la solución cuando sea necesario, y tensoactivos tales como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. Tales soluciones aceitosas son adecuadas para fines de inyección intra-articular, intramuscular y subcutánea. Tales soluciones acuosas son adecuadas para fines de inyección intravenosa.

Los compuestos, profármacos, isómeros y sales farmacéuticamente aceptables de esta invención también pueden administrarse por vía tópica, y esto puede conseguirse por medio de, por ejemplo, cremas, jaleas, ungüentos, lociones, geles, pastas, pomadas y similares, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional. Los compuestos, profármacos, isómeros y sales farmacéuticamente aceptables de esta invención también pueden administrarse por vía transdérmica (por ejemplo, mediante el uso de un parche).

Puede emplearse cualquier formulación adecuada para la aplicación transdérmica que comprenda un compuesto de la

PATRICIA MOCH MORENO
ING
Tel

presente invención, y tales formulaciones generalmente también contendrán un vehículo transdérmico adecuado, por ejemplo, un disolvente absorbible farmacológicamente aceptable para promover y ayudar al paso de los compuestos a través de la piel del sujeto. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos adecuados pueden comprender la forma de un vendaje que tiene un miembro de soporte y un depósito que contiene el compuesto objeto. Tales dispositivos transdérmicos de tipo de vendaje pueden incluir además excipientes adecuados, barreras para controlar la velocidad y medios para fijar el dispositivo transdérmico a la piel del sujeto.

Como se describirá con detalle más adelante, las composiciones farmacéuticas pueden prepararse por procedimientos empleados comúnmente usando aditivos orgánicos o inorgánicos convencionales, tales como un excipiente (por ejemplo, sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato cálcico o carbonato cálcico), un aglutinante (por ejemplo, celulosa, hipromelosa, hidroxihipromelosa, polipropilpirrolidona, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, polietilenglicol, sacarosa o almidón), un disgregante (por ejemplo, almidón, carboxihipromelosa, hidroxipropilalmidón, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, bicarbonato sódico, fosfato cálcico o citrato cálcico), un lubricante (por

PATRICIA MOLINA MORENO
ING... Y ...MAN
...113
...ADRID
Tele...

ejemplo, estearato de magnesio, ácido silícico anhidro ligero, talco o lauril sulfato sódico), un agente aromatizante (por ejemplo, ácido cítrico, mentol, glicina o polvo de naranja), un conservante (por ejemplo, benzoato sódico, bisulfito sódico, metilparabeno o propilparabeno), un estabilizante (por ejemplo, ácido cítrico, citrato sódico o ácido acético), un agente de suspensión (por ejemplo, hipromelosa, polivinilpirrolidona o estearato de aluminio), un agente dispersante (por ejemplo, hidroxipropilhipromelosa), un diluyente (por ejemplo, agua), un agente colorante, un agente emulsionante y una cera base (por ejemplo, manteca de cacao, vaselina blanca o polietilenglicol).

Cualquiera de los compuestos, profármacos, isómeros o sales farmacéuticamente aceptables de esta invención puede formularse fácilmente en forma de comprimidos, cápsulas y similares. Es preferible preparar soluciones a partir de sales solubles en agua, tales como la sal clorhidrato.

En general, todas las composiciones farmacéuticas se preparan de acuerdo con procedimientos habituales en la química farmacéutica.

Las cápsulas pueden prepararse mezclando un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de la invención con un diluyente adecuado e introduciendo la cantidad apropiada de la mezcla en cápsulas. Los diluyentes

PATRICIA M. SAN MORENO
ING... Y ... MAN
c/ ... 113
Tel... ADRID

96

habituales incluyen sustancias inertes en polvo tales como almidón de muchos tipos diferentes, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina, azúcares tales como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de cereales y polvos comestibles similares.

Los comprimidos pueden prepararse por compresión directa, granulación en húmedo o granulación en seco. Sus formulaciones normalmente incorporan diluyentes, aglutinantes, lubricantes y disgregantes, así como un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de esta invención. Los diluyentes comunes incluyen, por ejemplo, diversos tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato cálcico, sales inorgánicas tales como cloruro sódico y azúcar en polvo. También pueden usarse derivados de celulosa en polvo. Los aglutinantes de comprimidos comunes incluyen sustancias tales como almidón, gelatina y azúcares tales como lactosa, fructosa, glucosa y similares. También son convenientes las gomas naturales y sintéticas, incluyendo la goma arábiga, alginatos, hipromelosa, polivinilpirrolidina y similares. También pueden servir como aglutinantes el polietilenglicol, la etilcelulosa y las ceras.

En una formulación de comprimidos generalmente se necesita un lubricante para prevenir que los comprimidos y los punzones se adhieran en la matriz. El lubricante se elige

PATENTES MOLNIA MORENO
ING... Y ...LEMAN
c... ... nº 113
Telé... ...ADRID

entre sólidos resbaladizos tales como talco, estearato de magnesio y cálcico, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados.

Los disgregantes de comprimidos incluyen sustancias que se hinchan cuando se mojan ocasionando la disgregación del comprimido y liberando un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de esta invención. Estos agentes incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas y gomas. Más particularmente, pueden usarse almidones de maíz y patata, hipromelosa, agar, bentonita, celulosa de madera, esponja natural en polvo, resina de intercambio catiónico, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítricos y carboxihipromelosa, por ejemplo, así como el laurilsulfato sódico.

Los comprimidos a menudo se recubren con azúcar como aromatizante y obturante, o con agentes protectores formadores de película para modificar las propiedades de disolución del comprimido. Los compuestos, profármacos, isómeros y sales farmacéuticamente aceptables de esta invención también pueden formularse en forma de comprimidos masticables mediante el uso de grandes cantidades de sustancias de sabor agradable tales como manitol en la formulación, como está bien establecido en la técnica.

Cuando se desea administrar un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de esta invención

PATENTES MARK MORENO
INGENIEROS Y ABOGADOS
C/ [illegible] nº, 113
Teléf. [illegible] - MADRID

como un supositorio, puede usarse cualquier base adecuada. La manteca de cacao es una base de supositorios tradicional que puede modificarse mediante la adición de ceras para elevar su punto de fusión. Se usan ampliamente bases de supositorios miscibles con agua que comprenden, particularmente, polietilenglicoles de diversos pesos moleculares.

Como se ha discutido anteriormente, el efecto de un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de esta invención puede retrasarse o prolongarse por una formulación apropiada. Por ejemplo, pueden prepararse gránulos que se disuelven lentamente de un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de esta invención, e incorporarse en un comprimido o cápsula. La técnica puede mejorarse fabricando gránulos de diferentes velocidades de disolución y rellenando las cápsulas con una mezcla de los gránulos. Los comprimidos o cápsulas pueden recubrirse con una película que se resista a la disolución durante un período de tiempo predecible. Las preparaciones parenterales también pueden hacerse de actuación a largo plazo disolviendo o suspendiendo un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de esta invención, como puede ser el caso, en vehículos aceitosos o emulsionados que permiten sólo una dispersión lenta en el suero.

Los compuestos, profármacos, isómeros y sales

PATRICIA HORN MORENO
ING
Tel
MADRID

farmacéuticamente aceptables de esta invención también pueden administrarse a un mamífero distinto de un ser humano. El procedimiento de administración y la dosis a administrar a tal mamífero dependerán, por ejemplo, de la especie animal y de la enfermedad o trastorno a tratar. Los compuestos, profármacos, isómeros y sales farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse a los animales de cualquier forma adecuada, por ejemplo, por vía oral, parenteral o transdérmica, en cualquier forma adecuada tal como, por ejemplo, una cápsula, bolo, comprimido, gránulos, por ejemplo, preparados mezclando un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de esta invención con un diluyente adecuado tal como carbowax o cera de carnauba, junto con un lubricante, poción líquida o pasta, por ejemplo, preparado por dispersión de un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de esta invención en un aceite farmacéuticamente aceptable tal como aceite de cacahuete, aceite de sésamo o aceite de maíz. Los compuestos, profármacos, isómeros y sales farmacéuticamente aceptables de esta invención también pueden administrarse a los animales en forma de un implante. Tales formulaciones se preparan de una forma convencional de acuerdo con la práctica veterinaria estándar. Como alternativa, los compuestos, profármacos, isómeros y sales farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrase con el agua, por

PATRICIA M. DU MORENO

ejemplo, en forma de un concentrado líquido o soluble en agua. Además, los compuestos, profármacos, isómeros y sales farmacéuticamente aceptables de esta invención, por ejemplo, dentro de las composiciones farmacéuticas de la invención, pueden administrarse en la comida del animal, por ejemplo, puede prepararse un aditivo o premezcla alimentario concentrado para mezclarse con la comida normal del animal, comúnmente junto con un vehículo adecuado para el mismo. El vehículo facilita la distribución uniforme de un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de esta invención, por ejemplo, en el alimento terminado con el cual se mezcla la premezcla. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin limitación, líquidos, por ejemplo, agua, aceites tales como de soja, maiz, semilla de algodón o disolventes orgánicos volátiles y sólidos, por ejemplo, una pequeña porción del alimento o diversos alimentos adecuados que incluyen alfalfa, soja, aceite de semilla de algodón, aceite de linaza, mazorcas de maíz, maíz, melazas, urea, hueso y mezclas minerales.

Como la presente invención tiene un aspecto que se refiere al tratamiento de las enfermedades/afecciones descritas en este documento con una combinación de ingredientes activos que pueden administrarse por separado, la invención también se refiere a una combinación de las composiciones farmacéuticas separadas en forma de estuche.

PATENTES H. GIL MORENO
ING
Tel
ARID

El estuche comprende dos composiciones farmacéuticas separadas: un compuesto de la Fórmula I o un profármaco del mismo, un isómero geométrico u óptico del mismo o una sal de tal compuesto, profármaco o isómero, y un segundo compuesto como se ha descrito anteriormente. El estuche comprende un recipiente para contener las composiciones separadas, tal como un frasco dividido o un envase de lámina dividido. Típicamente, el estuche comprende las instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma del estuche es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferiblemente en formas de dosificación diferentes (por ejemplo, oral y parenteral), se administran en intervalos de dosificación diferentes, o cuando el médico correspondiente desea valorar los componentes individuales de la combinación.

Un ejemplo de tal estuche es el denominado blister. Los blister son bien conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas de dosificación unitarias farmacéuticas (comprimidos, cápsulas y similares). Los blister generalmente constan de una lámina de un material relativamente rígido cubierto con una hoja de un material plástico preferiblemente transparente. Durante el proceso de envasado, se forman cavidades en la hoja de plástico. Las cavidades tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas a envasar. Después, los comprimidos o cápsulas se

PATENTES Y M. MORENO
ING
Telé... ADRID

colocan en las cavidades y se sella la lámina de material relativamente rígido con la hoja de plástico por el lado de la hoja opuesto a la dirección en la que se formaron las cavidades. Como resultado, los comprimidos o cápsulas quedan sellados en las cavidades entre la hoja de plástico y la lámina. Preferiblemente, la resistencia de la lámina es tal que los comprimidos o las cápsulas pueden extraerse del blister presionando manualmente sobre la cavidad, con lo que se forma una abertura en la lámina en el sitio de la cavidad. El comprimido o cápsula después puede extraerse a través de dicha abertura.

Puede ser deseable proporcionar un recordatorio en el conjunto, por ejemplo, en forma de números cerca de los comprimidos o las cápsulas, correspondiendo los números a los días del régimen en los que deben ingerirse los comprimidos o las cápsulas así especificados. Otro ejemplo de tal recordatorio es un calendario impreso sobre la tarjeta, por ejemplo, como se indica a continuación: "Primera semana, Lunes, Martes,... etc... Segunda semana, Lunes, Martes..."etc. Serán evidentes otras variaciones de recordatorios. Una "dosis diaria" puede ser un solo comprimido o cápsula o varios comprimidos o cápsulas a tomar en un día dado. Además, una dosis diaria del compuesto de Fórmula I, de un profármaco del mismo, de un isómero geométrico u óptico del mismo o de una sal farmacéuticamente

PATENTES Y SIGNOS MORENO
MADRID

aceptable de tal compuesto, profármaco o isómero, puede constar de un comprimido o cápsula, mientras que una dosis diaria del segundo compuesto puede constar de varios comprimidos o cápsulas y viceversa. El recordatorio debe reflejar esto.

En otra realización específica de la invención, se proporciona un distribuidor diseñado para suministrar las dosis diarias, una cada vez, en el orden de uso deseado. Preferiblemente, el distribuidor dispone de un recordatorio, de forma que facilita adicionalmente el cumplimiento del régimen. Un ejemplo de tal recordatorio es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se han suministrado. Otro ejemplo de tal recordatorio es una memoria de microchip que funciona a pilas, acoplada a una pantalla de cristal líquido, o a una señal auditiva recordatoria que, por ejemplo, muestra los datos de la toma de la última dosis diaria y/o recuerda cuando debe tomarse la siguiente dosis.

La utilidad de los compuestos de Fórmula I o de sus isómeros, o de las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos o isómeros, puede demostrarse por la actividad en al menos uno de los dos ensayos que se describen a continuación.

ENSAYO 1

Consumo de Oxígeno

Como se apreciará por los especialistas en la técnica

PATRICIA KOCH MORENO
ING
Tcléf.
MADRID

relacionada, durante un mayor gasto de energía los animales generalmente consumen más oxígeno. Además, los combustibles metabólicos tales como, por ejemplo, la glucosa y los ácidos grasos se oxidan a CO_2 y H_2O con el desprendimiento conjunto de calor, lo cual se denomina comúnmente en la técnica termogénesis. Así pues, la medición del consumo de oxígeno en los animales, incluyendo los seres humanos y los animales de compañía, es una medida indirecta de la termogénesis. Los especialistas en la técnica relacionada usan comúnmente la calorimetría indirecta en animales, por ejemplo, en los seres humanos, para medir tales gastos de energía.

Los especialistas en la técnica entienden que un mayor gasto de energía y la combustión concomitante de combustibles metabólicos dando como resultado la producción de calor puede ser eficaz con respecto al tratamiento, por ejemplo, de la obesidad. Como es bien conocido por los especialistas en la técnica, las hormonas tiroideas afectan al funcionamiento cardíaco, por ejemplo, originando un aumento del ritmo cardíaco y, por consiguiente, un aumento del consumo de oxígeno con la producción concomitante de calor.

La capacidad de los compuestos, sus isómeros y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos e isómeros de esta invención para generar una respuesta termogénica puede demostrarse de acuerdo con el siguiente protocolo.

A. <u>Experimental</u>.

PATRICIA
INGL
C
Telef. MADRID

Este análisis in vivo se diseña para evaluar la eficacia y los efectos cardíacos de compuestos que son agonistas de las hormonas tiroideas selectivos para tejidos. Los criterios de valoración de eficacia medidos son el consumo de oxígeno corporal total y la actividad de la alfa-glicerofosfato deshidrogenasa mitocondrial ("mGPDH") hepática. Los criterios de valoración cardíacos que se miden son el peso cardíaco y la actividad de la mGPDH cardíaca. El protocolo implica: (a) administrar el fármaco a ratas Zucker obesas durante aproximadamente 6 días, (b) medir el consumo de oxígeno y (c) recoger el tejido para la preparación de las mitocondrias y posteriormente ensayar la actividad enzimática.

B. Preparación de las Ratas.

Se encierran ratas Zucker obesas macho que tienen un intervalo de pesos corporales de aproximadamente 400 g a aproximadamente 500 g, durante un período de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 días, en jaulas individuales en condiciones de laboratorio convencionales antes de iniciar el estudio.

Se administra un compuesto de Fórmula I, o un isómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto o isómero, vehículo o sal de sodio de T_3, mediante sonda oral como una sola dosis diaria administrada entre aproximadamente las 3 p.m. y aproximadamente las 6 p.m., durante aproximadamente 6 días. Un compuesto de Fórmula I,

PATRICIA KLEIN MORENO
ING
C
ADRID

un isómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto o isómero, o la sal de sodio de T_3, se disuelve en un volumen convenientemente pequeño de NaOH de aproximadamente 1N y después se lleva a un volumen adecuado con NaOH aproximadamente 0,01 N que contiene aproximadamente 0,25% de hipromelosa (10:1, NaOH 0,01N/HM: NaOH 1N). El volumen de dosificación es de aproximadamente 1 ml.

C. Consumo de Oxígeno.

Aproximadamente 1 día después de administrar la última dosis del compuesto, se mide el consumo de oxígeno usando un circuito abierto, calorímetro indirecto (Oxymax, Columbus Instruments, Columbus, OH 43204). Los sensores de gas Oxymax se calibran con gas N_2 y una mezcla gaseosa (aproximadamente un 0,5% de CO_2, aproximadamente un 20,5% de O_2 y aproximadamente un 79% de N_2) antes de cada experimento.

Las ratas se sacan de sus jaulas y se registran su pesos corporales. Las ratas se ponen en cámaras selladas (43 x 43 x 10 cm) del Oxymax, las cámaras se ponen en los monitores de actividad y el caudal de aire que pasa a través de las cámaras se fija a un valor de aproximadamente 1,6 l/min a aproximadamente 1,7 l/min.

El software de Oxymax después calcula el consumo de oxígeno (ml/kg/h) por las ratas basándose en el caudal de aire a través de las cámaras y la diferencia del contenido de oxígeno en los orificios de entrada y salida. Los

PATRICIA HUCH MORENO
ING
c
Telef.
ADRID

monitores de actividad tienen 15 haces de luz infrarroja a una distancia de aproximadamente una pulgada sobre cada eje; se registra actividad ambulatoria cuando se rompen dos haces consecutivos y los resultados se registran como cantidades.

El consumo de oxígeno y la actividad ambulatoria se miden aproximadamente cada 10 minutos durante un período de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6,5 horas. El consumo de oxígeno en reposo se calcula en ratas individuales promediando los valores, excluyendo los 5 primeros valores y los valores obtenidos durante los períodos de tiempo en los que la actividad ambulatoria excedía de un valor de aproximadamente 100.

ENSAYO 2

Unión a los Receptores de Hormonas Tiroideas

La capacidad de un compuesto de Fórmula I, un isómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto o isómero ("los compuestos de ensayo tiromiméticos") para unirse a los receptores de hormonas tiroideas, puede demostrarse en el siguiente protocolo.

A. Preparación de Extractos Nucleares de Células de Insectos.

Se suspendieron sedimentos de células High Five (BTI-TN-5B1-4, número de catálogo B855-02, Invitrogen®, Carlsbad, California) obtenidos aproximadamente 48 horas después de una infección con baculovirus (GibcoBRL®, Gaithersburg, Maryland)

PATRICIA MUÑOZ MORENO
ING[illegible]
[illegible]
Teléf. [illegible] MADRID

que expresaba TRα o TRβ humano, en Tampón de Muestra enfriado en hielo (Tris 10 mM, pH 8,0; $MgCl_2$ 1 mM; DTT 1 mM; Tween 20 al 0,05%; fluoruro de 4-(2-aminoetil)-bencenosulfonilo 1 mM; 25 μg/ml de leupeptina). Después de aproximadamente 10 minutos de incubación en hielo, la suspensión se homogeneizó por 20 golpes con un homogeneizador Dounce (VWR® Scientific Products, West Chester, Pennsylvania) y se centrifugó a 800xg durante aproximadamente 15 minutos a 4°C. El sedimento (núcleos) se suspendió en un tampón hipertónico (KCl 0,4 M; Tris 10 mM; pH 8,0; $MgCl_2$ 1 mM; DTT 1 mM; Tween 20 al 0,05%) y se incubó durante aproximadamente 30 minutos en hielo. La suspensión se centrifugó a 100.000xg durante aproximadamente 30 minutos a 4°C. El sobrenadante (extracto nuclear) se almacenó en alícuotas de 0,5 ml a -80°C.

B. Ensayo de Unión.

Los ensayos de unión competitiva realizados para medir la interacción de los compuestos tiromiméticos de ensayo con los receptores de hormonas tiroideas α1 y β1 (TRα y TRβ) se realizan de acuerdo con el siguiente protocolo.

Se preparan soluciones de compuestos tiromiméticos de ensayo (concentración del compuesto final de 20 mM) usando DMSO al 100% como disolvente. Cada compuesto se diluye en serie en un tampón de ensayo (Tris-HCl 5 mM, pH 8,0; NaCl 50 mM; EDTA 2 mM; glicerol al 10% (v/v); DTT 1 mM; "tampón de ensayo") que contiene ^{125}I-T_3 0,4 nM (actividad especifica de

PATENTES HOGAN LERENO
ING
MADRID

aproximadamente 200 Ci/mmol) para producir soluciones que varían en la concentración del compuesto de aproximadamente de 10 μM a aproximadamente 0,1 nM.

El extracto nuclear de células de insecto High Five que contiene TRα o TRβ se diluye hasta una concentración total de proteínas de 0,0075 mg/ml usando el tampón de ensayo como diluyente.

Un volumen (100 μl) de cada dilución de compuesto tiromimético (que contiene ^{125}I-T3 0,4 nM) se combina con un volumen igual (100 μl) de extracto nuclear diluido que contiene TRα1 o TRβ1, y se incuba a TA durante aproximadamente 90 minutos. Se retira una muestra de 150 μl de la reacción de unión y se pone en una placa de filtro de 96 pocillos (Millipore®, Bedford, Massachusetts) que se había prelavado con tampón de ensayo enfriado con hielo. La placa se somete a filtración al vacío usando una boquilla de filtración (Millipore®). Cada pocillo se lava cinco veces mediante la adición de 200 μl de tampón de ensayo enfriado con hielo y la posterior filtración al vacío. La placa se retira de la boquilla de filtración al vacío, el fondo de la placa se seca brevemente en toallas de papel y después se añaden 25 μl de cóctel de centelleo Wallac® (EG&G Wallac®, Gaithersburg, Maryland) Optiphase Supermix a cada pocillo, la parte superior de la placa se cubre con una cinta plástica de sellado (Microplate Press-on Adhesive Sealing Film,

PATENTES HACH MORENO
ING. Y ABOGADOS
C/ ... nº 113
Tel. ... 90 - MADRID

Packard® Instrument Co., Inc., Downers Grove, Illinois) y la radioactividad se cuantifica usando un contador de centelleo de placas de 96 pocillos Wallac® Microbeta.

Los siguientes EJEMPLOS se proporcionan sólo con fines ilustrativos y no limitan la invención, que se define por las reivindicaciones.

EJEMPLO 1

Ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico

Etapa A

Se preparó 2',6'-dicloro-4-metoxi-4'-nitrofenil éter mediante acoplamiento de 2,6-dicloro-4-nitrofenol con tetrafluoroborato de (4,4'-dimetoxidifenil)yodonio en presencia de polvo de cobre y TEA de acuerdo con el procedimiento descrito en *J. Med. Chem.*, 38: 695-707 (1995).

Etapa B

Una solución de 2',6'-dicloro-4-metoxi-4'-nitrodifenil éter puro (500 mg, 1,6 mmoles) a 0°C se trató con ácido clorosulfónico (877 ml, 7,5 mmoles) y la mezcla de reacción tomó inmediatamente un color pardo oscuro. La mezcla se agitó durante 5 minutos a 0°C y se dejó calentar a TA. Después de agitar durante 30 minutos a TA, la mezcla de reacción se añadió lentamente gota a gota en 100 ml de agua con hielo con agitación. El precipitado pardo se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos reunidos se

PATENTIA KOCH MORENO
INGENIEROS Y ABOGADOS
Telé... MADRID

lavaron con bicarbonato sódico (1 x 100 ml), agua (1 x 100 ml), se secaron y se concentraron dando un sólido pardo. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d 8,32 (s, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,20-7,25 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 4,04 (s, 3H). EM Calculado: 410,9, Encontrado: 392,1 [M-1 para el ácido 5-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-2-metoxi-bencenosulfónico].

Etapa C

A una solución de cloruro de 5-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-2-metoxi-bencenosulfonilo (200 mg, 0,48 mmoles) en 5 ml de CH_2Cl_2 a TA se añadió pirrolidina (85 ml, 1,0 mmoles). Después de agitar durante 2 h a TA, la mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N (5 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Los extractos reunidos se lavaron con HCl 1 N (3 x 5 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x 5 ml), se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC preparativa (Hexano:EtOAc = 2:1) produciendo un sólido blanco. RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d 8,30 (s, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,02-7,05 (dd, 1H), 6,95-6,98 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,35-3,38 (m, 4H), 1,82-1,87 (m, 4H). EM Calculado: 446,0, Encontrado: 447,0 (M+1).

Etapa D

A una solución de 1-[5-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-2-metoxi-benceno-sulfonil]-pirrolidina (178,5 mg, 0,4 mmoles) en 8 ml de cloroformo a TA se añadió gota a gota tribromuro de boro (1 N en CH_2Cl_2, 2,4 ml, 2,4 mmoles). Después de agitar

PATENTIA N'GO MORENO
ING
Tel
MADRID

durante 16 h a TA, la mezcla de reacción se inactivó con 10 ml de agua. La mezcla se agitó durante 1 h a TA, se extrajo con CH_2Cl_2 (1 x 5 ml) y EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron y se concentraron. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN (400 MHz, CD_3OD) d 8,31 (s, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,96-7,02 (m, 2H), 3,28-3,31 (m, 4H), 1,79-1,82 (m, 4H). EM Calculado: 432,0, Encontrado: 431,1 (M-1).

Etapa E

Una mezcla de 4-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenol (166 mg, 0,38 mmoles) y catalizador de Pd aproximadamente al 10%/C (17 mg) en una mezcla de EtOAc (5 ml) y MeOH (10 ml) se hidrogenó a 275,79 kPa a TA durante 1 h. La solución se filtró a través de Celite® y se concentró dando un sólido pardo. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d 8,34 (s, 2H), 6,96-7,22 (S ancho + m, 5H), 3,19 (m, 4H), 1,73 (m, 4H), EM Calculado: 402, Encontrado: 401,1 (M-1).

Etapa F

Una mezcla de 4-(4-amino-2,6-dicloro-fenoxi)-2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenol (154 mg, 0,38 mmoles) y oxalato de dietilo (1,49 g, 10,2 mmoles) se agitó a 120°C durante 4 h. El exceso de oxalato de dietilo se eliminó por destilación al vacío. El residuo se purificó por TLC

PATRICIA KOCH MORENO
ABOGADO
MADRID

preparativa (MeOH al 0,5% en CH_2Cl_2) dando un sólido blanquecino. RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d 9,06 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,03-7,06 (dd, 1H), 6,96-6,98 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,36-4,40 (q, 2H), 3,18-3,21 (m, 4H), 1,74-1,78 (m, 4H), 1,39 (t, 3H). EM Calculado: 502, Encontrado: 501,1 (M-1).

Etapa G

A una solución de éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico (10 mg, 0,02 mmoles) en una mezcla de H_2O (0,5 ml) y MeOH (0,5 ml) se añadieron 2 gotas de KOH 3 N. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h, se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (4 x 5 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron y se concentraron produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. RMN (400 MHz, CD_3OD) d 7,96 (s, 2H), 7,02-7,06 (m, 2H), 6,95-6,98 (d, 1H), 3,28-3,31 (m, 4H), 1,78-1,81 (m, 4H). EM Calculado: 474,3, Encontrado: 473,1 (M-1).

Usando los materiales de partida apropiados, los EJEMPLOS 1-1 a 1-57 se prepararon de una forma análoga a la descrita en el EJEMPLO 1.

EJEMPLO 1-1

Éster etílico del ácido N-[4-(3-ciclopropilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 448,5, Encontrado: 447,3 (M-1).

PATENTES HOFFMANN MORENO
INC
MADRID

EJEMPLO 1-2

Éster etílico del ácido N-[4-(4-hidroxi-3-metilsulfamoil-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 422,5, Encontrado: 421,3 (M-1).

EJEMPLO 1-3

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(4-fluoro-fenilsulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 502,5, Encontrado: 501,1 (M-1).

EJEMPLO 1-4

Éster etílico del ácido N-[4-(3-dimetilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 436,5, Encontrado: 435,3 (M-1).

EJEMPLO 1-5

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(ciclopropil-metil-sulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 462,5, Encontrado: 461,2 (M-1).

EJEMPLO 1-6

Éster etílico del ácido N-{4-(3-(ciclobutil,metil-sulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 476,6, Encontrado: 475,3 (M-1).

EJEMPLO 1-7

Éster etílico del ácido N-[4-(3-ciclobutilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 462,5, Encontrado: 461,2 (M-1).

EJEMPLO 1-8

PATRICIA RAM MORENO
ING
ADRID
Tel

Éster etílico del ácido N-[4-(3-ciclopentilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 476,6, Encontrado: 475,3 (M-1).

EJEMPLO 1-9

Éster etílico del ácido N-{4-[4-hidroxi-3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 462,5, Encontrado: 461,3 (M-1).

EJEMPLO 1-10

Éster etílico del ácido N-{4-[4-hidroxi-3-(piperidina-1-sulfonil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 476,6, Encontrado: 475,2 (M-1).

EJEMPLO 1-11

Éster etílico del ácido N-[4-(3-ciclohexilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 490,6, Encontrado: 489,3 (M-1).

EJEMPLO 1-12

Éster etílico del ácido N-[4-(4-hidroxi-3-propilsulfamoil-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 450,5, Encontrado: 449,3 (M-1).

EJEMPLO 1-13

Éster etílico del ácido N-[4-(3-butilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 464,5, Encontrado: 463,3 (M-1).

EJEMPLO 1-14

Ácido N-{4-[3-(ciclopropil-metil-sulfamoil)-4-hidroxi-

PATENTIA KOHN MORENO

fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 434,5, Encontrado: 433,3 (M-1).

EJEMPLO 1-15

Ácido N-{4-[3-(ciclobutil-metil-sulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 448,5, Encontrado: 447,3 (M-1).

EJEMPLO 1-16

Ácido N-[4-(3-ciclopropilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 420,4, Encontrado: 419,3 (M-1).

EJEMPLO 1-17

Ácido N-[4-(3-ciclobutilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 434,5, Encontrado: 433,2 (M-1).

EJEMPLO 1-18

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopropilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 468,1, Encontrado: 466,5 (M-1).

EJEMPLO 1-19

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 482,1, Encontrado: 480,4 (M-1).

EJEMPLO 1-20

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopentilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-

PATENTIA MOSH MORENO
INGENIEROS Y ABOGADOS
ADRID

oxámico, EM Calculado: 496,2, Encontrado: 494,9 (M-1).

EJEMPLO 1-21

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclohexilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 510,2, Encontrado: 508,8 (M-1).

EJEMPLO 1-22

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(4-hidroxi-3-sulfamoil-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 428,1, Encontrado: 426,7 (M-1).

EJEMPLO 1-23

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[4-hidroxi-3-(piperidina-1-sulfonil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 496,1, Encontrado: 495,1 (M-1).

EJEMPLO 1-24

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(4-fluoro-fenilsulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico,EM Calculado: 522,1, Encontrado: 520,4 (M-1).

EJEMPLO 1-25

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-dimetilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 456,1, Encontrado: 457,3 (M+1).

EJEMPLO 1-26

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(4-hidroxi-3-metilsulfamoil-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 442,1, Encontrado: 441,2 (M-1).

PATENTIA KOCH MORENO

EJEMPLO 1-27

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(4-hidroxi-3-propilsulfamoil-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 470,1, Encontrado: 469,2 (M-1).

EJEMPLO 1-28

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(4-hidroxi-3-pentilsulfamoil-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 498,2, Encontrado: 497,2 (M-1).

EJEMPLO 1-29

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-hexilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 512,2, Encontrado: 511,2 (M-1).

EJEMPLO 1-30

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(4-hidroxi-3-octilsulfamoil-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 540,3, Encontrado: 539,2 (M-1).

EJEMPLO 1-31

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-decilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 568,3, Encontrado: 567,3 (M-1).

EJEMPLO 1-32

Éster etílico del ácido N-[4-(3-butilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3-cloro-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 484,2, Encontrado: 483,2 (M-1).

EJEMPLO 1-33

PATRICIA HACH MORENO
ADRID

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(etil-metil-sulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 470,1, Encontrado: 469,2 (M-1).

EJEMPLO 1-34

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[4-hidroxi-3-(metil-propil-sulfamoil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 484,2, Encontrado: 483,2 (M-1).

EJEMPLO 1-35

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(butil-metil-sulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3-cloro-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 498,2, Encontrado: 497,2 (M-1).

EJEMPLO 1-36

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[4-hidroxi-3-(morfolina-4-sulfonil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 498,1, Encontrado: 497,2 (M-1).

EJEMPLO 1-37

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(ciclopropilmetil-sulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 482,1, Encontrado: 481,2 (M-1).

EJEMPLO 1-38

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[4-hidroxi-3-(2-hidroxi-etilsulfamoil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 472,1, Encontrado: 471,2 (M-1).

EJEMPLO 1-39

Éster isopropílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-

PATRICIA KOCH MORENO
ING... S Y ...MAN
...ORID

ciclopropilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 482,1, Encontrado: 481,2 (M-1).

EJEMPLO 1-40

Ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopropilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 440,1, Encontrado: 439,2 (M-1).

EJEMPLO 1-41

Ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 454,1, Encontrado: 452,8 (M-1).

EJEMPLO 1-42

Ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopentilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 468,1, Encontrado: 466,9 (M-1).

EJEMPLO 1-43

Ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclohexilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 482,1, Encontrado: 481,0 (M-1).

EJEMPLO 1-44

Ácido N-[3-cloro-4-(4-hidroxi-3-sulfamoil-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 400,0, Encontrado: 398,9 (M-1).

EJEMPLO 1-45

Ácido N-{3-cloro-4-[3-(4-fluoro-fenilsulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 494,1,

PATRICIA HOCH MORENO
ING
Tel

Encontrado: 493,1 (M-1).

EJEMPLO 1-46

Ácido N-[3-cloro-4-(4-hidroxi-3-propilsulfamoil-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 442,1, Encontrado: 441,2 (M-1).

EJEMPLO 1-47

ÁcidoN-[4-(3-butilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3-cloro-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 456,1, Encontrado: 455,1 (M-1).

EJEMPLO 1-48

ÁcidoN-{3-cloro-4-[4-hidroxi-3-(morfolina-4-sulfonil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 470,1, Encontrado: 469,2 (M-1).

EJEMPLO 1-49

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 502,0, Encontrado: 501,1 (M-1).

EJEMPLO 1-50

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-sulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 564,1, Encontrado: 562,8 (M-1).

EJEMPLO 1-51

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 502,0, Encontrado: 500,3 (M-1).

PATRICIA KOCH MORENO
Tel. - MADRID

EJEMPLO 1-52

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilsulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil}-oxámico, EM Calculado: 542,0, Encontrado: 540,6 (M-1).

EJEMPLO 1-53

Éster etílico del ácido N-(3,5-dicloro-4-{4-hidroxi-3-[(tiofen-2-ilmetil)-sulfamoil]-fenoxi}-fenil)-oxámico, EM Calculado: 544,0, Encontrado: 542,3 (M-1).

EJEMPLO 1-54

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-isopropilsulfamoil-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 490,0, Encontrado: 488,9 (M-1).

EJEMPLO 1-55

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-dimetilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 476,1, Encontrado: 475,1 (M-1).

EJEMPLO 1-56

Ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 474,1, Encontrado: 473,1 (M-1).

EJEMPLO 1-57

Ácido N- [3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-isopropilsulfamoil-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 462,0, Encontrado: 461,1 (M-1).

EJEMPLO 2

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
C/ [illegible] nº, 113
Tel. [illegible] - MADRID

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(3,3-dimetil-piperidina-1-carbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico

Etapa A

Una mezcla de 2',6'-dicloro-4-metoxi-4'-nitrodifenil éter (5,0 g, 16 mmoles), TFA (50 ml) y hexametilentetramina (3,35 g, 24 mmoles) se agitó a 70°C durante 3 h dando una solución amarilla. El TFA se eliminó mediante un rotavap dando un aceite amarillo viscoso que se diluyó con H_2O (100 ml) y se agitó a TA durante 0,5 h. Se añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado (300 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron y se concentraron dando un sólido amarillo. EM Calculado: 341,0, Encontrado: 340,4 (M-1).

Etapa B

A una solución de 5-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-2-metoxi-benzaldehído (1,0 g, 2,9 mmoles) en acetona (30 ml) se añadió lentamente reactivo de Jones (3,0 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 1 h y se inactivó con isopropanol (4 ml). El sólido se retiró por filtración a través de Celite®. La solución azulada se concentró dando un sólido amarillo con un sobrenadante azul. El sólido se disolvió en EtOAc y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El sólido aceitoso amarillo resultante se disolvió parcialmente en EtOAc (25 ml) y se extrajo con $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 x 75 ml). Los extractos acuosos reunidos se

PATRICIA KOCH MORENO

acidificaron con HCl 2 N, se extrajeron con EtOAc (4 x 100 ml), se secaron y se concentraron dando un sólido amarillo. EM Calculado: 356,9, Encontrado 357,8 (M-1).

Etapa C

A una solución de ácido 5-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-2-metoxi-benzoico (0,81 g, 2,3 mmoles) en cloroformo (20 ml) a TA, se añadió gota a gota tribromuro (1 N en CH_2Cl_2, 4,5 ml, 4,5 mmoles). La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h y se inactivó con H_2O (20 ml). Después de agitar a TA durante 0,5 h, la fase acuosa se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 ml). La fase orgánica se extrajo con $NaHCO_3$ acuoso saturado (4 x 50 ml). Los extractos acuosos reunidos se acidificaron con HCl concentrado dando un precipitado blanco que se extrajo con EtOAc (4 x 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron y se concentraron dando un sólido blanco amarillento. EM Calculado: 342,9, Encontrado: 341,8 (M-1).

Etapa D

A una solución de ácido 5-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-2-hidroxibenzoico (0,69 g, 2 mmoles) en una mezcla de EtOAc (4 ml) y MeOH (12 ml) se añadió Pd al 10%/C (70 mg). La solución se hidrogenó a 275,79 kPa de presión a TA durante 2 h y después se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM Calculado: 312,9, Encontrado:

PATENTES M. CH. MORENO
ADRID

311,9 (M-1).

Etapa E

Una mezcla de ácido 5-(2,6-dicloro-4-amino-fenoxi)-2-hidroxibenzoico (0,63 g, 2 mmoles) y oxalato de dietilo (4,4 g, 30 mmoles) se agitó a 140°C durante 3 h. El exceso de oxalato de dietilo se eliminó al vacío dando un sólido aceitoso de color pardo que se trituró con hexanos para eliminar el oxalato de dietilo residual. El sólido de color castaño se recogió por filtración y se lavó con CH_2Cl_2/hexanos (CH_2Cl_2 al 5% en hexanos). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM Calculado: 413,0, Encontrado: 411,8 (M-1).

Etapa F

A una solución de ácido 5-[2,6-dicloro-4-(etoxioxalilo-amino)-fenoxi]-2-hidroxi-benzoico (29 mg, 0,07 mmoles) en THF a TA se añadió cloruro de tionilo (25 mg, 0,21 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 1 h y se concentró al vacío dando el cloruro de ácido en forma de un sólido castaño. El cloruro de ácido se disolvió en cloroformo (0,5 ml) y a la solución se añadió diisopropiletilamina (18 mg, aproximadamente 0,14 mmoles) y 3,3-dimetilpiperidina (9,4 mg, 0,083 mmoles). La mezcla resultante se agitó a TA durante 17 h y se concentró. El producto bruto se purificó por TLC preparativa (acetona al 6% en CH_2Cl_2) dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. EM Calculado: 509,4,

PATENTES MOLINO DE IPEÑO
c/ ... MADRID
Telef. ...

Encontrado: 507,2 (M-1).

Usando los materiales de partida apropiados, los EJEMPLOS 2-1 a 2-109 se prepararon de una forma análoga a la descrita en el EJEMPLO 2.

EJEMPLO 2-1

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 488,6, Encontrado: 486,6 (M-1).

EJEMPLO 2-2

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 488,6, Encontrado: 486,5 (M-1).

EJEMPLO 2-3

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(2,3-dihidro-indol-1-carbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 474,5, Encontrado: 473,3 (M-1).

EJEMPLO 2-4

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(3,3-dimetil-piperidina-1-carbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico,EM Calculado: 468,6, Encontrado: 466,7 (M-1).

EJEMPLO 2-5

Éster etílico del ácido N-{4-[4-hidroxi-3-(3-metil-3-fenil-piperidina-1-carbonil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 530,6, Encontrado 528,7 (M-1).

EJEMPLO 2-6

PATRICIA KOCH MORENO
ING
RID

Éster etílico del ácido N-{4-[3-azepano-1-carbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 454,5, Encontrado: 453,2 (M-1).

EJEMPLO 2-7

Éster etílico del ácido N-{4-[4-hidroxi-3-(1-naftalen-1-il-(1*R*)-etilcarbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 526,6, Encontrado: 525,2 (M-1).

EJEMPLO 2-8

Éster etílico del ácido N-{4-[4-hidroxi-3-(1-fenil-(1*R*)-etilcarbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 476,5, Encontrado: 475,2 (M-1).

EJEMPLO 2-9

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 466,5, Encontrado: 465,2 (M-1).

EJEMPLO 2-10

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(4-cloro-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 497,0, Encontrado: 495,2 (M-1).

EJEMPLO 2-11

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(1-ciclohexil-(1*R*)-etilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 482,6, Encontrado: 483,3 (M+1).

EJEMPLO 2-12

Éster etílico del ácido N-{4-[4-hidroxi-3-(1-naftalen-2-

PATRICIA M CH MORENO

il-(1*R*)-etilcarbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 526,6, Encontrado 525,4 (M-1).

EJEMPLO 2-13

Éster etílico del ácido N-[4-(3-ciclobutilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 426,5, Encontrado: 425,3 (M-1).

EJEMPLO 2-14

Éster etílico del ácido N-[4-(3-ciclopentilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 440,5, Encontrado: 439,3 (M-1).

EJEMPLO 2-15

Éster etílico del ácido N-{4-[4-hidroxi-3-(1-isopropil-2-metil-propilcarbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 470,6, Encontrado: 469,2 (M-1).

EJEMPLO 2-16

Éster etílico del ácido N-{4-[4-hidroxi-3-(pirrolidina-1-carbonil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 426,5, Encontrado: 425,3 (M-1).

EJEMPLO 2-17

Éster etílico del ácido N-{4-[4-hidroxi-3-(morfolina-4-carbonil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 442,5, Encontrado: 441,3 (M-1).

EJEMPLO 2-18

Ácido N-{4-[4-hidroxi-3-(1-naftalen-1-il-(1*R*)-etilcarbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM

PATRICIA BOSCH MORENO
ARIA
NO
RID

Calculado: 498,5, Encontrado: 497,2 (M-1).

EJEMPLO 2-19

Ácido N-{4-[4-hidroxi-3-(1-fenil-(1*R*)-etilcarbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 448,5, Encontrado: 447,3 (M-1).

EJEMPLO 2-20

Ácido N-{4-[3-(ciclopropil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-pentil}-oxámico, EM Calculado: 398,4, Encontrado: 397,3 (M-1).

EJEMPLO 2-21

Ácido N-{4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 412,5, Encontrado: 411,3 (M-1).

EJEMPLO 2-22

Ácido N-{4-[4-hidroxi-3-(1-isopropil-2-metil-propilcarbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 442,5, Encontrado: 441,3 (M-1).

EJEMPLO 2-23

Ácido N-{4-[3-(ciclopentil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 426,5, Encontrado: 425,3 (M-1).

EJEMPLO 2-24

Ácido N-{4-[3-(ciclohexil-metil-carbamoil)-4-hidroxi fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 440,5, Encontrado: 439,3 (M-1).

PATRICIA [illegible] MORENO
[illegible] AN
c [illegible] nº, 113
Telél. [illegible] - MADRID

EJEMPLO 2-25

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[4-hidroxi-3-(3-metil-3-fenil-piperidina-1-carbonil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 551,0, Encontrado: 549,2 (M-1).

EJEMPLO 2-26

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(azepano-1-carbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3-cloro-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 475,0, Encontrado: 473,3 (M-1).

EJEMPLO 2-27

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(3,3-dimetil-piperidina-1-carbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 489,0, Encontrado: 487,3 (M-1).

EJEMPLO 2-28

Éster etílico del ácido N-(3-cloro-4-{4-hidroxi-3-[(tiofen-2-ilmetil)-carbamoil]-fenoxi}-5-metil-fenil)-oxámico, EM Calculado: 489,0, Encontrado: 487,2 (M-1).

EJEMPLO 2-29

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(2,3-dicloro-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 551,8, Encontrado: 549,1 (M-1).

EJEMPLO 2-30

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopropilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 432,9, Encontrado: 431,2 (M-1).

EJEMPLO 2-31

PATENTES MORENO
MADRID

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(2,3-dihidro-indol-1-carbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-metil-fenil}-oxámico,EM Calculado: 494,9, Encontrado 492,2 (M-1).

EJEMPLO 2-32

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 509,0, Encontrado: 507,2 (M-1).

EJEMPLO 2-33

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 509,0, Encontrado: 507,3 (M-1).

EJEMPLO 2-34

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[4-hidroxi-3-(indan-1-ilcarbamoil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 509,0, Encontrado 507,3 (M-1).

EJEMPLO 2-35

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[4-hidroxi-3-(indan-5-ilcarbamoil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 509,0, Encontrado: 507,2 (M-1).

EJEMPLO 2-36

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(biciclo-[2.2.1]-hept-2-ilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3-cloro-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 487,0, Encontrado: 485,1 (M-1).

EJEMPLO 2-37

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-

PATENTES EN NORTEAMERICA
Teléfono
RiD

(ciclohexilmetil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 489,0, Encontrado: 487,3 (M-1).

EJEMPLO 2-38

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(1-ciclohexil-(1*R*)-etilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 503,0, Encontrado: 501,3 (M-1).

EJEMPLO 2-39

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(1-ciclohexil-(1*S*)-etilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 503,0, Encontrado: 501,4 (M-1).

EJEMPLO 2-40

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[4-hidroxi-3-(piperidina-1-carbonil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 460,9, Encontrado: 459,3 (M-1).

EJEMPLO 2-41

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(azocano-1-carbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3-cloro-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 489,0, Encontrado: 487,3 (M-1).

EJEMPLO 2-42

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclohexilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 475,0, Encontrado: 473,3 (M-1).

EJEMPLO 2-43

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[4-hidroxi-3-(1-fenil-(1*R*)-etilcarbamoil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico,EM

PAT... RID Telét...

Calculado: 497,0, Encontrado: 495,2 (M-1).

EJEMPLO 2-44

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(4-hidroxi-3-propilcarbamoil-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 434,9, Encontrado: 433,2 (M-1).

EJEMPLO 2-45

Éster etílico del ácido N-[4-(3-butilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3-cloro-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 448,9, Encontrado: 447,3 (M-1).

EJEMPLO 2-46

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(4-hidroxi-3-pentilcarbamoil-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 462,9, Encontrado: 461,2 (M-1).

EJEMPLO 2-47

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-hexilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 477,0, Encontrado: 475,2 (M-1).

EJEMPLO 2-48

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 462,9, Encontrado: 461,2 (M-1).

EJEMPLO 2-49

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-diisopropilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 477,0, Encontrado: 475,3 (M-1).

PATENTES MARQUES
Tele... MADRID

EJEMPLO 2-50

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(2,2-dimetil-propilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado 462,9, Encontrado 461,2 (M-1).

EJEMPLO 2-51

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(1,2-dimetil-propilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 462,9, Encontrado: 461,2 (M-1).

EJEMPLO 2-52

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[4-hidroxi-3-(1-fenil-(1*S*)-etilcarbamoil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico,EM Calculado: 497,0, Encontrado: 495,3 (M-1).

EJEMPLO 2-53

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(etil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 434,9, Encontrado: 433,3 (M-1).

EJEMPLO 2-54

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[4-hidroxi-3-(metil-propil-carbamoil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 448,9, Encontrado: 447,2 (M-1).

EJEMPLO 2-55

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(etil-isopropil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 462,2, Encontrado: 461,2 (M-1).

EJEMPLO 2-56

PATENTES MORENO
ING
C
Telé
MADRID

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 460,9, Encontrado: 459,3 (M-1).

EJEMPLO 2-57

Ácido N-{4-[3-(azepano-1-carbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3-cloro-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 446,9, Encontrado: 445,3 (M-1).

EJEMPLO 2-58

Ácido N-{3-cloro-4-[3-(1-ciclohexil-(1*S*)-etilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 475,0, Encontrado: 473,2 (M-1).

EJEMPLO 2-59

Ácido N-{3-cloro-4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 432,9, Encontrado: 431,3 (M-1).

EJEMPLO 2-60

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(biciclo[2.2.1]-hept-2-ilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil}-oxámico, EM Calculado: 507,4, Encontrado: 505,0 (M-1).

EJEMPLO 2-61

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(biciclo[2.2.1]-hept-2-ilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil}-oxámico, EM Calculado: 507,4, Encontrado: 505,1 (M-1).

EJEMPLO 2-62

Éster etílico del ácido N-(3,5-dicloro-4-{4-hidroxi-3-

PATENTES GISBERT CALABUIG MORENO

[(tiofen-2-ilmetil)-carbamoil]-fenoxi}-fenil)-oxámico, EM Calculado: 509,4, Encontrado: 507,1 (M-1).

EJEMPLO 2-63

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(2-cloro-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 537,8, Encontrado: 535,0 (M-1).

EJEMPLO 2-64

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(3-metil-3-fenil-piperidina-1-carbonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 571,5, Encontrado: 569,2 (M-1).

EJEMPLO 2-65

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 529,4, Encontrado: 527,2 (M-1).

EJEMPLO 2-66

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(indan-1-ilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 529,4, Encontrado: 527,2 (M-1).

EJEMPLO 2-67

Éster etílico del ácido N-(4-{3-[(benzo[1,3]-dioxol-5-ilmetil)-carbamoil]-4-hidroxi-fenoxi}-3,5-dicloro-fenil)-oxámico, EM Calculado: 547,4, Encontrado: 545,2 (M-1).

EJEMPLO 2-68

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(azepano-1-carbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil}-oxámico, EM Calculado:

PATENTES MOREAU MORENO

495,4, Encontrado: 493,3 (M-1).

EJEMPLO 2-69

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(4-metil-piperidina-1-carbonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 495,4, Encontrado: 493,2 (M-1).

EJEMPLO 2-70

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 507,3, Encontrado: 505,1 (M-1).

EJEMPLO 2-71

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(ciclohexilmetil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 509,4, Encontrado: 507,2 (M-1).

EJEMPLO 2-72

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(1-ciclohexil-(1*R*)-etilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 523,4, Encontrado: 521,2 (M-1).

EJEMPLO 2-73

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(1-ciclohexil-(1*S*)-etilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 523,4, Encontrado 521,2 (M-1).

EJEMPLO 2-74

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(piperidina-1-carbonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 481,3, Encontrado: 481,2 (M-1).

PATRICIA KOH MORENO

138

EJEMPLO 2-75

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(3-metil-piperidina-1-carbonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 495,3, Encontrado: 493,1 (M-1).

EJEMPLO 2-76

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(bifenil-3-ilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil}-oxámico, EM Calculado: 565,4, Encontrado: 563,2 (M-1).

EJEMPLO 2-77

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopropilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 453,3, Encontrado: 453,2 (M-1).

EJEMPLO 2-78

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(2,3-dicloro-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 572,2, Encontrado: 571,0 (M-1).

EJEMPLO 2-79

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 467,3, Encontrado: 465,2 (M-1).

EJEMPLO 2-80

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopentilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 481,3, Encontrado: 479,2 (M-1).

EJEMPLO 2-81

PATRICIA MTEZ MORENO

Éster etílico del ácido N-(3,5-dicloro-4-{4-hidroxi-3-[(naftalen-1-ilmetil)-carbamoil]-fenoxi}-fenil)-oxámico, EM Calculado: 533,4, Encontrado. 551,1 (M-1).

EJEMPLO 2-82

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 521,3, Encontrado: 519,2 (M-1).

EJEMPLO 2-83

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(azocano-1-carbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil}-oxámico, EM Calculado: 509,4, Encontrado: 507,2 (M-1).

EJEMPLO 2-84

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 543,4, Encontrado: 541,2 (M-1).

EJEMPLO 2-85

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(1-isopropil-2-metil-propilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 511,4, Encontrado. 509,2 (M-1).

EJEMPLO 2-86

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 559,4, Encontrado: 556,4.

EJEMPLO 2-87

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-

PATRICIA KOCH MORENO
ING... MAN
...113
...ADRID
Tel...

(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 543,4, Encontrado: 541,1.

EJEMPLO 2-88

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(4-isopropil-bencilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 545,4, Encontrado: 545,0 (M-1).

EJEMPLO 2-89

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-cloro-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 537,8, Encontrado: 535,0 (M-1).

EJEMPLO 2-90

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-((1*R*)-indan-1-ilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 529,4, Encontrado, 527,1 (M-1).

EJEMPLO 2-91

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-((1*S*)-indan-1-ilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 529,4, Encontrado: 527,1 (M-1).

EJEMPLO 2-92

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(1-fenil-(1*R*)-etilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 517,4, Encontrado: 514,8 (M-1).

EJEMPLO 2-93

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(1-naftalen-1-il-(1*S*)-etilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-oxámico,

PATRICIA KOCH MORENO
ING
Tele
ADRID

EM Calculado: 567,4, Encontrado: 564,8 (M-1).

EJEMPLO 2-94

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(3,4-difluoro-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 539,3, Encontrado: 536,7 (M-1).

EJEMPLO 2-95

Éster etílico del ácido N-{3,5-Dicloro-4-[3-(3-cloro-4-fluoro-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico,EM Calculado: 555,8, Encontrado: 555,1 (M-1).

EJEMPLO 2-96

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(2-cloro-4-fluoro-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico,EM Calculado: 555,8, Encontrado: 553,0 (M-1).

EJEMPLO 2-97

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(1-naftalen-2-il-(1*R*)-etilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 567,4, Encontrado 565,1 (M-1).

EJEMPLO 2-98

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(2,4-dicloro-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 572,2, Encontrado 572,9 (M+1).

EJEMPLO 2-99

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(3,4-dicloro-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 572,2, Encontrado: 571,1 (M-1).

PATRICIA MACH MORENO

EJEMPLO 2-100

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 605,8, Encontrado: 606,9 (M+1).

EJEMPLO 2-101

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-cloro-2-fluoro-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico,EM Calculado: 555,8, Encontrado: 553,1 (M-1).

EJEMPLO 2-102

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(4-terc-butil-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil}-oxámico, EM Calculado: 559,5, Encontrado: 557,2 (M-1).

EJEMPLO 2-103

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclohexilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 495,4, Encontrado: 493,2 (M-1).

EJEMPLO 2-104

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-isopropilcarbamoil-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 455,3, Encontrado: 453,1 (M-1).

EJEMPLO 2-105

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(isopropil-metil-carbamoil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 469,3, Encontrado: 467,2 (M-1).

EJEMPLO 2-106

PATRICIA HOYO MORENO
ING
Tel ADRID

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(ciclopropilmetil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 467,3, Encontrado: 465,2 (M-1).

EJEMPLO 2-107

Ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 493,3, Encontrado: 491,1 (M-1).

EJEMPLO 2-108

Ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-dimetilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 413,2, Encontrado: 413,2 (M-1).

EJEMPLO 2-109

Ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(1-isopropil-2-metil-propilamino-carbonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 483,4, Encontrado: 481,2 (M-1).

EJEMPLO 3

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(indan-1-ilaminometil)-fenoxi]-fenil}-oxámico

Etapa A

A una solución de 2',6'-dicloro-4-metoxi-4'-nitrofenil éter (10 g, 31,8 mmoles) en cloroformo (200 ml) a 0°C se añadió gota a gota tribromuro de boro (1 N en CH_2Cl_2, 63,7 ml, 63,7 mmoles). Después de agitar a TA durante 3 h, la reacción se inactivó con H_2O (200 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
C. Conde-Duque, 113
Teléf. 619 [illegible] MADRID

cloroformo (2 x 150 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con H_2O (1 x 200 ml), $NaHCO_3$ acuoso saturado (1 x 200 ml), salmuera (1 x 200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron produciendo un sólido pardo. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN (400 MHz, CD_3OD) d 8,28 (s, 2H), 6,67-6,70 (m, 2H), 6,61-6,64 (m, 2H), EM Calculado: 299,0, Encontrado: 298,2 (M-1).

Etapa B

A una solución de 2',6'-dicloro-4-hidroxi-4'-nitrodifenil éter (9,5 g, 32 mmoles) en una mezcla de EtOAc (50 ml) y MeOH (150 ml) se añadieron 0,48 g de Pd al 10%/C. La mezcla se hidrogenó a 275,79 kPa de presión a TA durante 5 h. La solución se filtró a través de Celite® y se concentró dando un sólido pardo. RMN (400 MHz, CD_3OD) d 6,71 (s, 2H), 6,66-6,68 (m, 2H), 6,59-6,61 (m, 2H). EM Calculado: 269,0, Encontrado: 268,2 (M-1).

Etapa C

Una mezcla de 2',6'-dicloro-4-hidroxi-4'-aminodifenil éter (8,6 g, 31,8 mmoles) y oxalato de dietilo (69,8 g, 47,8 mmoles) se agitó a 140°C durante 2 h dando una solución de color pardo. El exceso de oxalato de dietilo se eliminó a presión reducida y el sólido aceitoso pardo resultante se trituró con una mezcla de CH_2Cl_2/hexano (1/9, 200 ml) durante 1 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...MAN
c ... ADRID
Tele...

CH_2Cl_2/hexano y se secó al vacío dando un sólido castaño. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d 7,68 (s, 2H), 6,59-6,61 (m, 2H), 6,53-6,55 (m, 2H), 4,25-4,30 (q, 2H), 1,27-1,31 (t, 3H). EM Calculado: 369,0, Encontrado: 367,5 (M-1).

Etapa D

Una mezcla de éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico (500 mg, 1,35 mmoles), TFA (5,0 ml) y hexametilentetramina (284 mg, 2,03 mmoles) se agitó a 75°C durante 1 h dando una solución de color rojo pardusco. La solución se enfrió a TA. El TFA se eliminó a presión reducida y se añadieron 20 ml de H_2O al aceite pardo residual. Después de agitar durante 20 minutos a TA, la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La fase acuosa se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con más EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos de EtOAc reunidos se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x 30 ml), H_2O (50 ml), HCl 1 N (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron dando un sólido pardo. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida produciendo un sólido blanco. RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d 10,72 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,14-7,17 (dd, 1H), 6,96-6,98 (d, 1H), 6,89-6,90 (d, 1H), 4,42-4,47 (q, 2H), 1,23-1,27 (t, 3H). EM Calculado: 397,0, Encontrado: 395,7 (M-1).

PATENTIA KOHN MORENO
ING
C
Telé.
ORID

Etapa E

A una mezcla de éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-formil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico (30 mg, 0,08 mmoles) y aminoindano (10 mg, 0,08 mmoles) en dicloroetano (1,0 ml), se añadió triacetoxiborohidruro sódico (22,4 mg, 0,11 mmoles) y ácido acético (4,5 mg, 0,08 mmoles) en porciones únicas. Después de agitar a TA durante 3 h, la solución se volvió transparente y amarilla. La solución se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 ml) y se extrajo con Et_2O (3 x 10 ml). Los extractos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron dando el producto bruto en forma de un vidrio amarillo. El producto bruto se purificó por TLC preparativa (Et_2O al 5% en CH_2Cl_2) produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d 8,94 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,36-7,37 (d, 1H), 7,19-7,25 (m, 4H), 6,75-6,77 (d, 1H), 6,61-6,64 (dd, 1H), 6,54-6,55 (d, 1H), 4,40-4,46 (q, 2H), 4,30-4,33 (t, 1H), 4,05-4,08 (d, 1H), 3,95-3,98 (d, 1H), 2,98-3,06 (m, 1H), 2,81-2,88 (m, 1H), 2,42-2,51 (m, 1H), 1,88-1,96 (m, 1H), 1,41-1,45 (t, 3H). EM Calculado: 514,20, Encontrado 513,1 (M-1).

Usando los materiales de partida apropiados, los EJEMPLOS 3-1 a 3-54 se prepararon de una forma análoga a la descrita en el EJEMPLO 3.

EJEMPLO 3-1

PATENTES MORENO
ING
ADRID
Telef.

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(2,3-dihidro-indol-1-ilmetil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 460,5, Encontrado: 459,3 (M-1).

EJEMPLO 3-2

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(3,3-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 454,6, Encontrado: 453,3 (M-1).

EJEMPLO 3-3

Éster etílico del ácido N-{4-[4-hidroxi-3-(3-metil-3-fenil-piperidin-1-ilmetil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 516,6, Encontrado: 515,3 (M-1).

EJEMPLO 3-4

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilmetil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 474,6, Calculado: 473,3 (M-1).

EJEMPLO 3-5

Éster etílico del ácido N-(4-{3-[(4-fluoro-bencilamino)-metil]-4-hidroxi-fenoxi}-3,5-dimetil-fenil)-oxámico, EM Calculado: 466,5, Encontrado: 465,2 (M-1).

EJEMPLO 3-6

Éster etílico del ácido N-(4-{3-[(4-cloro-bencilamino)-metil]-4-hidroxi-fenoxi}-3,5-dimetil-fenil)-oxámico, EM Calculado: 483,0, Encontrado: 481,3 (M-1).

EJEMPLO 3-7

Éster etílico del ácido N-(4-{4-hidroxi-3-[(4-isopropil-

PATRICIA NOGUEIRA MORENO
ING
C
Tel. ADRID

bencilamino)-metil]-fenoxi}-3,5-dimetil-fenil)-oxámico, EM Calculado: 490,6, Encontrado: 489,2 (M-1).

EJEMPLO 3-8

Éster etílico del ácido N-[4-(3-azepan-1-ilmetil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 440,5, Encontrado: 439,3 (M-1).

EJEMPLO 3-9

Éster etílico del ácido N-[4-(3-{[(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-metil}-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 492,5, Encontrado: 491,3 (M-1).

EJEMPLO 3-10

Éster etílico del ácido N-(4-{4-hidroxi-3-[(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamino)-metil]-fenoxi}-3,5-dimetil-fenil)-oxámico, EM Calculado: 488,6, Encontrado: 487,4 (M-1).

EJEMPLO 3-11

Éster etílico del ácido N-[4-(3-dimetilaminometil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 386,5, Encontrado: 385,3 (M-1).

EJEMPLO 3-12

Éster etílico del ácido N-(4-{4-hidroxi-3-[(metil-propil-amino)-metil]-fenoxi}-3,5-dimetil-fenil)-oxámico, EM Calculado: 414,9, Encontrado: 413,4 (M-1).

EJEMPLO 3-13

Éster etílico del ácido N-[4-(3-ciclopropilaminometil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado:

PATRICIA KOCH MORENO
ING
C
Tel
113
ÁDRID

398,5, Encontrado: 397,4 (M-1).

EJEMPLO 3-14

Éster etílico del ácido N-[4-(4-hidroxi-3-morfolin-4-ilmetil-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 428,5, Encontrado: 427,3 (M-1).

EJEMPLO 3-15

Éster etílico del ácido N-(4-{4-hidroxi-3-[(isopropil-metil-amino)-metil]-fenoxi}-3,5-dimetil-fenil)-oxámico, EM Calculado: 414,5, Encontrado: 413,5 (M-1).

EJEMPLO 3-16

Éster etílico del ácido N-{4-[4-hidroxi-3-(isopropilamino-metil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 400,5, Encontrado: 399,4 (M-1).

EJEMPLO 3-17

Éster etílico del ácido N-[4-(3-ciclobutilaminometil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 412,5, Encontrado: 411,4 (M-1).

EJEMPLO 3-18

Éster etílico del ácido N-[4-(3-ciclopentilaminometil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 426,5, Encontrado. 425,4 (M-1).

EJEMPLO 3-19

Éster metílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(3,3-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 461,0, Encontrado: 461,1 (M+1).

PATENTIA KOCH MORENO

EJEMPLO 3-20

Éster metílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(2,3-dihidro-indol-1-ilmetil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 467,0, Encontrado: 467,2 (M+1).

EJEMPLO 3-21

Éster etílico del ácido N-(3-cloro-4-{3-[(4-fluoro-bencilamino)-metil]-4-hidroxi-fenoxi}-5-metil-fenil)-oxámico, EM Calculado: 486,9, Encontrado: 485,2 (M-1).

EJEMPLO 3-22

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[4-hidroxi-3-(3-metil-3-fenil-piperidin-1-ilmetil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 537,1, Encontrado: 535,2 (M-1).

EJEMPLO 3-23

Éster etílico del ácido N-(3-cloro-4-{3-[(4-cloro-bencilamino)-metil]-4-hidroxi-fenoxi}-5-metil-fenil)-oxámico, EM Calculado: 503,4, Encontrado: 501,1 (M-1).

EJEMPLO 3-24

Éster etílico del ácido N-(3-cloro-4-{4-hidroxi-3-[(4-isopropil-bencilamino)-metil]-fenoxi}-5-metil-fenil)-oxámico, EM Calculado: 511,2, Encontrado: 509,2 (M-1).

EJEMPLO 3-25

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilmetil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 495,0, Encontrado: 493,2 (M-1).

EJEMPLO 3-26

PATENTES V. DE MORENO

Éster etílico del ácido N-[4-(3-Azepan-1-ilmetil-4-hidroxi-fenoxi)-3-cloro-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 461,0, Encontrado: 459,2 (M-1).

EJEMPLO 3-27

Éster etílico del ácido N-[4-(3-{[(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-metil}-4-hidroxi-fenoxi)-3-cloro-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 513,0, Encontrado: 511,2 (M-1).

EJEMPLO 3-28

Éster etílico del ácido N-(3-cloro-4-{4-hidroxi-3-[(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamino)-metil]-fenoxi}-5-metil-fenil)-oxámico, EM Calculado: 509,0, Encontrado. 507,3 (M-1).

EJEMPLO 3-29

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-dimetilaminometil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 406,9, encontrado 405,3 (M-1).

EJEMPLO 3-30

Éster etílico del ácido N-(3-cloro-4-{4-hidroxi-3-[(metil-propil-amino)-metil]-fenoxi}-5-metil-fenil)-oxámico, EM Calculado: 434,9, Encontrado: 433,3 (M-1).

EJEMPLO 3-31

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopropilaminometil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 418,9, Encontrado: 417,3 (M-1).

EJEMPLO 3-32

PATRICIA MUÑOZ MORENO
ING
Tel

Éster metílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(2,3-dihidro-indol-1-ilmetil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 487,3, Encontrado: 487,2 (M+1).

EJEMPLO 3-33

Éster metílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(3,3-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 481,4, Encontrado: 481,2 (M+1).

EJEMPLO 3-34

Éster metílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(indan-1-ilaminometil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 501,4, Encontrado: 499,1 (M-1).

EJEMPLO 3-35

Éster metílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilmetil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 501,4, Encontrado: 501,1 (M+1).

EJEMPLO 3-36

Éster metílico del ácido N-[4-(3-azepan-1-ilmetil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-oxámico, EM Calculado: 467,4, Encontrado: 465,1 (M-1).

EJEMPLO 3-37

Éster etílico del ácido N-(3,5-dicloro-4-{3-[(1-ciclohexil-(1*R*)-etilamino)-metil]-4-hidroxi-fenoxi}-fenil)-oxámico, EM Calculado: 509,4, Encontrado: 507,2 (M-1).

EJEMPLO 3-38

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(biciclo[2.2.1.]hept-2-

PATENTES MORENO

ilaminometil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil}-oxámico, EM Calculado: 493,4, Encontrado: 491,2 (M-1).

EJEMPLO 3-39

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(3-metil-3-fenil-piperidin-1-ilmetil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 557,5, Encontrado: 555,1 (M-1).

EJEMPLO 3-40

Éster etílico del ácido N-(3,5-dicloro-4-{3-[(4-fluoro-bencilamino)-metil]-4-hidroxi-fenoxi}-fenil)-oxámico, EM Calculado: 507,35, Encontrado: 505,0 (M-1).

EJEMPLO 3-41

Éster etílico del ácido N-(3,5-dicloro-4-{4-hidroxi-3-[(1-fenil-(1*R*)-etilamino)-metil]-fenoxi}-fenil)-oxámico, EM Calculado: 503,4, Encontrado: 501,0 (M-1).

EJEMPLO 3-42

Éster etílico del ácido N-(3,5-dicloro-4-{4-hidroxi-3-[(1-fenil-(1*S*)-etilamino)-metil]-fenoxi}-fenil)-oxámico, EM Calculado: 503,4, Encontrado: 501,0 (M-1).

EJEMPLO 3-43

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-{[(naftalen-1-ilmetil)-amino]-metil}-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 539,4, Encontrado: 536,7 (M-1).

EJEMPLO 3-44

Éster etílico del ácido N-(3,5-dicloro-4-{4-hidroxi-3-[(1-naftalen-1-il-(1*R*)-etilamino)-metil]-fenoxi}-fenil)-

PAT... M. SS MORENO
ING... AN
C... ARID
Telé... 19...

oxámico, EM Calculado: 553,5, Encontrado: 550,8 (M-1).

EJEMPLO 3-45

Éster etílico del ácido N-(3,5-dicloro-4-{4-hidroxi-3-[(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamino)-metil]-fenoxi}-fenil)-oxámico, EM Calculado: 529,4, Encontrado. 526,8 (M-1).

EJEMPLO 3-46

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclohexilaminometil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 481,4, Encontrado: 478,8 (M-1).

EJEMPLO 3-47

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopentilaminometil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 467,4, Encontrado: 465,1 (M-1).

EJEMPLO 3-48

Éster etílico del ácido N-[4-(3-{[(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-metil}-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-oxámico, EM Calculado: 533,4, Encontrado: 531,0 (M-1).

EJEMPLO 3-49

Éster etílico del ácido N-(3,5-dicloro-4-{3-[(4-cloro-bencilamino)-metil]-4-hidroxi-fenoxi}-fenil)-oxámico, EM Calculado, 523,8, Encontrado: 521,1 (M-1).

EJEMPLO 3-50

Éster etílico del ácido N-(3,5-dicloro-4-{4-hidroxi-3-[(4-isopropil-bencilamino)-metil]-fenoxi}-fenil)-oxámico,EM Calculado: 531,4, Encontrado: 529,2 (M-1).

PATRICIA HOCH MORENO

EJEMPLO 3-51

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-metilaminometil-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 413,3, Encontrado: 411,2 (M-1).

EJEMPLO 3-52

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopropilaminometil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 439,3, Encontrado: 437,3 (M-1).

EJEMPLO 3-53

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-morfolin-4-ilmetil-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 469,3, Encontrado: 467,3 (M-1).

EJEMPLO 3-54

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilaminometil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 453,3, Encontrado: 451,3 (M-1).

EJEMPLO 4

N-{4-[4-Hidroxi-3-(isopropilmetilcarbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxamida

Una solución de éster etílico del ácido N-{4-[4-hidroxi-3-(isopropilmetilcarbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico (7,1 mg, 0,017 mmoles) en 1 ml de EtOH en presencia de sulfato de magnesio (10 mg) a 0°C se burbujeó en gas NH_3 durante 10 minutos. La solución se dejó calentar a TA. Después de agitar a TA durante 0,5 h, la solución se diluyó

PATRICIA MATA MORENO
ING
C
Tel

con 2 ml de CH_2Cl_2 y se filtró. El filtrado se concentró dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. EM Calculado: 399,5, Encontrado: 398,4 (M-1).

Usando los materiales de partida apropiados, los EJEMPLOS 4-1 a 4-10 se prepararon de una forma análoga a la descrita en el EJEMPLO 4.

EJEMPLO 4-1

N-{4-[4-Hidroxi-3-(1-isopropil-2-metil-propilcarbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxamida, EM Calculado: 441,5, Encontrado: 440,5 (M-1).

EJEMPLO 4-2

N-[3,5-Dicloro-4-(3-ciclohexilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxamida, EM Calculado: 465,1, Encontrado: 464,2 (M-1).

EJEMPLO 4-3

N-{3-Cloro-4-[4-hidroxi-3-(morfolina-4-sulfonil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxamida, EM Calculado: 469,1, Encontrado: 468,2 (M-1).

EJEMPLO 4-4

N-[4-(3-Bencenosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-oxamida, EM Calculado: 480,0, Encontrado: 479,2 (M-1).

EJEMPLO 4-5

N-{3-Cloro-4-[3-(ciclobutilmetilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxamida, EM Calculado: 431,1, Encontrado: 430,3 (M-1).

PATRICIA MOCH MORENO

EJEMPLO 4-6

N-{3-Cloro-4-[3-(ciclopropilmetil-amino-sulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxamida, EM Calculado: 453,1, Encontrado: 452,3 (M-1).

EJEMPLO 4-7

N-{3-Cloro-4-[4-hidroxi-3-(metilpropilsulfamoil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxamida, EM Calculado: 455,1, Encontrado: 454,2 (M-1).

EJEMPLO 4-8

N-{4-[4-Hidroxi-3-(pirrolidina-1-carbonil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxamida, EM Calculado: 397,4, Encontrado: 396,3 (M-1).

EJEMPLO 4-9

N-[3-Cloro-4-(3-ciclopropilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxamida, EM Calculado: 439,1, Encontrado: 438,2 (M-1).

EJEMPLO 4-10

N-{4-[3-Ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxamida, EM Calculado: 411,5, Encontrado: 410,3 (M-1).

EJEMPLO 5

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-cloro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico.

Etapa A

Una mezcla de 2',6'-dicloro-4-metoxi-4'-nitrofenil éter

PATENTES KOCH MORENO
...AN
...113
...ADRID
Teléf. ...

(250 mg, 0,80 mmoles), ácido p-clorobenceno sulfónico (90%, 290 mg, 1,4 mmoles) y reactivo de Eaton se agitó a 80°C durante 5 h y se enfrió a TA. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición gota a gota en 30 ml de agua con hielo. Se formó un precipitado blanco. El precipitado se recogió por filtración y se recogió en CH_2Cl_2, se secó y se concentró. El producto se purificó por TLC preparativa (EtOAc al 25% en Hex). RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d 8,29-8,30 (s, 2H), 7,83-7,86 (d, 2H), 7,53-7,54 (d, 1H), 7,42-7,46 (d, 2H), 7,04-7,07 (dd, 1H), 6,82-6,87 (d, 1H), 3,73 (s, 3H), EM Calculado: 486,9, Encontrado: 486,0 (M-1).

Etapa B

El compuesto del título de este EJEMPLO 5 puede prepararse a partir del producto de la Etapa A mediante desmetilación, hidrogenación y formación de oxamato de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en la presente descripción y procedimientos conocidos. RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d 8,95 (s, 1H), 8,68 (s ancho, 1H), 7,80-7,82 (d, 2H), 7,76 (s, 2H), 7,49-7,51 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,00-7,02 (dd, 1H), 6,93-6,95 (d, 1H), 4,43 (q, 2H), 1,44 (t, 3H). EM Calculado: 543,0, Encontrado: 542,1 (M-1).

Usando los materiales de partida apropiados, los EJEMPLOS 5-1 a 5-12 se prepararon de una forma análoga a la descrita en el EJEMPLO 5.

EJEMPLO 5-1

PATRICIA KOCH MORENO
ING
AN
ADRID

159

Ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-cloro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 514,9, Encontrado: 513,0 (M-1).

EJEMPLO 5-2

Ácido N-{3-cloro-4-[3-(4-cloro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 495,0, Encontrado: 494,1 (M-1).

EJEMPLO 5-3

N-{3-Cloro-4-[3-(4-cloro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenil]-5-metil-fenil}-oxamida, EM Calculado: 494,0, Encontrado: 493,2 (M-1).

EJEMPLO 5-4

Éster etílico del ácido N-[4-(3-bencenosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-oxámico, EM Calculado: 509,0, Encontrado: 508,2 (M-1).

EJEMPLO 5-5

Ácido N-[4-(3-bencenosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-oxámico, EM Calculado: 481,0, Encontrado: 480,2 (M-1).

EJEMPLO 5-6

N-[4-(3-Bencenosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-oxamida, EM Calculado: 480,0, Encontrado: 479,2 (M-1).

EJEMPLO 5-7

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(naftaleno-1-sulfonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado:

PATRICIA HOCH MORENO
ING
Tele

559,0, Encontrado: 558,2 (M-1).

EJEMPLO 5-8

Ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(naftaleno-1-sulfonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 531,0, Encontrado: 530,1 (M-1).

EJEMPLO 5-9

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(naftaleno-2-sulfonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 559,0, Encontrado: 558,2 (M-1).

EJEMPLO 5-10

Ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(naftaleno-2-sulfonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 559,0, Encontrado: 558,2 (M-1).

EJEMPLO 5-11

Ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(tolueno-4-sulfonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 495,0, Encontrado: 494,1 (M-1).

EJEMPLO 5-12

N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(tolueno-4-sulfonil)-fenoxi]-fenil}-oxamida, EM Calculado: 494,0, Encontrado: 493,0 (M-1).

EJEMPLO 6

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopropilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico

Etapa A

PATRICIA KOCH MORENO
...MAN
...RID
Tele...

Tras refrigeración con un baño de hielo, se añadió por porciones 2',6'-dicloro-4-metoxi-4'-nitrofenil éter (5 g, 16 mmoles) a ácido clorosulfónico (14 g, 120 mmoles). La solución de color pardo rojizo resultante se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió gota a gota en un baño de hielo (200 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml), se secó y se concentró dando un sólido castaño. El sólido se añadió en porciones a una solución de Na_2SO_3 (6 g, 48 mmoles) en H_2O (12 ml). La solución se hizo básica mediante la adición de NaOH acuoso al 32% y el pH se ajustó a 9,0. Después de agitar a 65°C durante 2 h y después a 25°C durante 19 h, la solución se acidificó con HCl 1 N y se formó un precipitado. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó produciendo el producto. EM Calculado: 377,0, Encontrado: 376,1 (M-1).

Etapa B

A una solución de etóxido sódico (0,29 mmoles) en EtOH a TA, se añadieron ácido 2-metoxi-4-(2',6'-dicloro-4'-nitrofenoxi)-bencenosulfínico (100 mg, 0,26 mmoles), el producto de la etapa A y bromuro de ciclopropilmetilo (143 mg, 1,1 mmoles). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 18 h y se enfrió a TA. A la solución se añadió HCl 1 N (5 ml), seguido por extracción con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos reunidos se secaron y se concentraron. El producto bruto se

PATRICIA KOCH MORENO
ING
RID

162

purificó por TLC preparativa (EtOAc:Hex, 1:1) dando un sólido. EM Calc: 431,0, Encontrado: 431,0 (M).

Etapa C

El compuesto del título de este EJEMPLO 6 puede prepararse a partir del producto de la Etapa B mediante desmetilación, hidrogenación y formación de oxamato de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el EJEMPLO 1. RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d 8,93 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,10-7,13 (m, 1H), 6,96-6,99 (m, 2H), 4,41 (q, 2H), 3,01 (d, 2H), 1,41 (t, 3H), 0,95-0,99 (m, 1H), 0,54-0,58 (m, 2H), 0,11-0,14 (m, 2H). EM Calculado: 487,0, Encontrado: 485,9 (M-1).

Usando los materiales de partida apropiados, los EJEMPLOS 6-1 a 6-13 se prepararon de una forma análoga a la descrita en el EJEMPLO 6.

EJEMPLO 6-1

Ácido N-[4-(4-hidroxi-3-metanosulfonil-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 379,1, Encontrado: 378,2 (M-1).

EJEMPLO 6-2

Ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-etanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 433,0, Encontrado: 432,0 (M-1).

EJEMPLO 6-3

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-

PATRICIA HICH MORENO
INC
RID

(propano-2-sulfonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 475,0, Encontrado: 474,0 (M-1).

EJEMPLO 6-4

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 501,0, Encontrado: 499,9 (M-1).

EJEMPLO 6-5

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclohexilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 529,1, Encontrado: 528,0 (M-1).

EJEMPLO 6-6

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopentanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico: EM Calculado 501,0, Encontrado: 499,9 (M-1).

EJEMPLO 6-7

Ácido N-{4-[3-(butano-1-sulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil}-oxámico, EM Calculado: 461,0, Encontrado: 460,2 (M-1).

EJEMPLO 6-8

Ácido N-[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-fenilmetanosulfonil-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 495,0, Encontrado: 493,9 (M-1).

EJEMPLO 6-9

Ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(propano-1-sulfonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 447,0,

PATRICIA MOR... MORENO
ING ... RID
Tel...

Encontrado: 446,0 (M-1).

EJEMPLO 6-10

Ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-fenilmetanosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 513,0, Encontrado: 512,0 (M-1).

EJEMPLO 6-11

Ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopropilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 459,0, Encontrado: 458,2 (M-1).

EJEMPLO 6-12

Ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 473,0, Encontrado: 472,2 (M-1).

EJEMPLO 6-13

Ácido N-[4-(3-ciclopropilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 419,1, Encontrado: 418,0 (M-1).

EJEMPLO 7

4-(3-Fenoxi-4-metoxifenoxi)-3,5-dimetilnitrobenceno

Etapa A

A una solución enfriada (0°C) y agitada de 3-benciloxi-4-metoxibenzaldehído (10 g) en MeOH (100 ml), se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (5,5 ml de solución acuosa al 30%). Después de calentarse a TA, se añadió ácido sulfúrico concentrado (1 ml) y la solución resultante se dejó en

PATRICIA MARÍN MORENO

agitación durante 1,5 h. La mezcla de reacción se repartió entre éter etílico/bicarbonato sódico acuoso saturado, otra capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío produciendo un aceite. La cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 20%/hexanos) produjo 3-benciloxi-4-metoxifenol (5,8 g).

Etapa B

A una solución de 3-benciloxi-4-metoxifenol (3 g) en DMSO (2 ml) se añadió t-butóxido potásico (1,6 g). Después de 30 minutos, se añadió 4-cloro-3,5-dimetil-nitrobenceno (2 g) y la solución resultante se calentó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y NaOH acuoso 1 N y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío produciendo 4-(3-benciloxi-4-metoxifenoxi)-3,5-dimetilnitrobenceno (1,9 g) en forma de un sólido naranja.

Etapa C

Se agitaron durante 4 h una solución de 4-(3-benciloxi-4-metoxifenoxi)-3,5-dimetilnitrobenceno (1,65 g), TFA (3,5 ml) y tioanisol (2,2 ml). La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida produjo 4-(3-hidroxi-4-metoxifenoxi)-3,5-dimetilnitrobenceno (1,2 g) en forma de un aceite amarillo.

Etapa D

PATENTIA KOHN MORENO
ING
MADRID

Una solución de 4-(3-hidroxi-4-metoxifenoxi)-3,5-dimetilnitrobenceno (150 mg), ácido fenilborónico (190 mg), acetato de cobre (II) (189 mg) y TEA (0,22 ml) en diclorometano (4 ml) se agitó durante 6 h. La reacción se diluyó en acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N, se secó sobre sulfato sódicc y se concentró al vacío. El aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (DEE al 10%/éter de petróleo) produciendo 4-(3-fenoxi-4-metoxifenoxi)-3,5-dimetil-nitrobenceno (130 mg) en forma de un sólido incoloro.

Usando los materiales de partida apropiados, los EJEMPLOS 7-1 a 7-9 se prepararon de una forma análoga a la descrita en el EJEMPLO 7.

EJEMPLO 7-1

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-fenoxi-fenoxi)-fenil-oxámico, EM Encontrado: 460.

EJEMPLO 7-2

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Encontrado: 495.

EJEMPLO 7-3

Ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM encontrado: 467.

EJEMPLO 7-4

Ácido N-[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-fenoxi-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Encontrado: 432.

PATRICIA KOCH MORENO

EJEMPLO 7-5

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Encontrado: 478.

EJEMPLO 7-6

Ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM encontrado: 450.

EJEMPLO 7-7

Ácido N-{4-[3-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Encontrado: 410.

EJEMPLO 7-8

Ácido N-[4-(4-hidroxi-3-fenoxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Encontrado: 392.

EJEMPLO 7-9

Ácido N-{4-[3-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Encontrado: 426.

EJEMPLO 8

2,2-Dimetil-7-hidroxi-4-metoxiindano

Etapa A

A una solución enfriada (0°C) y agitada de 4,7-dimetoxiindan-1-ona (1 g) en THF (20 ml) se añadió hexametildisilazano de litio (6,2 ml de una solución 1 M en THF). Después de 45 minutos se añadió yoduro de metilo (0,4 ml) y la mezcla resultante se dejó en agitación a TA durante 3 h.

Etapa B

PATENTES MARIA MORENO
ALAN
113
MADRID

Después de agitar a TA y después de la adición del primer equivalente de yoduro de metilo, la mezcla de reacción se volvió a enfriar a 0°C y se añadió una porción más de hexametildisilizano de litio (6,2 ml). Después de 45 minutos, se añadió yoduro de metilo (0,4 ml) y la mezcla resultante se dejó en agitación a TA durante 3 h. La reacción se inactivó con cloruro amónico acuoso saturado, se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta que se obtuvo un aceite oscuro. La cromatografía ultrarrápida (hexanos:cloroformo) produjo 2,2-dimetil-4,7-dimetoxiindan-1-ona (1,0 g) en forma de un aceite pardo.

Etapa C

A una solución enfriada (-78°C) y agitada de 2,2-dimetil-4,7-dimetoxi-indan-1-ona (1 g) en diclorometano (20 ml) se añadió tricloruro de boro (9 ml de una solución 1 M en diclorometano) durante un período de 5 minutos. La reacción se dejó calentar a TA, se agitó durante 3 h y después se volvió a enfriar a -78°C, se inactivó con hielo, se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 h. La reacción se extrajo con diclorometano, las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron al vacío y se sometieron a cromatografía ultrarrápida produciendo 2,2-dimetil-7-hidroxi-4-metoxiindan-1-ona (0,85 g) en forma de un aceite castaño.

PATENTES NOVO MODENO

Etapa D

A una solución agitada de 2,2-dimetil-7-hidroxi-4-metoxiindan-1-ona (500 mg) y ácido metanosulfónico (466 mg) en diclorometano (12 ml) se añadió trietilsilano (564 mg). Cada 0,5 h durante un período de 3 horas, se añadieron porciones adicionales de ácido metanosulfónico y trietilsilano. La reacción se repartió entre agua y diclorometano, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró al vacío y el aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (mezcla 1:1 de cloroformo:hexanos) produciendo 2,2-dimetil-7-hidroxi-4-metoxiindano (230 mg) en forma de un sólido ceroso incoloro.

Usando los materiales de partida apropiados, los EJEMPLOS 8-1 a 8-8 se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el EJEMPLO 8 y por los ESQUEMAS K y L.

EJEMPLO 8-1

Ácido N-[3-cloro-4-(7-hidroxi-2,2-dimetil-indan-4-iloxi)-5-metil-fenil]-oxámico, punto de fusión encontrado: 226-229°C (desc.).

EJEMPLO 8-2

Ácido N-[4-(7-hidroxi-indan-4-iloxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Encontrado: 340.

EJEMPLO 8-3

Ácido N-[3-cloro-4-(7-hidroxi-indan-4-iloxi)-5-metil-

PATENTES MOLINO MORENO
ING... Y L...MAN
C... ...ADRID
Telé...

fenil]-oxámico, EM Encontrado: 360.

EJEMPLO 8-4

Éster etílico del ácido N-[4-(7-hidroxi-indan-4-iloxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Encontrado: 368.

EJEMPLO 8-5

N-[4-(7-Hidroxi-indan-4-iloxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxamida, EM Encontrado: 339.

EJEMPLO 8-6

N-[3-Cloro-4-(7-hidroxi-indan-4-iloxi)-5-metil-fenil]-oxamida, EM Encontrado: 360.

EJEMPLO 8-7

Ácido N-[3-cloro-4-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Encontrado: 374.

EJEMPLO 8-8

N-[3-Cloro-4-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-5-metil-fenil]-oxamida, EM Encontrado: 373.

EJEMPLO 9

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(4-fluoro-fenoximetil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico

Etapa A

A una solución enfriada (-78°C) y agitada de 5-(2-cloro-6-metil-4-nitro-fenoxi)-2-metoxi-benzaldehído (10 g) en diclorometano (300 ml) se añadió gota a gota tribromuro de boro (23,3 g). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 1,5 horas, se añadió hielo para

PATENTES H. CH MORENO
ING... Y L... AN
c ... ADRID
Telél. ...

inactivar la reacción y se trató con acetato de etilo/agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró al vacío y el aceite resultante se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice (eluyendo con cloroformo), produciendo 5-(2-cloro-6-metil-4-nitro-fenoxi)-2-hidroxi-benzaldehído (8,65 g) en forma de un sólido blanquecino.

Etapa B

A una solución enfriada (0°C) y agitada de 5-(2-cloro-6-metil-4-nitro-fenoxi)-2-hidroxi-benzaldehído (8,6 g) en DMF (130 ml), se añadió hidruro sódico (1,3 g de hidruro sódico al 60% en aceite), el baño de refrigeración se retiró después de 5 minutos y la mezcla espesa se dejó en agitación a TA durante 45 minutos. Se añadió cloruro de trimetilsiloxietoximetilo (5,59 g) y la agitación se continuó durante 16 h. La reacción se interrumpió con cloruro amónico saturado a la mitad, se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío produciendo un aceite pardo. La cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10-20%:hexanos) produjo 5-(2-cloro-6-metil-4-nitro-fenoxi)-2-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-benzaldehído (12,1 g) en forma de un sólido blanquecino.

Etapa C

A una solución enfriada (-78°C) y agitada de 5-(2-cloro-6-metil-4-nitro-fenoxi)-2-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-

PATRICIA MOSH MORENO
ING[illegible] Y [illegible] MAN
c [illegible] 113
Telé[illegible] - ADRID

benzaldehído (10 g) en THF (200 ml) se añadió hidruro de diisobutilaluminio (46 ml de una solución 1 M en THF). Después de 30 minutos, se añadió tartrato de sodio y potasio 0,5 M (100 ml) y la mezcla resultante se dejó calentar a TA. La extracción con acetato de etilo, el secado sobre sulfato sódico y la concentración al vacío produjo [5-(2-cloro-6-metil-4-nitro-fenoxi)-2-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-fenil]-MeOH (10,6 g), que se utilizó en la Etapa D sin purificación adicional.

Etapa D

A una solución de [5-(2-cloro-6-metil-4-nitro-fenoxi)-2-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-fenil]-MeOH (250 mg), trifenil-fosfina (300 mg) y p-fluorofenol (95 mg) se añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (214 mg). Después de 18 horas, se añadieron hexanos, los sólidos se filtraron, se lavaron con más porciones de hexanos y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (hexanos-acetato de etilo al 2%/hexanos) produciendo {2-[4-(2-cloro-6-metil-4-nitro-fenoxi)-2-(4-fluoro-fenoximetil)-fenoximetoxi]-etil}-trimetilsilano (300 mg) en forma de un aceite.

Etapa E

A una solución agitada de {2-[4-(2-cloro-6-metil-4-nitro-fenoxi)-2-(4-fluoro-fenoximetil)-fenoximetoxi]-etil}-trimetilsilano (280 mg) en MeOH (2,5 ml)/THF (0,2 ml) se

PATENTES MOCH MORENO
ING
c
Telé
113
MADRID

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(2-metil-1H-indol-5-iloxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 406,0, Encontrado: 405,2 (M-1).

EJEMPLO 10-7

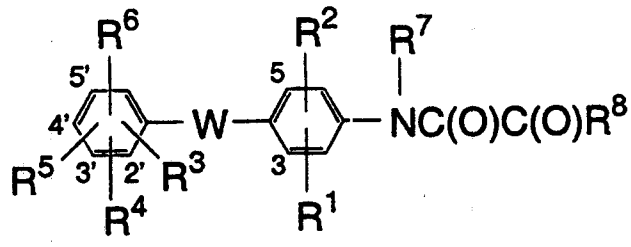
Ácido N-[3,5-dicloro-4-(2-metil-1H-indol-5-iloxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 378,0, Encontrado: 377,1 (M-1).

PATENTIA
MADRID

177

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula



(I) ,

un profármaco del mismo, un isómero geométrico u óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, de dicho profármaco o de dicho isómero, en la que:

cada uno de R^1, R^2 y R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, trifluorometilo, -CN, $-OCF_3$;

R^4 es $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-C(O)NR^9R^{10}$, -(alquilo C_{1-6})$-NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(C)_2R^{10}$, -(alquilo C_{1-6})$-OR^{11}$, $-OR^{11}$ o $-S(O)_aR^{12}$,

o R^3 y R^4 pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo carbocíclico A de fórmula $-(CH_2)_b-$ o un anillo heterocíclico A seleccionado entre el grupo compuesto por $-Q-(CH_2)_c$ y $-(CH_2)_j-Q-(CH_2)_k-$, en los que Q es O, S o NR^{17}, estando cada uno de dichos anillos carbocíclico A y heterocíclico A opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4}, haluro u oxo;

PATENTES MORENO
MADRID

R^5 es hidroxi, alcoxi C_{1-4} o $OC(O)R^9$;

o R^4 y R^5 pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo heterocíclico B seleccionado entre el grupo compuesto por $-CR^9=CR^{10}-NH$, $-N=CR^9-NH-$, $-CR^9=CH-O-$ y $-CR^9=CH-S-$;

R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} o trifluorometilo;

R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^8 es $-OR^9$ o $-NR^{19}R^{20}$;

R^9 y R^{10}, cada vez que aparecen, son independientemente (A) hidrógeno, (B) alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el Grupo V, (C) alquenilo C_{2-12}, (D) cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-5}, cicloalquilo C_{3-10}, $-CN$, $-NR^{13}R^{14}$, oxo, $-OR^{18}$, $-COOR^{18}$ o arilo opcionalmente sustituido con X e Y, (E) arilo opcionalmente sustituido con X e Y, o (F) het opcionalmente sustituido con X e Y;

o R^9 y R^{10}, cada vez que aparecen, pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo heterocíclico C que además contiene opcionalmente un segundo heterogrupo seleccionado entre el grupo compuesto por -O-, $-NR^{13}-$ y -S-, y además está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-5}, oxo, $-NR^{13}R^{14}$, $-OR^{18}$, $-C(O)_2R^{18}$, $-CN$, $-C(O)R^9$, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, het opcionalmente

PATENTIA S.C. MORENO

sustituido con X e Y, espirocicloalquilo C_{5-6} y un anillo carbocíclico B seleccionado entre el grupo compuesto por anillos carbocíclicos de 5, 6, 7 u 8 miembros, parcial y totalmente saturados, e insaturados, incluyendo cualquier grupo bicíclico en el que dicho anillo carbocíclico B esté condensado con un anillo carbocíclico C seleccionado entre el grupo compuesto por anillos carbocíclicos de 5, 6, 7 u 8 miembros parcial y totalmente saturados, e insaturados;

R^{11} es alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el Grupo V, alquenilo C_{2-12}, cicloalquilo C_{3-10}, trifluorometilo, difluorometilo, monofluorometilo, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, het opcionalmente sustituido con X e Y, $-C(O)NR^9R^{10}$ o $-C(O)R^9$;

R^{12} es alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el Grupo V, alquenilo C_{2-12}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, o het cpcionalmente sustituido con X e Y;

R^{13} y R^{14}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, -(alquilo C_{1-6})-alcoxi C_{1-6}, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, het opcionalmente sustituido con X e Y, -(alquil C_{1-4})-arilo opcionalmente sustituido con X e Y, -(alquil C_{1-4})-heterociclo opcionalmente sustituido con X e Y, -(alquil C_{1-4})-hidroxi, -

PATENTES MOLINO MORENO
MADRID

(alquil C_{1-4})-halo, -(alquil C_{1-4})-poli-halo, -(alquil C_{1-4})-$CONR^{15}R^{16}$ o cicloalquilo C_{3-10};

R^{15} y R^{16}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10} o arilo opcionalmente sustituido con X e Y;

R^{17} es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, $-COR^9$ o $-SO_2R^9$;

R^{18} es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, -(alquil C_{1-6})-alcoxi C_{1-6}, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, het opcionalmente sustituido con X e Y, -(alquil C_{1-4})-arilo opcionalmente sustituido con X e Y, -(alquil C_{1-4})-heterociclo opcionalmente sustituido con X e Y, -(alquil C_{1-4})-hidroxi, -(alquil C_{1-4})-halo, -(alquil C_{1-4})-poli-halo, -(alquil C_{1-4})-$CONR^{15}R^{16}$, -(alquil C_{1-4})-(alcoxi C_{1-4}) o cicloalquilo C_{3-10};

R^{19} es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^{20} es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

W es O, $S(O)_d$, CH_2 o NR^9;

El Grupo V es halógeno, $-NR^{13}R^{14}$, $-OCF_3$, $-OR^9$, oxo, trifluorometilo, -CN, cicloalquilo C_{3-10}, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, y het opcionalmente sustituido con X e Y;

het, cada vez que aparece, es un anillo heterocíclico D seleccionado entre el grupo compuesto por anillos heterocíclicos de 4, 5, 6, 7 y 8 miembros parcial y totalmente saturados, e insaturados, que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre

PATENTES MOCHN MORENO

el grupo compuesto por N, O y S, y que incluye cualquier grupo bicíclico en el que dicho anillo heterocíclico D esté condensado con un anillo de benceno o un anillo heterocíclico E seleccionado entre el grupo compuesto por anillos heterocíclicos de 4, 5, 6, 7 y 8 miembros parcial y totalmente saturados, e insaturados, que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por N, O y S;

X e Y, cada vez que aparecen, son independientemente (A) hidrógeno, (B) halógeno, (C) trifluorometilo, (D) $-OCF_3$, (E) -CN, (F) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halógeno, $-OCF_3$, $-CF_3$ y fenilo, (G) alcoxi C_{1-6}, (H) arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halógeno, $-OCF_3$, $-CF_3$, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}, (I) $-C(O)_2R^{13}$, (J) $-C(O)NR^{13}R^{14}$, (K) $-C(O)R^{13}$, (L) $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ y (M) $-NR^{13}C(O)R^{14}$;

o X e Y, cada vez que aparecen en la misma variable, pueden tomarse conjuntamente para formar (a) un anillo carbocíclico D de fórmula $-(CH_2)_e-$ o (b) un anillo heterocíclico F seleccionado entre el grupo compuesto por $-O(CH_2)_fO-$, $(CH_2)_gNH-$ y -CH=CHNH-;

cada uno de a y d son independientemente 0, 1 ó 2;

b es 3, 4, 5, 6 ó 7;

PATENTES MORENO
MAN
Telé. AURID

cada uno de c, f, g, j y k son independientemente 2, 3, 4, 5, ó 6; y

e es 3, 4, 5, 6 ó 7.

2. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación **1**, en el que W es oxígeno.

3. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación **2**, en el que R^1 se localiza en la posición 3, R^2 se localiza en la posición 5, R^3 se localiza en la posición 2', R^4 se localiza en la posición 3', R^5 se localiza en la posición 4' y R^6 se localiza en la posición 5'.

4. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación **3**, en el que R^3 es hidrógeno o R^3 y R^4 se toman conjuntamente para formar dicho anillo carbocíclico A, R^5 es hidroxi, R^6 es hidrógeno y R^7 es hidrógeno.

5. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación **4**, en el que R^3 es hidrógeno.

6. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación **5**, en el que cada uno de R^1 y R^2

PATENTES HOCH MORENO
ING. [illegible] MAN
C. [illegible] nº, 113
Tel. [illegible] - MADRID

es independientemente metilo, bromo o cloro y R^8 es hidroxi, metoxi, etoxi, isopropoxi, NH_2 o $NH(CH_3)$.

7. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación **6**, en el que R^4 es $-S(O)NR^9R^{10}$, R^9 es hidrógeno, isopropilo, CH_2-2-tienilo, $-CH_2-$, ciclopropilo, ciclopropilo, $-(CH_2)_2OH$, exo-2-norbornilo, metilo, etilo, 4-fluorofenilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-octilo o n-decilo, y R^{10} es hidrógeno o metilo.

8. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación **7**, en el que R^1 es cloro, R^2 es metilo, R^8 es hidroxi, R^9 es ciclopropilo y R^{10} es hidrógeno.

9. Una sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 8, en la que dicha sal es una sal sódica.

10. Una sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 8, en la que dicha sal es una sal potásica.

9. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación **7**, en el que R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^8 es hidroxi, R^9 es ciclopropilo y R^{10} es hidrógeno.

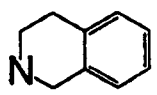
10. Una sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 9, en la que dicha sal es una sal sódica.

11. Una sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 9, en la que dicha sal es una sal potásica.

10.

PATENTES M.GIL MORENO
INGENIEROS Y ABOGADOS
c/ Alcalá Galiano, 113
Teléf. 91 [illegible] - MADRID

12. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación **6**, en el que R^4 es $S(O)_2NR^9R^{10}$, y R^9 y R^{10} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar $N(CH_2)_4$, $N(CH_2)_5$, morfolina o



13. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación **6**, en el que R^4 es $-S(O)_2NR^9R^{10}$, R^9 es metilo, etilo, isopropilo, *n*-propilo, isobutilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, 4-fluorofenilo, $-CH_2$-2-tienilo, ciclopropilo, $-CH_2$-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH_2$-ciclohexilo, endo-2-norbornilo, exo-2-norbornilo, (S)-1-feniletilo, (R)-1-feniletilo, $-CH_2$-2-clorofenilo, $-CH_2$-4-clorofenilo, $-CH_2$-4-fluorofenilo, $-CH_2$-3-cloro-4-fluorofenilo, $-CH_2$-2-cloro-4-fluorofenilo, $-CH_2$-2-fluoro-4-clorofenilo, $-CH_2$-3,4-difluorofenilo, $-CH_2$-4-isopropilfenilo, $-CH_2$-2,3-diclorofenilo, $-CH_2$-2,4-diclorofenilo, $-CH_2$-3,4-diclorofenilo, $-CH_2$-3-trifluorometil-4-clorofenilo, 4-fenilfenilo, 3-(2,4-dimetil)pentilo, (R)-1-(1-naftil)etilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, (R)-1-(2-naftil)etilo, (R)-2-(1-naftil)etilo, $-CH_2$-(1-naftilo), (R)-1-ciclohexiletilo, (S)-1-ciclohexiletilo, $-CH_2$-3,4-metilenodioxifenilo, $-CH_2$-4-*t*-

PATENTIA KOCH MORENO
C/ ... nº. 113
... MADRID
Telef. ...

butilfenilo, $-CH_2$-2,3-diclorofenilo, 1-indanilo, (R)-1-indanilo, (S)-1-indanilo, 5-indanilo, 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftilo) o (R)-1-ciclohexiletilo, y R^{10} es hidrógeno, metilo o etilo.

14. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación **13**, en el que R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^8 es hidroxi, R^9 es ciclopropilo y R^{10} es metilo.

15. Una sal farmacéticamente aceptable como se define en la reivindicación 14, en la que dicha sal es una sal sódica.

16. Una sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 14, en la que dicha sal es una sal potásica.

17. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación **13**, en el que R^1 es cloro, R^2 es metilo, R^8 es hidroxi, R^9 es ciclobutilo y R^{10} es metilo.

18. Una sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 17, en la que dicha sal es una sal sódica.

19. Una sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 17, en la que dicha sal es una sal potásica.

20. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación **13**, en el que R^1 es cloro, R^2 es cloro, R^8 es hidroxi, R^9 es ciclobutilo y R^{10} es metilo.

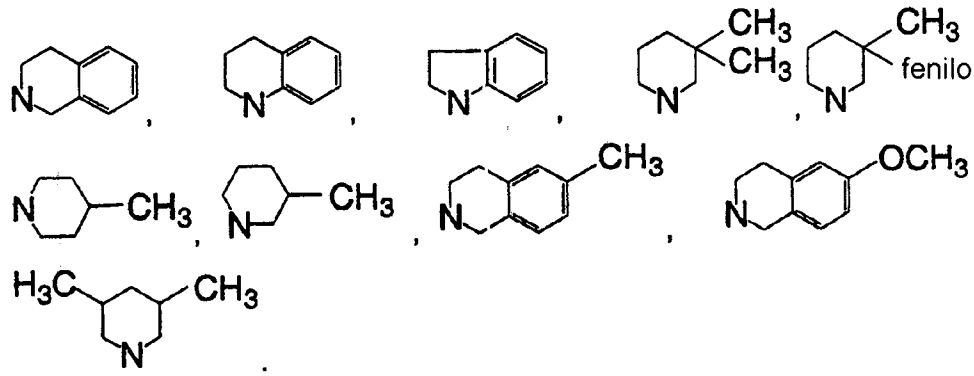
21. Una sal farmacéuticamente aceptable como se define en

PATENTES BOHR MORENO
INGENIEROS Y ABOGADOS
c/ [illegible] nº 113
Teléfono [illegible] MADRID

la reivindicación 20, en la que dicha sal es una sal sódica.

22. Una sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 20, en la que dicha sal es una sal potásica.

23. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 6, en el que R^4 es $-C(O)NR^9R^{10}$, y R^9 y R^{10} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar $N(CH_2)_7$, $N(CH_2)_6$, $N(CH_2)_5$, $N(CH_2)_4$, morfolina,



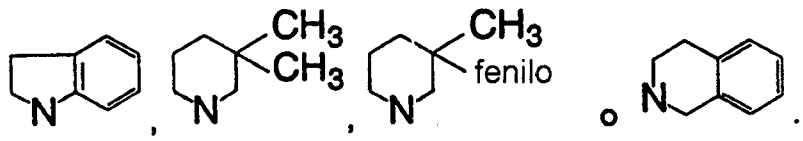
o

24. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 6, en el que R^4 es $-CH_2NR^9R^{10}$, R^9 es metilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, exo-2-norbornilo, $-CH_2$-4-fluorofenilo, $-CH_2$-4-clorofenilo, $-CH_2$-4-isopropilfenilo, $-CH_2$-3,4-metilendioxifenilo, (R)-1-(1-naftil)etilo, (R)-1-feniletilo, (S)-1-feniletilo, (R)-1-ciclohexiletilo, 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftilo), 1-indanilo o $-CH_2$-(1-naftilo) y R^{10} es hidrógeno, metilo o $COCH_3$.

25. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se

PATENTIA M.CH MORENO
ING
AURID
Tele

define en la reivindicación 6, en el que R^4 es $-CH_2NR^9R^{10}$, y R^9 y R^{10} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar $N(CH_2)_6$, morfolina,



26. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 6, en el que R^4 es $-NHCOR^9$, y R^9 es ciclopropilo.

27. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 6, en el que R^4 es $-S(O)_2R^{12}$ y R^{12} es 4-clorofenilo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, $-CH_2$-ciclopropilo, isopropilo, $-CH_2$-ciclobutilo, $-CH_2$-ciclohexilo, ciclopentilo, $-CH_2$-4-fluorofenilo, 4-tolilo, metilo, etilo, *n*-butilo, $-CH_2$-fenilo o *n*-propilo.

28. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 27, en el que R^1 es cloro, R^2 es cloro, R^8 es etoxi y R^{12} es ciclopentilo.

29. Una sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 28, en la que dicha sal es una sal sódica.

30. Una sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 28, en la que dicha sal es una sal potásica.

31. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 27, en el que R^1 es cloro, R^2 es

PATENTES GARCIA MORENO
INGENIEROS
c/ Cartagena, 113
Teléf. 91 563 08 00 - MADRID

cloro, R^8 es hidroxi y R^{12} es $-CH_2$-ciclopropilo.

32. Una sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 31, en la que dicha sal es una sal sódica.

33. Una sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 31, en la que dicha sal es una sal potásica.

34. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 27, en el que R^1 es cloro, R^2 es cloro, R^8 es hidroxi y R^{12} es $-CH_2$-ciclobutilo.

35. Una sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 34, en la que dicha sal es una sal sódica.

36. Una sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 34, en la que dicha sal es una sal potásica.

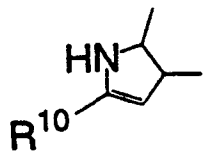
37. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 27, en el que R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^8 es hidroxi y R^{12} es $-CH_2$-ciclopropilo.

38. Una sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 37, en la que dicha sal es una sal sódica.

39. Una sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 37, en la que dicha sal es una sal potásica.

40. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según se define en la reivindicación 4, en el que R^1 y R^2 son cada uno independientemente metilo, bromo o cloro, R^3 es hidrógeno, R^4

PATRICIA MAGN MORENO
ING... Y L...MAN
C... 113
Telél. ... MADRID

y R^5 se toman juntos formando  , R^6 es hidrógeno, R^7 es hidrógeno, R^8 es etoxi, hidroxi o NH_2, y R^{10} es hidrógeno o metilo.

41. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 5, en el que R^4 es $-OR^{11}$ y R^{11} es fenilo, 4-clorofenilo o 4-fluorofenilo.

42. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 5, en el que R^4 es -(alquil C_1-C_6)-OR^{11} y R^{11} es fenilo o 4-fluorofenilo.

43. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 4, en el que R^3 y R^4 se toman conjuntamente formando dicho anillo carbocíclico A o dicho anillo heterocíclico A.

44. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 43, en el que R^3 y R^4 se toman conjuntamente formando dicho anillo carbocíclico A.

45. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 44, en el que R^3 y R^4 se toman conjuntamente formando $-(CH_2)_3-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$ o $-(CH_2)_4-$.

46. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 45, en el que R^1 es metilo, R^2 es

PATRICIA MUÑOZ MORENO
ING
c
Telé
MADRID

metilo, R^8 es hidroxi y R^3 y R^4 se toman juntos formando $-(CH_2)_3-$.

47. Una sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 46, en la que dicha sal es una sal sódica.

48. Una sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 46, en la que dicha sal es una sal potásica.

49. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 1, en el que R^8 es $-OR^9$ y R^9 es etilo.

50. Una sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 1, en la que dicha sal es una sal sódica o potásica.

51. Un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación **1**, seleccionándose dicho compuesto entre el grupo compuesto por:

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopropilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico,

ácido N-[4-(3-ciclopropilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

ácido N-{4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico,

ácido N-{3-cloro-4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico,

PATRICIA HOCH MORENO
ING. [illegible]
[illegible] MADRID
Tel[illegible]

ácido N-[4-(7-hidroxi-indan-4-iloxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

ácidoN-{3,5-dicloro-4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico,

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopentanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico,

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopropilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico,

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico; y

ácido N-[4-(3-ciclopropilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico.

52. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación **1**, seleccionándose dicho compuesto entre el grupo compuesto por:

éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopropilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico,

éster etílico del ácido N-[4-(3-ciclopropilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

éster etílico del ácido N-{4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico,

éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico,

éster etílico del ácido N-[4-(7-hidroxi-indan-4-iloxi)-

PATRICIA HOCH MORENO
ING... S Y ...MAN
...ORID
Tel...

3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico,

éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopentanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico,

éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopropilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico,

éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico; y

éster etílico del ácido N-[4-(3-ciclopropilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico.

53. Un procedimiento de tratamiento de una afección seleccionada entre el grupo compuesto por obesidad, hiperlipidemia, enfermedad del tiroides, hipotiroidismo, diabetes mellitus, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, hipercolesterolemia, depresión y osteoporosis, en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de tratamiento eficaz de un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable como los definidos en la reivindicación **1**.

54. Un procedimiento como se define en la reivindicación **53**, en el que dicha afección es la obesidad.

55. Un procedimiento como se define en la reivindicación **54**,

PATRICIA KUHN MORENO
ING
MADRID
Tel

193

que incluye además la administración de un agente anorexígeno.

56. Un procedimiento como se define en la reivindicación **54**, que incluye además la administración de un inhibidor de lipasa.

57. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable como los definidos en la reivindicación **1**, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

58. Una composición farmacéutica para el tratamiento de una afección seleccionada entre el grupo compuesto por obesidad, hiperlipidemia, enfermedad del tiroides, hipotiroidismo, diabetes mellitus, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, hipercolesterolemia, depresión y osteoporosis, en un mamífero, que comprende un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable como los definidos en la reivindicación **1**, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

59. Una composición como se ha definido en la reivindicación **58**, en la que dicha afección es la obesidad.

60. Una composición farmacéutica como se define en la reivindicación **58** que incluye además un agente anorexígeno.

61. Una composición farmacéutica como se define en la reivindicación **58** que incluye además un inhibidor de lipasa.

62. Un estuche para el tratamiento de una afección

PATRICIA M.ª CH. MORENO
IVO
C
Tele... ORID

194

seleccionada entre el grupo compuesto por obesidad, hiperlipidemia, enfermedad del tiroides, hipotiroidismo, diabetes mellitus, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, hipercolesterolemia, depresión y osteoporosis, que comprende: un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable como los definidos en la reivindicación **1**, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria; un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un agente anorexígeno o un inhibidor de lipasa, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma de dosificación unitaria; y un recipiente.

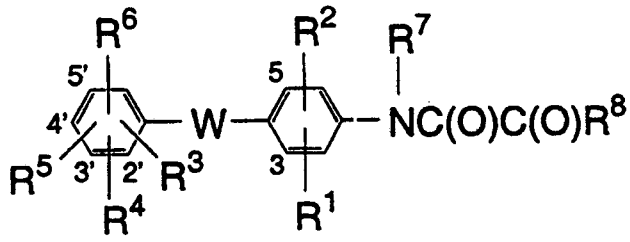
63. Un estuche como el definido en la reivindicación **62**, en el que dicha afección es la obesidad.

PATENTES Y TM MORENO
ING
MADRID

195

RESUMEN

La presente invención proporciona nuevos compuestos de la Fórmula



(I)

y profármacos de los mismos, isómeros geométricos y ópticos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, profármacos e isómeros, en los que R^1 - R^8 y W son como se describen en este documento. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos, profármacos, isómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y procedimientos, composiciones farmacéuticas y estuches para el tratamiento de la obesidad, hiperlipidemia, enfermedad del tiroides, hipotiroidismo y trastornos y enfermedades relacionadas tales como diabetes mellitus, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, hipercolesterolemia, depresión y osteoporosis.

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 09 90 - MADRID

Doña PATRICIA KOCH MORENO, intérprete jurado de inglés y alemán, certifica que la adjunta es traducción fiel y completa al español del documento adjunto redactado en inglés.

En Madrid, a 18 Febrero 2020

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 09 90 - MADRID

197

PA 179546

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

December 02, 1999

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: ***60/122,292***
FILING DATE: ***March 01, 1999***

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

L. Edelen

L. EDELEN
Certifying Officer

jc645 U.S. PTO
03/01/99

A/PROV
198

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (c).

Docket Number	PC10227JAK	Type a plus sign (+) inside this box	+

INVENTOR(s)/APPLICANT(s)

LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)
CHIANG	YUAN-CHING	P.	16 SUNRISE TRAIL, EAST LYME, CT 06333, USA
DOW	ROBERT	L.	132 SHORE ROAD, WATERFORD, CT 06385, USA

TITLE OF THE INVENTION *(280 characters max)*

OXAMIC ACIDS AND DERIVATIVES AS THYROID RECEPTOR LIGANDS

Jc541 U.S. PTO
60/122,292
03/01/99

CORRESPONDENCE ADDRESS

Gregg C. Benson
Pfizer Inc.
Eastern Point Road
Groton

STATE	Connecticut	ZIP CODE	06340	COUNTRY	USA

ENCLOSED APPLICATION PARTS *(check all that apply)*

☒ Specification Number of Pages 106 ☐ Small Entity Statement

☐ Drawing(s) Number of Sheets ___ ☒ Other (specify) Claims-11, Abstract-1

METHOD OF PAYMENT *(check one)*

☐ A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees	PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT($)	$150.00
☒ The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees and credit Deposit Account Number: 16-1445		

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

☒ No.

☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

SIGNATURE _____ DATE 3/1/99

TYPED or PRINTED NAME Jennifer A. Kispert REGISTRATION NO. 40,049 *(if appropriate)*

☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

Express Mail No. EE279782593US

provcvr.dot

OXAMIC ACIDS AND DERIVATIVES AS THYROID RECEPTOR LIGANDS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to novel thyroid receptor ligands and, more particularly, relates to novel oxamic acids, and derivatives thereof, which are useful in the treatment of obesity, hyperlipidemia, thyroid disease, hypothyroidism and related disorders and diseases such as diabetes mellitus, atherosclerosis, hypertension, coronary heart disease, hypercholesteremia, depression and osteoporosis. Also provided are methods, pharmaceutical compositions and kits for treating such diseases and disorders.

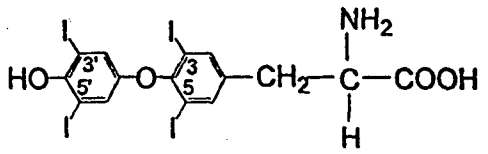
BACKGROUND OF THE INVENTION

It is generally accepted that thyroid hormones, specifically, biologically active iodothyronines, are critical to normal development and to maintaining metabolic homeostasis. Thyroid hormones stimulate the metabolism of cholesterol to bile acids and enhance the lipolytic responses of fat cells to other hormones.

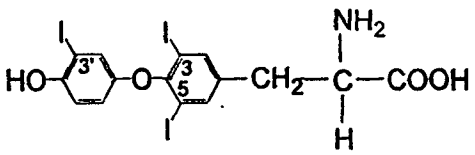
Thyroid hormones also affect cardiac function both directly and indirectly, e.g., by increasing the metabolic rate. For example, tachycardia, increased stroke volume, increased cardiac index, cardiac hypertrophy, decreased peripheral vascular resistance and increased pulse pressure are observed in patients with hyperthyroidism.

Disorders of the thyroid are generally treated with hormone replacement by administering either naturally occurring thyroid hormones or thyromimetic analogues thereof which mimic the effects of thyroid hormones.

Two naturally occurring thyroid hormones, namely, thyroxine or 3,5,3',5'-tetraiodo-L-thyronine (commonly referred to as "T_4") and 3,5,3'-triiodo-L-thyronine (commonly referred to as "T_3"), are shown below:



T_4



T_3

T_3 is the more biologically active of the two and, as will be appreciated from the structural formulae provided above, differs from T_4 by the absence of the 5' iodine.

T_3 may be produced directly from the thyroid gland, or, in peripheral tissues, by the removal of the 5' iodine by deiodinase enzymes. Thyromimetic analogs are often designed to be structurally similar to T_3. In addition, naturally occurring metabolites of T_3 are known.

As discussed above, thyroid hormones affect cardiac functioning, for example, by causing an increase in the heart rate and, accordingly, an increase in oxygen consumption. While the increase in oxygen consumption may result in certain desired metabolic effects, nonetheless, it does place an extra burden on the heart, which in some situations, may give rise to damaging side effects. Therefore, as is known in the art, such as described by A.H. Underwood et al. in an article published in *Nature*, Vol. 324: pp. 425-429 (1986), efforts have been made to synthesize thyroid hormone analogs which function to lower lipids and serum cholesterol without generating the adverse cardiac effects referred to above.

U.S. Patent Nos. 4,766,121; 4,826,876; 4,910,305; and 5,061,798 disclose certain thyroid hormone mimetics, namely, 3,5-dibromo-3'-[6-oxo-3(1H)-pyridazinylmethyl]-thyronines.

U.S. Patent No. 5,284,971 discloses certain thyromimetic cholesterol lowering agents, namely, 4-(3-cyclohexyl-4-hydroxy or -methoxy phenylsulfonyl)-3,5 dibromo-phenylacetic compounds.

U.S. Patent Nos. 5,401,772; 5,654,468; and 5,569,674 disclose certain lipid lowering agents, namely, heteroacetic acid derivatives, which compete with radiolabeled T_3 in binding assays using rat liver nuclei and plasma membrane preparations.

Certain oxamic acids and derivatives thereof are known in the art, e.g., U.S. Patent No. 4,069,343 describes the use of certain oxamic acids to prevent immediate type hypersensitivity reactions; U.S. Patent No. 4,554,290 describes the use of certain oxamic acids to control pests on animals and plants; U.S. Patent No. 5,232,947 describes the use of certain oxamic acids to improve damaged cerebral functions of the brain; and European Patent Specification published as EP 580,550 discloses certain oxamic acid derivatives as hypocholesteremic agents.

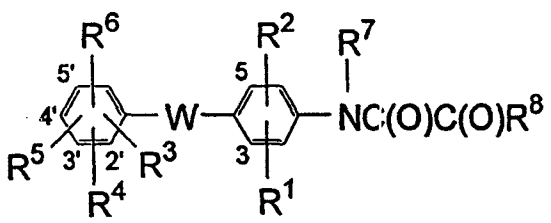
In addition, certain oxamic acid derivatives of thyroid hormones are known in the art. For example, N. Yokoyama et al. in an article published in the *Journal of*

Medicinal Chemistry, 38 (4): 695-707 (1995) describe replacing a $-CH_2$ group in a naturally occurring metabolite of T_3 with an -NH group resulting in $-HNCOCO_2H$. Likewise, R.E. Steele et al. in an article published in International Congressional Service (*Atherosclerosis* X) 1066: 321-324 (1995) and Z.F. Stephan et al. in an article published in *Atherosclerosis*, 126: 53-63 (1996), describe certain oxamic acid derivatives useful as lipid-lowering thyromimetic agents yet devoid of undesirable cardiac activities.

All of the documents cited herein, including the foregoing, are incorporated by reference herein in their entireties.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides compounds of Formula I:



(I) ,

prodrugs thereof, geometric and optical isomers thereof, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds, said prodrugs, and said isomers, wherein:

R^1, R^2 and R^3 are each independently hydrogen, halogen, C_{1-6} alkyl, trifluoromethyl, -CN or $-OCF_3$;

R^4 is $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-(C_{1-6}\text{ alkyl})-NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-(C_{1-6}\text{ alkyl})-OR^{11}$, $-OR^{11}$ or $-S(O)_aR^{12}$;

or R^3 and R^4 may be taken together to form a carbocyclic ring A of the formula $-(CH_2)_b-$ or a heterocyclic ring A selected from the group consisting of $-Q-(CH_2)_c-$ and $-(CH_2)_j-Q-(CH_2)_k-$ wherein Q is O, S or NR^{17}, wherein said carbocyclic ring A and said heterocyclic ring A are each independently optionally substituted with one or more substituents independently selected from C_{1-4} alkyl, halide or oxo;

R^5 is hydroxy, C_{1-4} alkoxy or $OC(O)R^9$;

or R^4 and R^5 may be taken together to form a heterocyclic ring B selected from the group consisting of $-CR^9=CR^{10}-NH-$, $-N=CR^9-NH-$, $-CR^9=CH-O-$ and

$-CR^9=CH-S-$;

R^6 is hydrogen, halogen, C_{1-4} alkyl or trifluoromethyl;

R^7 is hydrogen or C_{1-6} alkyl;

R^8 is $-OR^9$ or $-NR^{19}R^{20}$;

R^9 and R^{10} for each occurrence are independently (A) hydrogen, (B) C_{1-12} alkyl optionally substituted with one or more substituents independently selected from Group V, (C) C_{2-12} alkenyl, (D) C_{3-10} cycloalkyl optionally substituted with one or more substituents independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-5} alkynyl, C_{3-10} cycloalkyl, -CN, $-NR^{13}R^{14}$, oxo, $-OR^{18}$, $-COOR^{18}$ or aryl optionally substituted with X and Y, (E) aryl optionally substituted with X and Y, or (F) het optionally substituted with X and Y;

or R^9 and R^{10} for any occurrence may be taken together to form a heterocyclic ring C optionally further containing a second heterogroup selected from the group consisting of -O-, $-NR^{13}$- and -S-, and optionally further substituted with one or more substituents independently selected from C_{1-5} alkyl, oxo, $-NR^{13}R^{14}$, $-OR^{18}$, $-C(O)_2R^{18}$, -CN, $-C(O)R^9$, aryl optionally substituted with X and Y, het optionally substituted with X and Y, C_{5-6} spirocycloalkyl, and a carbocyclic ring B selected from the group consisting of 5-, 6-, 7- and 8-membered partially and fully saturated, and unsaturated carbocyclic rings, and including any bicyclic group in which said carbocyclic ring B is fused to a carbocyclic ring C selected from the group consisting of 5-, 6-, 7-and 8-membered partially and fully saturated, and unsaturated carbocyclic rings;

R^{11} is C_{1-12} alkyl optionally substituted with one or more substituents independently selected from Group V, C_{2-12} alkenyl, C_{3-10} cycloalkyl, trifluoromethyl, difluoromethyl, monofluoromethyl, aryl optionally substituted with X and Y, het optionally substituted with X and Y, $-C(O)NR^9R^{10}$ or $-C(O)R^9$;

R^{12} is C_{1-12} alkyl optionally substituted with one or more substituents independently selected from Group V, C_{2-12} alkenyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl optionally substituted with X and Y, or het optionally substituted with X and Y;

R^{13} and R^{14} for each occurrence are independently hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, $-(C_{1-6}$ alkyl)-C_{1-6} alkoxy, aryl optionally substituted with X and Y, het optionally substituted with X and Y, $-(C_{1-4}$ alkyl)-aryl optionally substituted with X and Y, $-(C_{1-4}$

alkyl)-heterocycle optionally substituted with X and Y, -(C_{1-4} alkyl)-hydroxy, -(C_{1-4} alkyl)-halo, -(C_{1-4} alkyl)-poly-halo, -(C_{1-4} alkyl)-$CONR^{15}R^{16}$ or C_{3-10} cycloalkyl;

R^{15} and R^{16} for each occurrence are independently hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl or aryl optionally substituted with X and Y;

R^{17} is hydrogen, C_{1-6} alkyl, $-COR^9$ or $-SO_2R^9$;

R^{18} is hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, -(C_{1-6} alkyl)-C_{1-6} alkoxy, aryl optionally substituted with X and Y, het optionally substituted with X and Y, -(C_{1-4} alkyl)-aryl optionally substituted with X and Y, -(C_{1-4} alkyl)-heterocycle optionally substituted with X and Y, -(C_{1-4} alkyl)-hydroxy, -(C_{1-4} alkyl)-halo, -(C_{1-4} alkyl)-poly-halo, -(C_{1-4} alkyl)-$CONR^{15}R^{16}$, -(C_{1-4} alkyl)-(C_{1-4} alkoxy) or C_{3-10} cycloalkyl;

R^{19} is hydrogen or C_{1-6} alkyl;

R^{20} is hydrogen or C_{1-6} alkyl;

W is O, $S(O)_d$, CH_2 or NR^9;

Group V is halogen, $-NR^{13}R^{14}$, $-OCF_3$, $-OR^9$, oxo, trifluoromethyl, -CN, C_{3-10} cycloalkyl, aryl optionally substituted with X and Y, and het optionally substituted with X and Y;

het for each occurrence is a heterocyclic ring D selected from the group consisting of 4-, 5-, 6-, 7- and 8-membered partially and fully saturated, and unsaturated, heterocyclic rings containing from one to four heteroatoms independently selected from the group consisting of N, O and S, and including any bicyclic group in which said heterocyclic ring D is fused to a benzene ring or a heterocyclic ring E selected from the group consisting of 4-, 5-, 6-, 7- and 8-membered partially and fully saturated, and unsaturated, heterocyclic rings containing from one to four heteroatoms independently selected from the group consisting of N, O and S;

X and Y for each occurrence are independently (A) hydrogen, (B) halogen, (C) trifluoromethyl, (D) $-OCF_3$, (E) -CN, (F) C_{1-6} alkyl optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, $-OCF_3$, $-CF_3$ and phenyl, (G) C_{1-6} alkoxy, (H) aryl optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, $-OCF_3$, $-CF_3$, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy, (I) $-C(O)_2R^{13}$, (J) $-C(O)NR^{13}R^{14}$, (K) $-C(O)R^{13}$, (L) $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ and (M) $-NR^{13}C(O)R^{14}$;

or X and Y for any occurrence in the same variable may be taken together to form (a) a carbocyclic ring D of the formula $-(CH_2)_e-$ or (b) a heterocyclic ring F selected from the group consisting of $-O(CH_2)_fO-$, $(CH_2)_gNH-$ and $-CH=CHNH-$;

a and d are each independently 0, 1 or 2;

b is 3, 4, 5, 6 or 7;

c, f, g, j and k are each independently 2, 3, 4, 5 or 6; and

e is 3, 4, 5, 6 or 7.

A preferred group of compounds and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, designated the A Group, contains those compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, as shown above, wherein W is O.

A preferred group of compounds and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, of the A Group, designated the B Group, contains those compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, as shown above, wherein R^1 is located at the 3 position, R^2 is located at the 5 position, R^3 is located at the 2' position, R^4 is located at the 3' position, R^5 is located at the 4' position, and R^6 is located at the 5' position.

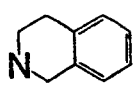
A preferred group of compounds and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, of the B Group, designated the C Group, contains those compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, as shown above, wherein R^3 is hydrogen, or R^3 and R^4 are taken together to form a carbocyclic ring A of the formula $-(CH_2)_b-$ or a heterocyclic ring A selected from the group consisting of $-Q-(CH_2)_c$ and $-(CH_2)_j-Q-(CH_2)_k-$ wherein Q is O, S or NR^{17}, wherein said carbocyclic ring A and said heterocyclic ring A are each independently optionally substituted with one or more substituents independently selected from C_{1-4} alkyl, halide or oxo, R^5 is hydroxy, R^6 is hydrogen and R^7 is hydrogen.

A preferred group of compounds pharmaceutically acceptable salts of such compounds, of the C Group, designated the D Group, contains those compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, as shown above, wherein R^1 and R^2 are each independently methyl, bromo or chloro, and R^8 is hydroxy, methoxy, ethoxy, isopropoxy, NH_2 or $NH(CH_3)$.

A preferred group of compounds and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, of the D Group, designated the E Group, contains those compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, as shown above, wherein R^4 is $S(O)_2NR^9R^{10}$, and R^{10} is hydrogen or methyl.

Particularly preferred compounds of the E Group are compounds wherein (a) R^1 is chloro, R^2 is methyl, R^8 is ethoxy or hydroxy, R^9 is ethyl and R^{10} is hydrogen, (b) R^1 is chloro, R^2 is methyl, R^8 is ethoxy or hydroxy, R^9 is *n*-butyl and R^{10} is hydrogen, (c) R^1 is chloro, R^2 is methyl, R^8 is ethoxy or hydroxy, R^9 is -CH_2-cyclopropyl and R^{10} is hydrogen and (d) R^1 is chloro, R^2 is methyl, R^8 is isopropoxy or hydroxy, R^9 is cyclopropyl and R^{10} is hydrogen; and pharmaceutically acceptable salts of said compounds.

Another preferred group of compounds and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, of the D Group, designated the F Group, contains those compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, as shown above, wherein R^4 is $S(O)_2NR^9R^{10}$, and R^9 and R^{10} are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form $N(CH_2)_4$, $N(CH_2)_5$, morpholine or



Particularly preferred compounds of the F Group are those wherein R^9 and R^{10} are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form $N(CH_2)_4$.

A preferred group of compounds and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, of the E Group, designated the G Group, contains those compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, as shown above, wherein R^9 is hydrogen, isopropyl, -CH_2-2-thienyl, -CH_2-cyclopropyl, cyclopropyl, -$(CH_2)_2OH$, exo-2-norbornyl, methyl, ethyl, 4-fluorophenyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, *n*-propyl, *n*-butyl, *n*-pentyl, *n*-hexyl, *n*-octyl or *n*-decyl.

Particularly preferred compounds of the G Group are compounds wherein (a) R^1 is chloro, R^2 is methyl, R^8 is hydroxy or ethoxy, R^9 is cyclopropyl and R^{10} is hydrogen, (b) R^1 is methyl, R^2 is methyl, R^8 is hydroxy or ethoxy, R^9 is cyclopropyl and R^{10} is methyl, (c) R^1 is methyl, R^2 is methyl, R^8 is hydroxy or ethoxy, R^9 is cyclobutyl and R^{10} is methyl, (d) R^1 is methyl, R^2 is methyl, R^8 is hydroxy or ethoxy,

R^9 is cyclopropyl and R^{10} is hydrogen and (e) R^1 is methyl, R^2 is methyl, R^8 is hydroxy or ethoxy, R^9 is cyclobutyl and R^{10} is hydrogen; and pharmaceutically acceptable salts of said compounds.

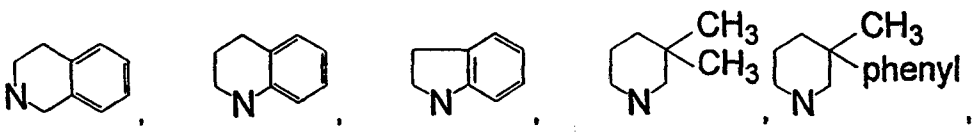
A preferred group of compounds and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, of the D Group, designated the J Group, contains those compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, as shown above, wherein R^4 is $-C(O)NR^9R^{10}$, and R^{10} is hydrogen, methyl or ethyl.

A preferred group of compounds and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, of the J Group, designated the K group, contains those compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, as shown above, wherein R^9 is methyl, ethyl, isopropyl, *n*-propyl, isobutyl, *n*-butyl, *n*-pentyl, *n*-hexyl, 4-fluorophenyl, $-CH_2$-2-thienyl, cyclopropyl, $-CH_2$-cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, $-CH_2$-cyclohexyl, endo-2-norbornyl, exo-2-norbornyl, (S)-1-phenylethyl, (R)-1-phenylethyl, $-CH_2$-2-chlorophenyl, $-CH_2$-4-chlorophenyl, $-CH_2$-4-fluorophenyl, $-CH_2$-3-chloro-4-fluorophenyl, $-CH_2$-2-chloro-4-fluorophenyl, $-CH_2$-2-fluoro-4-chlorophenyl, $-CH_2$-3,4-difluorophenyl, $-CH_2$-4-isopropylphenyl, $-CH_2$-2,3-dichlorophenyl, $-CH_2$-2,4-dichlorophenyl, $-CH_2$-3,4-dichlorophenyl, $-CH_2$-3-trifluoromethyl-4-chlorophenyl, 4-phenylphenyl, 3-(2,4-dimethyl)pentyl, (R)-1-(1-naphthyl)ethyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl, 2,2-dimethylpropyl, (R)-1-(2-naphthyl)ethyl, (R)-2-(1-naphthyl)ethyl, $-CH_2$-(1-naphthyl), (R)-1-cyclohexylethyl, (S)-1-cyclohexylethyl, $-CH_2$-3,4-methylenedioxyphenyl, $-CH_2$-4-*t*-butylphenyl, $-CH_2$-2,3-dichlorophenyl, 1-indanyl, (R)-1-indanyl, (S)-1-indanyl, 5-indanyl, 1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthyl) or (R)-1-cyclohexylethyl.

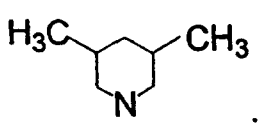
Particularly preferred compounds of the K Group are compounds wherein (a) R^1 is chloro, R^2 is chloro, R^8 is hydroxy or ethoxy, R^9 is 3-(2,4-dimethyl)pentyl and R^{10} is hydrogen, (b) R^1 is methyl, R^2 is methyl, R^8 is hydroxy or ethoxy, R^9 is cyclopropyl and R^{10} is methyl, (c) R^1 is methyl, R^2 is methyl, R^8 is hydroxy or ethoxy, R^9 is cyclobutyl and R^{10} is methyl, (d) R^1 is methyl, R^2 is methyl, R^8 is hydroxy or ethoxy, R^9 is 3-(2,4-dimethyl)pentyl and R^{10} is hydrogen, (e) R^1 is methyl, R^2 is methyl, R^8 is hydroxy or ethoxy, R^9 is *n*-pentyl and R^{10} is methyl, (g) R^1 is methyl, R^2 is methyl, R^8 is hydroxy or ethoxy, R^9 is isopropyl and R^{10} is methyl, (h) R^1 is methyl, R^2 is methyl, R^8 is hydroxy, ethoxy or NH_2, R^9 is cyclobutyl and R^{10} is methyl and (i) R^1 is chloro,

R^2 is chloro, R^8 is hydroxy or ethoxy, R^9 is cyclobutyl and R^{10} is methyl; and pharmaceutically acceptable salts of said compounds.

Another preferred group of compounds and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, designated the L Group, contains those compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, as shown above, wherein R^4 is $-C(O)NR^9R^{10}$, and R^9 and R^{10} are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form $N(CH_2)_7$, $N(CH_2)_6$, $N(CH_2)_5$, $N(CH_2)_4$, morpholine,



or

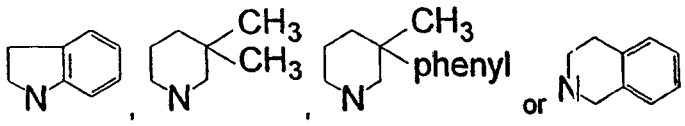


.

A preferred group of compounds and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, of the D Group, designated the M Group, contains those compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, as shown above, wherein R^4 is $-CH_2NR^9R^{10}$, and R^{10} is hydrogen, methyl or $-COCH_3$.

A preferred group of compounds and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, of the M Group, designated the N group, contains those compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, as shown above, wherein R^9 is methyl, *n*-propyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, exo-2-norbornyl, $-CH_2$-4-fluorophenyl, $-CH_2$-4-chlorophenyl, $-CH_2$-4-isopropylphenyl, $-CH_2$-3,4-methylenedioxyphenyl, (R)-1-(1-naphthyl)ethyl, (R)-1-phenylethyl, (S)-1-phenylethyl, (R)-1-cyclohexylethyl, 1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthyl), 1-indanyl or $-CH_2$-(1-naphthyl).

A preferred group of compounds and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, of the M Group, designated the O group, contains those compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, as shown above, wherein R^9 and R^{10} are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form $N(CH_2)_6$, morpholine,



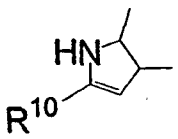
A preferred group of compounds and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, of the D Group, designated the P Group, contains those compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, as shown above, wherein R^4 is -NHCOR^9.

A preferred group of compounds and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, of the P Group, designated the Q Group, contains those compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, as shown above, wherein R^9 is cyclopropyl or cyclobutyl.

A preferred group of compounds and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, of the D Group, designated the R Group, contains those compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, as shown above, wherein R^4 is -S(O)$_2$R^{12}, and R^{12} is 4-chlorophenyl, phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, CH_2-cyclopropyl, isopropyl, CH_2-cyclobutyl, CH_2-cyclohexyl, cyclopentyl, CH_2-4-fluorophenyl, 4-tolyl, methyl, ethyl, *n*-butyl, CH_2-phenyl or *n*-propyl.

Particularly preferred compounds of the R Group are compounds wherein (a) R^1 is chloro, R^2 is chloro, R^8 is hydroxy or ethoxy, and R^{12} is ethyl, (b) R^1 is chloro, R^2 is chloro, R^8 is hydroxy or ethoxy and R^{12} is -CH_2-cyclobutyl, (c) R^1 is chloro, R^2 is chloro, R^8 is hydroxy or ethoxy and R^{12} is -CH_2-cyclohexyl, (d) R^1 is chloro, R^2 is chloro, R^8 is hydroxy or ethoxy and R^{12} is cyclopentyl, (e) R^1 is chloro, R^2 is chloro, R^8 is hydroxy or ethoxy, and R^{12} is -CH_2-cyclopropyl, (f) R^1 is chloro, R^2 is chloro, R^8 is hydroxy or ethoxy, and R^{12} is -CH_2-cyclobutyl, and (g) R^1 is methyl, R^2 is methyl, R^8 is hydroxy or ethoxy, and R^{12} is -CH_2-cyclopropyl; and pharmaceutically acceptable salts of said compounds.

A preferred group of compounds and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, of the B Group, designated the S Group, contains those compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, as shown above, wherein R^1 and R^2 are each independently methyl, bromo or chloro, R^3 is hydrogen, R^4 and R^5 are taken together to form



, R^6 is hydrogen, R^7 is hydrogen, R^8 is ethoxy, hydroxy or NH_2, and R^{10} is hydrogen or methyl.

A preferred group of compounds and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, of the D Group, designated the T Group, contains those compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, as shown above, wherein R^3 is hydrogen, and R^4 is $-OR^{11}$.

A preferred group of compounds and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, of the T Group, designated the U Group, contains those compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, as shown above, wherein R^{11} is phenyl, 4-chlorophenyl or 4-fluorophenyl.

A preferred group of compounds and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, of the D Group, designated the V Group, contains those compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, as shown above, wherein R^3 is hydrogen, and R^4 is $-(C_{1-6}$ alkyl$)-OR^{11}$. Particularly preferred compounds of the V Group are compounds wherein R^4 is $-CH_2-OR^{11}$.

A preferred group of compounds and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, of the V Group, designated the W Group, contains those compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, as shown above, wherein R^{11} is phenyl or 4-fluorophenyl.

A preferred group of compounds and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, of the D Group, designated the X Group, contains those compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, as shown above, wherein R^3 and R^4 are taken together to form a carbocyclic ring A of the formula $-(CH_2)_b-$ or a heterocyclic ring A selected from the group consisting of $-Q-(CH_2)_c$ and $-(CH_2)_j-Q-(CH_2)_k-$ wherein Q is O, S or NR^{17}, wherein said carbocyclic ring A and said heterocyclic ring A are each independently optionally substituted with one or more substituents independently selected from C_{1-4} alkyl, halide or oxo.

A preferred group of compounds and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, of the X Group, designated the Y Group, contains those compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salts of such compounds,

210 24

as shown above, wherein R^3 and R^4 are taken together to form said carbocyclic ring A.

A preferred group of compounds and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, of the Y Group, designated the Z Group, contains those compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, as shown above, wherein R^3 and R^4 are taken together to form $-(CH_2)_3-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$ or $-(CH_2)_4-$.

Particularly preferred compounds of the Z Group are compounds wherein (a) R^1 is methyl, R^2 is methyl, R^8 is hydroxy or ethoxy, and R^3 and R^4 are taken together to form $-(CH_2)_3-$, (b) R^1 is chloro, R^2 is methyl, R^8 is hydroxy or ethoxy, and R^3 and R^4 are taken together to form $-(CH_2)_3-$ and (c) R^1 is methyl, R^2 is methyl, R^8 is hydroxy or ethoxy, and R^3 and R^4 are taken together to form $-(CH_2)_4-$; and pharmaceutically acceptable salts of said compounds.

A preferred group of compounds and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, designated the AA Group, contains those compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, as shown above, wherein R^8 is $-OR^9$.

A preferred group of compounds and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, of the AA Group, designated the AB Group, contains those compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, as shown above, wherein R^9 is C_{1-12} alkyl.

A preferred group of compounds and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, of the AB Group, designated the AC Group, contains those compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, as shown above, wherein R^9 is methyl, isopropyl or ethyl.

A preferred group of compounds and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, of the AC Group, designated the AD Group, contains those compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, as shown above, wherein R^9 is ethyl.

A preferred group of the pharmaceutically acceptable salts of the compounds of Formula I, and the prodrugs, geometric and optical isomers thereof, contains those

pharmaceutically acceptable salts of the compounds, prodrugs, and geometric and optical isomers wherein the salt is a potassium or a sodium salt.

A preferred group of compounds of Formula I, designated the AE Group, includes the specific compounds:

N-[3-chloro-4-(3-cyclopropylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-oxamic acid,

N-[4-(3-cyclopropylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamic acid,

N-{4-[3-(cyclobutyl-methyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid,

N-{3-chloro-4-[3-(cyclobutyl-methyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid,

N-[4-(7-hydroxy-indan-4-yloxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamic acid,

N-{3,5-dichloro-4-[3-(cyclobutyl-methyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid,

N-[3,5-dichloro-4-(3-cyclopentanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid,

N-[3,5-dichloro-4-(3-cyclopropylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid,

N-[3,5-dichloro-4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid,

N-[4-(3-cyclopropylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamic acid, and the prodrugs and geometric and optical isomers thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds, prodrugs and isomers.

A preferred group of the pharmaceutically acceptable salts of the compounds, prodrugs, and geometric and optical isomers of the AE Group, designated the AF Group, contains those pharmaceutically acceptable salts of the compounds, prodrugs, and geometric and optical isomers wherein the salt is a potassium or a sodium salt.

A preferred group of the compounds, and geometric and optical isomers thereof, of the compounds of the AE group, designated the AG Group, contains the ethyl esters of those compounds.

This invention provides methods of treating a condition selected from obesity, hyperlipidemia, thyroid disease, hypothyroidism, diabetes mellitus, atherosclerosis, hypertension, coronary heart disease, hypercholesteremia, depression and osteoporosis, in a mammal (including a human being) which comprise administering to said mammal an effective treating amount of a compound of Formula I, or a prodrug thereof, or a geometric or an optical isomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of such compound, such prodrug, or such isomer, as described above.

In another aspect, this invention provides methods of treating a condition selected from obesity, hyperlipidemia, thyroid disease, hypothyroidism, diabetes mellitus, atherosclerosis, hypertension, coronary heart disease, hypercholesteremia, depression and osteoporosis, in a mammal (including a human being) which comprise administering to said mammal effective treating amounts of a compound of Formula I, or a prodrug thereof, or a geometric or an optical isomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of such compound, such prodrug, or such isomer, as described above, and an anorectic agent.

In another aspect, this invention provides methods of treating a condition selected from obesity, hyperlipidemia, thyroid disease, hypothyroidism, diabetes mellitus, atherosclerosis, hypertension, coronary heart disease, hypercholesteremia, depression and osteoporosis, in a mammal (including a human being) which comprise administering to said mammal effective treating amounts of a compound of Formula I, or a prodrug thereof, or a geometric or an optical isomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of such compound, such prodrug, or such isomer, as described above, and a lipase inhibitor.

In a preferred aspect, this invention provides methods of treating obesity in mammals (including a human being) which comprise administering to said mammal an obesity treating effective amount of compound of Formula I, or a prodrug thereof, or a geometric or an optical isomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of such compound, prodrug, or isomer, as described above.

In another aspect, this invention provides methods of treating obesity in mammals (including a human being) which comprise administering to said mammal obesity treating effective amounts of a compound of Formula I, or a prodrug thereof,

or a geometric or an optical isomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of such compound, prodrug, or isomer, as described above, and an anorectic agent.

In another aspect, this invention provides methods of treating obesity, in a mammal (including a human being) which comprise administering to said mammal obesity treating effective amounts of a compound of Formula I, or a prodrug thereof, or a geometric or an optical isomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of such compound, such prodrug, or such isomer, as described above, and a lipase inhibitor.

In another aspect, this invention provides pharmaceutical compositions comprising a compound of Formula I, or a prodrug thereof, or a geometric or an optical isomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of such compound, prodrug, or isomer, as described above, and a pharmaceutically acceptable vehicle, diluent or carrier.

In another aspect, this invention provides pharmaceutical compositions comprising a compound of Formula I, or a prodrug thereof, or a geometric or an optical isomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of such compound, prodrug, or isomer, as described above, an anorectic agent and a pharmaceutically acceptable vehicle, diluent or carrier.

In another aspect, this invention provides pharmaceutical compositions comprising a compound of Formula I, or a prodrug thereof, or a geometric or an optical isomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of such compound, prodrug, or isomer, as described above, a lipase inhibitor and a pharmaceutically acceptable vehicle, diluent or carrier.

In another aspect, this invention provides pharmaceutical compositions for treating a condition selected from obesity, hyperlipidemia, thyroid disease, hypothyroidism, diabetes mellitus, atherosclerosis, hypertension, coronary heart disease, hypercholesteremia, depression and osteoporosis, in a mammal (including a human being) comprising a compound of Formula I, or a prodrug thereof, or a geometric or an optical isomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of such compound, prodrug, or isomer, as described above, and a pharmaceutically acceptable vehicle, diluent or carrier.

In another aspect, this invention provides pharmaceutical compositions for treating a condition selected from obesity, hyperlipidemia, thyroid disease, hypothyroidism, diabetes mellitus, atherosclerosis, hypertension, coronary heart disease, hypercholesteremia, depression and osteoporosis, in a mammal (including a human being) comprising a compound of Formula I, or a prodrug thereof, or a geometric or an optical isomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of such compound, prodrug, or isomer, as described above, an anorectic agent, and a pharmaceutically acceptable vehicle, diluent or carrier.

In another aspect, this invention provides pharmaceutical compositions for treating a condition selected from obesity, hyperlipidemia, thyroid disease, hypothyroidism, diabetes mellitus, atherosclerosis, hypertension, coronary, heart disease, hypercholesteremia, depression and osteoporosis, in a mammal (including a human being) comprising a compound of Formula I, or a prodrug thereof, or a geometric or an optical isomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of such compound, prodrug, or isomer, as described above, a lipase inhibitor, and a pharmaceutically acceptable vehicle, diluent or carrier.

In another preferred aspect, this invention provides pharmaceutical compositions for treating obesity in a mammal (including a human being) comprising a compound of Formula I, or a prodrug thereof, or a geometric or an optical isomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of such compound, prodrug, or isomer, as described above, and a pharmaceutically acceptable vehicle, diluent or carrier.

In yet another aspect, this invention provides pharmaceutical compositions for treating obesity in a mammal (including a human being) comprising a compound of Formula I, or a prodrug thereof, or a geometric or an optical isomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of such compound, prodrug, or isomer, as described above, an anorectic agent, and a pharmaceutically acceptable vehicle, diluent or carrier.

In yet another aspect, this invention provides pharmaceutical compositions for treating obesity in a mammal (including a human being) comprising a compound of Formula I, or a prodrug thereof, or a geometric or an optical isomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of such compound, prodrug, or isomer, as described above, a lipase inhibitor, and a pharmaceutically acceptable vehicle, diluent or carrier.

215 24

In another aspect, this invention provides kits for the treatment of a condition selected from obesity, hyperlipidemia, thyroid disease, hypothyroidism, diabetes mellitus, atherosclerosis, hypertension, coronary heart disease, hypercholesteremia, depression and osteoporosis which comprise: a first compound, said first compound being a compound of Formula I, or a prodrug thereof, or a geometric or an optical isomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of such compound, prodrug, or isomer, as described above, and a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent, in a first unit dosage form; a second compound, said second compound being an anorectic agent or a lipase inhibitor, and a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent, in a second unit dosage form; and a container.

In another preferred aspect, this invention provides kits for the treatment of a obesity which comprise: a first compound, said first compound being a compound of Formula I, or a prodrug thereof, or a geometric or an optical isomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of such compound, prodrug, or isomer, as described above, and a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent, in a first unit dosage form; a second compound, said second compound being an anorectic agent or a lipase inhibitor, and a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent, in a second unit dosage form; and a container.

Unless otherwise provided herein:

"alkyl" means a straight or branched hydrocarbon chain radical, including as the case may be, for example, methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl and the like;

"alkenyl" means a straight or branched unsaturated, univalent aliphatic radical;

"alkoxy" means an alkyl radical which is attached to the remainder of the molecule by oxygen, including as the case may be, for example, methoxy;

"alkynyl" means a straight or branched acyclic hydrocarbon radical with one triple bond, including as the case may be, for example, acetylene;

"carbocyclic" (carbocycle) means an unsaturated, or a partially or fully saturated, ring having only carbon atoms in its nucleus, including as the case may be an aryl (an organic radical derived from an aromatic hydrocarbon by the removal of one atom, e.g., phenyl from benzene, also including, for example, naphthyl);

216

"cycloalkane" means a saturated, monocyclic hydrocarbon, including as the case may be, for example, cyclohexane;

"cycloalkyl" means a monocyclic or polycyclic radical derived from a cycloalkane, including as the case may be, for example, cyclohexyl;

"halo" or "halogen" means a radical derived from the elements fluorine, chlorine, bromine or iodine;

"heterocyclic" ("heterocycle") means a radical derived from an unsaturated, or a partially or fully saturated, monocyclic or polycyclic ring of different types of atoms, and includes aromatic and non-aromatic heterocyclic groups containing one or more heteroatoms each selected from O, S and N; examples of heterocyclic groups include, e.g., benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, furyl, imidazolyl, indolyl, isoquinolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, morpholinyl, oxadiazolyl, oxazolyl, piperazinyl, piperidyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrolyl, quinolyl, tetrahydroisoquinoly, tetrahydroquinolyl, tetrahydrothienyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, thiazolyl, thienyl, thiomorpholinyl, thiophenyl and triazolyl; where heterocyclic groups are specifically recited or covered as substituents for the compounds of Formula I, it is understood that, unless specifically noted otherwise, all suitable isomers of such heterocyclic groups are intended;

a "hydrate" is a crystalline substance containing one or more molecules of water of crystallization, i.e., a substance containing water combined in the molecular form;

"pharmaceutically acceptable" means that the carrier, diluent, vehicle excipients, and/or salt must be compatible with the other ingredients of the formulation, and not deleterious to the recipient thereof;

"pharmaceutically acceptable salts" of the compounds of this invention may be formed of the compound itself, prodrugs, e.g. esters, isomers and the like, and include all of the pharmaceutically acceptable salts which are most often used in pharmaceutical chemistry; for example, salts may be formed with inorganic or organic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, carboxylic acids, sulfonic acids including such agents as naphthalenesulfonic, ethanesulfonic, hydroxyethanesulfonic, methanesulfonic ("mesylate"), benzenesulfonic ("besylate") and toluenesulfonic acids, e.g., p-toluenesulfonic ("tosylate"), sulfuric acid, nitric acid,

phosphoric acid, tartaric acid, pyrosulfuric acid, metaphosphoric acid, succinic acid, formic acid, phthalic acid, malic acid, maleic acid, lactic acid, ascorbic acid, glycollic acid, gluconic acid, mandelic acid, glutamic acid, aspartic acid, fumaric acid, pyruvic acid, phenylacetic acid, pamoic acid, nicotinic acid, and the like; suitable pharmaceutically acceptable salts also include alkali metal salts (e.g. sodium, potassium salts), alkaline earth metal salts (e.g. magnesium, calcium salts), amine salts (e.g. ammonium, alkylammonium, dialkylammonium, trialkylammonium, tetraalkylammonium, diethanolaminium, tri-ethanolaminium and guanidinium salts); preferred salts include salts of organic acids selected from formic, acetic, trifluoroacetic, propionic, benzoic, citric, maleic, tartaric, methanesulfonic, benzenesulfonic or toluenesulfonic, salts of inorganic acids selected from hydrochloric, hydrobromic, sulfuric or phosphoric, amino acids selected from aspartic and glutamic, and salts of sodium and potassium;

a "polymorph" is a substance that occurs in two or more forms;

a "prodrug" is a drug precursor which, following administration, releases the drug *in vivo* via some chemical or physiological process (e.g., a prodrug on being brought to the physiological pH or through enzyme action is converted to the desired drug form); exemplary prodrugs upon cleavage release the corresponding free acid, and such hydrolyzable ester-forming residues of the compounds of Formula I include but are not limited to those having a carboxyl moiety wherein the free hydrogen is replaced by $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_2$-$C_7)$alkanoyloxymethyl, 1-(alkanoyloxy)ethyl having from 4 to 9 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)-ethyl having from 5 to 10 carbon atoms, alkoxycarbonyloxymethyl having from 3 to 6 carbon atoms, 1-(alkoxy-carbonyloxy)ethyl having from 4 to 7 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkoxy-carbonyloxy)ethyl having from 5 to 8 carbon atoms, N-(alkoxycarbonyl)aminomethyl having from 3 to 9 carbon atoms, 1-(N-(alkoxycarbonyl)amino)ethyl having from 4 to 10 carbon atoms, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, gamma-butyrolacton-4-yl, di-N,N-$(C_1$-$C_2)$alkylamino$(C_2$-$C_3)$alkyl (such as b-dimethylaminoethyl), carbamoyl-$(C_1$-$C_2)$alkyl, N,N-di$(C_1$-$C_2)$alkylcarbamoyl-$(C_1$-$C_2)$alkyl and piperidino-, pyrrolidino- or morpholino$(C_2$-$C_3)$alkyl;

a "radical" is a group of atoms that behaves as a single atom in a chemical reaction, e.g., an organic radical is a group of atoms which confers characteristic

218 ##

properties on a compound containing it, or which remains unchanged during a series of reactions;

a "solvate" is a molecular or ionic complex of molecules or ions of a solvent with those of a solute; a "solvate" wherein the solvent is water, forms "hydrates" or hydrated ions;

"spirocycloalkyl" means cycloalkyl having a spiro union (the union formed by a single atom which is the only common member of the rings); and

"treating," "treat" or "treatment" includes, *inter alia*, preventative (e.g., prophylactic), palliative and curative treatment.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Unless otherwise noted, throughout this document: °C is degrees Centigrade, % is percent, Calc. is calculated data, cm is centimeter, DEE is diethyl ether, DME is dimethyl ether, DMF is dimethylformamide, DMSO is dimethylsulfoxide, DTT is dithiothreitol, EtOAc is ethyl acetate, EtOH is ethanol, Found is found data, g is gram or grams, h is hour or hours, kg is kilogram or kilograms, KOH is potassium hydroxide, L is liter or liters, M is molar (concentration), MeOH is methanol, mg is milligram or milligrams, min is minute or minutes, mL is milliliter or milliliters, mm is millimole or millimoles, mM is millimolar (concentration), MS is mass spectrum, N is normal (concentration), NaOH is sodium hydroxide, nM is nanomolar (concentration), NMR is proton nuclear magentic resonance spectrum, psi is pounds per square inch, RT is room temperature, TEA is triethylamine, TFA is trifluoroacetic acid, THF is tetrahydrofuran, µg is microgram or micrograms, and µL is microliter or microliters.

As disclosed herein, a compound within the scope of Formula I shall at all times be understood to include all active forms of such compounds, including, for example, the free form thereof, e.g., the free acid or base form and also, all prodrugs, polymorphs, hydrates, solvates, stereoisomers, e.g., diastereomers and enantiomers, and the like, and all pharmaceutically acceptable salts as described above. It will also be appreciated that suitable active metabolites of compounds within the scope of Formula I, in any suitable form, are also included herein.

More specifically, certain compounds suitable for use in the present invention such as, for example, certain compounds of Formula I may have asymmetric centers and therefore exist in different enantiomeric forms. All suitable optical isomers and

219 220

stereoisomers of such compounds, and mixtures thereof, are considered to be within the scope of the invention. With respect to such compounds, the present invention includes the use of a racemate, a single enantiomeric form, a single diastereomeric form, or mixtures thereof, as suitable. Moreover, such compounds may also exist as tautomers. Accordingly, the present invention relates to the use of all such suitable tautomers and mixtures thereof.

In addition, those skilled in the art will easily recognize that physiologically active compounds which have accessible hydroxy groups are frequently administered in the form of pharmaceutically acceptable esters. The compounds of this invention can be administered as esters, formed on the hydroxy groups. While the mechanism has not yet been investigated and not wishing to be bound by theory, it is believed that such esters are metabolically cleaved in the body, and that the actual drug is the hydroxy compound itself. It is possible, as has long been known in pharmaceutical chemistry, to adjust the rate or duration of action of the compound by suitable choices of ester groups.

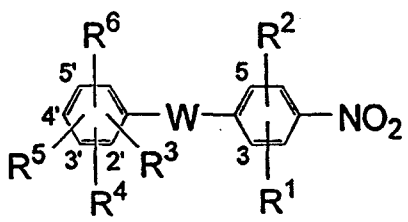
Those skilled in the art will understand from this disclosure how to prepare the compounds of the present invention using any suitable known method. Moreover, the reaction SCHEMES of the present description illustrate the preparation of the compounds of the present invention and, unless otherwise indicated, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^9, R^{10}, X and Y in the reaction SCHEMES are as described above, Q of compound 14 of SCHEME A is preferably sodium or potassium, X^1 of SCHEMES D, I and L is preferably halide or sulfonate, T of SCHEMES K and L is as described below. In addition, the Examples provided herein further illustrate the preparation of the compounds of the present invention.

The subject invention also includes isotopically-labelled compounds, which are identical to those recited in Formula I, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine and chlorine, such as ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, and ^{36}Cl, respectively. Compounds of the present invention, prodrugs thereof, and pharmaceutically acceptable salts of said

compounds or of said prodrugs which contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Certain isotopically-labelled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^{3}H and ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., ^{3}H, and carbon-14, i.e., ^{14}C, isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^{2}H, can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically-labelled compounds of Formula I of this invention and prodrugs thereof can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the SCHEME and/or in the EXAMPLES below, by substituting a readily available isotopically-labelled reagent for a non-isotopically labelled reagent.

The starting materials for each synthetic SCHEME and EXAMPLE provided by this description are either commercially available or can be prepared according to methods known to those skilled in the art such as described, for example, in the aforementioned U.S. Patent Nos. 5,401,772; 5,569,674; and 5,654,468, and European Patent Specification published as EP 580,550.

The compounds of the present invention can be prepared from a common intermediate **1** as described below



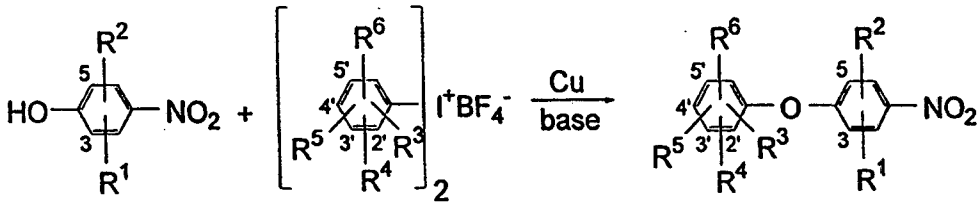
1

which itself may be synthesized according to any suitable method known in the art. More specifically, those skilled in the art will understand based upon the present disclosure how to prepare the common intermediate **1** wherein W is oxygen, $(SO_2)_d$,

CH_2 or NR^9 where d and R^9 are as described above. It is particularly preferred that W is oxygen.

For example, common intermediate **1** wherein W is oxygen ("**1(a)**") can be prepared by either

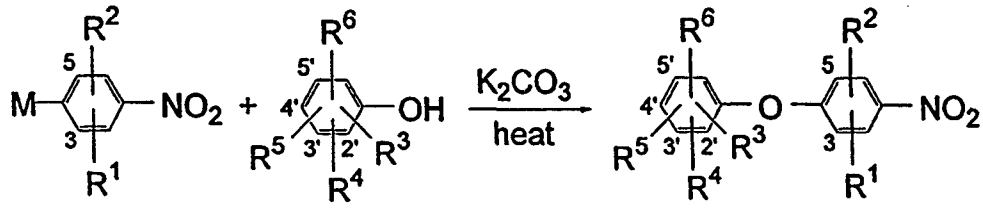
(a)



2 **3** **1(a)**

coupling a 4-nitrophenol (or a corresponding thiophenol) **2** with a bis-aryl iodonium tetrafluoroborate **3** at about RT in a suitable organic solvent such as, for example, dichloromethane, chloroform, DMF or DMSO, in the presence of a suitable copper catalyst such as, for example, copper bronze and a suitable base such as, for example, TEA, potassium-t-butoxide or sodium hydride (*J. Med. Chem*, 38: 695-707 (1995));

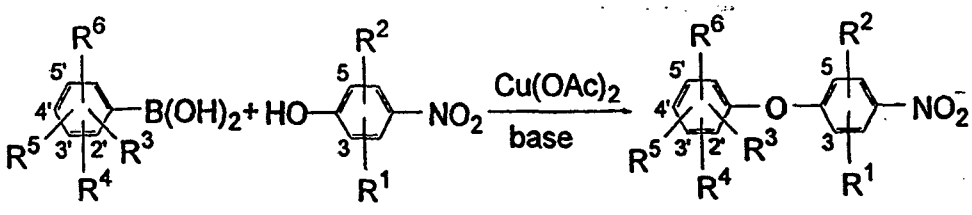
(b)



4 **5** **1(a)**

coupling a 4-halonitrobenzene **4** such as, for example, a 4-iodonitrobenzene, a 4-bromonitrobenzene or a 4-chloronitrobenzene, with a phenol (or a thiophenol) **5** at a suitable elevated temperature (greater than about 120°C) in the presence of a suitable base such as, for example, potassium carbonate or potassium-t-butoxide, in a polar inert solvent such as, for example, DMSO or N-methylpyrrolidone; or

(c)



6 2 1(a)

coupling (at RT in dichloromethane) a phenylboronic acid **6** with a 4-nitrophenol **2** in the presence of copper (II) acetate and a suitable base such as, for example, TEA, pyridine or a mixture of TEA and pyridine. (*Tetrahedron. Lett.*, 39:2933-2936, 2937-2940 (1998)).

Embodiments of the present invention wherein R^4 of a compound of Formula I is located at the 3' position and is sulfonamide, amide, e.g., carboxamide, methylamino, carbamoyl or sulfamoyl, aryloxy, e.g., phenyloxy or benzyloxy, phenylsulfone or alkylsulfone, can be prepared, e.g., according to SCHEMES A and B, C and D, E, F, G and J, H , and I, respectively, provided by the present description hereinbelow.

In addition, a compound of Formula I wherein R^4 is located at the 3' position and R^3 is located at the 2' position and taken together are indanyl or tetrahydronaphthalyl can be prepared according to SCHEMES K and L, also provided by the present description hereinbelow.

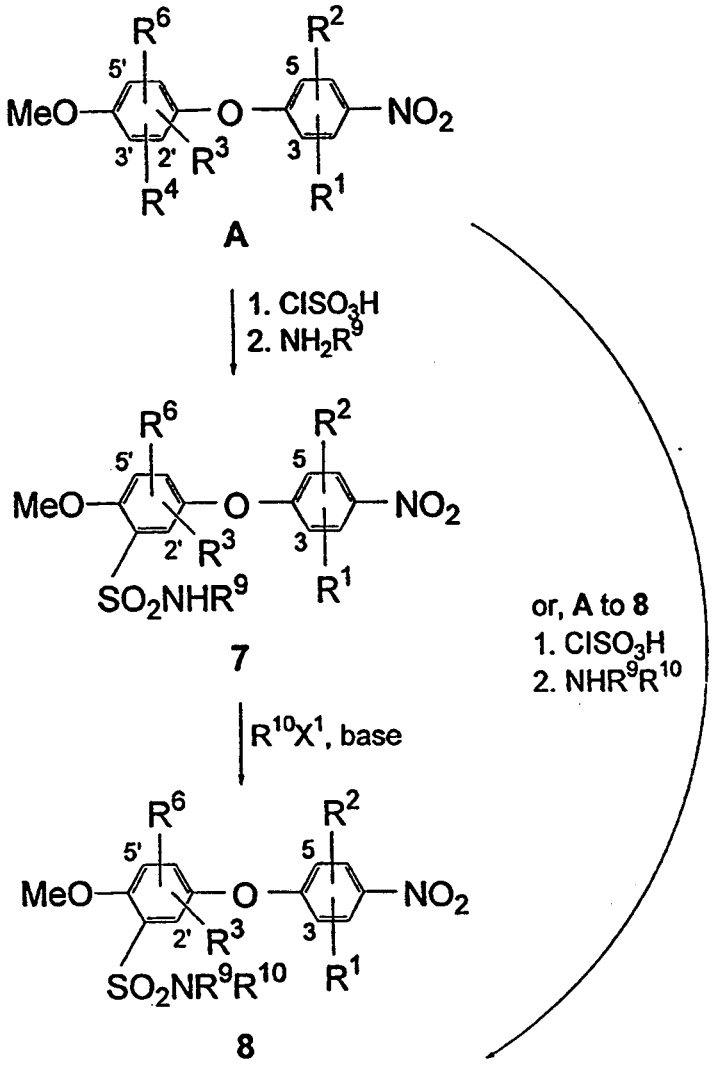
Further, a compound of Formula I wherein R^4 is located at the 3' position and R^5 is located at the 4' position and R^4 and R^5 are taken together to form an indolyl can be prepared according to SCHEME M, provided hereinbelow.

In SCHEMES A and C described hereinbelow, the starting material ("**A**") is the common intermediate **1** wherein R^5 is located at the 4' position and is methoxy or ("MeO"). In SCHEMES E, H and I described hereinbelow, the starting material ("**B**") is the common intermediate **1** wherein R^5 is located at the 4' position and is MeO and R^4 is located at the 3' position and is hydrogen.

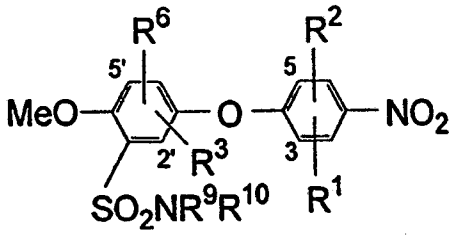
It should be understood that the following SCHEMES are provided solely for the purposes of illustration and do not limit the invention which is defined by the claims.

223 224

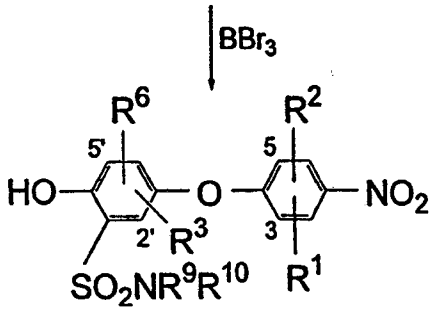
SCHEME A



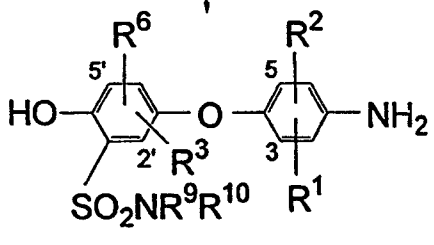
SCHEME A - CONTINUED



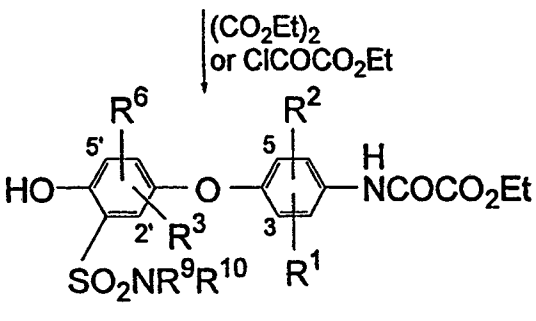
8



9



10

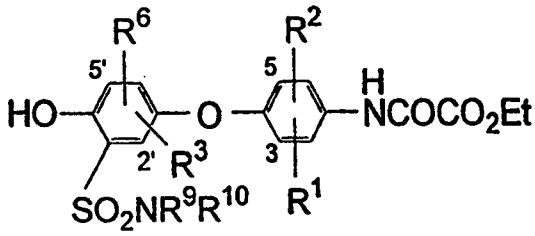


11

225

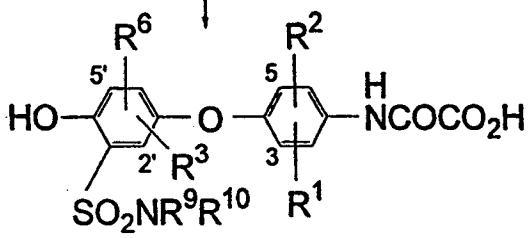
SCHEME A - CONTINUED

(a)



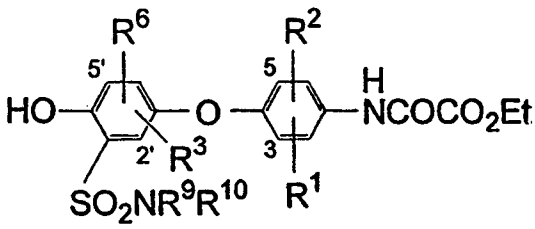
11

NaOH



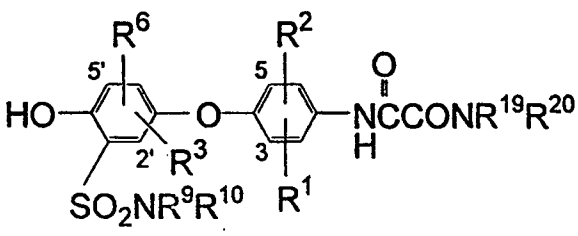
12

(b)



11

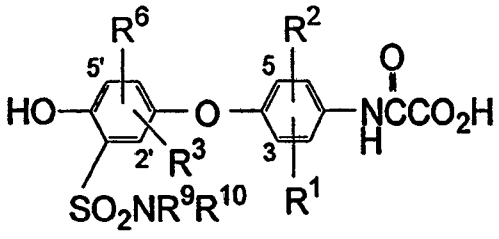
$NHR^{19}R^{20}$



13

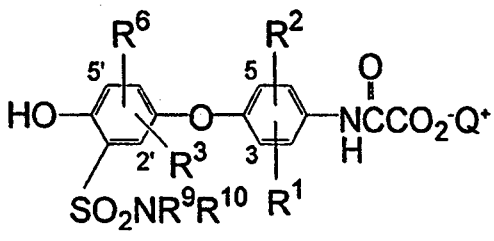
SCHEME A - CONTINUED

(c)



12

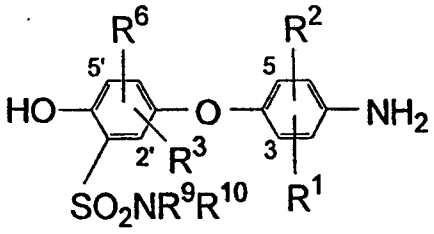
salt formation



14

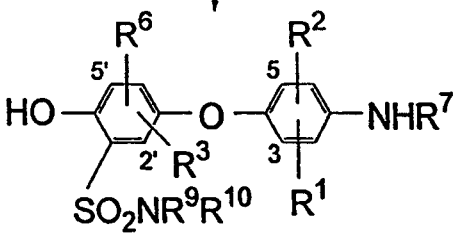
227

SCHEME B



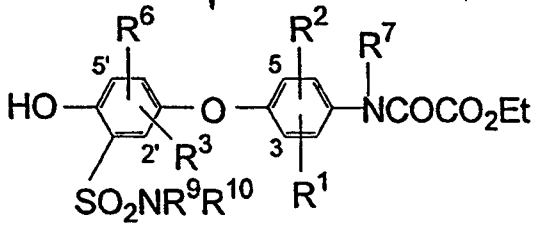
10

aldehyde/ketone, base
$NaBH_4$



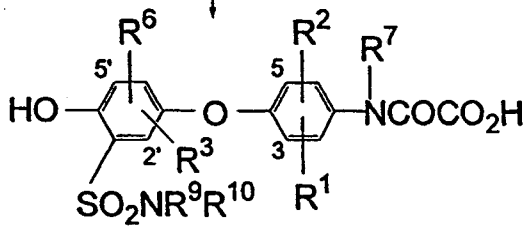
15

$(CO_2Et)_2$



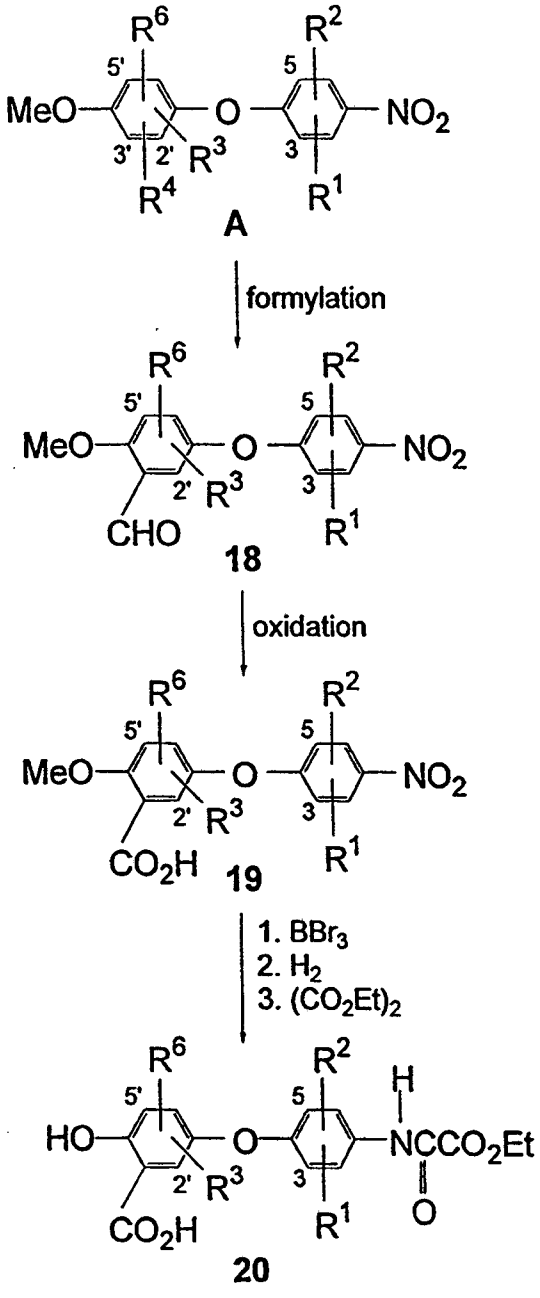
16

NaOH



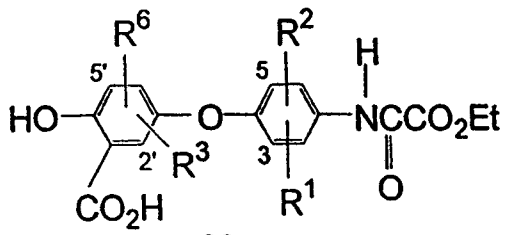
17

SCHEME C


R6
R2
5'
5
MeO
O
NO2
3'
2'
R3
3
R4
R1
A
formylation
CHO
18
oxidation
CO2H
19
1. BBr3
2. H2
3. (CO2Et)2
HO
H
NCCO2Et
O
20

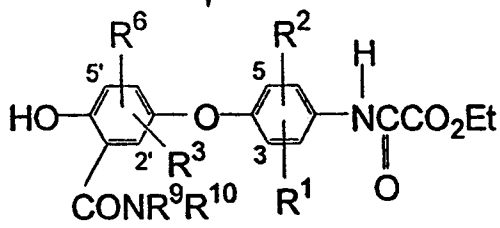
229

SCHEME C - CONTINUED



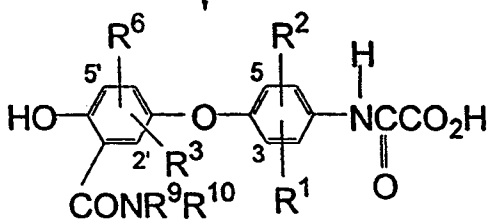
20

coupling conditions/NHR^9R^{10}



21

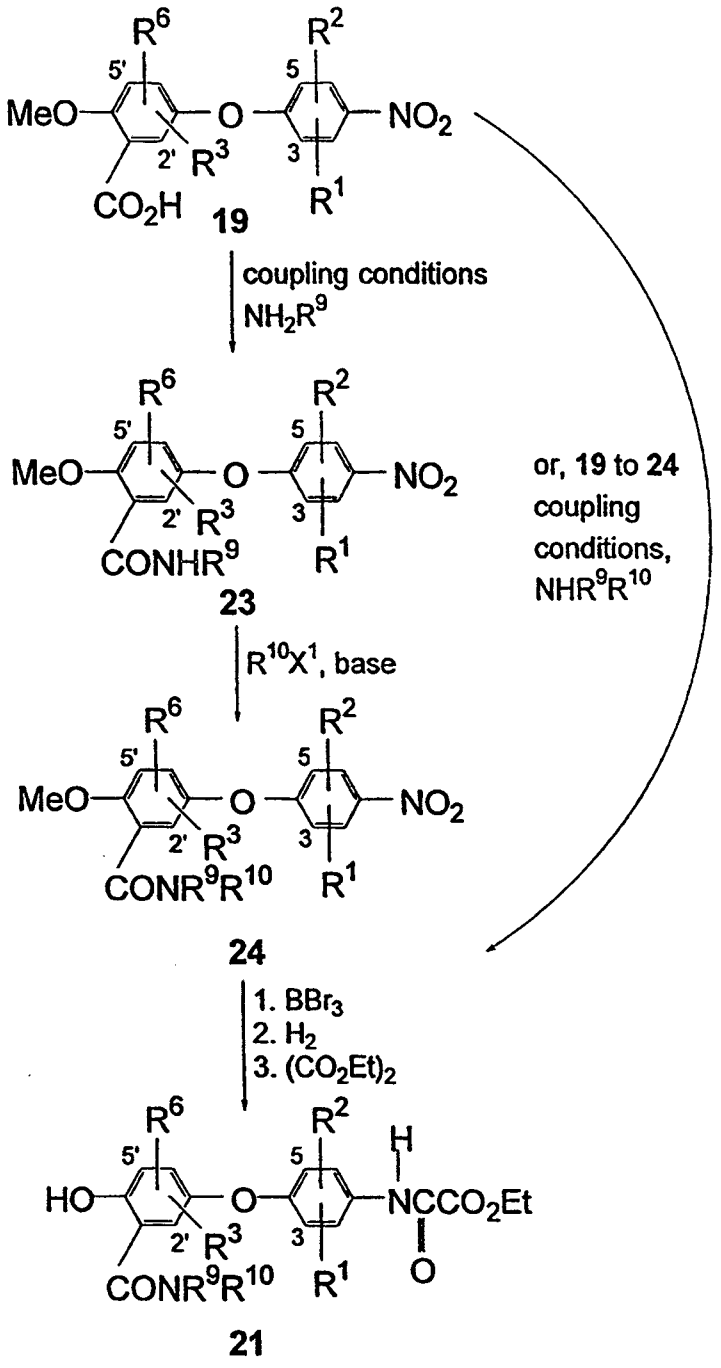
NaOH



22

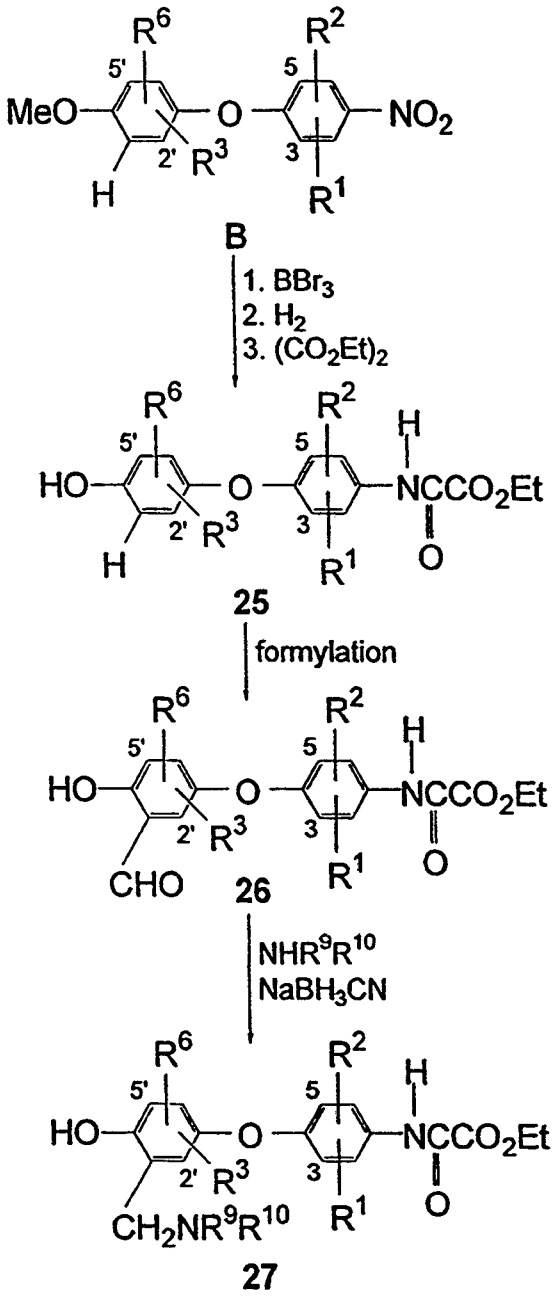
230 227

SCHEME D

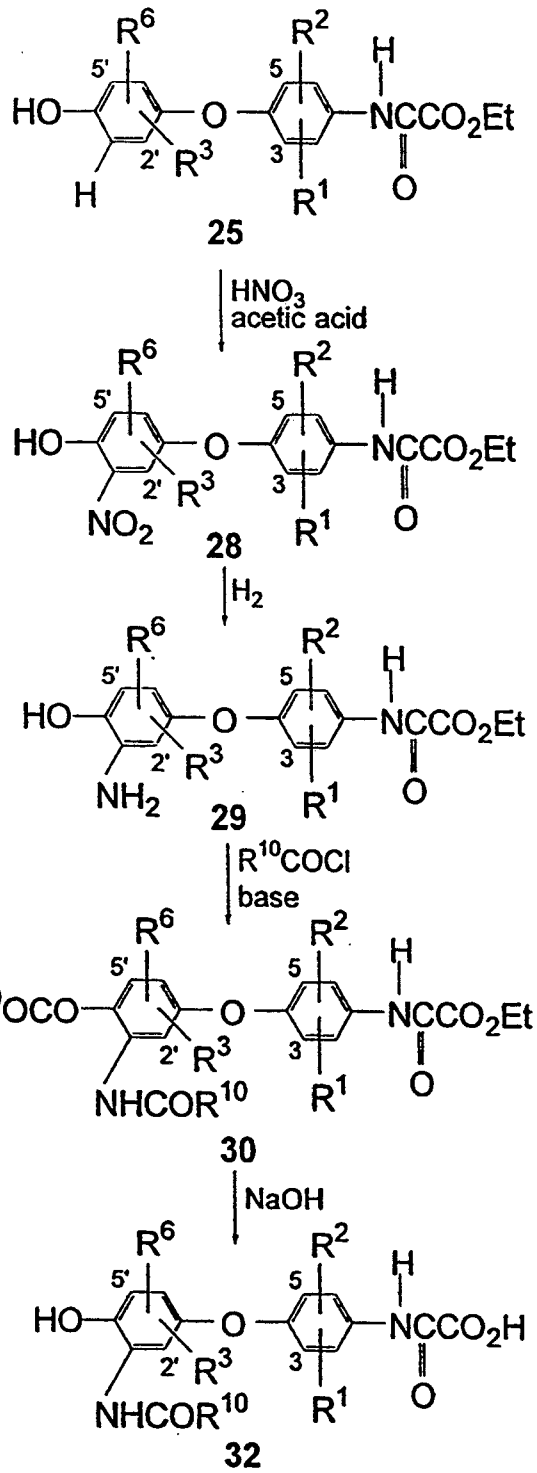


231

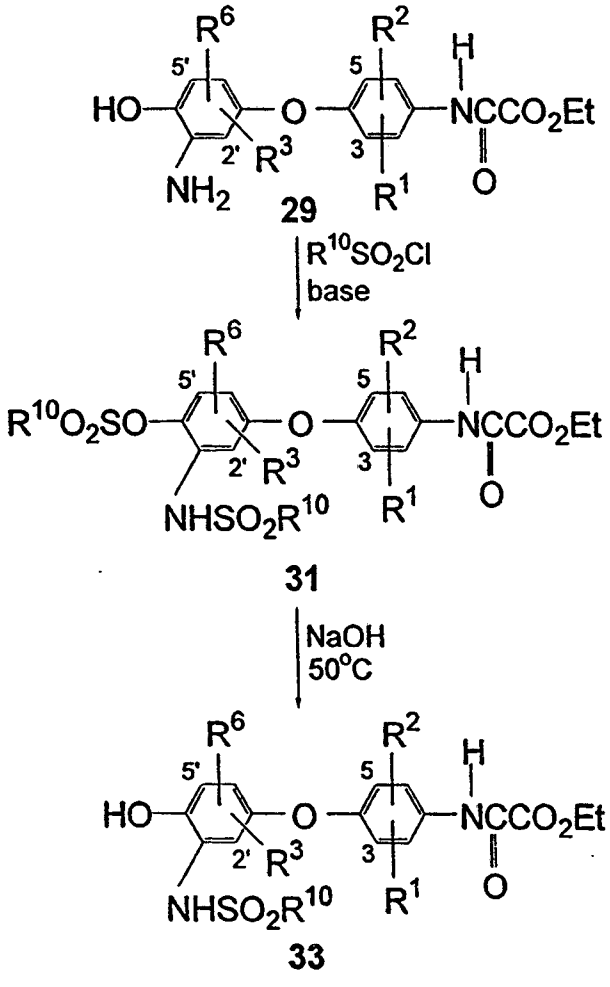
SCHEME E


R6
R2
5'
5
MeO
O
NO2
2'
R3
3
H
R1
B
1. BBr3
2. H2
3. (CO2Et)2
HO
NCCO2Et
H
O
25
formylation
CHO
26
NHR9R10
NaBH3CN
CH2NR9R10
27

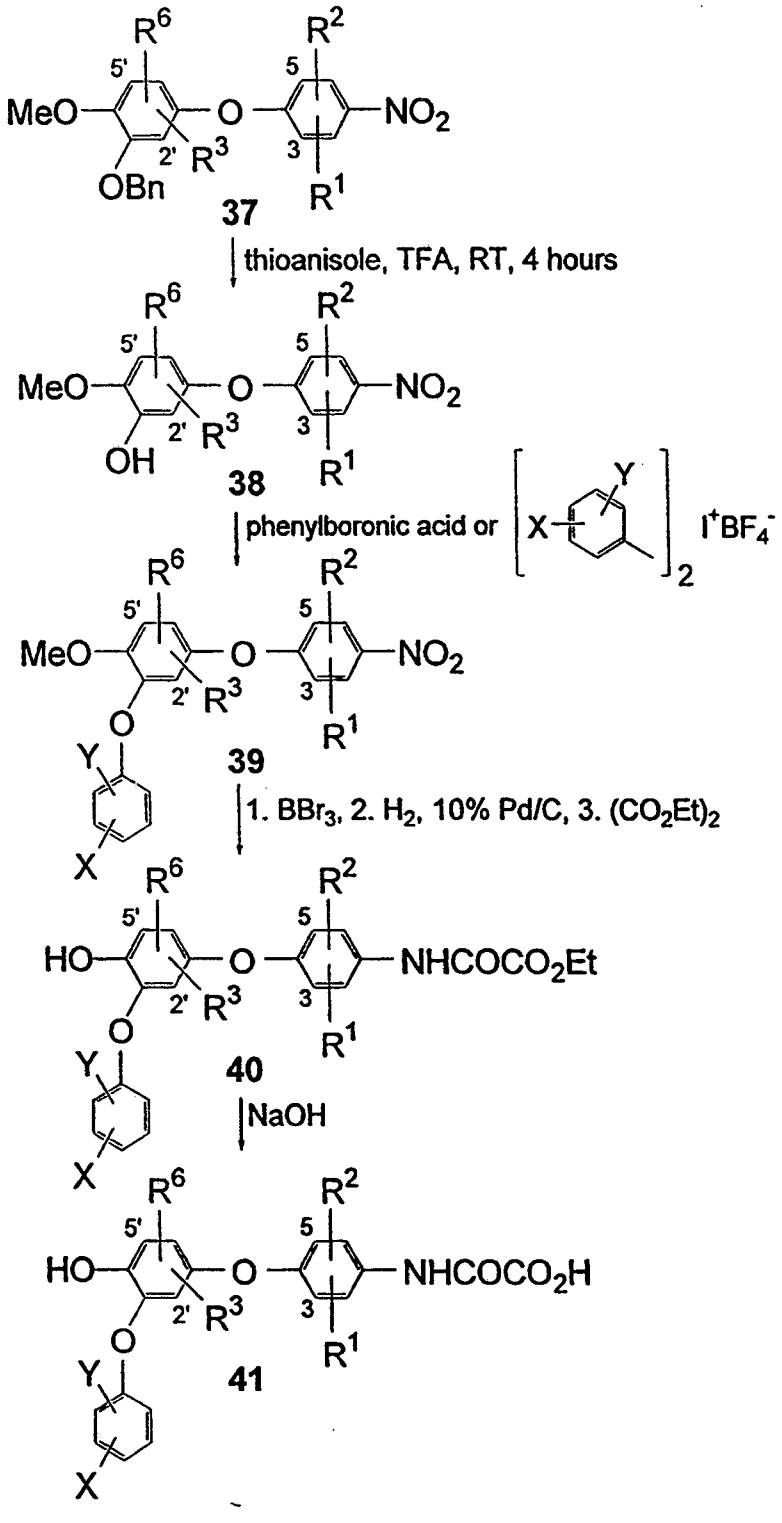
SCHEME F


R6
R2
5'
5
H
HO
O
NCCO2Et
2'
R3
3
H
R1
O
25
HNO3
acetic acid
NO2
28
H2
NH2
29
R10COCl
base
R10OCO
NHCOR10
30
NaOH
CO2H
32

SCHEME F - CONTINUED

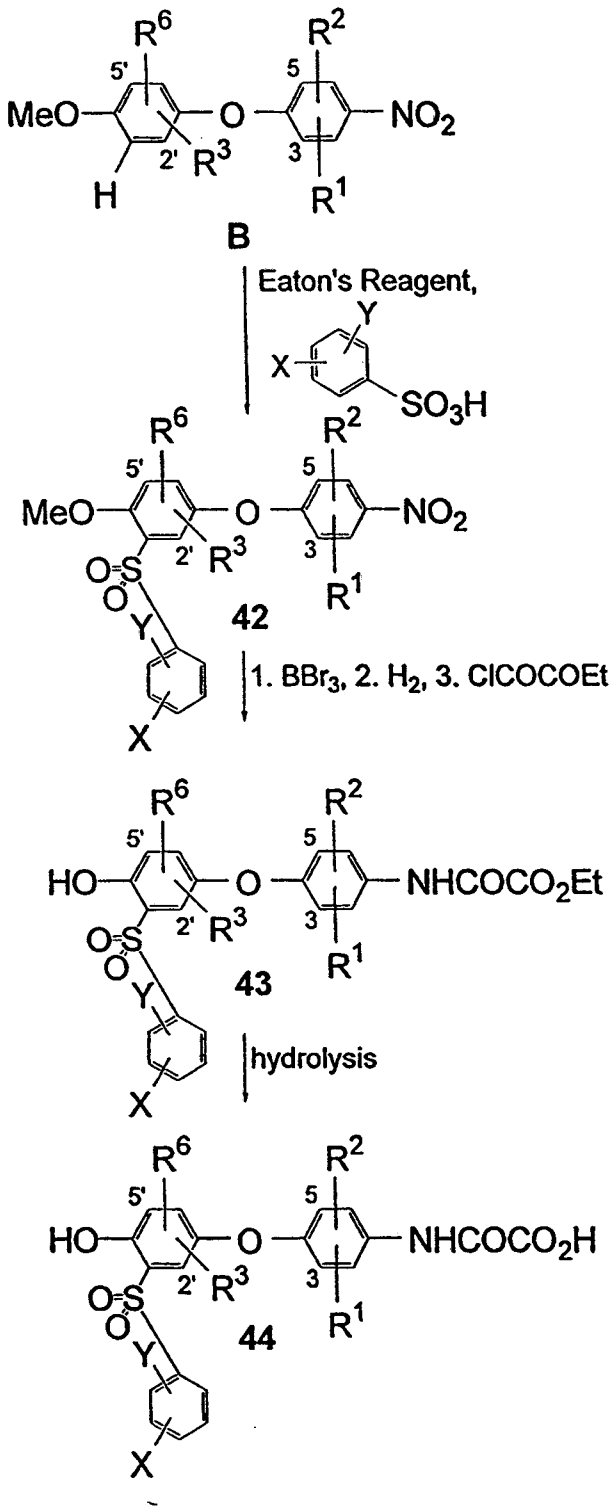


SCHEME G


MeO
OBn
NO2
OH
37
thioanisole, TFA, RT, 4 hours
38
phenylboronic acid or
I+BF4-
39
1. BBr3, 2. H2, 10% Pd/C, 3. (CO2Et)2
HO
NHCOCO2Et
40
NaOH
NHCOCO2H
41

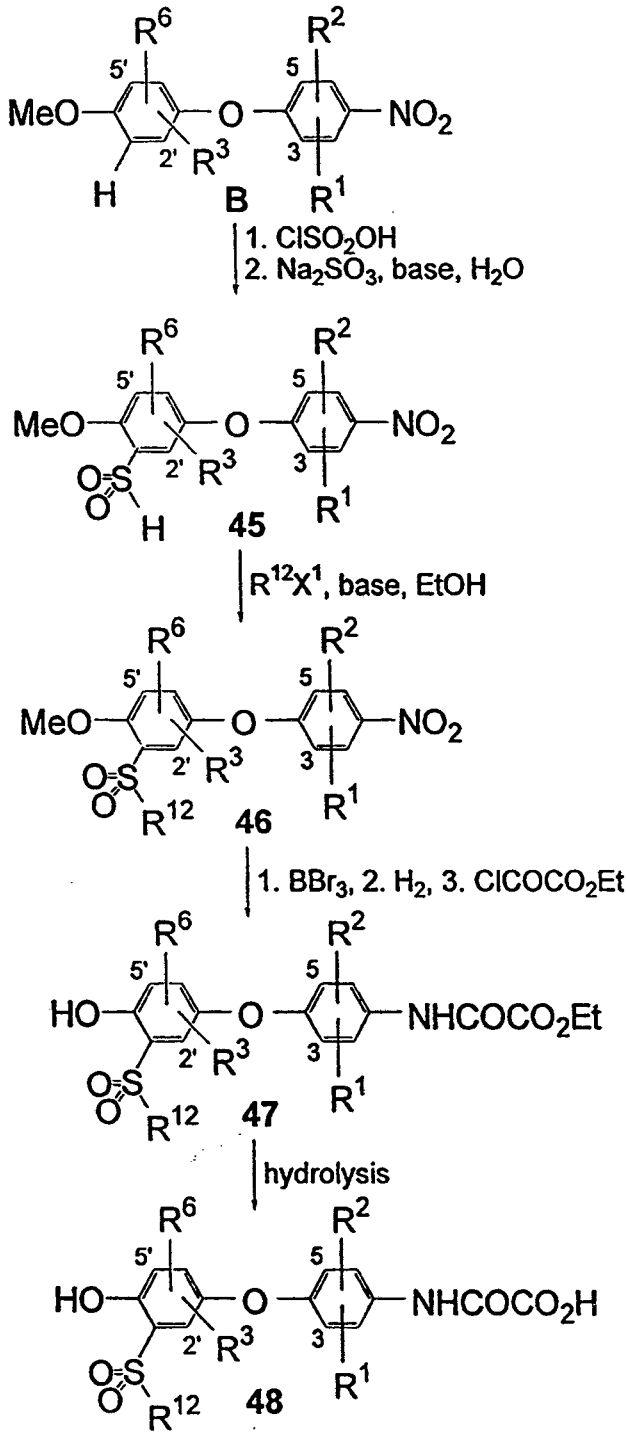
235

SCHEME H

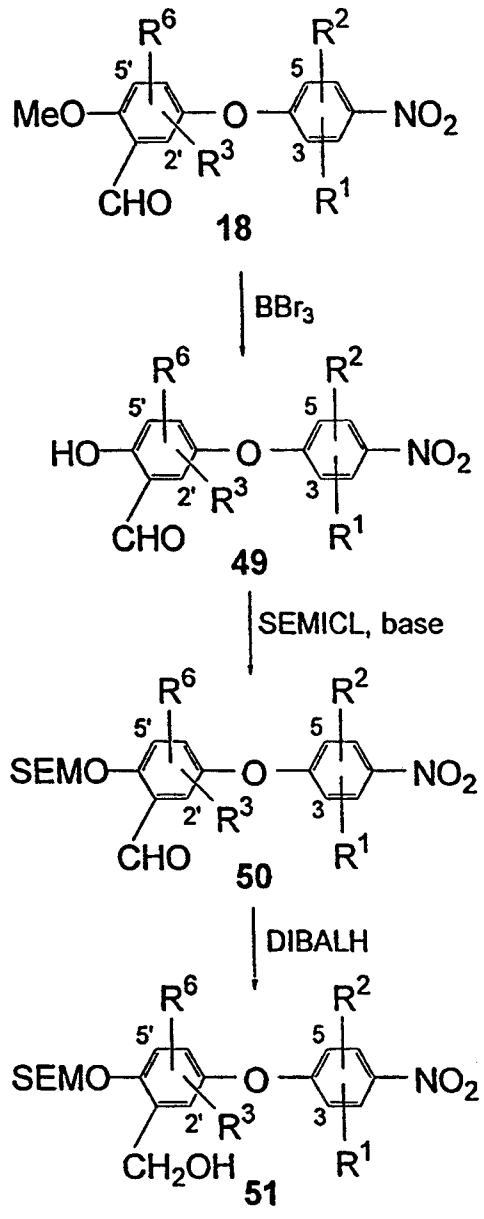


236

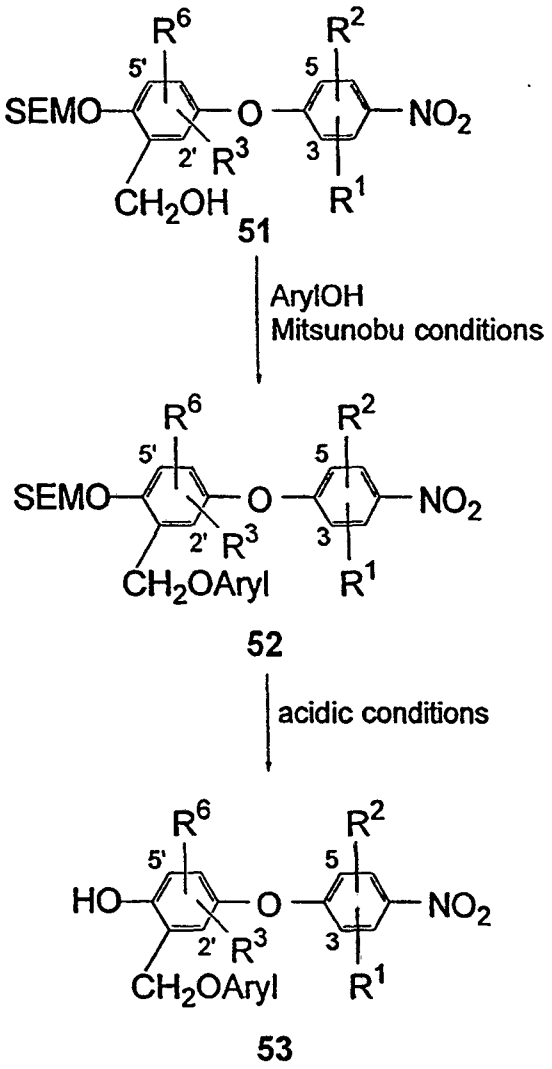
SCHEME I


R6
R2
5'
5
MeO
O
NO2
2'
R3
3
H
B
R1
1. ClSO2OH
2. Na2SO3, base, H2O
45
R12X1, base, EtOH
46
1. BBr3, 2. H2, 3. ClCOCO2Et
HO
NHCOCO2Et
47
hydrolysis
NHCOCO2H
48

SCHEME J

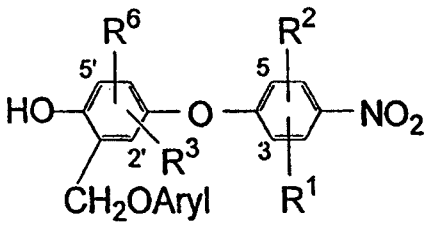

R6
R2
5'
5
MeO
O
NO2
2'
R3
3
CHO
R1
18
BBr3
HO
49
SEMICL, base
SEMO
50
DIBALH
CH2OH
51

SCHEME J - CONTINUED



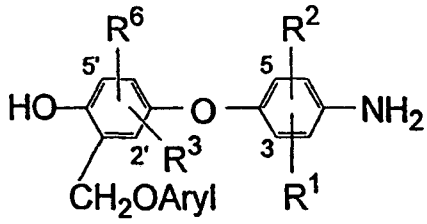
239

SCHEME J - CONTINUED



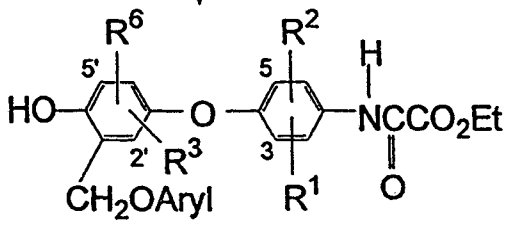
53

hydrogenation



54

$(CO_2Et)_2$
or $ClCOCO_2Et$

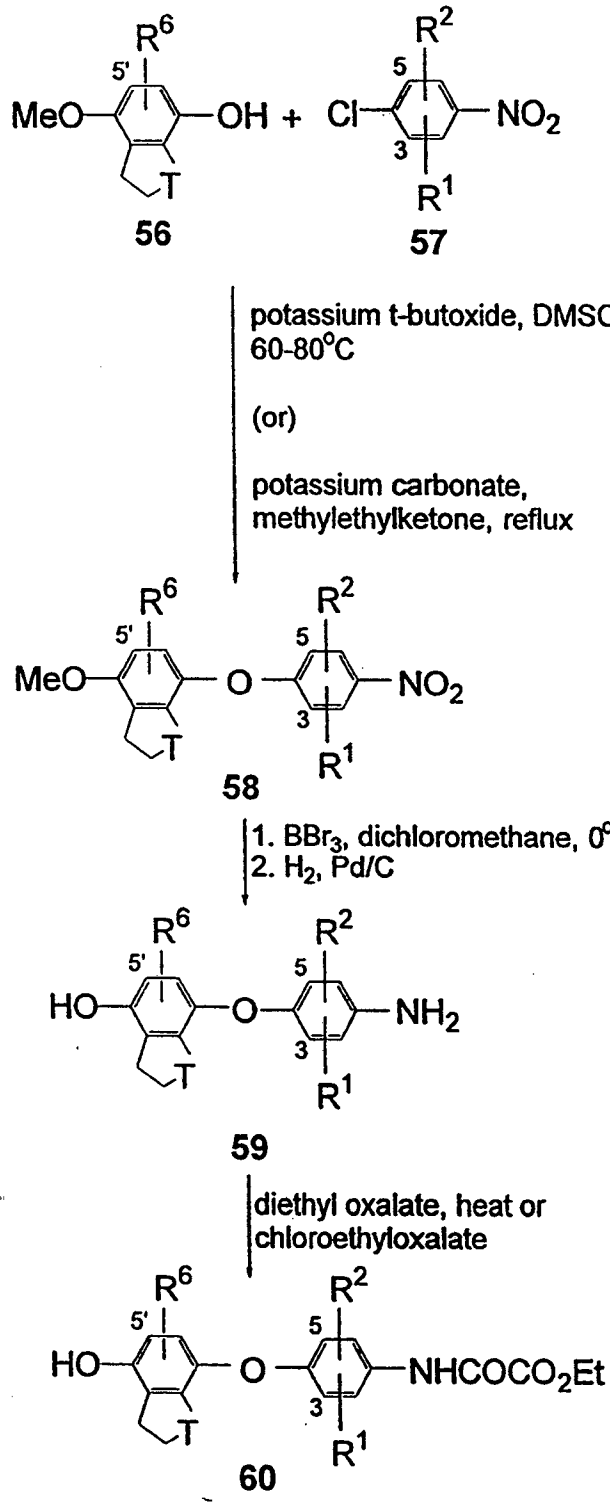


55

6617050.0 : 05/22/2006

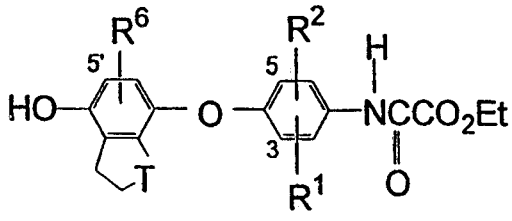
240

SCHEME K


R6
5'
MeO
OH
T
56
+
R2
5
Cl
NO2
3
R1
57
potassium t-butoxide, DMSO
60-80°C
(or)
potassium carbonate,
methylethylketone, reflux
58
1. BBr3, dichloromethane, 0°C to RT
2. H2, Pd/C
HO
NH2
59
diethyl oxalate, heat or
chloroethyloxalate
NHCOCO2Et
60

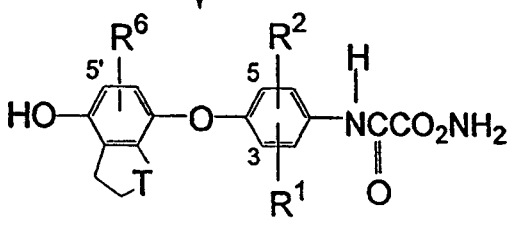
SCHEME K - CONTINUED

(a)



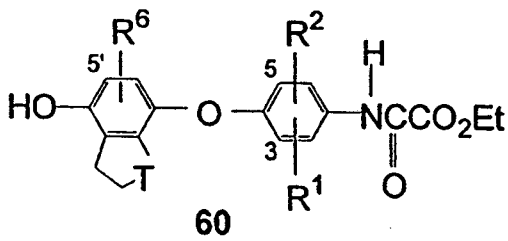
60

ammonia, methanol



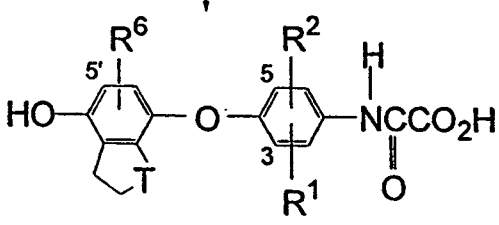
62

(b)



60

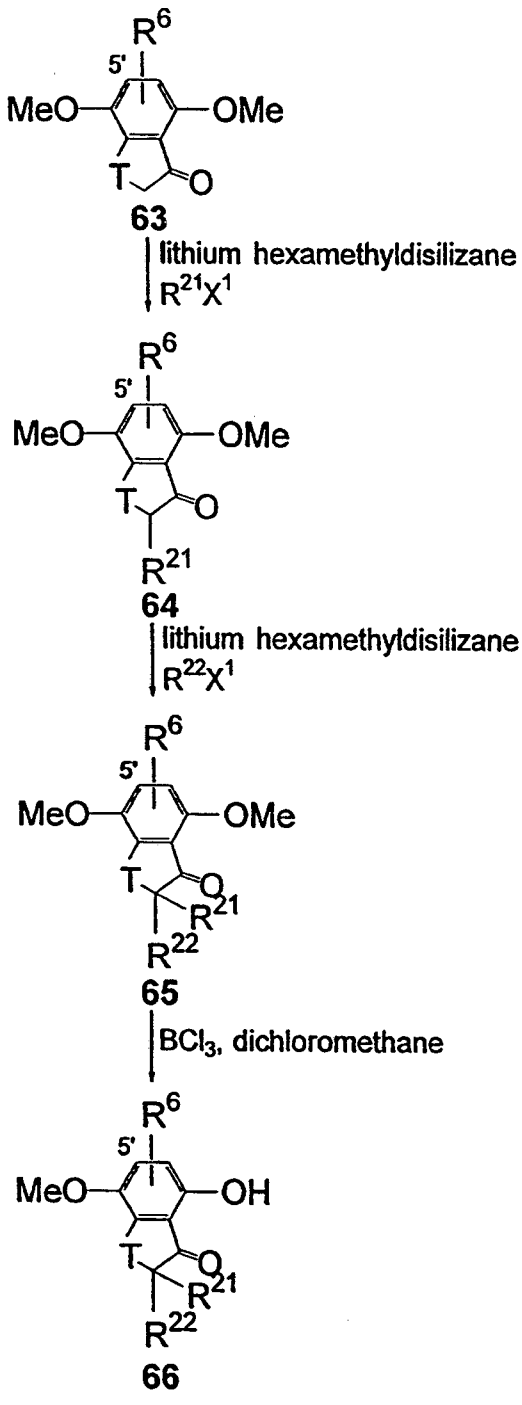
NaOH, EtOH, H_2O



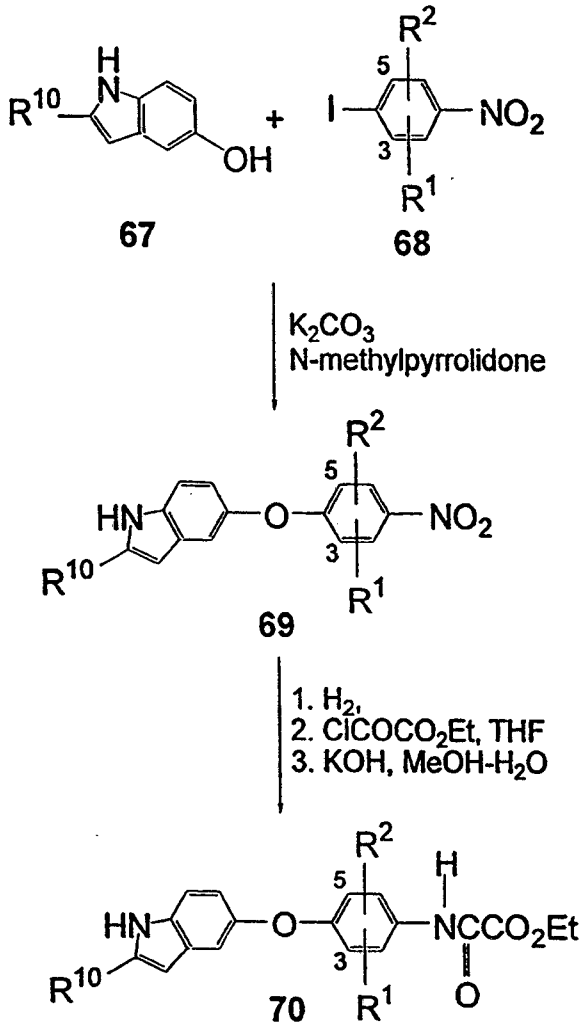
61

242 243

SCHEME L



SCHEME M


R10
H
N
OH
67
+
I
R2
5
3
R1
NO2
68
K2CO3
N-methylpyrrolidone
HN
O
69
1. H2,
2. ClCOCO2Et, THF
3. KOH, MeOH-H2O
H
NCCO2Et
O
70

244

By SCHEME A:

The nitro intermediate **A** can be converted to the 3'-sulfonamide **7** or **8** by reaction of a 3'-chlorosulfonylated intermediate of **A** and a primary or secondary amine in a suitable solvent such as, for example, dichloromethane, THF, MeOH, EtOH or acetonitrile, in the presence of a suitable base such as, for example, TEA or diisopropylethylamine. Chlorosulfonylation of **A** can be performed by stirring a solution of **A** in a neat chlorosulfonic acid at from about 0^0C to about 25^0C.

The sulfonamide **7** can be converted to the sulfonamide **8** by alkylation. A preferred alkylation method uses a suitable alkylated agent such as, for example, an alkyl halide, in the presence of a suitable base such as, for example, potassium carbonate, sodium hydride, potassium t-butoxide, NaOH or KOH, in a suitable organic solvent such as, for example, acetone, THF, DMSO, 2-propanol or an aqueous MeOH solution.

Demethylation of **8** to the phenol **9** can be accomplished by reaction of **8** with a suitable boron trihalide such as, for example, boron tribromide or boron trichloride, in a suitable organic solvent such as, for example, dichloromethane or chloroform.

Nitro reduction of **9** to the aniline **10** can be effected using methods well known in the art such as, for example, hydrogenation or reduction with zinc dust or tin (II) chloride.

The aniline **10** can be converted to the oxamate **11** by reaction of **10** with diethyl oxalate at about 120^0C for from about 5 to about 24 h, or with ethyl oxalyl chloride at about RT in a suitable anhydrous aprotic solvent such as, for example, DEE, dichloromethane, chloroform or THF.

The oxamate **11** may be converted to the oxamic acid **12** and the oxamide **13** using conventional methods well known in the relevant art. For example, the ester **11** may be hydrolyzed to the acid **12** using suitable aqueous alkalides such as, for example, alkali metal carbonates or hydroxides in an aqueous MeOH solution. The oxamide **13** can be synthesized by reacting the ester **11** with an amine in a suitable solvent such as, for example, dichloromethane, chloroform, THF or MeOH.

The acid **12** can be converted to salts **14** such as, for example, metal or ammonium salts by treatment of **12** with an equivalent amount of the corresponding base such as, for example, alkali or ammonium hydroxides, or by exchange with

245

carboxylic acid salts or alkali siloxides, or, by ion exchange methods known in the art.

By SCHEME B:

The primary aniline **10** can be converted to the secondary aniline **15** according to methods well known in the art for conversion of a primary to a secondary amine such as, for example, by reductive alkylation. A preferred reductive alkylation method employs an aldehyde, or a ketone, and a reducing agent in a suitable solvent and is best performed in the presence of about 3Å molecular sieves. Preferred reducing agents are sodium cyanoborohydride, sodium triacetoxy-borohydride and sodium borohydride. Preferred organic solvents are EtOH and MeOH.

The resultant aniline **15** can be converted to the oxamate **16** and then the acid **17** by, e.g., methods analogous to those that have been previously described in SCHEME A discussed above.

By SCHEME C:

The nitro intermediate **A** can be converted to the aldehyde **18** by formylation. A preferred formylation method can be accomplished by reaction of **A** with hexamethylenetetramine at about 65^{0}C in a suitable solvent such as, for example, TFA.

The aldehyde **18** can be oxidized to the carboxylic acid **19** by methods well known in the art, e.g., Jones oxidation. Preferred oxidation methods include Jones oxidation and those employing sodium hypochlorite. Reaction of the aldehyde **18** with Jones reagent (chromic acid/aqueous sulfuric acid) in acetone affords the carboxylic acid **19**.

The nitro containing carboxylic acid compound **19** can be converted to the oxamate **20** in three steps (demethylation, nitro reduction and oxamate formation) by, e.g., procedures analogous to those described in SCHEME A provided hereinabove.

The oxamate **20** can be converted to the 3'-carboxamide derivative **21** according to methods known in the art. For example, employment of an acid chloride or anhydride (symmetrical or mixed) of **20** with an amine in a suitable dried aprotic solvent such as, for example, dichloromethane, THF, DME or DEE, in the presence of a base such as TEA, dimethylaminopyridine or pyridine, are two commonly used methods. Another method utilizes the reaction of **20** and the requisite amine in an

aprotic solvent with any of the standard carbodiimide coupling reagents such as, for example, dicyclohexylcarbodiimide, 2-ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinolone and benzotriazol-1-yloxytris (dimethylamino)-phosphonium-hexafluorophosphate.

The ester **21** can be hydrolyzed to the oxamic acid **22** by, e.g., the procedure analogous to that described in SCHEME A discussed above.

By SCHEME D:

The amide **23** can be prepared by reaction of an acid chloride or anhydride (symmetrical or mixed) of **19** with a primary amine in a suitable solvent such as, for example, dichloromethane, THF, DME, DEE in the presence of a base such as, for example, TEA, DMAP or pyridine.

The amide **23** can be alkylated to the amide **24** by reaction of carboxamide anion of **23** with a suitable alkylation agent such as, for example, an alkyl halide. The carboxamide anion of **23** can be generated in DMF with a suitable base such as, for example, sodium hydride or potassium hydride. The alkylation of **23** can also be performed by phase transfer catalysis without solvent or with a suitable solvent such as, for example, DMF or DMSO. The phase transfer reaction uses tetrabutylammonium bromide ("TBAB") as the phase transfer agent and potassium carbonate, KOH or NaOH as the base.

The amide **24** can be converted to the corresponding compound **21**, e.g., in three steps by procedures analogous to those described in SCHEME A discussed above.

By SCHEME E:

The compound B can be converted to the oxamate **25**, e.g., in three steps by procedures analogous to those described in SCHEME A provided hereinabove.

Formylation of **25** can be accomplished by a formylation procedure analogous to that described in SCHEME C provided hereinabove.

The aldehyde **26** can be converted to the, e.g., methylamino, derivative **27** by methods known in the art. A preferred method utilizes reductive amination. For example, the reductive amination can be accomplished by the reaction of the aldehyde **26** with an amine and a reducing agent in a suitable solvent and is best performed in the presence of 3Å molecular sieves. Preferred reducing agents are

247 248

sodium cyanoborohydride, sodium triacetoxyborohydride and sodium borohydride. Preferred organic solvents include EtOH, MeOH and 1,2-dichloroethane.

By SCHEME F:

The oxamate **25** can be converted to the nitro compound **28** by nitration. The nitro compound **28** can be reduced to the corresponding aniline **29** by, e.g., catalytic hydrogenation or chemical reduction with zinc dust or tin (II) chloride. Acylation of **29** with carbonyl chloride in the presence of a suitable base such as, for example, TEA or N,N-diisopropylethylamine, affords diacylated compound **30**. The diacylated oxamate **30** can be converted to the oxamic acid **32** by hydrolysis with a suitable base such as, for example, NaOH or KOH in an aqueous MeOH solution. Sulfonylation of **29** with sulfonyl chloride in the presence of a suitable base such as, for example, TEA or N,N-diisopropylethyl amine, yields disulfonylated compound **31**. Hydrolysis of **31** with a suitable base such as, for example, NaOH or KOH, in an aqueous MeOH solution at about 50^{0}C produces the oxamic acid **33**.

By SCHEME G:

The benzyl ether **37** can be converted to the phenol **38** by debenzylation. Treatment of **37** with thioanisole in TFA at ambient temperature affords **38**. Conversion of **38** to the phenyl ether **39** can be accomplished by coupling **38** with aryliodonium tetrafluoroborate and copper bronze in the presence of triethyl amine in dichloromethane or coupling **38** with arylboronic acid and copper (II) acetate in the presence of a suitable base such as, for example, TEA, pyridine, or a mixture of TEA and pyridine. Conversion of **39** to the oxamate **40** can be accomplished, e.g., in three steps (demethylation, nitro reduction and oxamate formation) according to procedures analogous to those described in Scheme A discussed above. The oxamic acid **41** is prepared by alkaline hydrolysis of ester **40**.

By SCHEME H:

Treatment of **B** with an arylsulfonic acid in the presence of Eaton's Reagent at elevated temperature provides a 3'-aryl sulfone **42**. Demethylation of **42** followed by hydrogenation and then reaction with ethyl oxalyl chloride provides the oxamate **43**. The oxamate **43** may be hydrolysed to the oxamic acid **44** using a base, such as, for example, NaOH or KOH.

248

By SCHEME I:

The nitro compound **B** can be converted to the 3'-sulfinic acid **45** by treatment with chlorosulfonic acid followed by reduction with sodium sulfite in the presence of a base such as, for example, sodium bicarbonate or NaOH. Treatment of the sulfinic acid **45** with alkyl halide in the presence of a base such as, for example, NaOH, KOH, potassium t-butoxide, sodium hydride or sodium methoxide, provides the alkyl sulfone **46**. The nitro compound **46** can be converted to the oxamate **47** via demethylation, hydrogenation and oxamate formation. Hydrolysis of the oxamate **47** under basic conditions provides the oxamic acid **48**.

By SCHEME J:

The methyl ether **18** can be converted to the phenol **49** using procedures analogous to those described in SCHEME A. The phenol **49** can be protected as the trimethylsilylethoxymethyl ether **50** by treatment with a strong base such as, for example, sodium hydride or potassium t-butoxide in an aprotic solvent, e.g., THF, followed by treatment with trimethylsilylethoxymethyl chloride ("SEMCL").

Treatment of the aldehyde **50** with a reducing agent such as, for example, diisobutylaluminum hydride ("DIBALH") in an aprotic solvent, e.g., dichloromethane or THF affords **51**. Reaction of alcohol **51** with a suitable phenol utilizing an azodicarbonyl compound, e.g., 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine or diethylazodicarboxylate and a phosphine such as, for example, triphenyl- or tributylphosphine in an aprotic solvent, e.g., THF or toluene, provides the ether **52**.

Removal of the "SEM" protecting group present in **52** under acidic conditions such as, for example, sulfuric or mineral acid in an alcoholic solvent, e.g., MeOH or EtOH, or alternatively, fluoride-mediated conditions (tetrabutylammonium fluoride/THF, hydrogen fluoride/acetonitrile) affords phenol **53**. Reduction of the nitro group present in **53** by refluxing in acetic acid with a powdered metal, e.g., zinc or iron, provides the amine **54**. Conversion to the oxamate **55** and the associated oxamic acids and oxamides is accomplished utilizing procedures analogous to those detailed in SCHEME A.

By SCHEME K:

Compounds **56-62** can be prepared according to procedures analogous to those described above in accordance with well known methods in the art. Those

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

249

skilled in the art would understand from the present disclosure and, in particular, from SCHEME A, how to convert compound **62** to the oxamate derivatives detailed in SCHEME K. T completes, as discussed above where R^3 and R^4 are taken together, a carbocyclic ring A of the formula $-(CH_2)_b-$ or a heterocyclic ring A selected from the group consisting of $-Q-(CH_2)_c-$ and $-(CH_2)_j-Q-(CH_2)_k-$ wherein b, Q, c, j and k are as described above, and wherein said carbocyclic ring A and said heterocyclic ring A are each independently optionally substituted with one or more substituents (e.g., R^{21}, R^{22}) independently selected from C_{1-4} alkyl, halide or oxo, as also described above.

By SCHEME L:

Exhaustive treatment of **63** with a strong base such as, for example, lithium hexamethyldisilizane, lithium diisopropylamide or potassium t-butoxide and a suitable alkyl halide in an aprotic solvent, e.g., THF, affords the bis-alkylated intermediate **65**. This process is carried out in a stepwise manner where R^{21} and R^{22} are different, and in a single reaction flask where R^{21} and R^{22} are the same.

One of the methyl ethers present in **65** can be selectively deprotected by utilizing boron trichloride or aluminum chloride in an aprotic solvent, e.g., dichloromethane or toluene.

Reduction of the ketone functionality present in **66** can be accomplished by treatment with a hydrosilane, preferably, triethylsilane, in the presence of an acid, e.g., methanesulfonic acid or TFA, with or without a solvent present. Solvents can be either protic or aprotic, with dichloromethane being preferred. Those skilled in the art will understand from the present disclosure how to convert the resultant reduced compounds to target oxamate derivatives.

T is as described for SCHEME K.

BY SCHEME M:

The indole **69** can be prepared by coupling the commercially available 5-hydroxy indole **67** with the 4-iodonitrobenzene **68** at about 125^{0}C in the presence of potassium carbonate for about 3 h. The nitro compound **69** is converted to the target compound **70** via hydrogenation and oxamate formation.

In the preparation of the compounds of Formula I it is noted that, as would be appreciated by those skilled in the art, some of the methods useful for the preparation of such compounds, e.g., as exemplified by SCHEMES J and L discussed above,

may require protection of a particular functionality, e.g., to prevent interference by such functionality in reactions at other sites within the molecule or to preserve the integrity of such functionality. The need for, and type of, such protection is readily determined by one skilled in the art, and will vary depending on, for example, the nature of the functionality and the conditions of the selected preparation method. See, e.g., T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991. Suitable protecting groups for any particular functionality would include those which are not substantially chemically reactive under the reaction conditions described and which can be removed without substantially chemically altering other functionalities of any given intermediate of the compound of Formula I, or of the compound of Formula I itself. The protecting group can be removed as so desired in any given preparation method, e.g., in a subsequent step.

Some of the Formula I compounds of this invention are acidic and they form a salt with a pharmaceutically acceptable cation. Some of the Formula I compounds of this invention are basic and they form a salt with a pharmaceutically acceptable anion. All such salts are within the scope of this invention and they can be prepared by conventional methods such as combining the acidic and basic entities, usually in a stoichiometric ratio, in either an aqueous, non-aqueous or partially aqueous medium, as appropriate. The salts are recovered either by filtration, by precipitation with a non-solvent followed by filtration, by evaporation of the solvent, or, in the case of aqueous solutions, by lyophilization, as appropriate. The compounds can be obtained in crystalline form by dissolution in an appropriate solvent(s) such as ethanol, hexanes or water/ethanol mixtures.

Preferred anorectic agents in the compositions, methods and kits of this invention include phenylpropanolamine, ephedrine, pseudoephedrine, phentermine, a neuropeptide Y antagonist, a cholecystokinin-A agonist, a monoamine reuptake inhibitor, a sympathiomimetic agent, a serotoninergic agent, a dopamine agonist, a melanocyte-stimulating hormone receptor agonist or mimetic, a cannabinoid receptor antagonist, a melanocyte-stimulating hormone analog, a melanin concentrating hormone antagonist, the OB protein, a leptin analog, a galanin antagonist and an orexin receptor antagonist.

A preferred monoamine reuptake inhibitor is sibutramine.

Preferred serotoninergic agents include dexfenfluramine and fenfluramine.

A preferred dopamine agonist is bromocriptine.

A preferred lipase inhibitor is tetrahydrolipstatin.

Suitable anorectic agents for the compositions, methods and kits of this invention can be prepared using methods known to those skilled in the art, for example, phentermine can be prepared as described in U.S. Patent No. 2,408,345; sibutramine can be prepared as described in U.S. Patent No. 4,929,629; fenfluramine and dexfenfluramine can be prepared as described in U.S. Patent No. 3,198,834; and bromocriptine can be prepared as described in U.S. Patent Nos. 3,752,814 and 3,752,888.

Suitable lipase inhibitors can be prepared using methods known to those skilled in the art, for example, tetrahydrolipstatin {(2S,3S,5S)-5-[(S)-2-formamido-4-methyl-valeryloxy]-2-hexyl-3-hydroxy-hexadecanoic 1,3 acid lactone} can be prepared as described in, e.g., U.S. Patent Nos. 5,274,143; 5,420,305; 5,540,917; and 5,643,874.

The administration of a compound, prodrug, isomer or pharmaceutically acceptable salt of the present invention and an anorectic agent or a lipase inhibitor, as the case may be, according to this invention can be sequential in time or simultaneous with the simultaneous method being generally preferred. For sequential administration, a compound, a prodrug, an isomer or a pharmaceutically acceptable salt of the present invention and an anorectic agent or a lipase inhibitor, as the case may be, can be administered in any order. In addition, for sequential administration, the compound, prodrug, isomer or pharmaceutically acceptable salt of the present invention and the anorectic agent (or the lipase inhibitor as the case may be), can be administered in any order. It is generally preferred that such administration be oral. It is even more preferred that the administration be oral and simultaneous. However, for example, if the subject being treated is unable to swallow, or oral absorption is otherwise impaired or undesirable, parenteral or transdermal administration will be appropriate. Where the administration is sequential, the administration of a compound, prodrug, isomer or pharmaceutically acceptable salt of the present invention and an anorectic agent or a lipase inhibitor, as the case may be, can be by the same method or by different methods.

The dose of a compound, prodrug, isomer or pharmaceutically acceptable salt of this invention to be administered to a human or animal is rather widely variable and subject to the judgment of the attending physician or veterinarian. As would be understood by those skilled in the art, it may be necessary to adjust the dose of a compound, prodrug or isomer of this invention when it is administered in the form of a salt, e.g., where the salt forming moiety of which has an appreciable molecular weight. The general range of effective administration rates of the compounds, prodrugs, isomers or pharmaceutically acceptable salts of this invention is from about 0.001 mg/kg body weight to about 100 mg/kg body weight of the subject per day. A preferred range of effective administration rates of the compounds, prodrugs, isomers or pharmaceutically acceptable salts of this invention is from about 0.01 mg/kg body weight to about 50 mg/kg body weight of the subject per day. While it may be practical to administer the daily dose of a compound, prodrug, isomer or pharmaceutically acceptable salt of this invention, in portions, at various hours of the day, in any given case, the amount of compound, prodrug, isomer or pharmaceutically acceptable salt administered will depend on such factors as the solubility of the compound, prodrug, isomer or pharmaceutically acceptable salt of this invention, the formulation used and the route of administration (e.g., orally, transdermally, parenterally or topically).

Dosages of the compounds, prodrugs, isomers and pharmaceutically acceptable salts of the present invention can be administered to humans by any suitable route, with oral administration being preferable. Individual tablets or capsules should generally contain from about 0.1 mg to about 100 mg of compound, prodrug, isomer or pharmaceutically acceptable salt of this invention, in a suitable pharmaceutically acceptable vehicle, diluent or carrier. Dosages for intravenous administration are generally within the range of from about 0.1 mg to about 10 mg per single dose as required. For intranasal or inhaler administration, the dosage is generally formulated as from about a 0.1 % to about a 1 % (w/v) solution. In practice, the physician will determine the actual dosage which will be most suitable for an individual patient and it will vary with, e.g., age, weight and response of the particular patient. The above dosages are exemplary of the average case but there can, of course, be individual instances where higher or lower dosage ranges are merited,

and all such dosages of compounds, prodrugs, isomers and pharmaceutically acceptable salts of this invention, are within the scope of the present invention.

Any suitable dosage of an anorectic agent can be used in aspects of the present invention comprising such agents. The dosage of the anorectic agent is generally in the range of from about 0.01 to about 50 mg/kg body weight of the subject per day, preferably from about 0.1 to about 10 mg/kg body weight of the subject per day, administered singly or as a divided dose. For example, where the anorectic agent is phentermine, the dosage of phentermine is from about 0.01 to 50 mg/kg body weight of the subject per day, preferably from about 0.1 to about 1 mg/kg body weight of the subject per day. In addition, where the anorectic agent is sibutramine, the dosage range is from about 0.01 to about 50 mg/kg body weight of the subject per day, preferably from about 0.1 to about 1 mg/kg body weight of the subject per day; where the anorectic agent is dexfenfluramine or fenfluramine, the dosage range is from about 0.01 to about 50 mg/kg body weight of the subject per day, preferably from about 0.1 to about 1 mg/kg body weight of the subject per day; and where the anorectic agent is bromocriptine, the dosage range is from about 0.01 to about 10 mg/kg body weight of the subject per day, preferably from about 0.1 to about 10 mg/kg body weight of the subject per day. In practice, the physician will determine the actual dosage of anorectic agent which will be most suitable for an individual patient and it will vary with, e.g., age, weight and response of the particular patient. The above dosages of anorectic agents are exemplary but there can, of course, be individual instances where higher or lower dosage ranges of such anorectic agents are merited, and all such dosages are within the scope of the present invention.

Any suitable dosage of a lipase inhibitor can be used in aspects of the present invention comprising such inhibitors. The dosage of the lipase inhibitor is generally in the range of from about 0.01 to about 50 mg/kg body weight of the subject per day, preferably from about 0.05 to about 10 mg/kg body weight of the subject per day, administered singly or as a divided dose. For example, where the lipase inhibitor is tetrahydrolipstatin, the dosage of tetrahydrolipstatin is preferably from about 0.05 to 2 mg/kg body weight of the subject per day. In practice, the physician will determine the actual dosage of lipase inhibitor which will be most suitable for an individual

patient and it will vary with, e.g., age, weight and response of the particular patient. The above dosages of lipase inhibitors are exemplary but there can, of course, be individual instances where higher or lower dosage ranges of such lipase inhibitors are merited, and all such dosages are within the scope of the present invention.

Any suitable route of administration may be used in the present invention. It is usually preferred to administer the compounds, prodrugs, isomers and pharmaceutically acceptable salts of this invention orally for reasons of convenience; however, they may be administered, for example, percutaneously, or as suppositories for absorption by the rectum, as desired in a given instance. As described above, the administration may be carried out in single or multiple doses, as appropriate.

The compounds, prodrugs, isomers and pharmaceutically acceptable salts of this invention may be administered alone, and are preferably administered as pharmaceutical compositions comprising a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent. The pharmaceutical compositions of the invention will comprise a suitable amount of a compound, prodrug, isomer or pharmaceutically acceptable salt of this invention, i.e., an amount sufficient to provide the desired dosage.

The compounds, prodrugs, isomers and pharmaceutically acceptable salts of this invention can be administered in a wide variety of different dosage forms, i.e., they may be combined with various pharmaceutically acceptable inert carriers in any suitable form. Such carriers include solid diluents or fillers, sterile aqueous media and various non-toxic organic solvents. The pharmaceutical compositions can be formulated to contain a daily dose, or a convenient fraction of a daily dose, in a dosage unit, which may be a single tablet or a capsule or a convenient volume of a liquid.

All of the usual types of pharmaceutical compositions may be used in the present invention, including tablets, lozenges, hard candies, chewable tablets, granules, powders, sprays, capsules, pills, microcapsules, solutions, parenteral solutions, troches, injections (e.g., intravenous, intraperitoneal, intramuscular or subcutaneous), suppositories, elixirs, syrups and suspensions.

For parenteral administration, the compounds, prodrugs, isomers and pharmaceutically acceptable salts of this invention may be used as solutions in sesame or peanut oil, or as aqueous solutions (e.g., aqueous propyleneglycol), as

the case may be, and they are best used in the form of a sterile aqueous solution which may contain other substances; for example, enough salts or glucose to make the solution isotonic, the pH of the solution being suitably adjusted and buffered, where necessary, and surfactants such as, for example, hydroxypropylcellulose. Such oily solutions are suitable for intra-articular, intramuscular and subcutaneous injection purposes. Such aqueous solutions are suitable for intravenous injection purposes.

The compounds, prodrugs, isomers and pharmaceutically acceptable salts of this invention may also be administered topically and this may be done by way of, e.g., creams, jellies, salves, lotions, gels, pastes, ointments, and the like, in accordance with standard pharmaceutical practice. The compounds, prodrugs, isomers and pharmaceutically acceptable salts of this invention of the present invention may also be administered transdermally (e.g., through the use of a patch).

Any suitable formulation for transdermal application comprising a compound of the present invention may be employed and such formulations would generally also contain a suitable transdermal carrier, e.g., an absorbable pharmacologically acceptable solvent to promote and assist passage of the compounds through the subject's skin. For example, suitable transdermal devices may comprise the form of a bandage having a backing member and a reservoir containing the subject compound. Such bandage-type transdermal devices may further include suitable carriers, rate-controlling barriers, and means for securing the transdermal device to the subject's skin.

As will be described in detail hereinbelow, the pharmaceutical compositions can be prepared by methods commonly employed using conventional, organic or inorganic additives, such as an excipient (e.g., sucrose, starch, mannitol, sorbitol, lactose, glucose, cellulose, talc, calcium phosphate or calcium carbonate), a binder (e.g., cellulose, methylcellulose, hydroxymethylcellulose, polypropylpyrrolidone, polyvinylpyrrolidone, gelatin, gum arabic, polyethyleneglycol, sucrose or starch), a disintegrator (e.g., starch, carboxymethylcellulose, hydroxypropylstarch, low substituted hydroxypropylcellulose, sodium bicarbonate, calcium phosphate, or calcium citrate), a lubricant (e.g., magnesium stearate, light anhydrous silicic acid, talc or sodium lauryl sulfate), a flavoring agent (e.g., citric acid, menthol, glycine or

256

orange powder), a preservative (e.g., sodium benzoate, sodium bisulfite, methylparaben or propylparaben), a stabilizer (e.g., citric acid, sodium citrate or acetic acid), a suspending agent (e.g., methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, or aluminum stearate), a dispersing agent (e.g., hydroxypropylmethylcellulose), a diluent (e.g., water), a coloring agent, an emulsifying agent, and a base wax (e.g., cocoa butter, white petrolatum or polyethylene glycol).

Any of the compounds, prodrugs, isomers or pharmaceutically acceptable salts of this invention may be readily formulated as tablets, capsules, and the like. It is preferable to prepare solutions from water-soluble salts, such as the hydrochloride salt.

In general, all of the pharmaceutical compositions are prepared according to methods usual in pharmaceutical chemistry.

Capsules can be prepared by mixing a compound, prodrug, isomer or pharmaceutically acceptable salt of the invention with a suitable diluent and filling the proper amount of the mixture in capsules. The usual diluents include inert powdered substances such as starch of many different kinds, powdered cellulose, especially crystalline and microcrystalline cellulose, sugars such as fructose, mannitol and sucrose, grain flours and similar edible powders.

Tablets can be prepared by direct compression, by wet granulation, or by dry granulation. Their formulations usually incorporate diluents, binders, lubricants and disintegrators as well as a compound, prodrug, isomer or pharmaceutically acceptable salt of this invention. Common diluents include, for example, various types of starch, lactose, mannitol, kaolin, calcium phosphate or sulfate, inorganic salts such as sodium chloride and powdered sugar. Powdered cellulose derivatives may also be used. Common tablet binders include substances such as starch, gelatin and sugars such as lactose, fructose, glucose and the like. Natural and synthetic gums are also convenient, including acacia, alginates, methylcellulose, polyvinylpyrrolidine and the like. Polyethylene glycol, ethylcellulose and waxes can also serve as binders.

A lubricant is generally necessary in a tablet formulation to prevent the tablet and punches from sticking in the die. The lubricant is chosen from such slippery

5750.050=2952200

257

solids as talc, magnesium and calcium stearate, stearic acid and hydrogenated vegetable oils.

Tablet disintegrators include substances which swell when wetted to break up the tablet and release a compound, prodrug, isomer or pharmaceutically acceptable salt of this invention. They include starches, clays, celluloses, algins and gums. More particularly, corn and potato starches, methylcellulose, agar, bentonite, wood cellulose, powdered natural sponge, cation-exchange resins, alginic acid, guar gum, citrus pulp and carboxymethylcellulose, for example, may be used as well as sodium lauryl sulfate.

Tablets are often coated with sugar as a flavor and sealant, or with film-forming protecting agents to modify the dissolution properties of the tablet. The compounds, prodrugs, isomers and pharmaceutically acceptable salts of this invention may also be formulated as chewable tablets, by using large amounts of pleasant-tasting substances such as mannitol in the formulation, as is now well-established in the art.

Where it is desired to administer a compound, prodrug, isomer or pharmaceutically acceptable salt of this invention as a suppository, any suitable base can be used. Cocoa butter is a traditional suppository base, which may be modified by the addition of waxes to raise its melting point. Water-miscible suppository bases comprising, particularly, polyethylene glycols of various molecular weights are in wide use.

As discussed above, the effect of a compound, prodrug, isomer or pharmaceutically acceptable salt of this invention may be delayed or prolonged by proper formulation. For example, a slowly soluble pellet of a compound, prodrug, isomer or pharmaceutically acceptable salt of this invention may be prepared and incorporated in a tablet or capsule. The technique may be improved by making pellets of several different dissolution rates and filling capsules with a mixture of the pellets. Tablets or capsules may be coated with a film which resists dissolution for a predictable period of time. The parenteral preparations may also be made long-acting by dissolving or suspending a compound, prodrug, isomer or pharmaceutically acceptable salt of this invention, as the case may be, in oily or emulsified vehicles which allow it to disperse only slowly in the serum.

The compounds, prodrugs, isomers and pharmaceutically acceptable salts of this invention may also be administered to a mammal other than a human. The method of administration and the dosage to be administered to such a mammal will depend, for example, on the animal species and the disease or disorder being treated. The compounds, prodrugs, isomers and pharmaceutically acceptable salts of this invention may be administered to animals in any suitable manner, e.g., orally, parenterally or transdermally, in any suitable form such as, for example, a capsule, bolus, tablet, pellet, e.g., prepared by admixing a compound, prodrug, isomer or pharmaceutically acceptable salt of this invention with a suitable diluent such as carbowax or carnuba wax together with a lubricant, liquid drench or paste, e.g., prepared by dispersing a compound, prodrug, isomer or pharmaceutically acceptable salt of this invention in a pharmaceutically acceptable oil such as peanut oil, sesame oil or corn oil. The compounds, prodrugs, isomers and pharmaceutically acceptable salts of this invention may also be administered to animals as an implant. Such formulations are prepared in a conventional manner in accordance with standard veterinary practice. As an alternative, the compounds, prodrugs, isomers and pharmaceutically acceptable salts of this invention may be administered with the water supply, e.g., in the form of a liquid or water-soluble concentrate. In addition, the compounds, prodrugs, isomers and pharmaceutically acceptable salts of this invention, e.g., within the pharmaceutical compositions of the invention, may be administered in the animal feedstuff, e.g., a concentrated feed additive or premix may be prepared for mixing with the normal animal feed, commonly along with a suitable carrier therefor. The carrier facilitates uniform distribution of a compound, prodrug, isomer or pharmaceutically acceptable salt of this invention in the, e.g., finished feed with which the premix is blended. Suitable carriers include, but are not limited to, liquids, e.g., water, oils such as soybean, corn, cottonseed, or volatile organic solvents, and solids, e.g., a small portion of the feed or various suitable meals including alfalfa, soybean, cottonseed oil, linseed oil, corncob, corn, molasses, urea and bone, and mineral mixes.

Since the present invention has an aspect that relates to the treatment of the disease/conditions described herein with a combination of active ingredients which may be administered separately, the invention also relates to combining separate

pharmaceutical compositions in kit form. The kit comprises two separate pharmaceutical compositions: a compound of Formula I, or a prodrug thereof, or a geometric or optical isomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of such compound, prodrug, or isomer, and a second compound as described above. The kit comprises a container for containing the separate compositions such as a divided bottle or a divided foil packet. Typically the kit comprises directions for the administration of the separate components. The kit form is particularly advantageous when the separate components are preferably administered in different dosage forms (e.g., oral and parenteral), are administered at different dosage intervals, or when titration of the individual components of the combination is desired by the prescribing physician.

An example of such a kit is a so-called blister pack. Blister packs are well known in the packaging industry and are being widely used for the packaging of pharmaceutical unit dosage forms (tablets, capsules, and the like). Blister packs generally consist of a sheet of relatively stiff material covered with a foil of a preferably transparent plastic material. During the packaging process, recesses are formed in the plastic foil. The recesses have the size and shape of the tablets or capsules to be packed. Next, the tablets or capsules are placed in the recesses and the sheet of relatively stiff material is sealed against the plastic foil at the face of the foil which is opposite from the direction in which the recesses were formed. As a result, the tablets or capsules are sealed in the recesses between the plastic foil and the sheet. Preferably the strength of the sheet is such that the tablets or capsules can be removed from the blister pack by manually applying pressure on the recesses whereby an opening is formed in the sheet at the place of the recess. The tablet or capsule can then be removed via said opening.

It may be desirable to provide a memory aid on the kit, e.g., in the form of numbers next to the tablets or capsules whereby the numbers correspond with the days of the regimen which the tablets or capsules so specified should be ingested. Another example of such a memory aid is a calendar printed on the card, e.g., as follows "First Week, Monday, Tuesday, ...etc.... Second Week, Monday, Tuesday,..." etc. Other variations of memory aids will be readily apparent. A "daily dose" can be a single tablet or capsule or several tablets or capsules to be taken on a given day.

260

Also, a daily dose of a compound of Formula I, or a prodrug thereof, or a geometric or optical isomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of such compound, prodrug or isomer, can consist of one tablet or capsule while a daily dose of the second compound can consist of several tablets or capsules and vice versa. The memory aid should reflect this.

In another specific embodiment of the invention, a dispenser designed to dispense the daily doses one at a time in the order of their intended use is provided. Preferably, the dispenser is equipped with a memory-aid, so as to further facilitate compliance with the regimen. An example of such a memory-aid is a mechanical counter which indicates the number of daily doses that has been dispensed. Another example of such a memory-aid is a battery-powered micro-chip memory coupled with a liquid crystal readout, or audible reminder signal which, for example, reads out the date that the last daily dose has been taken and/or reminds one when the next dose is to be taken.

Utility of the compounds of Formula I, or the isomers thereof, or the pharmaceutically acceptable salts of such compounds, or isomers thereof, can be evidenced by activity in at least one of the two assays described below.

ASSAY 1

Oxygen Consumption

As would be appreciated by those skilled in the relevant art, during increased energy expenditure, animals generally consume more oxygen. In addition, metabolic fuels such as, for example, glucose and fatty acids, are oxidized to CO_2 and H_2O with the concomitant evolution of heat, commonly referred to in the art as thermogenesis. Thus, the measurement of oxygen consumption in animals, including humans and companion animals, is an indirect measure of thermogenesis. Indirect calorimetry is commonly used in animals, e.g., humans, by those skilled in the relevant art to measure such energy expenditures.

Those skilled in the art understand that increased energy expenditure and the concomitant burning of metabolic fuels resulting in the production of heat may be efficacious with respect to the treatment of, e.g., obesity. As is well known by those skilled in the art, thyroid hormones affect cardiac functioning, for example, by causing

261

an increase in the heart rate and, accordingly, an increase in oxygen consumption with concomitant heat production.

The ability of the compounds, isomers thereof, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds and isomers of this invention to generate a thermogenic response may be demonstrated according to the following protocol.

A. Experimental.

This in vivo screen is designed to evaluate the efficacy and cardiac effects of compounds that are tissue-selective thyroid hormone agonists. The efficacy endpoints measured are whole body oxygen consumption and the activity of liver mitochondrial alpha-glycerophosphate dehydrogenase ("mGPDH"). The cardiac endpoints that are measured are heart weight and heart mGPDH activity. The protocol involves: (a) dosing fatty Zucker rats for about 6 days, (b) measuring oxygen consumption and (c) harvesting tissue for preparation of mitochondria and subsequent assaying of enzyme activity thereby.

B. Preparation of Rats.

Male fatty Zucker rats having a body weight range of from about 400 g to about 500 g are housed for from about 3 to about 7 days in individual cages under standard laboratory conditions prior to the initiation of the study.

A compound of Formula I, or an isomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of such compound or isomer, vehicle or T_3 sodium salt, is administered by oral gavage as a single daily dose given between about 3 p.m. to about 6 p.m. for about 6 days. A compound of Formula I, or an isomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of such compound or isomer, or T_3 sodium salt is dissolved in a suitably small volume of about 1N NaOH and then brought up to a suitable volume with about 0.01N NaOH containing about 0.25 % of methyl cellulose (10:1, 0.01N NaOH/MC:1N NaOH). The dosing volume is about 1 ml.

C. Oxygen Consumption.

About 1 day after the last dose of the compound is administered, oxygen consumption is measured using an open circuit, indirect calorimeter (Oxymax, Columbus Instruments, Columbus, OH 43204). The Oxymax gas sensors are calibrated with N_2 gas and a gas mixture (about 0.5 % of CO_2, about 20.5 % of O_2, about 79 % of N_2) before each experiment.

The subject rats are removed from their home cages and their body weights recorded. The rats are placed into the sealed chambers (43 x 43 x 10 cm) of the Oxymax, the chambers are placed in the activity monitors, and the air flow rate through the chambers is then set at from about 1.6 L/min to about 1.7 L/min.

The Oxymax software then calculates the oxygen consumption (mL/kg/h) by the rats based on the flow rate of air through the chambers and the difference in oxygen content at the inlet and output ports. The activity monitors have 15 infrared light beams spaced about one inch apart on each axis, and ambulatory activity is recorded when two consecutive beams are broken, and the results are recorded as counts.

Oxygen consumption and ambulatory activity are measured about every 10 min for from about 5 h to about 6.5 h. Resting oxygen consumption is calculated on individual rats by averaging the values excluding the first 5 values and the values obtained during time periods where ambulatory activity exceeds about 100 counts.

ASSAY 2

Binding to Thyroid Hormone Receptors

The ability of a compound of Formula I, or an isomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of such compound or isomer, ("the test thyromimetic compounds"), to bind to thyroid hormone receptors can be demonstrated in the following protocol.

A. Preparation of Insect Cell Nuclear Extracts

High Five cell pellets (BTI-TN-5B1-4, catalogue number B855-02, Invitrogen®, Carlsbad, California) obtained about 48 h after infection with baculovirus (GibcoBRL®, Gaithersburg, Maryland) expressing either human TRα or TRβ were suspended in ice cold Sample Buffer (10 mM Tris, pH 8.0; 1 mM $MgCl_2$; 1 mM DTT; 0.05 % Tween 20; 1 mM 4-(2-aminoethyl)-benzenesulfonylfluoride; 25 µg/mL leupeptin). After about 10 min incubation on ice, the suspension was homogenized by 20 strokes with a Dounce homogenizer (VWR® Scientific Products, West Chester, Pennsylvania) and centrifuged at 800xg for about 15 min at 4°C. The pellet (nuclei) was suspended in a hypertonic buffer (0.4 M KCl; 10 mM Tris, pH 8.0; 1mM $MgCl_2$; 1 mM DTT; 0.05% Tween 20) and incubated for about 30 min on ice. The suspension was centrifuged at

100,000xg for about 30 min at 4°C. The supernatant (nuclear extract) was stored in 0.5 mL aliquots at -80°C.

B. Binding Assay

Competition binding assays to measure the interaction of the test thyromimetic compounds with thyroid hormone receptor α1 and β1 (TRα and TRβ) are carried out according to the following protocol.

Solutions of test thyromimetic compounds (final compound concentration of 20 mM) are prepared using 100 % DMSO as a solvent. Each compound is serially diluted in an assay buffer (5 mM Tris-HCl, pH 8.0; 50 mM NaCl; 2 mM EDTA; 10 % (v/v) glycerol; 1 mM DTT, "assay buffer") containing 0.4 nM ^{125}I-T_3 (specific activity of about 220 Ci/mmol) to yield solutions that varied in compound concentration from about 10 μM to about 0.1 nM.

High Five insect cell nuclear extract containing either TRα or TRβ is diluted to a total protein concentration of 0.0075 mg/mL using the assay buffer as diluent.

One volume (100 μL) of each thyromimetic compound dilution (containing 0.4 nM ^{125}I-T3) is combined with an equal volume (100 μL) of diluted nuclear extract containing TRα1 or TRβ1, and incubated at RT for about 90 min. 150 μL sample of the binding reaction is removed and placed into a 96-well filter plate (Millipore®, Bedford, Massachusetts) that had been pre-washed with ice-cold assay buffer. The plate is subjected to vacuum filtration using a filtration manifold (Millipore®). Each well is washed five times by the addition of 200 μL of ice-cold assay buffer and subsequent vacuum filtration. The plate is removed from the vacuum filtration manifold, the bottom of the plate is briefly dried on paper towels, then 25 μL of Wallac® (EG&G Wallac®, Gaithersburg, Maryland) Optiphase Supermix scintillation cocktail is added to each well and the top of the plate is covered with plastic sealing tape (Microplate Press-on Adhesive Sealing Film, Packard® Instrument Co., Inc., Downers Grove, Illinois) and the radioactivity is quantitated using a Wallac® Microbeta 96-Well plate scintillation counter.

The following EXAMPLES are provided solely for the purposes of illustration and do not limit the invention which is defined by the claims.

EXAMPLE 1

N-{3,5-Dichloro-4-[4-hydroxy-3-(pyrrolidine-1-sulfonyl)-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid

Step A

2',6'-Dichloro-4-methoxy-4'-nitrodiphenyl ether was prepared by coupling of 2,6-dichloro-4-nitrophenol with (4,4'-dimethoxydiphenyl)iodonium tetrafluoroborate in the presence of copper powder and TEA according to the procedure described in the *J. Med. Chem.*, 38: 695-707(1995).

Step B

A solution of neat 2',6'-dichloro-4-methoxy-4'-nitrodiphenyl ether (500 mg, 1.6 mmol) at 0^0C was treated with chlorosulfonic acid (877 mL, 7.5 mmol) and the reaction mixture became immediately dark brown. The mixture was stirred for 5 min at 0^0C and allowed to warm to RT. After stirring for 30 min at RT, the reaction mixture was slowly dropped into 100 mL of ice water with stirring. The brown precipitate was extracted with ethyl acetate (3 x 75 mL). The combined organic extracts were washed with sodium bicarbonate (1 x 100 mL), water (1 x 100 mL), dried and concentrated to give a brown solid. The crude product was used in the next step without further purification. NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 8.32 (s, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.20-7.25 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.04 (s, 3H). MS Calc.: 410.9, Found: 392.1 [M-1 for 5-(2,6-dichloro-4-nitro-phenoxy)-2-methoxy-benzenesulfonic acid].

Step C

To a solution of 5-(2,6-dichloro-4-nitro-phenoxy)-2-methoxy-benzenesulfonyl chloride (200 mg, 0.48 mmol) in 5 mL of CH_2Cl_2 at RT was added pyrrolidine (85mL, 1.0 mmol). After stirring for 2 h at RT, the reaction mixture was quenched with 1N HCl (5 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). The combined extracts were washed with 1N HCl (3 x 5 mL), saturated aqueous $NaHCO_3$ (2 x 5 mL), dried and concentrated. The residue was purified by preparative TLC (Hexane: EtOAC = 2:1) to afford a white solid. NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 8.30 (s, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.02-7.05 (dd, 1H), 6.95-6.98 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.35-3.38 (m, 4H), 1.82-1.87 (m, 4H). MS Calc.: 446.0, Found: 447.0 (M+1).

Step D

To a solution of 1-[5-(2,6-dichloro-4-nitro-phenoxy)-2-methoxy-benzene-sulfonyl]-pyrrolidine (178.5 mg, 0.4 mmol) in 8 mL of chloroform at RT was added dropwise boron tribromide (1N in CH_2Cl_2, 2.4 mL, 2.4 mmol). After stirring for 16 h at RT, the reaction mixture was quenched with 10 mL of water. The mixture was stirred for 1 h at RT, extracted with CH_2Cl_2 (1 x 5 mL) and EtOAc (2 x 10 mL). The combined organic extracts were dried and concentrated. The product was used in the next step without further purification. NMR (400 MHz, CD_3OD) d 8.31 (s, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.96-7.02 (m, 2H), 3.28-3.31(m, 4H), 1.79-1.82 (m, 4H). MS Calc.: 432.0, Found: 431.1 (M-1).

Step E

A mixture of 4-(2,6-dichloro-4-nitro-phenoxy)-2-(pyrrolidine-1-sulfonyl)-phenol (166 mg, 0.38 mmol) and catalyst about 10% Pd/C (17 mg) in a mixture of EtOAc (5 mL) and MeOH (10 mL) was hydrogenated under 40 psi at RT for 1 h. The solution was filtered through Celite® and concentrated to give a brown solid. The product was used in the next step without further purification. NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 8.34 (s, 2H), 6.96-7.22 (broad S + m, 5H), 3.19 (m, 4H), 1.73 (m, 4H), MS Calc.: 402, Found: 401.1 (M-1).

Step F

A mixture of 4-(4-amino-2,6-dichloro-phenoxy)-2-(pyrrolidine-1-sulfonyl)-phenol (154 mg, 0.38 mmol) and diethyl oxalate (1.49 g, 10.2 mmol) was stirred at 120°C for 4 h. The excess diethyl oxalate was distilled off in vacuo. The residue was purified by preparative TLC (0.5% MeOH in CH_2Cl_2) to give an off-white solid. NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 9.06 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.03-7.06 (dd, 1H), 6.96-6.98 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.36-4.40 (q, 2H), 3.18-3.21 (m, 4H), 1.74-1.78 (m, 4H), 1.39 (t, 3H). MS Calc.: 502, Found: 501.1 (M-1).

Step G

A solution of N-{3,5-dichloro-4-[4-hydroxy-3-(pyrrolidine-1-sulfonyl)-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester (10 mg, 0.02 mmol) in a mixture of H_20 (0.5 mL) and MeOH (0.5 mL) was added 2 drops of 3N KOH. The reaction mixture was stirred at RT for 2 h, acidified with 1N HCl and extracted with EtOAc (4 x 5 mL). The combined organic extracts were dried and concentrated to afford the title compound as an off-

white solid. NMR (400 MHz, CD_3OD) d 7.96 (s, 2H), 7.02-7.06 (m, 2H), 6.95-6.98 (d, 1H), 3.28-3.31 (m, 4H), 1.78-1.81 (m, 4H). MS Calc.: 474.3 Found: 473.1 (M-1).

Using the appropriate starting materials, EXAMPLES 1-1 to 1-57 were prepared in an analogous manner to that described in EXAMPLE 1.

EXAMPLE 1-1

N-[4-(3-Cyclopropylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 448.5 Found: 447.3 (M-1).

EXAMPLE 1-2

N-[4-(4-Hydroxy-3-methylsulfamoyl-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 422.5 Found: 421.3 (M-1).

EXAMPLE 1-3

N-{4-[3-(4-Fluoro-phenylsulfamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 502.5 Found: 501.1 (M-1).

EXAMPLE 1-4

N-[4-(3-Dimethylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 436.5 Found: 435.3 (M-1).

EXAMPLE 1-5

N-{4-[3-(Cyclopropyl-methyl-sulfamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 462.5 Found: 461.2 (M-1).

EXAMPLE 1-6

N-{4-[3-(Cyclobutyl-methyl-sulfamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}- oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 476.6 Found: 475.3 (M-1).

EXAMPLE 1-7

N-[4-(3-Cyclobutylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 462.5 Found: 461.2 (M-1).

EXAMPLE 1-8

N-[4-(3-Cyclopentylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 476.6 Found: 475.3 (M-1).

EXAMPLE 1-9

N-{4-[4-Hydroxy-3-(pyrrolidine-1-sulfonyl)-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 462.5 Found: 461.3 (M-1).

EXAMPLE 1-10

N-{4-[4-Hydroxy-3-(piperidine-1-sulfonyl)-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 476.6 Found: 475.2 (M-1).

EXAMPLE 1-11

N-[4-(3-Cyclohexylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 490.6 Found: 489.3 (M-1).

EXAMPLE 1-12

N-[4-(4-Hydroxy-3-propylsulfamoyl-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 450.5 Found: 449.3 (M-1).

EXAMPLE 1-13

N-[4-(3-Butylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 464.5 Found: 463.3 (M-1).

EXAMPLE 1-14

N-{4-[3-(Cyclopropyl-methyl-sulfamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid, MS Calc.: 434.5 Found: 433.3 (M-1).

EXAMPLE 1-15

N-{4-[3-(Cyclobutyl-methyl-sulfamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid, MS Calc.: 448.5 Found: 447.3 (M-1).

EXAMPLE 1-16

N-[4-(3-Cyclopropylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamic acid, MS Calc.: 420.4 Found: 419.3 (M-1).

EXAMPLE 1-17

N-[4-(3-Cyclobutylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamic acid, MS Calc.: 434.5 Found: 433.2 (M-1).

EXAMPLE 1-18

N-[3-Chloro-4-(3-cyclopropylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 468.1 Found: 466.5 (M-1).

EXAMPLE 1-19

N-[3-Chloro-4-(3-cyclobutylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 482.1 Found: 480.4 (M-1).

EXAMPLE 1-20

N-[3-Chloro-4-(3-cyclopentylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 496.2 Found: 494.9 (M-1).

EXAMPLE 1-21

N-[3-Chloro-4-(3-cyclohexylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 510.2 Found: 508.8 (M-1).

EXAMPLE 1-22

N-[3-Chloro-4-(4-hydroxy-3-sulfamoyl-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 428.1 Found: 426.7 (M-1).

EXAMPLE 1-23

N-{3-Chloro-4-[4-hydroxy-3-(piperidine-1-sulfonyl)-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 496.1 Found: 495.1 (M-1).

EXAMPLE 1-24

N-{3-Chloro-4-[3-(4-fluoro-phenylsulfamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 522.1 Found: 520.4 (M-1).

EXAMPLE 1-25

N-[3-Chloro-4-(3-dimethylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 456.1 Found: 457.3 (M+1).

EXAMPLE 1-26

N-[3-Chloro-4-(4-hydroxy-3-methylsulfamoyl-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 442.1 Found: 441.2 (M-1).

EXAMPLE 1-27

N-[3-Chloro-4-(4-hydroxy-3-propylsulfamoyl-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 470.1 Found: 469.2 (M-1).

EXAMPLE 1-28

N-[3-Chloro-4-(4-hydroxy-3-pentylsulfamoyl-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 498.2 Found: 497.2 (M-1).

EXAMPLE 1-29

N-[3-Chloro-4-(3-hexylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 512.2 Found: 511.2 (M-1).

EXAMPLE 1-30

N-[3-Chloro-4-(4-hydroxy-3-octylsulfamoyl-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 540.3 Found: 539.2 (M-1).

EXAMPLE 1-31

N-[3-Chloro-4-(3-decylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 568.3 Found: 567.3 (M-1).

EXAMPLE 1-32

N-[4-(3-Butylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-3-chloro-5-methyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 484.2 Found: 483.2 (M-1).

EXAMPLE 1-33

N-{3-Chloro-4-[3-(ethyl-methyl-sulfamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 470.1 Found: 469.2 (M-1).

EXAMPLE 1-34

N-{3-Chloro-4-[4-hydroxy-3-(methyl-propyl-sulfamoyl)-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 484.2 Found: 483.2 (M-1).

EXAMPLE 1-35

N-{4-[3-(Butyl-methyl-sulfamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3-chloro-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 498.2 Found: 497.2 (M-1).

EXAMPLE 1-36

N-{3-Chloro-4-[4-hydroxy-3-(morpholine-4-sulfonyl)-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 498.1 Found: 497.2 (M-1).

EXAMPLE 1-37

N-{3-Chloro-4-[3-(cyclopropylmethyl-sulfamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 482.1 Found: 481.2 (M-1).

EXAMPLE 1-38

N-{3-Chloro-4-[4-hydroxy-3-(2-hydroxy-ethylsulfamoyl)-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 472.1 Found: 471.2 (M-1).

EXAMPLE 1-39

N-[3-Chloro-4-(3-cyclopropylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-oxamic acid isopropyl ester, MS Calc.: 482.1 Found: 481.2 (M-1).

EXAMPLE 1-40

N-[3-Chloro-4-(3-cyclopropylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-oxamic acid, MS Calc.: 440.1 Found: 439.2 (M-1).

EXAMPLE 1-41

N-[3-Chloro-4-(3-cyclobutylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-oxamic acid, MS Calc.: 454.1 Found: 452.8 (M-1).

EXAMPLE 1-42

N-[3-Chloro-4-(3-cyclopentylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-oxamic acid, MS Calc.: 468.1 Found: 466.9 (M-1).

EXAMPLE 1-43

N-[3-Chloro-4-(3-cyclohexylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-oxamic acid, MS Calc.: 482.1 Found: 481.0 (M-1).

EXAMPLE 1-44

N-[3-Chloro-4-(4-hydroxy-3-sulfamoyl-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-oxamic acid, MS Calc.: 400.0 Found: 398.9 (M-1).

EXAMPLE 1-45

N-{3-Chloro-4-[3-(4-fluoro-phenylsulfamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5- methyl-phenyl}-oxamic acid, MS Calc.: 494.1 Found: 493.1 (M-1).

EXAMPLE 1-46

N-[3-Chloro-4-(4-hydroxy-3-propylsulfamoyl-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-oxamic acid, MS Calc.: 442.1 Found: 441.2 (M-1).

EXAMPLE 1-47

N-[4-(3-Butylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-3-chloro-5-methyl-phenyl]-oxamic acid, MS Calc.: 456.1 Found: 455.1 (M-1).

EXAMPLE 1-48

N-{3-Chloro-4-[4-hydroxy-3-(morpholine-4-sulfonyl)-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid, MS Calc.: 470.1 Found: 469.2 (M-1).

EXAMPLE 1-49

N-{3,5-Dichloro-4-[4-hydroxy-3-(pyrrolidine-1-sulfonyl)-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 502.0 Found: 501.1 (M-1).

EXAMPLE 1-50

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-sulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 564.1 Found: 562.8 (M-1).

EXAMPLE 1-51

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclobutylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]- oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 502.0 Found: 500.3 (M-1).

EXAMPLE 1-52

N-{4-[3-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-ylsulfamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dichloro-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 542.0 Found: 540.6 (M-1).

EXAMPLE 1-53

N-(3,5-Dichloro-4-{4-hydroxy-3-[(thiophen-2-ylmethyl)-sulfamoyl]- phenoxy}-phenyl)-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 544.0 Found: 542.3 (M-1).

EXAMPLE 1-54

N-[3,5-Dichloro-4-(4-hydroxy-3-isopropylsulfamoyl-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 490.0 Found: 488.9 (M-1).

EXAMPLE 1-55

N-[3,5-Dichloro-4-(3-dimethylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 476.1 Found: 475.1 (M-1).

EXAMPLE 1-56

N-{3,5-Dichloro-4-[4-hydroxy-3-(pyrrolidine-1-sulfonyl)-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid, MS Calc.: 474.1 Found: 473.1 (M-1).

EXAMPLE 1-57

N-[3,5-Dichloro-4-(4-hydroxy-3-isopropylsulfamoyl-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid, MS Calc.: 462.0 Found: 461.1 (M-1).

EXAMPLE 2

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(3,3-dimethyl-piperidine-1-carbonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester

Step A

A mixture of 2',6'-dichloro-4-methoxy-4'-nitrodiphenyl ether (5.0 g, 16 mmol), TFA (50 mL) and hexamethylenetetramine (3.35 g, 24 mmol) was stirred at 70^{0}C for 3 h to give a yellow solution. TFA was removed by rotavap to give a viscous yellow oil

which was diluted with H_20 (100 mL) and stirred at RT for 0.5 h. Saturated aqueous $NaHCO_3$ (300 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organic extracts are washed with brine (200 mL), dried and concentrated to give a yellow solid. MS Calc.: 341.0 Found: 340.4 (M-1).

Step B

To a solution of 5-(2,6-dichloro-4-nitro-phenoxy)-2-methoxy-benzaldehyde (1.0 g, 2.9 mmol) in acetone (30 mL) was added slowly Jones reagent (3.0 mL). The resulting solution was stirred at RT for 1 h and quenched with isopropanol (4 mL). The solid was removed by filtration through Celite®. The bluish solution was concentrated to give yellow solid with blue supernatant. The solid was dissolved in EtOAc and dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. The resulting yellow oily solid was partially dissolved in EtOAc (25 mL) and extracted with saturated aqueous $NaHCO_3$ (5 x 75 mL). The combined aqueous extracts were acidified with 2N HCl, extracted with EtOAc (4 x 100 mL), dried and concentrated to give a yellow solid. MS Calc.: 356.9 Found: 357.8 (M-1).

Step C

To a solution of 5-(2,6-dichloro-4-nitro-phenoxy)-2-methoxy-benzoic acid (0.81 g, 2.3 mmol) in chloroform (20 mL) at RT was added dropwise tribromide (1 N in CH_2Cl_2, 4.5 mL, 4.5 mmol). The resulting mixture was stirred at RT for 1 h and quenched with H_2O (20 mL). After stirring at RT for 0.5 h, the aqueous phase was basified with saturated aqueous $NaHCO_3$ (30 mL). The organic phase was extracted with saturated aqueous $NaHCO_3$ (4 x 50 mL). The combined aqueous extracts were acidified with concentrated HCl to give a white precipitate which was extracted with EtOAc (4 x 100 mL). The combined organic extracts were dried and concentrated to give a yellow-white solid. MS Calc.: 342.9 Found: 341.8 (M-1).

Step D

To a solution of 5-(2,6-dichloro-4-nitro-phenoxy)-2-hydroxybenzoic acid (0.69 g, 2 mmol) in a mixture of EtOAc (4 mL) and MeOH (12 mL) was added 10% Pd/C (70 mg). The solution was hydrogenated under 40 psi of pressure at RT for 2 h then filtered through Celite®. The filtrate was concentrated. The product was used in the next step without further purification. MS Calc.: 312.9 Found: 311.9 (M-1).

Step E

A mixture of 5-(2,6-dichloro-4-amino-phenoxy)-2-hydroxybenzoic acid (0.63 g, 2 mmol) and diethyl oxalate (4.4 g, 30 mmol) was stirred at 140°C for 3 h. The excess diethyl oxalate was removed under vacuum to give a brown oily solid which was triturated with hexanes to remove the remaining diethyl oxalate. The tan solid was collected by filtration and washed with CH_2Cl_2/hexanes (5% CH_2Cl_2 in hexanes). The product was used in the next step without further purification. MS Calc.: 413.0 Found: 411.8 (M-1).

Step F

To a solution of 5-[2,6-dichloro-4-(ethoxyoxalyl-amino)-phenoxy]-2-hydroxy-benzoic acid (29 mg, 0.07 mmol) in THF at RT was added thionyl chloride (25 mg, 0.21 mmol). The resulting mixture was stirred at 60°C for 1 h and concentrated in vacuum to give the acid chloride as a tan solid. The acid chloride was dissolved in chloroform (0.5 mL) and to which was added diisopropylethylamine (18 mg, about 0.14 mmol) and 3,3-dimethylpiperidine (9.4 mg, 0.083 mmol). The resulting mixture was stirred at RT for 17 h and concentrated. The crude product was purified by preparative TLC (6% acetone in CH_2Cl_2) to give the title compound as a white solid. MS Calc.: 509.4 Found: 507.2 (M-1).

Using the appropriate starting materials, EXAMPLES 2-1 to 2-109 were prepared in an analogous manner to that described in EXAMPLE 2.

EXAMPLE 2-1

N-{4-[3-(3,4-Dihydro-1H-isoquinoline-2-carbonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 488.6 Found: 486.6 (M-1).

EXAMPLE 2-2

N-{4-[3-(3,4-Dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 488.6 Found: 486.5 (M-1).

EXAMPLE 2-3

N-{4-[3-(2,3-Dihydro-indole-1-carbonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 474.5 Found: 473.3 (M-1).

EXAMPLE 2-4

N-{4-[3-(3,3-Dimethyl-piperidine-1-carbonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 468.6 Found: 466.7 (M-1).

EXAMPLE 2-5

N-{4-[4-Hydroxy-3-(3-methyl-3-phenyl-piperidine-1-carbonyl)-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 530.6 Found: 528.7 (M-1).

EXAMPLE 2-6

N-{4-[3-(Azepane-1-carbonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 454.5 Found: 453.2 (M-1).

EXAMPLE 2-7

N-{4-[4-Hydroxy-3-(1-naphthalen-1-yl-(*1R*)-ethylcarbamoyl)-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 526.6 Found: 525.2 (M-1).

EXAMPLE 2-8

N-{4-[4-Hydroxy-3-(1-phenyl-(*1R*)-ethylcarbamoyl)-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 476.5 Found: 475.2 (M-1).

EXAMPLE 2-9

N-{4-[3-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 466.5 Found: 465.2 (M-1).

EXAMPLE 2-10

N-{4-[3-(4-Chloro-benzylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 497.0 Found: 495.2 (M-1).

EXAMPLE 2-11

N-{4-[3-(1-Cyclohexyl-(*1R*)-ethylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 482.6 Found: 483.3 (M+1).

EXAMPLE 2-12

N-{4-[4-Hydroxy-3-(1-naphthalen-2-yl-(*1R*)-ethylcarbamoyl)-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 526.6 Found: 525.4 (M-1).

EXAMPLE 2-13

N-[4-(3-Cyclobutylcarbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 426.5 Found: 425.3 (M-1).

EXAMPLE 2-14

N-[4-(3-Cyclopentylcarbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 440.5 Found: 439.3 (M-1).

EXAMPLE 2-15

N-{4-[4-Hydroxy-3-(1-isopropyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-phenoxy]- 3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 470.6 Found: 469.2 (M-1).

EXAMPLE 2-16

N-{4-[4-Hydroxy-3-(pyrrolidine-1-carbonyl)-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 426.5 Found: 425.3 (M-1).

EXAMPLE 2-17

N-{4-[4-Hydroxy-3-(morpholine-4-carbonyl)-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 442.5 Found: 441.3 (M-1).

EXAMPLE 2-18

N-{4-[4-Hydroxy-3-(1-naphthalen-1-yl-(*1R*)ethylcarbamoyl)-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid, MS Calc.: 498.5 Found: 497.2 (M-1).

EXAMPLE 2-19

N-{4-[4-Hydroxy-3-(1-phenyl-(*1R*)ethylcarbamoyl)-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid, MS Calc.: 448.5 Found: 447.3 (M-1).

EXAMPLE 2-20

N-{4-[3-(Cyclopropyl-methyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-pentyl}-oxamic acid, MS Calc.: 398.4 Found: 397.3 (M-1).

EXAMPLE 2-21

N-{4-[3-(Cyclobutyl-methyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid, MS Calc.: 412.5 Found: 411.3 (M-1).

EXAMPLE 2-22

N-{4-[4-Hydroxy-3-(1-isopropyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-phenoxy]- 3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid, MS Calc.: 442.5 Found: 441.3 (M-1).

EXAMPLE 2-23

N-{4-[3-(Cyclopentyl-methyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid, MS Calc.: 426.5 Found: 425.3 (M-1).

EXAMPLE 2-24

N-{4-[3-(Cyclohexyl-methyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid, MS Calc.: 440.5 Found: 439.3 (M-1).

EXAMPLE 2-25

N-{3-Chloro-4-[4-hydroxy-3-(3-methyl-3-phenyl-piperidine-1-carbonyl)-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 551.0 Found: 549.2 (M-1).

EXAMPLE 2-26

N-{4-[3-(Azepane-1-carbonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3-chloro-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 475.0 Found: 473.3 (M-1).

EXAMPLE 2-27

N-{3-Chloro-4-[3-(3,3-dimethyl-piperidine-1-carbonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 489.0 Found: 487.3 (M-1).

EXAMPLE 2-28

N-(3-Chloro-4-{4-hydroxy-3-[(thiophen-2-ylmethyl)-carbamoyl]- phenoxy}-5-methyl-phenyl)-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 489.0 Found: 487.2 (M-1).

EXAMPLE 2-29

N-{3-Chloro-4-[3-(2,3-dichloro-benzylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 551.8 Found: 549.1 (M-1).

EXAMPLE 2-30

N-[3-Chloro-4-(3-cyclopropylcarbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 432.9 Found: 431.2 (M-1).

EXAMPLE 2-31

N-{3-Chloro-4-[3-(2,3-dihydro-indole-1-carbonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 494.9 Found: 492.2 (M-1).

EXAMPLE 2-32

N-{3-Chloro-4-[3-(3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 509.0 Found: 507.2 (M-1).

EXAMPLE 2-33

N-{3-Chloro-4-[3-(3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carbonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 509.0 Found: 507.3 (M-1).

EXAMPLE 2-34

N-{3-Chloro-4-[4-hydroxy-3-(indan-1-ylcarbamoyl)-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 509.0 Found: 507.3 (M-1).

EXAMPLE 2-35

N-{3-Chloro-4-[4-hydroxy-3-(indan-5-ylcarbamoyl)-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 509.0 Found: 507.2 (M-1).

EXAMPLE 2-36

N-{4-[3-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3-chloro-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 487.0 Found: 485.1 (M-1).

EXAMPLE 2-37

N-{3-Chloro-4-[3-(cyclohexylmethyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 489.0 Found: 487.3 (M-1).

EXAMPLE 2-38

N-{3-Chloro-4-[3-(1-cyclohexyl-(*1R*)ethylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 503.0 Found: 501.3 (M-1).

EXAMPLE 2-39

N-{3-Chloro-4-[3-(1-cyclohexyl-(*1S*)ethylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 503.0 Found: 501.4 (M-1).

EXAMPLE 2-40

N-{3-Chloro-4-[4-hydroxy-3-(piperidine-1-carbonyl)-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 460.9 Found: 459.3 (M-1).

EXAMPLE 2-41

N-{4-[3-(Azocane-1-carbonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3-chloro-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 489.0 Found: 487.3 (M-1).

EXAMPLE 2-42

N-[3-Chloro-4-(3-cyclohexylcarbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 475.0 Found: 473.3 (M-1).

EXAMPLE 2-43

N-{3-Chloro-4-[4-hydroxy-3-(1-phenyl-(*1R*)ethylcarbamoyl)-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 497.0 Found: 495.2 (M-1).

EXAMPLE 2-44

N-[3-Chloro-4-(4-hydroxy-3-propylcarbamoyl-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 434.9 Found: 433.2 (M-1).

EXAMPLE 2-45

N-[4-(3-Butylcarbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-3-chloro-5-methyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 448.9 Found: 447.3 (M-1).

EXAMPLE 2-46

N-[3-Chloro-4-(4-hydroxy-3-pentylcarbamoyl-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 462.9 Found: 461.2 (M-1).

EXAMPLE 2-47

N-[3-Chloro-4-(3-hexylcarbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 477.0 Found: 475.2 (M-1).

EXAMPLE 2-48

N-{3-Chloro-4-[3-(1,1-dimethyl-propylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 462.9 Found: 461.2 (M-1).

EXAMPLE 2-49

N-[3-Chloro-4-(3-diisopropylcarbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 477.0 Found: 475.3 (M-1).

EXAMPLE 2-50

N-{3-Chloro-4-[3-(2,2-dimethyl-propylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 462.9 Found: 461.2 (M-1).

EXAMPLE 2-51

N-{3-Chloro-4-[3-(1,2-dimethyl-propylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 462.9 Found: 461.2 (M-1).

EXAMPLE 2-52

N-{3-Chloro-4-[4-hydroxy-3-(1-phenyl-(*1S*)ethylcarbamoyl)-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 497.0 Found: 495.3 (M-1).

EXAMPLE 2-53

N-{3-Chloro-4-[3-(ethyl-methyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 434.9 Found: 433.3 (M-1).

EXAMPLE 2-54

N-{3-Chloro-4-[4-hydroxy-3-(methyl-propyl-carbamoyl)-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 448.9 Found: 447.2 (M-1).

EXAMPLE 2-55

N-{3-Chloro-4-[3-(ethyl-isopropyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 462.2 Found: 461.2 (M-1).

EXAMPLE 2-56

N-{3-Chloro-4-[3-(cyclobutyl-methyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 460.9 Found: 459.3 (M-1).

EXAMPLE 2-57

N-{4-[3-(Azepane-1-carbonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3-chloro-5-methyl-phenyl}-oxamic acid, MS Calc.: 446.9 Found: 445.3 (M-1).

EXAMPLE 2-58

N-{3-Chloro-4-[3-(1-cyclohexyl-(*1S*)ethylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid, MS Calc.: 475.0 Found: 473.2 (M-1).

EXAMPLE 2-59

N-{3-Chloro-4-[3-(cyclobutyl-methyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid, MS Calc.: 432.9 Found: 431.3 (M-1).

EXAMPLE 2-60

N-{4-[3-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dichloro-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 507.4 Found: 505.0 (M-1).

EXAMPLE 2-61

N-{4-[3-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dichloro-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 507.4 Found: 505.1 (M-1).

EXAMPLE 2-62

N-(3,5-Dichloro-4-{4-hydroxy-3-[(thiophen-2-ylmethyl)-carbamoyl]-phenoxy}-phenyl)-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 509.4 Found: 507.1 (M-1).

EXAMPLE 2-63

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(2-chloro-benzylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 537.8 Found: 535.0 (M-1).

EXAMPLE 2-64

N-{3,5-Dichloro-4-[4-hydroxy-3-(3-methyl-3-phenyl-piperidine-1-carbonyl)-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 571.5 Found: 569.2 (M-1).

EXAMPLE 2-65

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carbonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 529.4 Found: 527.2 (M-1).

EXAMPLE 2-66

N-{3,5-Dichloro-4-[4-hydroxy-3-(indan-1-ylcarbamoyl)-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 529.4 Found: 527.2 (M-1).

EXAMPLE 2-67

N-(4-{3-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-4-hydroxy-phenoxy}-3,5-dichloro-phenyl)-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 547.4 Found: 545.2 (M-1).

EXAMPLE 2-68

N-{4-[3-(Azepane-1-carbonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dichloro-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 495.4 Found: 493.3 (M-1).

EXAMPLE 2-69

N-{3,5-Dichloro-4-[4-hydroxy-3-(4-methyl-piperidine-1-carbonyl)-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 495.4 Found: 493.2 (M-1).

EXAMPLE 2-70

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(4-fluoro-phenylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 507.3 Found: 505.1 (M-1).

EXAMPLE 2-71

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(cyclohexylmethyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 509.4 Found: 507.2 (M-1).

EXAMPLE 2-72

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(1-cyclohexyl-(*1R*)ethylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 523.4 Found: 521.2 (M-1).

EXAMPLE 2-73

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(1-cyclohexyl-(*1S*)ethylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 523.4 Found: 521.2 (M-1).

EXAMPLE 2-74

N-{3,5-Dichloro-4-[4-hydroxy-3-(piperidine-1-carbonyl)-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 481.3 Found: 481.2 (M-1).

EXAMPLE 2-75

N-{3,5-Dichloro-4-[4-hydroxy-3-(3-methyl-piperidine-1-carbonyl)-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 495.3 Found: 493.1 (M-1).

EXAMPLE 2-76

N-{4-[3-(Biphenyl-3-ylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dichloro-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 565.4 Found: 563.2 (M-1).

EXAMPLE 2-77

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclopropylcarbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 453.3 Found: 453.2 (M-1).

EXAMPLE 2-78

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(2,3-dichloro-benzylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 572.2 Found: 571.0 (M-1).

EXAMPLE 2-79

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclobutylcarbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 467.3 Found: 465.2 (M-1).

EXAMPLE 2-80

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclopentylcarbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 481.3 Found: 479.2 (M-1).

EXAMPLE 2-81

N-(3,5-Dichloro-4-{4-hydroxy-3-[(naphthalen-1-ylmethyl)-carbamoyl]-phenoxy}-phenyl)-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 533.4 Found: 551.1 (M-1).

EXAMPLE 2-82

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(4-fluoro-benzylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 521.3 Found: 519.2 (M-1).

EXAMPLE 2-83

N-{4-[3-(Azocane-1-carbonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dichloro-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 509.4 Found: 507.2 (M-1).

EXAMPLE 2-84

N-{3,5-Dichloro-4-[4-hydroxy-3-(1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-1-ylcarbamoyl)-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 543.4 Found: 541.2 (M-1).

EXAMPLE 2-85

N-{3,5-Dichloro-4-[4-hydroxy-3-(1-isopropyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 511.4 Found: 509.2 (M-1).

EXAMPLE 2-86

N-{3,5-Dichloro-4-[4-hydroxy-3-(6-methoxy-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 559.4 Found: 556.4 (M-1).

EXAMPLE 2-87

N-{3,5-Dichloro-4-[4-hydroxy-3-(6-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 543.4 Found: 541.1 (M-1).

EXAMPLE 2-88

N-{3,5-Dichloro-4-[4-hydroxy-3-(4-isopropyl-benzylcarbamoyl)-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 545.4 Found: 545.0 (M-1).

EXAMPLE 2-89

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(4-chloro-benzylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 537.8 Found: 535.0 (M-1).

EXAMPLE 2-90

N-{3,5-Dichloro-4-[4-hydroxy-3-((*1R*)indan-1-ylcarbamoyl)-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 529.4 Found: 527.1 (M-1).

EXAMPLE 2-91

N-{3,5-Dichloro-4-[4-hydroxy-3-((*1S*)indan-1-ylcarbamoyl)-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 529.4 Found: 527.1 (M-1).

EXAMPLE 2-92

N-{3,5-Dichloro-4-[4-hydroxy-3-(1-phenyl-(*1R*)ethylcarbamoyl)-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 517.4 Found: 514.8 (M-1).

EXAMPLE 2-93

N-{3,5-Dichloro-4-[4-hydroxy-3-(1-naphthalen-1-yl-(*1S*)ethylcarbamoyl)-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 567.4 Found: 564.8 (M-1).

EXAMPLE 2-94

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(3,4-difluoro-benzylcarbamoyl)-4-hydroxy- phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 539.3 Found: 536.7 (M-1).

283

EXAMPLE 2-95

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(3-chloro-4-fluoro-benzylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 555.8 Found: 555.1 (M-1).

EXAMPLE 2-96

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(2-chloro-4-fluoro-benzylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 555.8 Found: 553.0 (M-1).

EXAMPLE 2-97

N-{3,5-Dichloro-4-[4-hydroxy-3-(1-naphthalen-2-yl-(*1R*)ethylcarbamoyl)-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 567.4 Found: 565.1 (M-1).

EXAMPLE 2-98

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(2,4-dichloro-benzylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 572.2 Found: 572.9 (M+1).

EXAMPLE 2-99

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(3,4-dichloro-benzylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 572.2 Found: 571.1 (M-1).

EXAMPLE 2-100

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(4-chloro-3-trifluoromethyl-benzylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 605.8 Found: 606.9 (M+1).

EXAMPLE 2-101

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(4-chloro-2-fluoro-benzylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 555.8 Found: 553.1 (M-1).

EXAMPLE 2-102

N-{4-[3-(4-tert-Butyl-benzylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dichloro-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 559.5 Found: 557.2 (M-1).

EXAMPLE 2-103

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclohexylcarbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 495.4 Found: 493.2 (M-1).

EXAMPLE 2-104

N-[3,5-Dichloro-4-(4-hydroxy-3-isopropylcarbamoyl-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 455.3 Found: 453.1 (M-1).

5612000-060202

EXAMPLE 2-105

N-{3,5-Dichloro-4-[4-hydroxy-3-(isopropyl-methyl-carbamoyl)-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 469.3 Found: 467.2 (M-1).

EXAMPLE 2-106

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(cyclopropylmethyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 467.3 Found: 465.2 (M-1).

EXAMPLE 2-107

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(4-fluoro-benzylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid, MS Calc.: 493.3 Found: 491.1 (M-1).

EXAMPLE 2-108

N-[3,5-Dichloro-4-(3-dimethylcarbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid, MS Calc.: 413.2 Found: 413.2 (M-1).

EXAMPLE 2-109

N-{3,5-Dichloro-4-[4-hydroxy-3-(1-isopropyl-2-methyl-propylamino-carbonyl)-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid, MS Calc.: 483.4 Found: 481.2 (M-1).

EXAMPLE 3

N-{3,5-Dichloro-4-[4-hydroxy-3-(indan-1-ylaminomethyl)-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester

Step A

To a solution of 2',6'-dichloro-4-methoxy-4'-nitrodiphenyl ether (10g, 31.8 mmol) in chloroform (200 mL) at 0^0C was added dropwise borontribromide (1N in CH_2Cl_2, 63.7 mL, 63.7 mmol). After stirring at RT for 3 h, the reaction was quenched with H_2O (200 mL). The mixture was stirred at RT for 1 h, and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with chloroform (2 x 150 mL). The combined organic phases were washed with H_2O (1 x 200 mL), saturated aqueous $NaHCO_3$ (1x 200 mL), brine (1 x 200 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to afford a brown solid. The crude product was used in the next step without further purification. NMR (400 MHz, CD_3OD) d 8.28 (s, 2H), 6.67-6.70 (m, 2H), 6.61-6.64 (m, 2H). MS Calc.: 299.0, Found: 298.2 (M-1).

285

Step B

To a solution of 2',6'-dichloro-4-hydroxy-4'-nitrodiphenyl ether (9.5 g, 32 mmol) in a mixture of EtOAC (50 mL) and MeOH (150 mL) was added 0.48 g of 10% Pd/C. The mixture was hydrogenated under 40 psi of pressure at RT for 5 h. The solution was filtered through Celite® and concentrated to give a brown solid. NMR (400 MHz, CD_3OD) d 6.71 (s, 2H), 6.66-6.68 (m, 2H), 6.59-6.61 (m, 2H). MS Calc.: 269.0, Found: 268.2 (M-1).

Step C

A mixture of 2',6'-dichloro-4-hydroxy-4'-aminodiphenyl ether (8.6 g, 31.8 mmol) and diethyl oxalate (69.8 g, 47.8 mmol) was stirred at 140°C for 2 h to give a brown solution. The excess diethyl oxalate was removed under reduced pressure and the resulting oily brown solid was triturated with a mixture of CH_2Cl_2/hexane (1/9, 200 mL) for 1 h. The solid was collected by filtration, washed with CH_2Cl_2/hexane and dried under vacuum to give a tan solid. The product was used in the next step without further purification. NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 7.68 (s, 2H), 6.59-6.61 (m, 2H), 6.53-6.55 (m, 2H), 4.25-4.30 (q, 2H), 1.27-1.31 (t, 3H). MS Calc.: 369.0, Found: 367.5 (M-1).

Step D

A mixture of N-[3,5-dichloro-4-(4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid ethyl ester (500 mg, 1.35 mmol), TFA (5.0 mL) and hexamethylenetetramine (284 mg, 2.03 mmol) was stirred at 75°C for 1 h to give a red-brown solution. The solution was cooled to RT. TFA was removed under reduced pressure and 20 mL of H_2O was added to the remaining brown oil. After stirring for 20 min at RT, the mixture was extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The aqueous phase was basified with saturated aqueous $NaHCO_3$ and extracted with an additional EtOAc (2 x 20 mL). The combined EtOAc extracts were washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ (2 x 30 mL), H_20 (50 mL), 1 N HCl (2 x 50 mL), brine (50 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to give a brown solid. The crude product was purified by flash column chromatography to afford a white solid. NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 10.72 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.14-7.17 (dd, 1H), 6.96-6.98 (d, 1H), 6.89-6.90 (d, 1H), 4.42-4.47 (q, 2H), 1.23-1.27 (t, 3H). MS Calc.: 397.0, Found: 395.7 (M-1).

286

Step E

To a mixture of N-[3,5-dichloro-4-(3-formyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid ethyl ester (30 mg, 0.08 mmol) and aminoindan (10 mg, 0.08 mmol) in dichloroethane (1.0 mL) was added sodium triacetoxyborohydride (22.4 mg, 0.11 mmol) and acetic acid (4.5 mg, 0.08 mmol) in single portions. After stirring at RT for 3 h, the solution became clear and yellow. The solution was quenched with saturated aqueous $NaHCO_3$ (5 mL) and extracted with Et_2O (3 x 10 mL). The combined extracts were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to give the crude product as a yellow glass. The crude product was purified by preparative TLC (5% Et_2O in CH_2Cl_2) to afford the title compound as an off-white solid. NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 8.94 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.36-7.37 (d, 1H), 7.19-7.25 (m, 4H), 6.75-6.77 (d, 1H), 6.61-6.64 (dd, 1H), 6.54-6.55 (d, 1H), 4.40-4.46 (q, 2H), 4.30-4.33 (t, 1H), 4.05-4.08 (d, 1H), 3.95-3.98 (d, 1H), 2.98-3.06 (m, 1H), 2.81-2.88 (m, 1H), 2.42-2.51 (m, 1H), 1.88-1.96 (m, 1H), 1.41-1.45 (t, 3H). MS Calc.: 514.20, Found: 513.1 (M-1).

Using the appropriate starting materials, EXAMPLES 3-1 to 3-54 were prepared in an analogous manner to that described in EXAMPLE 3.

EXAMPLE 3-1

N-{4-[3-(2,3-Dihydro-indol-1-ylmethyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 460.5 Found: 459.3 (M-1).

EXAMPLE 3-2

N-{4-[3-(3,3-Dimethyl-piperidin-1-ylmethyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 454.6 Found: 453.3 (M-1).

EXAMPLE 3-3

N-{4-[4-Hydroxy-3-(3-methyl-3-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 516.6 Found: 515.3 (M-1).

EXAMPLE 3-4

N-{4-[3-(3,4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-ylmethyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 474.6 Found: 473.3 (M-1).

EXAMPLE 3-5

N-(4-{3-[(4-Fluoro-benzylamino)-methyl]-4-hydroxy-phenoxy}-3,5-dimethyl-phenyl)-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 466.5 Found: 465.2 (M-1).

EXAMPLE 3-6

N-(4-{3-[(4-Chloro-benzylamino)-methyl]-4-hydroxy-phenoxy}-3,5-dimethyl-phenyl)-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 483.0 Found: 481.3 (M-1).

EXAMPLE 3-7

N-(4-{4-Hydroxy-3-[(4-isopropyl-benzylamino)-methyl]-phenoxy}-3,5-dimethyl-phenyl)-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 490.6 Found: 489.2 (M-1).

EXAMPLE 3-8

N-[4-(3-Azepan-1-ylmethyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 440.5 Found: 439.3 (M-1).

EXAMPLE 3-9

N-[4-(3-[[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-methyl}-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 492.5 Found: 491.3 (M-1).

EXAMPLE 3-10

N-(4-{4-Hydroxy-3-[(1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-1-ylamino)-methyl]-phenoxy}-3,5-dimethyl-phenyl)-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 488.6 Found: 487.4 (M-1).

EXAMPLE 3-11

N-[4-(3-Dimethylaminomethyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 386.5 Found: 385.3 (M-1).

EXAMPLE 3-12

N-(4-{4-Hydroxy-3-[(methyl-propyl-amino)-methyl]-phenoxy}-3,5-dimethyl-phenyl)-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 414.9 Found: 413.4 (M-1).

EXAMPLE 3-13

N-[4-(3-Cyclopropylaminomethyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 398.5 Found: 397.4 (M-1).

EXAMPLE 3-14

N-[4-(4-Hydroxy-3-morpholin-4-ylmethyl-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 428.5 Found: 427.3 (M-1).

EXAMPLE 3-15

N-(4-{4-Hydroxy-3-[(isopropyl-methyl-amino)-methyl]-phenoxy}-3,5-dimethyl-phenyl)-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 414.5 Found: 413.5 (M-1).

EXAMPLE 3-16

N-{4-[4-Hydroxy-3-(isopropylamino-methyl)-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 400.5 Found: 399.4 (M-1).

EXAMPLE 3-17

N-[4-(3-Cyclobutylaminomethyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 412.5 Found: 411.4 (M-1).

EXAMPLE 3-18

N-[4-(3-Cyclopentylaminomethyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 426.5 Found: 425.4 (M-1).

EXAMPLE 3-19

N-{3-Chloro-4-[3-(3,3-dimethyl-piperidin-1-ylmethyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid methyl ester, MS Calc.: 461.0 Found: 461.1 (M+1).

EXAMPLE 3-20

N-{3-Chloro-4-[3-(2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid methyl ester, MS Calc.: 467.0 Found: 467.2 (M+1).

EXAMPLE 3-21

N-(3-Chloro-4-{3-[(4-fluoro-benzylamino)-methyl]-4-hydroxy-phenoxy}-5-methyl-phenyl)-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 486.9 Found: 485.2 (M-1).

EXAMPLE 3-22

N-{3-Chloro-4-[4-hydroxy-3-(3-methyl-3-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 537.1 Found: 535.2 (M-1).

EXAMPLE 3-23

N-(3-Chloro-4-{3-[(4-chloro-benzylamino)-methyl]-4-hydroxy-phenoxy}-5-methyl-phenyl)-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 503.4 Found: 501.1 (M-1).

EXAMPLE 3-24

N-(3-Chloro-4-{4-hydroxy-3-[(4-isopropyl-benzylamino)-methyl]-phenoxy}-5-methyl-phenyl)-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 511.2 Found: 509.2 (M-1).

EXAMPLE 3-25

N-{3-Chloro-4-[3-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-ylmethyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 495.0 Found: 493.2 (M-1).

EXAMPLE 3-26

N-[4-(3-Azepan-1-ylmethyl-4-hydroxy-phenoxy)-3-chloro-5-methyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 461.0 Found: 459.2 (M-1).

EXAMPLE 3-27

N-[4-(3-[[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-methyl]-4-hydroxy-phenoxy)-3-chloro-5-methyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 513.0 Found: 511.2 (M-1).

EXAMPLE 3-28

N-(3-Chloro-4-{4-hydroxy-3-[(1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-1-ylamino)-methyl]-phenoxy}-5-methyl-phenyl)-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 509.0 Found: 507.3 (M-1).

EXAMPLE 3-29

N-[3-Chloro-4-(3-dimethylaminomethyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 406.9 Found: 405.3 (M-1).

EXAMPLE 3-30

N-(3-Chloro-4-{4-hydroxy-3-[(methyl-propyl-amino)-methyl]-phenoxy}-5-methyl-phenyl)-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 434.9 Found: 433.3 (M-1).

EXAMPLE 3-31

N-[3-Chloro-4-(3-cyclopropylaminomethyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 418.9 Found: 417.3 (M-1).

EXAMPLE 3-32

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid methyl ester, MS Calc.: 487.3 Found: 487.2 (M+1).

EXAMPLE 3-33

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(3,3-dimethyl-piperidin-1-ylmethyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid methyl ester, MS Calc.: 481.4 Found: 481.2 (M+1).

EXAMPLE 3-34

N-{3,5-Dichloro-4-[4-hydroxy-3-(indan-1-ylaminomethyl)-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid methyl ester, MS Calc.: 501.4 Found: 499.1 (M-1).

EXAMPLE 3-35

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-ylmethyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid methyl ester, MS Calc.: 501.4 Found: 501.1 (M+1).

EXAMPLE 3-36

N-[4-(3-Azepan-1-ylmethyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dichloro-phenyl]-oxamic acid methyl ester, MS Calc.: 467.4 Found: 465.1 (M-1).

EXAMPLE 3-37

N-(3,5-Dichloro-4-{3-[(1-cyclohexyl-(*1R*)ethylamino)-methyl]-4-hydroxy-phenoxy}-phenyl)-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 509.4 Found: 507.2 (M-1).

EXAMPLE 3-38

N-{4-[3-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-ylaminomethyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dichloro-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 493.4 Found: 491.2 (M-1).

EXAMPLE 3-39

N-{3,5-Dichloro-4-[4-hydroxy-3-(3-methyl-3-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 557.5 Found: 555.1 (M-1).

EXAMPLE 3-40

N-(3,5-Dichloro-4-{3-[(4-fluoro-benzylamino)-methyl]-4-hydroxy-phenoxy}-phenyl)-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 507.35 Found: 505.0 (M-1).

EXAMPLE 3-41

N-(3,5-Dichloro-4-{4-hydroxy-3-[(1-phenyl-(*1R*)ethylamino)-methyl]-phenoxy}-phenyl)-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 503.4 Found: 501.0 (M-1).

EXAMPLE 3-42

N-(3,5-Dichloro-4-{4-hydroxy-3-[(1-phenyl-(*1S*)ethylamino)-methyl]-phenoxy}-phenyl)-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 503.4 Found: 501.0 (M-1).

EXAMPLE 3-43

N-[3,5-Dichloro-4-(4-hydroxy-3-{[(naphthalen-1-ylmethyl)-amino]- methyl}-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 539.4 Found: 536.7 (M-1).

EXAMPLE 3-44

N-(3,5-Dichloro-4-{4-hydroxy-3-[(1-naphthalen-1-yl-(*1R*) ethylamino)- methyl]-phenoxy}-phenyl)-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 553.5 Found: 550.8 (M-1).

EXAMPLE 3-45

N-(3,5-Dichloro-4-{4-hydroxy-3-[(1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-1-ylamino)-methyl]-phenoxy}-phenyl)-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 529.4 Found: 526.8 (M-1).

EXAMPLE 3-46

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclohexylaminomethyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 481.4 Found: 478.8 (M-1).

EXAMPLE 3-47

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclopentylaminomethyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 467.4 Found: 465.1 (M-1).

EXAMPLE 3-48

N-[4-(3-{[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-methyl}-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dichloro-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 533.4 Found: 531.0 (M-1).

EXAMPLE 3-49

N-(3,5-Dichloro-4-{3-[(4-chloro-benzylamino)-methyl]-4-hydroxy-phenoxy}-phenyl)-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 523.8 Found: 521.1 (M-1).

EXAMPLE 3-50

N-(3,5-Dichloro-4-{4-hydroxy-3-[(4-isopropyl-benzylamino)-methyl]- phenoxy}-phenyl)-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 531.4 Found: 529.2 (M-1).

EXAMPLE 3-51

N-[3,5-Dichloro-4-(4-hydroxy-3-methylaminomethyl-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 413.3 Found: 411.2 (M-1).

EXAMPLE 3-52

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclopropylaminomethyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 439.3 Found: 437.3 (M-1).

EXAMPLE 3-53

N-[3,5-Dichloro-4-(4-hydroxy-3-morpholin-4-ylmethyl-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 469.3 Found: 467.3 (M-1).

EXAMPLE 3-54

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclobutylaminomethyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 453.3 Found: 451.3 (M-1).

EXAMPLE 4

N-{4-[4-Hydroxy-3-(isopropylmethylcarbamoyl)-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamide

A solution of N-{4-[4-hydroxy-3-(isopropylmethylcarbamoyl)-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester (7.1 mg, 0.017 mmol) in 1 mL of EtOH in the presence of magnesium sulfate (10 mg) at 0^0C was bubbled in NH_3 gas for 10 min. The solution was allowed to warm to RT. After stirring at RT for 0.5 h, the solution was diluted with 2 mL of CH_2Cl_2 and filtered. The filtrate was concentrated to give the title compound as a white solid. MS Calc.: 399.5 Found: 398.4 (M-1).

Using the appropriate starting materials, EXAMPLES 4-1 to 4-10 were prepared in an analogous manner to that described in EXAMPLE 4.

EXAMPLE 4-1

N-{4-[4-Hydroxy-3-(1-isopropyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamide, MS Calc.: 441.5 Found: 440.5 (M-1).

EXAMPLE 4-2

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclohexylcarbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-oxamide, MS Calc.: 465.1 Found: 464.2 (M-1).

EXAMPLE 4-3

N-{3-Chloro-4-[4-hydroxy-3-(morpholine-4-sulfonyl)-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamide, MS Calc.: 469.1 Found: 468.2 (M-1).

EXAMPLE 4-4

N-[4-(3-Benzenesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dichloro-phenyl]-oxamide, MS Calc.: 480.0 Found: 479.2 (M-1).

EXAMPLE 4-5

N-{3-Chloro-4-[3-(cyclobutylmethylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamide, MS Calc.: 431.1 Found: 430.3 (M-1).

EXAMPLE 4-6

N-{3-Chloro-4-[3-(cyclopropylmethyl-amino-sulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamide, MS Calc.: 453.1 Found: 452.3 (M-1).

EXAMPLE 4-7

N-{3-Chloro-4-[4-hydroxy-3-(methylpropylsulfamoyl)-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamide, MS Calc.: 455.1 Found: 454.2 (M-1).

EXAMPLE 4-8

N-{4-[4-Hydroxy-3-(pyrrolidine-1-carbonyl)-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamide, MS Calc.: 397.4 Found: 396.3 (M-1).

EXAMPLE 4-9

N-[3-Chloro-4-(3-cyclopropylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-oxamide, MS Calc.: 439.1 Found: 438.2 (M-1).

EXAMPLE 4-10

N-{4-[3-(Cyclobutyl-methyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamide, MS Calc.: 411.5 Found: 410.3 (M-1).

EXAMPLE 5

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(4-chloro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester

Step A

A mixture of 2',6'-dichloro-4-methoxy-4'-nitrodiphenyl ether (250 mg, 0.80 mmol), p-chlorobenzene sulfonic acid (90%, 290 mg, 1.4 mmol) and Eaton's reagent was stirred at 80^{0}C for 5 h and cooled to RT. The reaction mixture was quenched by adding dropwise into 30 mL of ice water. A white precipitate formed. The precipitate was collected by filtration and taken up in CH_2Cl_2, dried and concentrated. The product was purified by preparative TLC (25% EtOAc in Hex). NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 8.29-8.30 (s, 2H), 7.83-7.86 (d, 2H), 7.53-754 (d, 1H), 7.42-7.46 (d, 2H), 7.04-7.07 (dd, 1H), 6.82-6.87 (d, 1H), 3.73 (s, 3H). MS Calc.: 486.9, Found: 486.0 (M-1).

Step B

The title compound of this EXAMPLE 5 can be prepared from the product of Step A via demethylation, hydrogenation, and oxamate formation according to the methods analogous to those described in the present disclosure and known procedures. NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 8.95 (s, 1H), 8.68 (broad s, 1H), 7.80-7.82 (d, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.49-7.51 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.00-7.02 (dd, 1H), 6.93-6.95 (d, 1H), 4.43 (q, 2H), 1.44 (t, 3H). MS Calc.: 543.0 Found: 542.1 (M-1).

Using the appropriate starting materials, EXAMPLES 5-1 to 5-12 were prepared in an analogous manner to that described in EXAMPLE 5.

EXAMPLE 5-1

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(4-chloro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid, MS Calc.: 514.9 Found: 513.0 (M-1).

EXAMPLE 5-2

N-{3-Chloro-4-[3-(4-chloro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid, MS Calc.: 495.0 Found: 494.1 (M-1).

EXAMPLE 5-3

N-{3-Chloro-4-[3-(4-chloro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamide, MS Calc.: 494.0 Found: 493.2 (M-1).

EXAMPLE 5-4

N-[4-(3-Benzenesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dichloro-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 509.0 Found: 508.2 (M-1).

EXAMPLE 5-5

N-[4-(3-Benzenesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dichloro-phenyl]-oxamic acid, MS Calc.: 481.0 Found: 480.2 (M-1).

EXAMPLE 5-6

N-[4-(3-Benzenesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dichloro-phenyl]-oxamide, MS Calc.: 480.0 Found: 479.2 (M-1).

EXAMPLE 5-7

N-{3,5-Dichloro-4-[4-hydroxy-3-(naphthalene-1-sulfonyl)-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 559.0 Found: 558.2 (M-1).

EXAMPLE 5-8

N-{3,5-Dichloro-4-[4-hydroxy-3-(naphthalene-1-sulfonyl)-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid, MS Calc.: 531.0 Found: 530.1 (M-1).

EXAMPLE 5-9

N-{3,5-Dichloro-4-[4-hydroxy-3-(naphthalene-2-sulfonyl)-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 559.0 Found: 558.2 (M-1).

EXAMPLE 5-10

N-{3,5-Dichloro-4-[4-hydroxy-3-(naphthalene-2-sulfonyl)-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid, MS Calc.: 559.0 Found: 558.2 (M-1).

EXAMPLE 5-11

N-{3,5-Dichloro-4-[4-hydroxy-3-(toluene-4-sulfonyl)-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid, MS Calc.: 495.0 Found: 494.1 (M-1).

EXAMPLE 5-12

N-{3,5-Dichloro-4-[4-hydroxy-3-(toluene-4-sulfonyl)-phenoxy]-phenyl}-oxamide, MS Calc.: 494.0 Found: 493.0 (M-1).

EXAMPLE 6

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclopropylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid ethyl ester

Step A

On cooling with an ice bath, 2',6'-dichloro-4-methoxy-4'-nitrodiphenyl ether (5g, 16 mmol) was added portionwise to chlorosulfonic acid (14 g, 120 mmol). The resulting reddish-brown solution was allowed to warm to RT and stirred at RT for 1h. The reaction mixture was added dropwise into ice water (200 mL), extracted with EtOAc (3x 200 mL), dried and concentrated to give a tan solid. The solid was added in portions to a solution of Na_2SO_3 (6g, 48 mmol) in H_2O (12 mL). The solution was made basic by addition of 32% aqueous NaOH and the pH was adjusted to 9.0. After stirring at 65^{0}C for 2 h then at 25^{0}C for 19 h, the solution was acidified with 1N HCl and a precipitate formed. The precipitate was collected by filtration, washed with water and dried to afford the product. MS Calc.: 377.0 Found: 376.1 (M-1).

Step B

To a solution of sodium ethoxide (0.29 mmol) in EtOH at RT was added 2-methoxy-4-(2',6'-dichloro-4'-nitro-phenoxy)-benzenesulfinic acid (100 mg, 0.26 mmol), the product of Step A, and cyclopropylmethyl bromide (143 mg, 1.1 mmol). The resulting mixture was stirred at reflux for 18 h and cooled to RT. To the solution was added 1N HCl (5 mL), followed by extraction with EtOAc (3 x 10 mL). The combined extracts were dried and concentrated. The crude product was purified by preparative TLC (EtOAc:Hex, 1:1) to give a solid. MS Calc.: 431.0, Found: 431.0 (M).

Step C

The title compound of this EXAMPLE 6 can be prepared from the product of Step B via demethylation, hydrogenation, and oxamate formation according to procedures analogous to those described in EXAMPLE 1. NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 8.93(s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.10-7.13 (m, 1H), 6.96-6.99 (m, 2H), 4.41 (q, 2H), 3.01 (d, 2H), 1.41 (t, 3H), 0.95-0.99 (m, 1H), 0.54-0.58 (m, 2H), 0.11-.0.14 (m, 2H). MS Calc.: 487.0 Found: 485.9 (M-1).

Using the appropriate starting materials, EXAMPLES 6-1 to 6-13 were prepared in an analogous manner to that described in EXAMPLE 6.

EXAMPLE 6-1

N-[4-(4-Hydroxy-3-methanesulfonyl-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamic acid, MS Calc.: 379.1 Found: 378.2 (M-1).

EXAMPLE 6-2

N-[3,5-Dichloro-4-(3-ethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid, MS Calc.: 433.0 Found: 432.0 (M-1).

EXAMPLE 6-3

N-{3,5-Dichloro-4-[4-hydroxy-3-(propane-2-sulfonyl)-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 475.0 Found: 474.0 (M-1).

EXAMPLE 6-4

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 501.0 Found: 499.9 (M-1).

EXAMPLE 6-5

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclohexylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 529.1 Found: 528.0 (M-1).

EXAMPLE 6-6

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclopentanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 501.0 Found: 499.9 (M-1).

EXAMPLE 6-7

N-{4-[3-(Butane-1-sulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dichloro-phenyl}-oxamic acid, MS Calc.: 461.0 Found: 460.2 (M-1).

EXAMPLE 6-8

N-[3,5-Dichloro-4-(4-hydroxy-3-phenylmethanesulfonyl-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid, MS Calc.: 495.0 Found: 493.9 (M-1).

EXAMPLE 6-9

N-[3,5-Dichloro-4-[4-hydroxy-3-(propane-1-sulfonyl)-phenoxy]-phenyl]-oxamic acid, MS Calc.: 447.0 Found: 446.0 (M-1).

EXAMPLE 6-10

N-[3,5-Dichloro-4-[3-(4-fluoro-phenylmethanesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl]-oxamic acid, MS Calc.: 513.0 Found: 512.0 (M-1).

EXAMPLE 6-11

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclopropylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid, MS Calc.: 459.0 Found: 458.2 (M-1).

EXAMPLE 6-12

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid, MS Calc.: 473.0 Found: 472.2 (M-1).

EXAMPLE 6-13

N-[4-(3-Cyclopropylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamic acid, MS Calc.: 419.1 Found: 418.0 (M-1).

EXAMPLE 7

4-(3-Phenoxy-4-methoxyphenoxy)-3,5-dimethylnitrobenzene

Step A

To a cooled (0°C), stirred solution of 3-benzyloxy-4-methoxybenzaldehyde (10 g) in MeOH (100 mL) was added hydrogen peroxide (5.5 mL of 30% aqueous) dropwise. After having been warmed to RT, concentrated sulfuric acid (1 mL) was added and the resulting solution was allowed to stir for 1.5 h. The reaction mixture was partitioned between ethyl ether/saturated aqueous sodium bicarbonate, another organic layer was dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to afford an oil. Flash chromatography (20% ethyl acetate/hexanes) afforded 3-benzyloxy-4-methoxyphenol (5.8 g).

Step B

To a solution of 3-benzyloxy-4-methoxyphenol (3 g) in DMSO (2mL) was added potassium t-butoxide (1.6 g). After 30 min, 4-chloro-3,5-dimethyl-nitrobenzene (2 g) was added and the resulting solution was heated at 80°C for 2 h. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and 1N aqueous NaOH, and the organic layer was washed with water, brine, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to afford 4-(3-benzyloxy-4-methoxyphenoxy)-3,5-dimethylnitrobenzene (1.9 g) as an orange solid.

Step C

A solution of 4-(3-benzyloxy-4-methoxyphenoxy)-3,5-dimethylnitrobenzene (1.65 g), TFA (3.5 mL) and thioanisole (2.2 mL) were stirred for 4 h. The reaction was partitioned between ethyl acetate and water, the organic layer dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. Flash chromatography afforded 4-(3-hydroxy-4-methoxyphenoxy)-3,5-dimethylnitrobenzene (1.2 g) as a yellow oil.

Step D

A solution of 4-(3-hydroxy-4-methoxyphenoxy)-3,5-dimethylnitrobenzene (150 mg), phenylboronic acid (190 mg), copper (II) acetate (189 mg) and TEA (0.22 mL) in dichloromethane (4 mL) was stirred for 6 h. The reaction was diluted into ethyl acetate, washed with 1N hydrochloric acid, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The resulting oil was flash chromatographed (10% DEE/petroleum ether) to afford 4-(3-phenoxy-4-methoxyphenoxy)-3,5-dimethyl-nitrobenzene (130 mg) as a colorless solid.

Using the appropriate starting materials, EXAMPLES 7-1 to 7-9 were prepared in an analogous manner to that described in EXAMPLE 7.

EXAMPLE 7-1

N-[3,5-Dichloro-4-(4-hydroxy-3-phenoxy-phenoxy)-phenyl-oxamic acid ethyl ester, MS found: 460.

EXAMPLE 7-2

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(4-chloro-phenoxy)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS found: 495.

EXAMPLE 7-3

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(4-chloro-phenoxy)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid, MS found: 467.

EXAMPLE 7-4

N-[3,5-Dichloro-4-(4-hydroxy-3-phenoxy-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid, MS found: 432.

EXAMPLE 7-5

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(4-fluoro-phenoxy)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester, MS found: 478.

EXAMPLE 7-6

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(4-fluoro-phenoxy)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid, MS found: 450.

EXAMPLE 7-7

N-{4-[3-(4-Fluoro-phenoxy)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid, MS found: 410.

EXAMPLE 7-8

N-[4-(4-Hydroxy-3-phenoxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamic acid, MS found: 392.

EXAMPLE 7-9

N-{4-[3-(4-Chloro-phenoxy)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid, MS found: 426.

EXAMPLE 8

2,2-Dimethyl-7-hydroxy-4-methoxyindane

Step A

To a cooled (0°C), stirred solution of 4,7-dimethoxyindan-1-one (1 g) in THF (20 mL) was added lithium hexamethyldisilizane (6.2 mL of a 1M solution in THF). After 45 min, methyl iodide (0.4 mL) was added and the resulting mixture was allowed to stir at RT for 3 h.

Step B

After stirring at RT, following the addition of the first equivalent of methyl iodide, the reaction mixture was recooled to 0°C and an additional portion of lithium hexamethyldisilizane (6.2 mL) was added. After 45 min, methyl iodide (0.4 mL) was

added and the resulting mixture was allowed to stir at RT for 3 h. The reaction was quenched with saturated aqueous ammonium chloride, extracted with ethyl acetate, the organic layer dried over sodium sulfate and concentrated to a dark oil. Flash chromatography (hexanes:chloroform) afforded 2,2-dimethyl-4,7-dimethoxyindan-1-one (1.0 g) as a brown oil.

Step C

To a cooled (-78°C), stirred solution of 2,2-dimethyl-4,7-dimethoxy-indan-1-one (1 g) in dichloromethane (20 mL) was added boron trichloride (9 mL of a 1M solution in dichloromethane) over a 5 min period. The reaction was allowed to warm to RT, stirred for 3 h, then recooled to -78°C, quenched with ice, allowed to warm to RT and stirred for 1 h. The reaction was extracted with dichloromethane, the organic layers dried over sodium sulfate, concentrated in vacuo and flash chromatographed to afford 2,2-dimethyl-7-hydroxy-4-methoxyindan-1-one (0.85 g) as a tan oil.

Step D

To a stirred solution of 2,2-dimethyl-7-hydroxy-4-methoxyindan-1-one (500 mg) and methanesulfonic acid (466 mg) in dichloromethane (12 mL) was added triethylsilane (564 mg). Every 0.5 h, over a 3 h period, additional portions of methanesulfonic acid and triethylsilane were added. The reaction was partitioned between water and dichloromethane, the organic layer dried over sodium sulfate, concentrated in vacuo and the resulting oil flash chromatographed (1:1, chloroform:hexanes) to afford 2,2-dimethyl-7-hydroxy-4-methoxyindane (230 mg) as a colorless waxy solid.

Using the appropriate starting materials, EXAMPLES 8-1 to 8-8 were prepared using methods analogous to those described in EXAMPLE 8 and by SCHEMES K and L.

EXAMPLE 8-1

N-[3-Chloro-4-(7-hydroxy-2,2-dimethyl-indan-4-yloxy)-5-methyl-phenyl]-oxamic acid, melting point found: 226-229°C (dec).

EXAMPLE 8-2

N-[4-(7-Hydroxy-indan-4-yloxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamic acid,
MS Found: 340.

EXAMPLE 8-3

N-[3-Chloro-4-(7-hydroxy-indan-4-yloxy)-5-methyl-phenyl]-oxamic acid, MS Found: 360.

EXAMPLE 8-4

N-[4-(7-Hydroxy-indan-4-yloxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Found: 368.

EXAMPLE 8-5

N-[4-(7-Hydroxy-indan-4-yloxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamide, MS Found: 339.

EXAMPLE 8-6

N-[3-Chloro-4-(7-hydroxy-indan-4-yloxy)-5-methyl-phenyl]-oxamide, MS Found: 360.

EXAMPLE 8-7

N-[3-Chloro-4-(4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yloxy)-5-methyl-phenyl]-oxamic acid, MS Found: 374.

EXAMPLE 8-8

N-[3-Chloro-4-(4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yloxy)-5-methyl-phenyl]-oxamide, MS Found: 373.

EXAMPLE 9

N-{3-Chloro-4-[3-(4-fluoro-phenoxymethyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester

Step A

To a cooled (-78°C), stirred solution of 5-(2-chloro-6-methyl-4-nitro-phenoxy)-2-methoxy-benzaldehyde (10 g) in dichloromethane (300 mL) was added boron tribromide (23.3 g) dropwise. The reaction was allowed to warm to ambient temperature, stirred for 1.5 h, ice was added to quench the reaction and work up was done with ethyl acetate/water. The organic layer was dried over sodium sulfate, concentrated in vacuo and the resulting oil filtered through a plug of silica gel (eluting with chloroform) to afford 5-(2-chloro-6-methyl-4-nitro-phenoxy)-2-hydroxy-benzaldehyde (8.65 g) as an off-white solid.

Step B

To a cooled (0°C), stirred solution of 5-(2-chloro-6-methyl-4-nitro-phenoxy)-2-hydroxy-benzaldehyde (8.6 g) in DMF (130 mL) was added sodium hydride (1.3 g of 60% in oil), the cooling bath was removed after 5 min and the thick mixture allowed to stir at RT for 45 min. Trimethylsiloxyethoxymethyl chloride (5.59 g) was added and stirring was continued for 16 h. The reaction was quenched with half-saturated ammonium chloride, extracted with ethyl acetate, the combined organic layers dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to afford a brown oil. Flash chromatography (10-20% ethyl acetate:hexanes) afforded 5-(2-chloro-6-methyl-4-nitro-phenoxy)-2-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-benzaldehyde (12.1 g) as an off-white solid.

Step C

To a cooled (-78°C), stirred solution of 5-(2-chloro-6-methyl-4-nitro-phenoxy)-2-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-benzaldehyde (10 g) in THF (200 mL) was added diisobutylaluminum hydride (46 mL of a 1M solution in THF). After 30 min, 0.5M sodium potassium tartrate (100mL) was added and the resulting mixture was allowed to warm to RT. Extraction with ethyl acetate, drying over sodium sulfate and concentration in vacuo afforded [5-(2-chloro-6-methyl-4-nitro-phenoxy)-2-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-phenyl]-MeOH (10.6 g), which was taken on to Step D without further purification.

Step D

To a solution of [5-(2-chloro-6-methyl-4-nitro-phenoxy)-2-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-phenyl]-MeOH (250 mg), triphenyl-phosphine (300 mg) and p-fluorophenol (95 mg) was added 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperdine (214 mg). After 18 h, hexanes were added, solids filtered, washed with further portions of hexanes and the filtrate was concentrated in vacuo. Residue was flash chromatographed (hexanes-2% ethyl acetate/hexanes) to afford {2-[4-(2-chloro-6-methyl-4-nitro-phenoxy)-2-(4-fluoro-phenoxymethyl)-phenoxymethoxy]-ethyl}-trimethylsilane (300 mg) as an oil.

Step E

To a stirred solution of {2-[4-(2-chloro-6-methyl-4-nitro-phenoxy)-2-(4-fluoro-phenoxymethyl)-phenoxymethoxy]-ethyl}-trimethylsilane (280 mg) in MeOH (2.5

mL)/THF (0.2 mL) was added 6% sulfuric acid in MeOH (2.5 mL) and the resulting solution was stirred for 1 h. The reaction was quenched with 1N aqueous sodium bicarbonate, extracted with ethyl acetate, the organic layer dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. Flash chromatography (15% ethyl acetate/hexanes) afforded 4-(2-chloro-6-methyl-4-nitro-phenoxy)-2-(4-fluorophen-oxymethyl)-phenol (170 mg) as a yellow semi-solid.

Step F

To a warm (100°C) solution of 4-(2-chloro-6-methyl-4-nitro-phenoxy)-2-(4-fluorophenoxymethyl)-phenol (100 mg) in glacial acetic acid (2.5 mL) was added zinc dust (243 mg) and heating was continued for 30 min. The reaction mixture was cooled, diluted with ethyl acetate and filtered through Celite®. The filtrate was washed with 1M aqueous sodium bicarbonate, dried over sodium sulfate, concentrated in vacuo and flashed chromatographed (30% ethyl acetate/hexanes) to afford 4-(4-amino-2-chloro-6-methyl-phenoxy)-2-(4-fluoro-phenoxymethyl)-phenol (90 mg) as a tan solid.

Step G

A solution of 4-(4-amino-2-chloro-6-methyl-phenoxy)-2-(4-fluoro-phenoxy-methyl)-phenol (90 mg) in diethyloxylate (1 mL) was heated at 125°C for 18 h. The resulting solution was flash chromatographed (30% ethyl acetate/hexanes) to afford N-{3-chloro-4-[3-(4-fluoro-phenoxymethyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester (70 mg).

Using the appropriate starting materials, EXAMPLE 9-1 was prepared in an analogous manner to that described in EXAMPLE 9.

EXAMPLE 9-1

N-[3-Chloro-4-(4-hydroxy-3-phenoxymethyl-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Found: 454.

EXAMPLE 10

N-[3,5-Dichloro-4-(1H-indol-5-yloxy)-phenyl]-oxamic acid ethyl ester

Step A

Potassium carbonate (0.71 g, 5.12 mmol) was added to a solution of 5-hydroxyindole (0.62 g, 4.66 mmol) and 3,5-dichloro-4-iodonitrobenzene (1.48 g, 4.66

mmol) in N-methylpyrrolidone (10 mL). The resulting mixture was stirred at 125°C for 3 h and cooled to RT. The mixture was poured into 1N HCl (100 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 25 mL). The combined organic extracts were washed with 1N HCl (2 x 50 mL), H_20 (3 x 100 mL), brine (1 x 100 mL), and then dried and concentrated. The residue was purified by preparative TLC (35% CH_2Cl_2 in hexanes) to give a yellow solid. MS Calc.: 322 Found: 321.2. (M-1).

Step B

The title compound of EXAMPLE 10 was prepared from the product of Step A via hydrogenation and oxamate formation. MS Calc.: 392.0, Found: 391.2. (M-1).

Using the appropriate starting materials, EXAMPLES 10-1 to 10-7 were prepared in an analogous manner to that described in EXAMPLE 10.

EXAMPLE 10-1

N-[3,5-Dichloro-4-(1H-indol-5-yloxy)-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 392.0 Found: 391.2. (M-1).

EXAMPLE 10-2

N-[3,5-Dichloro-4-(1H-indol-5-yloxy)-phenyl]-oxamic acid, MS Calc.: 364.0, Found: 363.1 (M-1).

EXAMPLE 10-3

N-[3,5-Dichloro-4-(1H-indol-5-yloxy)-phenyl]-oxamide, MS Calc.: 372.1 Found: 371.2 (M-1).

EXAMPLE 10-4

N-[3-Chloro-4-(1H-indol-5-yloxy)-5-methyl-phenyl]-oxamic acid, MS Calc.: 344.1 Found: 343.2 (M-1).

EXAMPLE 10-5

N-[3-Chloro-4-(1H-indol-5-yloxy)-5-methyl-phenyl]-oxamide, MS Calc.: 343.1 Found: 342.2 (M-1).

EXAMPLE 10-6

N-[3,5-Dichloro-4-(2-methyl-1H-indol-5-yloxy)-phenyl]-oxamic acid ethyl ester, MS Calc.: 406.0 Found: 405.2 (M-1).

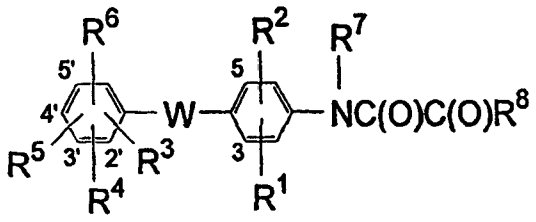
EXAMPLE 10-7

N-[3,5-Dichloro-4-(2-methyl-1H-indol-5-yloxy)-phenyl]-oxamic acid, MS Calc.: 378.0 Found: 377.1 (M-1).

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound of the Formula



(I)

a prodrug thereof, a geometric or optical isomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, said prodrug, or said isomer, wherein:

R^1, R^2 and R^3 are each independently hydrogen, halogen, C_{1-6} alkyl, trifluoromethyl, -CN or $-OCF_3$;

R^4 is $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-(C_{1-6}$ alkyl$)-NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-(C_{1-6}$ alkyl$)-OR^{11}$, $-OR^{11}$ or $-S(O)_aR^{12}$;

or R^3 and R^4 may be taken together to form a carbocyclic ring A of the formula $-(CH_2)_b-$ or a heterocyclic ring A selected from the group consisting of $-Q-(CH_2)_c-$ and $-(CH_2)_j-Q-(CH_2)_k-$ wherein Q is O, S or NR^{17}, wherein said carbocyclic ring A and said heterocyclic ring A are each independently optionally substituted with one or more substituents independently selected from C_{1-4} alkyl, halide or oxo;

R^5 is hydroxy, C_{1-4} alkoxy or $OC(O)R^9$;

or R^4 and R^5 may be taken together to form a heterocyclic ring B selected from the group consisting of $-CR^9=CR^{10}-NH-$, $-N=CR^9-NH-$, $-CR^9=CH-O-$ and $-CR^9=CH-S-$;

R^6 is hydrogen, halogen, C_{1-4} alkyl or trifluoromethyl;

R^7 is hydrogen or C_{1-6} alkyl;

R^8 is $-OR^9$ or $-NR^{19}R^{20}$;

R^9 and R^{10} for each occurrence are independently (A) hydrogen, (B) C_{1-12} alkyl optionally substituted with one or more substituents independently selected from Group V, (C) C_{2-12} alkenyl, (D) C_{3-10} cycloalkyl optionally substituted with one or more substituents independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-5} alkynyl, C_{3-10} cycloalkyl, -CN,

$-NR^{13}R^{14}$, oxo, $-OR^{18}$, $-COOR^{18}$ or aryl optionally substituted with X and Y, (E) aryl optionally substituted with X and Y, or (F) het optionally substituted with X and Y;

or R^9 and R^{10} for any occurrence may be taken together to form a heterocyclic ring C optionally further containing a second heterogroup selected from the group consisting of -O-, $-NR^{13}$- and -S-, and optionally further substituted with one or more substituents independently selected from C_{1-5} alkyl, oxo, $-NR^{13}R^{14}$, $-OR^{18}$, $-C(O)_2R^{18}$, -CN, $-C(O)R^9$, aryl optionally substituted with X and Y, het optionally substituted with X and Y, C_{5-6} spirocycloalkyl, and a carbocyclic ring B selected from the group consisting of 5-, 6-, 7- and 8-membered partially and fully saturated, and unsaturated carbocyclic rings, and including any bicyclic group in which said carbocyclic ring B is fused to a carbocyclic ring C selected from the group consisting of 5-, 6-, 7-and 8-membered partially and fully saturated, and unsaturated carbocyclic rings;

R^{11} is C_{1-12} alkyl optionally substituted with one or more substituents independently selected from Group V, C_{2-12} alkenyl, C_{3-10} cycloalkyl, trifluoromethyl, difluoromethyl, monofluoromethyl, aryl optionally substituted with X and Y, het optionally substituted with X and Y, $-C(O)NR^9R^{10}$ or $-C(O)R^9$;

R^{12} is C_{1-12} alkyl optionally substituted with one or more substituents independently selected from Group V, C_{2-12} alkenyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl optionally substituted with X and Y, or het optionally substituted with X and Y;

R^{13} and R^{14} for each occurrence are independently hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, -(C_{1-6} alkyl)-C_{1-6} alkoxy, aryl optionally substituted with X and Y, het optionally substituted with X and Y, -(C_{1-4} alkyl)-aryl optionally substituted with X and Y, -(C_{1-4} alkyl)-heterocycle optionally substituted with X and Y, -(C_{1-4} alkyl)-hydroxy, -(C_{1-4} alkyl)-halo, -(C_{1-4} alkyl)-poly-halo, -(C_{1-4} alkyl)-$CONR^{15}R^{16}$ or C_{3-10} cycloalkyl;

R^{15} and R^{16} for each occurrence are independently hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl or aryl optionally substituted with X and Y;

R^{17} is hydrogen, C_{1-6} alkyl, $-COR^9$ or $-SO_2R^9$;

R^{18} is hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, -(C_{1-6} alkyl)-C_{1-6} alkoxy, aryl optionally substituted with X and Y, het optionally substituted with X and Y, -(C_{1-4} alkyl)-aryl optionally substituted with X and Y, -(C_{1-4} alkyl)-heterocycle optionally substituted with X and Y, -(C_{1-4} alkyl)-hydroxy, -(C_{1-4} alkyl)-halo, -(C_{1-4} alkyl)-poly-halo, -(C_{1-4} alkyl)-$CONR^{15}R^{16}$, -(C_{1-4} alkyl)-(C_{1-4} alkoxy) or C_{3-10} cycloalkyl;

R^{19} is hydrogen or C_{1-6} alkyl;

R^{20} is hydrogen or C_{1-6} alkyl;

W is O, $S(O)_d$, CH_2 or NR^9;

Group V is halogen, $-NR^{13}R^{14}$, $-OCF_3$, $-OR^9$, oxo, trifluoromethyl, -CN, C_{3-10} cycloalkyl, aryl optionally substituted with X and Y, and het optionally substituted with X and Y;

het for each occurrence is a heterocyclic ring D selected from the group consisting of 4-, 5-, 6-, 7- and 8-membered partially and fully saturated, and unsaturated, heterocyclic rings containing from one to four heteroatoms independently selected from the group consisting of N, O and S, and including any bicyclic group in which said heterocyclic ring D is fused to a benzene ring or a heterocyclic ring E selected from the group consisting of 4-, 5-, 6-, 7- and 8-membered partially and fully saturated, and unsaturated, heterocyclic rings containing from one to four heteroatoms independently selected from the group consisting of N, O and S;

X and Y for each occurrence are independently (A) hydrogen, (B) halogen, (C) trifluoromethyl, (D) $-OCF_3$, (E) -CN, (F) C_{1-6} alkyl optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, $-OCF_3$, $-CF_3$ and phenyl, (G) C_{1-6} alkoxy, (H) aryl optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, $-OCF_3$, $-CF_3$, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy, (I) $-C(O)_2R^{13}$, (J) $-C(O)NR^{13}R^{14}$, (K) $-C(O)R^{13}$, (L) $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ and (M) $-NR^{13}C(O)R^{14}$;

or X and Y for any occurrence in the same variable may be taken together to form (a) a carbocyclic ring D of the formula $-(CH_2)_e-$ or (b) a heterocyclic ring F selected from the group consisting of $-O(CH_2)_fO-$, $(CH_2)_gNH-$ and -CH=CHNH-;

a and d are each independently 0, 1 or 2;

b is 3, 4, 5, 6 or 7;

c, f, g, j and k are each independently 2, 3, 4, 5 or 6; and

e is 3, 4, 5, 6 or 7.

2. A compound or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 1 wherein W is oxygen.

3. A compound or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 2 wherein R^1 is located at the 3 position, R^2 is located at the 5 position, R^3 is located at

the 2' position, R^4 is located at the 3' position, R^5 is located at the 4' position and R^6 is located at the 5' position.

4. A compound or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 3 wherein R^3 is hydrogen, or R^3 and R^4 are taken together to form said carbocyclic ring A or said heterocyclic ring A, R^5 is hydroxy, R^6 is hydrogen and R^7 is hydrogen.

5. A compound or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 4 wherein R^3 is hydrogen.

6. A compound or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 5 wherein R^1 and R^2 are each independently methyl, bromo or chloro, and R^8 is hydroxy, methoxy, ethoxy, isopropoxy, NH_2 or $NH(CH_3)$.

7. A compound or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 6 wherein R^4 is $S(O)_2NR^9R^{10}$, R^9 is hydrogen, isopropyl, $-CH_2$-2-thienyl, $-CH_2$-cyclopropyl, cyclopropyl, $-(CH_2)_2OH$, exo-2-norbornyl, methyl, ethyl, 4-fluorophenyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, *n*-propyl, *n*-butyl, *n*-pentyl, *n*-hexyl, *n*-octyl or *n*-decyl, and R^{10} is hydrogen or methyl.

8. A compound or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 7 wherein R^1 is chloro, R^2 is methyl, R^8 is hydroxy, R^9 is cyclopropyl and R^{10} is hydrogen.

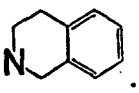
9. A pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 8 wherein said salt is a sodium salt.

10. A pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 8 wherein said salt is a potassium salt.

9. A compound or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 7 wherein R^1 is methyl, R^2 is methyl, R^8 is hydroxy, R^9 is cyclopropyl and R^{10} is hydrogen.

10. A pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 9 wherein said salt is a sodium salt.

11. A pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 9 wherein said salt is a potassium salt.

12. A compound or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 6 wherein R^4 is $S(O)_2NR^9R^{10}$, and R^9 and R^{10} are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form $N(CH_2)_4$, $N(CH_2)_5$, morpholine or  .

13. A compound or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 6 wherein R^4 is $-C(O)NR^9R^{10}$, R^9 is methyl, ethyl, isopropyl, *n*-propyl, isobutyl, *n*-butyl, *n*-pentyl, *n*-hexyl, 4-fluorophenyl, $-CH_2$-2-thienyl, cyclopropyl, $-CH_2$-cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, $-CH_2$-cyclohexyl, endo-2-norbornyl, exo-2-norbornyl, (S)-1-phenylethyl, (R)-1-phenylethyl, $-CH_2$-2-chlorophenyl, $-CH_2$-4-chlorophenyl, $-CH_2$-4-fluorophenyl, $-CH_2$-3-chloro-4-fluorophenyl, $-CH_2$-2-chloro-4-fluorophenyl, $-CH_2$-2-fluoro-4-chlorophenyl, $-CH_2$-3,4-difluorophenyl, $-CH_2$-4-isopropylphenyl, $-CH_2$-2,3-dichlorophenyl, $-CH_2$-2,4-dichlorophenyl, $-CH_2$-3,4-dichlorophenyl, $-CH_2$-3-trifluoromethyl-4-chlorophenyl, 4-phenylphenyl, 3-(2,4-dimethyl)pentyl, (R)-1-(1-naphthyl)ethyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl, 2,2-dimethylpropyl, (R)-1-(2-naphthyl)ethyl, (R)-2-(1-naphthyl)ethyl, $-CH_2$-(1-naphthyl), (R)-1-cyclohexylethyl, (S)-1-cyclohexylethyl, $-CH_2$-3,4-methylenedioxyphenyl, $-CH_2$-4-*t*-butylphenyl, $-CH_2$-2,3-dichlorophenyl, 1-indanyl, (R)-1-indanyl, (S)-1-indanyl, 5-indanyl, 1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthyl) or (R)-1-cyclohexylethyl, and R^{10} is hydrogen, methyl or ethyl.

14. A compound or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 13 wherein R^1 is methyl, R^2 is methyl, R^8 is hydroxy, R^9 is cyclobutyl and R^{10} is methyl.

15. A pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 14 wherein said salt is a sodium salt.

16. A pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 14 wherein said salt is a potassium salt.

17. A compound or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 13 wherein R^1 is chloro, R^2 is methyl, R^8 is hydroxy, R^9 is cyclobutyl and R^{10} is methyl.

18. A pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 17 wherein said salt is a sodium salt.

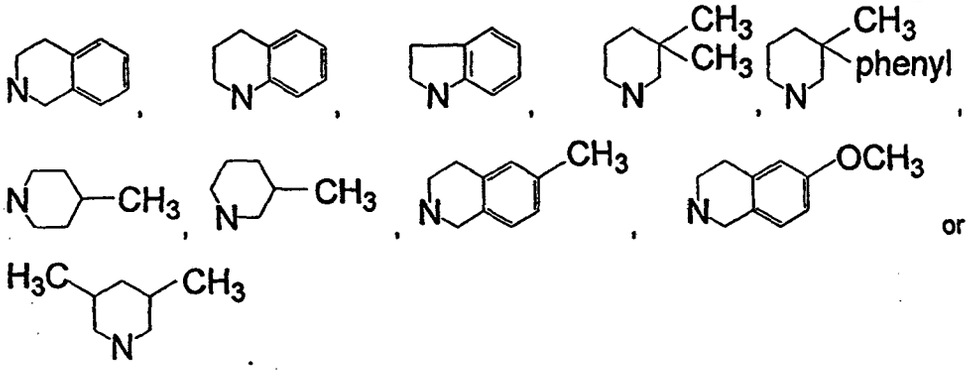
19. A pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 17 wherein said salt is a potassium salt.

20. A compound or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 13 wherein R^1 is chloro, R^2 is chloro, R^8 is hydroxy, R^9 is cyclobutyl and R^{10} is methyl.

21. A pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 20 wherein said salt is a sodium salt.

22. A pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 20 wherein said salt is a potassium salt.

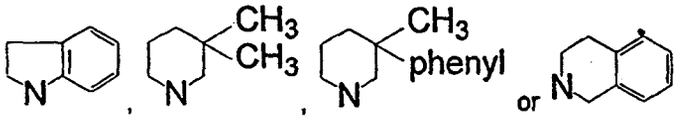
23. A compound or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 6 wherein R^4 is $-C(O)NR^9R^{10}$, and R^9 and R^{10} are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form $N(CH_2)_7$, $N(CH_2)_6$, $N(CH_2)_5$, $N(CH_2)_4$, morpholine,



or

24. A compound or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 6 wherein R^4 is $-CH_2NR^9R^{10}$, R^9 is methyl, *n*-propyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, exo-2-norbornyl, $-CH_2$-4-fluorophenyl, $-CH_2$-4-chlorophenyl, $-CH_2$-4-isopropylphenyl, $-CH_2$-3,4-methylenedioxyphenyl, (R)-1-(1-naphthyl)ethyl, (R)-1-phenylethyl, (S)-1-phenylethyl, (R)-1-cyclohexylethyl, 1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthyl), 1-indanyl or $-CH_2$-(1-naphthyl), and R^{10} is hydrogen, methyl or $-COCH_3$.

25. A compound or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 6 wherein R^4 is $-CH_2NR^9R^{10}$, and R^9 and R^{10} are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form $N(CH_2)_6$, morpholine,



or

26. A compound or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 6 wherein R^4 is -NHCOR^9, and R^9 is cyclopropyl or cyclobutyl.

27. A compound or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 6 wherein R^4 is -S(O)$_2$R^{12}, and R^{12} is 4-chlorophenyl, phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, -CH_2-cyclopropyl, isopropyl, -CH_2-cyclobutyl, -CH_2-cyclohexyl, cyclopentyl, -CH_2-4-fluorophenyl, 4-tolyl, methyl, ethyl, *n*-butyl, -CH_2-phenyl or *n*-propyl.

28. A compound or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 27 wherein R^1 is chloro, R^2 is chloro, R^8 is ethoxy and R^{12} is cyclopentyl.

29. A pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 28 wherein said salt is a sodium salt.

30. A pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 28 wherein said salt is a potassium salt.

31. A compound or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 27 wherein R^1 is chloro, R^2 is chloro, R^8 is hydroxy and R^{12} is -CH_2-cyclopropyl.

32. A pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 31 wherein said salt is a sodium salt.

33. A pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 31 wherein said salt is a potassium salt.

34. A compound or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 27 wherein R^1 is chloro, R^2 is chloro, R^8 is hydroxy and R^{12} is -CH_2-cyclobutyl.

35. A pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 34 wherein said salt is a sodium salt.

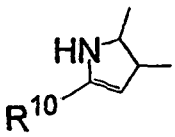
36. A pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 34 wherein said salt is a potassium salt.

37. A compound or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 27 wherein R^1 is methyl, R^2 is methyl, R^8 is hydroxy and R^{12} is -CH_2-cyclopropyl.

38. A pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 37 wherein said salt is a sodium salt.

39. A pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 37 wherein said salt is a potassium salt.

40. A compound or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 4 wherein R^1 and R^2 are each independently methyl, bromo or chloro, R^3 is hydrogen, R^4 and R^5 are taken together to form



, R^6 is hydrogen, R^7 is hydrogen, R^8 is ethoxy, hydroxy or NH_2, and R^{10} is hydrogen or methyl.

41. A compound or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 5 wherein R^4 is $-OR^{11}$, and R^{11} is phenyl, 4-chlorophenyl or 4-fluorophenyl.

42. A compound or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 5 wherein R^4 is $-(C_{1-6}$ alkyl$)-OR^{11}$, and R^{11} is phenyl or 4-fluorophenyl.

43. A compound or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 4 wherein R^3 and R^4 are taken together to form said carbocyclic ring A or said heterocyclic ring A.

44. A compound or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 43 wherein R^3 and R^4 are taken together to form said carbocyclic ring A.

45. A compound or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 44 wherein R^3 and R^4 are taken together to form $-(CH_2)_3-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$ or $-(CH_2)_4-$.

46. A compound or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 45 wherein R^1 is methyl, R^2 is methyl, R^8 is hydroxy and R^3 and R^4 are taken together to form $-(CH_2)_3-$.

47. A pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 46 wherein said salt is a sodium salt.

48. A pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 46 wherein said salt is a potassium salt.

49. A compound or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 1 wherein R^8 is $-OR^9$ and R^9 is ethyl.

50. A pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 1 wherein said salt is a potassium or sodium salt.

51. A compound, prodrug, isomer or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 1 wherein said compound is selected from the group consisting of

N-[3-chloro-4-(3-cyclopropylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-oxamic acid,

N-[4-(3-cyclopropylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamic acid,

N-{4-[3-(cyclobutyl-methyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid,

N-{3-chloro-4-[3-(cyclobutyl-methyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid,

N-[4-(7-hydroxy-indan-4-yloxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamic acid,

N-{3,5-dichloro-4-[3-(cyclobutyl-methyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid,

N-[3,5-dichloro-4-(3-cyclopentanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid,

N-[3,5-dichloro-4-(3-cyclopropylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid,

N-[3,5-dichloro-4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid and

N-[4-(3-cyclopropylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamic acid.

52. A compound or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 1 wherein said compound is selected from the group consisting of

N-[3-chloro-4-(3-cyclopropylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester,

N-[4-(3-cyclopropylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester,

N-{4-[3-(cyclobutyl-methyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester,

N-{3-chloro-4-[3-(cyclobutyl-methyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-oxamic acid ethyl ester,

N-[4-(7-hydroxy-indan-4-yloxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester,

N-{3,5-dichloro-4-[3-(cyclobutyl-methyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-oxamic acid ethyl ester,

N-[3,5-dichloro-4-(3-cyclopentanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid ethyl ester,

N-[3,5-dichloro-4-(3-cyclopropylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid ethyl ester,

N-[3,5-dichloro-4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-oxamic acid ethyl ester and

N-[4-(3-cyclopropylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamic acid ethyl ester.

53. A method of treating a condition selected from the group consisting of obesity, hyperlipidemia, thyroid disease, hypothyroidism, diabetes mellitus, atherosclerosis, hypertension, coronary heart disease, hypercholesteremia, depression and osteoporosis, in a mammal which comprises administering to said mammal an effective treating amount of a compound, prodrug, isomer or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 1.

54. A method as defined in claim 53 wherein said condition is obesity.

55. A method as defined in claim 54 further including administering an anorectic agent.

56. A method as defined in claim 54 further including administering a lipase inhibitor.

57. A pharmaceutical composition comprising a compound, prodrug, isomer or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 1, and a pharmaceutically acceptable vehicle, diluent or carrier.

58. A pharmaceutical composition for treating a condition selected from the group consisting of obesity, hyperlipidemia, thyroid disease, hypothyroidism, diabetes mellitus, atherosclerosis, hypertension, coronary heart disease, hypercholesteremia, depression and osteoporosis, in a mammal comprising a compound, prodrug, isomer or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 1, and a pharmaceutically acceptable vehicle, diluent or carrier.

59. A pharmaceutical composition as defined in claim 58 wherein said condition is obesity.

60. A pharmaceutical composition as defined in claim 59 further including an anorectic agent.

61. A pharmaceutical composition as defined in claim 59 further including a lipase inhibitor.

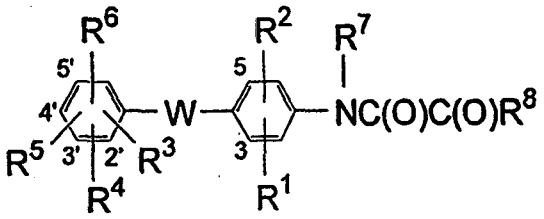
62. A kit for the treatment of a condition selected from the group consisting of obesity, hyperlipidemia, thyroid disease, hypothyroidism, diabetes mellitus, atherosclerosis, hypertension, coronary heart disease, hypercholesteremia, depression and osteoporosis which comprises: a first compound, said first compound being a compound, prodrug, isomer, or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 1, and a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent, in a first unit dosage form; a second compound, said second compound being an anorectic agent or a lipase inhibitor, and a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent, in a second unit dosage form; and a container.

63. A kit as defined in claim 62 wherein said condition is obesity.

316

ABSTRACT

The present invention provides novel compounds of the Formula



(I)

and prodrugs thereof, geometric and optical isomers thereof, and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, prodrugs and isomers, wherein R^1 - R^8 and W are as described herein. Pharmaceutical compositions containing such compounds, prodrugs, isomers or pharmaceutically acceptable salts thereof, and methods, pharmaceutical compositions and kits for treating obesity, hyperlipidemia, thyroid disease, hypothyroidism and related disorders and diseases such as diabetes mellitus, atherosclerosis, hypertension, coronary heart disease, hypercholesteremia, depression and osteoporosis are also provided.

3A

ÁCIDOS OXÁMICOS Y DERIVADOS COMO LIGANDOS DE RECEPTORES TIROIDEOS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a nuevos ligandos de receptores tiroideos y, más particularmente, se refiere a nuevos ácidos oxámicos y sus derivados, que son útiles en el tratamiento de la obesidad, hiperlipidemia, glaucoma, arritmia cardíaca, trastornos de la piel, enfermedades de tiroides, hipotiroidismo y trastornos y enfermedades relacionadas tales como diabetes mellitus, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, hipercolesterolemia, depresión y osteoporosis. También se proporcionan procedimientos, composiciones farmacéuticas y estuches ("kits") para el tratamiento de tales enfermedades y trastornos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

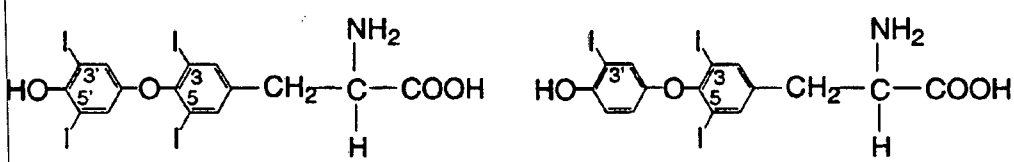
Generalmente se acepta que las hormonas tiroideas, específicamente las yodotironinas biológicamente activas, son críticas para el desarrollo normal y para el mantenimiento de la homeostasis metabólica. Las hormonas tiroideas estimulan el metabolismo del colesterol hasta ácidos biliares y mejora las respuestas lipolíticas de las células grasas a otras hormonas.

Las hormonas tiroideas también afectan a la función cardíaca tanto directa como indirectamente, por ejemplo,

aumentando la velocidad metabólica. Por ejemplo, se observan taquicardias, mayor volumen de apoplejías, mayores índices cardíacos, hipertrofia cardíaca, menor resistencia vascular periférica y mayor presión de pulso en pacientes con hipertiroidismo.

Los trastornos del tiroides generalmente se tratan con reposición de hormonas mediante la administración de hormonas tiroideas que se producen de forma natural o análogos tiromiméticos de las mismas que imitan los efectos de las hormonas tiroideas.

A continuación se muestran dos hormonas tiroideas que se producen de forma natural, a saber, la tiroxina o 3,5,3',5'-tetrayodo-L-tironina (denominada comúnmente "T_4") y la 3,5,3'-triyodo-L-tironina (denominada comúnmente "T_3"):



T_4

T_3

T_3 es la más activa biológicamente de las dos y, como se apreciará por las fórmulas estructurales proporcionadas anteriormente, difiere de T_4 por la ausencia de yodo en la posición 5'.

T_3 puede producirse directamente a partir de la glándula tiroides o, en tejidos periféricos, mediante la eliminación

del yodo en posición 5' por enzimas desyodasas. Los análogos tiromiméticos a menudo se diseñan de forma que sean estructuralmente similares a T_3. Además, se conocen metabolitos de T_3 que se producen de forma natural.

Como se ha discutido anteriormente, las hormonas tiroideas afectan al funcionamiento cardíaco, por ejemplo, provocando un aumento del ritmo cardíaco y, por consiguiente, un aumento del consumo de oxígeno. Sin embargo, aunque el aumento del consumo de oxígeno puede producir ciertos efectos metabólicos deseados, somete al corazón a una carga extra, lo cual, en algunas situaciones, puede producir efectos secundarios perjudiciales. Por lo tanto, como se conoce en la técnica, tal y como se describe por A.H. Underwood et al., en un artículo publicado en *Nature*, Vol. 324: págs. 425-429 (1986), se ha intentado sintetizar análogos de la hormonas tiroideas que funcionen reduciendo los lípidos y el colesterol en suero sin generar los efectos cardíacos adversos mencionados anteriormente.

Las Patentes de Estados Unidos Nos. 4.766.121; 4.826.876; 4.910.305; y 5.061.798 describen ciertos compuestos miméticos de hormonas tiroideas, particularmente, 3,5-dibromo-3'-[6-oxo-3(1H)-piridazinilmetil]tironinas.

La Patente de Estados Unidos No. 5.284.971 describe ciertos agentes tiromiméticos reductores del colesterol, particularmente, compuestos de 4-(3-ciclohexil-4-hidroxi o -

metoxi fenilsulfonil)-3,5-dibromo-fenilacético.

Las Patentes de Estados Unidos Nos. 5.401.772; 5.654.468; y 5.569.674 describen ciertos agentes reductores de lípidos, particularmente, derivados del ácido heteroacético, que compiten con la T_3 marcada con radiosótopos en ensayos de unión usando núcleos de hígado de rata y preparaciones de membrana plasmática.

Se conocen en la técnica ciertos ácidos oxámicos y sus derivados, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos No. 4.069.343 describe el uso de ciertos ácidos oxámicos para prevenir reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato; la Patente de Estados Unidos No. 4.554.290 describe el uso de ciertos ácidos oxámicos para combatir plagas en animales y plantas; la Patente de Estados Unidos No. 5.401.772 describe ciertos ácidos oxámicos como agentes reductores de lípidos; la Patente de Estados Unidos No. 5.232.947 describe el uso de ciertos ácidos oxámicos para mejorar funciones cerebrales dañadas del cerebro; y la Memoria Descriptiva de Patente europea publicada como EP 580.550 describe ciertos derivados de ácido oxámico como agentes hipocolesterolémicos.

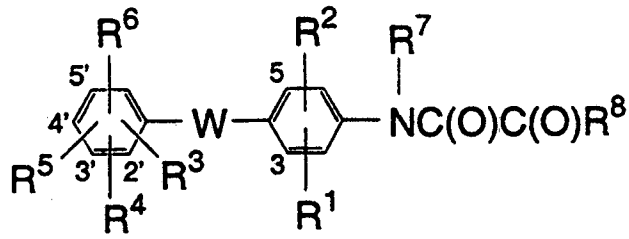
Además, se conocen en la técnica ciertos derivados de ácido oxámico de hormonas tiroideas. Por ejemplo, N. Yokoyama et al., en un artículo publicado en el *Journal of Medicinal Chemistry*, 38 (4): 695-707 (1995), describe la sustitución de un grupo $-CH_2$ en un metabolito de T_3 que se produce de

forma natural por un grupo -NH, dando como resultado -$HNCOCO_2H$. Análogamente, R.E. Steele et al., en un artículo publicado en International Congressional Service (*Atherosclerosis X*) 1066: 321-324 (1995) y Z.F. Stephan et al., en un artículo publicado en *Atherosclerosis*, 126: 53-63 (1996), describen ciertos derivados de ácido oxámico útiles como agentes tiromiméticos reductores de lípidos exentos de actividades cardíacas indeseables.

Todos los documentos citados aquí, incluyendo los anteriores, se incorporan por referencia en su totalidad.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I:



(I) ,

profármacos de los mismos, isómeros geométricos y ópticos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, de dichos profármacos y de dichos isómeros, en la que:

cada uno de R^1, R^2 y R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, trifluorometilo, -CN, $-OCF_3$ u -O-

alquilo C_{1-6};

R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el Grupo Z, alquenilo C_{2-12}, halógeno, -CN, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-C(O)NR^9R^{10}$, -(alquilo C_{1-6})$-NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, -(alquilo C_{1-6})$-OR^{11}$, $-OR^{11}$ o $-S(O)_aR^{12}$, con la condición de que, cuando R^5 no es flúor, R^4 es $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-C(O)NR^9R^{10}$, -(alquilo C_{1-6})$-NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, -(alquilo C_{1-6})$-OR^{11}$, $-OR^{11}$ o $-S(O)_aR^{12}$;

o R^3 y R^4 pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo carbocíclico A de fórmula $-(CH_2)_b-$ o un anillo heterocíclico A seleccionado entre el grupo compuesto por $-Q-(CH_2)_c$ y $-(CH_2)_j-Q-(CH_2)_k-$, en los que Q es O, S o NR^{17}, estando cada uno de dichos anillos carbocíclico A y heterocíclico A opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4}, haluro u oxo;

R^5 es flúor, hidroxi, alcoxi C_{1-4} o $OC(O)R^9$;

o R^4 y R^5 pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo heterocíclico B seleccionado entre el grupo compuesto por $-CR^9=CR^{10}-NH$, $-N=CR^9-NH-$, $-CR^9=CH-O-$ y $-CR^9=CH-S-$;

R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} o trifluorometilo;

R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^8 es $-OR^9$ o $-NR^{19}R^{20}$;

R^9 y R^{10}, cada vez que aparecen, son independientemente (A) hidrógeno, (B) alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el Grupo V, (C) alquenilo C_{2-12}, (D) cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-5}, cicloalquilo C_{3-10}, -CN, $-NR^{13}R^{14}$, oxo, $-OR^{18}$, $-COOR^{18}$ o arilo opcionalmente sustituido con X e Y, (E) arilo opcionalmente sustituido con X e Y, o (F) het opcionalmente sustituido con X e Y;

o R^9 y R^{10}, cada vez que aparecen, pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo heterocíclico C que además contiene opcionalmente un segundo heterogrupo seleccionado entre el grupo compuesto por -O-, $-NR^{13}-$ y -S-, y además está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-5}, oxo, $-NR^{13}R^{14}$, $-OR^{18}$, $-C(O)_2R^{18}$, -CN, $-C(O)R^9$, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, het opcionalmente sustituido con X e Y, espirocicloalquilo C_{5-6} y un anillo carbocíclico B seleccionado entre el grupo compuesto por anillos carbocíclicos de 5, 6, 7 u 8 miembros, parcial y totalmente saturados, e insaturados, incluyendo cualquier grupo bicíclico en el que dicho anillo carbocíclico B esté condensado con un anillo carbocíclico C seleccionado entre

el grupo compuesto por anillos carbocíclicos de 5, 6, 7 u 8 miembros parcial y totalmente saturados, e insaturados;

R^{11} es alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el Grupo V, alquenilo C_{2-12}, cicloalquilo C_{3-10}, trifluorometilo, difluorometilo, monofluorometilo, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, het opcionalmente sustituido con X e Y, $-C(O)NR^9R^{10}$ o $-C(O)R^9$;

R^{12} es alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el Grupo V, alquenilo C_{2-12}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, o het opcionalmente sustituido con X e Y;

R^{13} y R^{14}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, -(alquilo C_{1-6})-alcoxi C_{1-6}, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, het opcionalmente sustituido con X e Y, -(alquil C_{1-4})-arilo opcionalmente sustituido con X e Y, -(alquil C_{1-4})-heterociclo opcionalmente sustituido con X e Y, -(alquil C_{1-4})-hidroxi, -(alquil C_{1-4})-halo, -(alquil C_{1-4})-poli-halo, -(alquil C_{1-4})-$CONR^{15}R^{16}$ o cicloalquilo C_{3-10};

R^{15} y R^{16}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10} o arilo opcionalmente sustituido con X e Y;

R^{17} es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, $-COR^9$ o $-SO_2R^9$;

R^{18} es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, -(alquil C_{1-6})-alcoxi C_{1-6}, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, het opcionalmente sustituido con X e Y, -(alquil C_{1-4})-arilo opcionalmente sustituido con X e Y, -(alquil C_{1-4})-heterociclo opcionalmente sustituido con X e Y, -(alquil C_{1-4})-hidroxi, -(alquil C_{1-4})-halo, -(alquil C_{1-4})-poli-halo, -(alquil C_{1-4})-$CONR^{15}R^{16}$, -(alquil C_{1-4})-(alcoxi C_{1-4}) o cicloalquilo C_{3-10};

R^{19} es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^{20} es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

W es O, $S(O)_d$, CH_2 o NR^9;

El Grupo Z es alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, halógeno, $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxi, oxo, -CN, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo, $-S(O)_aR^{12}$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-C(O)R^9R^{10}$ y $-NR^9R^{10}$;

El Grupo V es halógeno, $-NR^{13}R^{14}$, $-OCF_3$, $-OR^9$, oxo, trifluorometilo, -CN, cicloalquilo C_{3-10}, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, y het opcionalmente sustituido con X e Y;

het, cada vez que aparece, es un anillo heterocíclico D seleccionado entre el grupo compuesto por anillos heterocíclicos de 4, 5, 6, 7 y 8 miembros parcial y totalmente saturados, e insaturados, que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por N, O y S, y que incluye cualquier grupo bicíclico en el que dicho anillo heterocíclico D esté

condensado con un anillo de benceno o un anillo heterocíclico E seleccionado entre el grupo compuesto por anillos heterocíclicos de 4, 5, 6, 7 y 8 miembros parcial y totalmente saturados, e insaturados, que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por N, O y S;

X e Y, cada vez que aparecen, son independientemente (A) hidrógeno, (B) halógeno, (C) trifluorometilo, (D) $-OCF_3$, (E) -CN, (F) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halógeno, $-OCF_3$, $-CF_3$ y fenilo, (G) alcoxi C_{1-6}, (H) arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halógeno, $-OCF_3$, $-CF_3$, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}, (I) $-C(O)_2R^{13}$, (J) $-C(O)NR^{13}R^{14}$, (K) $-C(O)R^{13}$, (L) $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ y (M) $-NR^{13}C(O)R^{14}$; o X e Y, cada vez que aparecen en la misma variable, pueden tomarse conjuntamente para formar (a) un anillo carbocíclico D de fórmula $-(CH_2)_e-$ o (b) un anillo heterocíclico F seleccionado entre el grupo compuesto por $-O(CH_2)_fO-$, $(CH_2)_gNH-$ y -CH=CHNH-;

cada uno de a y d son independientemente 0, 1 ó 2;

b es 3, 4, 5, 6 ó 7;

cada uno de c, f, g, j y k son independientemente 2, 3, 4, 5, ó 6; y

e es 3, 4, 5, 6 ó 7.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, denominado Grupo A, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que W es O.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos del Grupo A, denominado Grupo B, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^1 se localiza en la posición 3, R^2 se localiza en la posición 5, R^3 se localiza en la posición 2', R^4 se localiza en la posición 3', R^5 se localiza en la posición 4' y R^6 se localiza en la posición 5'.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo B, denominado Grupo C, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^3 es hidrógeno, o R^3 y R^4 se toman conjuntamente para formar un anillo carbocíclico A de fórmula $-(CH_2)_b-$ o un anillo heterocíclico A seleccionado entre el grupo compuesto de $-Q-(CH_2)_c$ y $-(CH_2)_j-Q-(CH_2)_k-$, en los que Q es O, S o NR^{17}, estando cada uno de dichos anillos carbocíclico A y heterocíclico A opcionalmente sustituido independientemente con uno o más

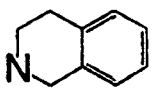
sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4}, haluro u oxo, R^5 es hidroxi, R^6 es hidrógeno y R^7 es hidrógeno.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo C, denominado Grupo D, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que cada uno de R^1 y R^2 es independientemente metilo, bromo o cloro, y R^8 es hidroxi, metoxi, etoxi, isopropoxi, NH_2 o $NH(CH_3)$.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo D, denominado Grupo E, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^4 es $S(O)_2NR^9R^{10}$, y R^{10} es hidrógeno o metilo.

Son compuestos particularmente preferidos del Grupo E los compuestos en los que (a) R^1 es cloro, R^2 es metilo, R^8 es etoxi o hidroxi, R^9 es etilo y R^{10} es hidrógeno, (b) R^1 es cloro, R^2 es metilo, R^8 es etoxi o hidroxi, R^9 es *n*-butilo y R^{10} es hidrógeno, (c) R^1 es cloro, R^2 es metilo, R^8 es etoxi o hidroxi, R^9 es $-CH_2$-ciclopropilo y R^{10} es hidrógeno, y (d) R^1 es cloro, R^2 es metilo, R^8 es isopropoxi o hidroxi, R^9 es ciclopropilo y R^{10} es hidrógeno; y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Otro grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptable de tales compuestos del Grupo D, denominado Grupo F, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^4 es $S(O)_2NR^9R^{10}$ y R^9 y R^{10} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar $N(CH_2)_4$, $N(CH_2)_5$, morfolina o



Son compuestos particularmente preferidos del Grupo F aquellos en los que R^9 y R^{10} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar $N(CH_2)_4$.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo E, denominado el Grupo G, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^9 es hidrógeno, isopropilo, $-CH_2$-2-tienilo, $-CH_2$-ciclopropilo, ciclopropilo, $-(CH_2)_2OH$, exo-2-norbornilo, metilo, etilo, 4-fluorofenilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-octilo o *n*-decilo.

Son compuestos particularmente preferidos del Grupo G los compuestos en los que (a) R^1 es cloro, R^2 es metilo, R^8 es hidroxi o etoxi, R^9 es ciclopropilo y R^{10} es hidrógeno, (b) R^1

es metilo, R^2 es metilo, R^8 es hidroxi o etoxi, R^9 es ciclopropilo y R^{10} es metilo, (c) R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^8 es hidroxi o etoxi, R^9 es ciclobutilo y R^{10} es metilo, (d) R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^8 es hidroxi o etoxi, R^9 es ciclopropilo y R^{10} es hidrógeno, y (e) R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^8 es hidroxi o etoxi, R^9 es ciclobutilo y R^{10} es hidrógeno; y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo D, denominado Grupo J, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en la que R^4 es $-C(O)NR^9R^{10}$ y R^{10} es hidrógeno, metilo o etilo.

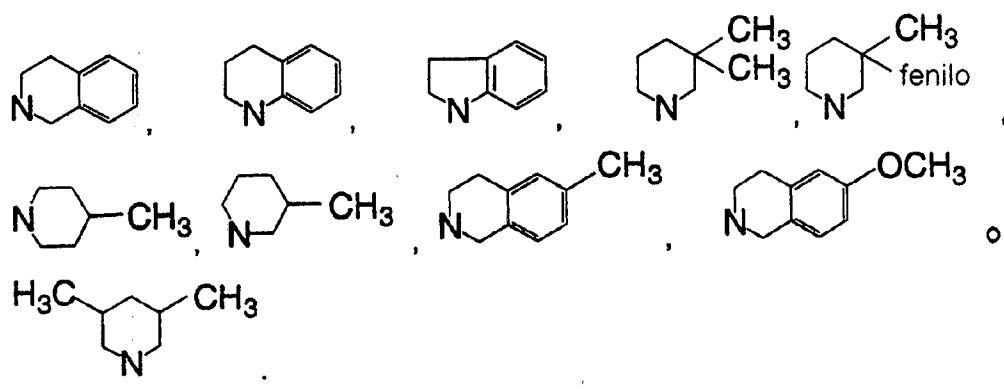
Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo J, denominado Grupo K, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^9 es metilo, etilo, isopropilo, *n*-propilo, isobutilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, 4-fluorofenilo, $-CH_2$-2-tienilo, ciclopropilo, $-CH_2$-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH_2$-ciclohexilo, endo-2-norbornilo, exo-2-norbornilo, (S)-1-feniletilo, (R)-1-feniletilo, $-CH_2$-2-clorofenilo, $-CH_2$-4-clorofenilo, $-CH_2$-4-fluorofenilo, $-CH_2$-3-cloro-4-fluorofenilo,

-CH_2-2-cloro-4-fluorofenilo, -CH_2-2-fluoro-4-clorofenilo, -CH_2-3,4-difluorofenilo, -CH_2-4-isopropilfenilo, -CH_2-2,3-diclorofenilo, -CH_2-2,4-diclorofenilo, -CH_2-3,4-diclorofenilo, -CH_2-3-trifluorometil-4-clorofenilo, 4-fenilfenilo, 3-(2,4-dimetil)pentilo, (R)-1-(1-naftil)etilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, (R)-1-(2-naftil)etilo, (R)-2-(1-naftil)etilo, -CH_2-(1-naftilo), (R)-1-ciclohexiletilo, (S)-1-ciclohexiletilo, -CH_2-3,4-metilenodioxifenilo, -CH_2-4-*t*-butilfenilo, -CH_2-2,3-diclorofenilo, 1-indanilo, (R)-1-indanilo, (S)-1-indanilo, 5-indanilo, 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftilo) o (R)-1-ciclohexiletilo.

Son compuestos particularmente preferidos del grupo K los compuestos en los que (a) R^1 es cloro, R^2 es cloro, R^8 es hidroxi o etoxi, R^9 es 3-(2,4-dimetil)pentilo y R^{10} es hidrógeno, (b) R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^8 es hidroxi o etoxi, R^9 es ciclopropilo y R^{10} es metilo, (c) R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^8 es hidroxi o etoxi, R^9 es ciclobutilo y R^{10} es metilo, (d) R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^8 es hidroxi o etoxi, R^9 es 3-(2,4-dimetil)pentilo y R^{10} es hidrógeno, (e) R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^8 es hidroxi o etoxi, R^9 es *n*-pentilo y R^{10} es metilo, (g) R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^8 es hidroxi o etoxi, R^9 es isopropilo y R^{10} es metilo, (h) R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^8 es hidroxi, etoxi o NH_2, R^9 es ciclobutilo y R^{10} es metilo e (i) R^1 es cloro, R^2 es cloro, R^8 es hidroxi o

etoxi, R^9 es ciclobutilo y R^{10} es metilo; y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Otro grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, denominado Grupo L, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^4 es $-C(O)NR^9R^{10}$, y R^9 y R^{10} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar $N(CH_2)_7$, $N(CH_2)_6$, $N(CH_2)_5$, $N(CH_2)_4$, morfolina,

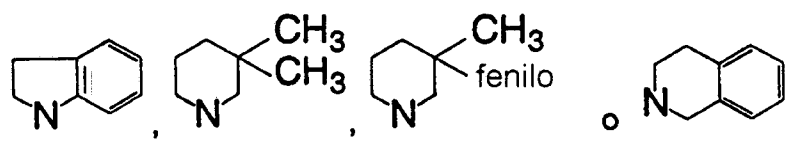


Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo D, denominado Grupo M, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^4 es $-CH_2NR^9R^{10}$ y R^{10} es hidrógeno, metilo o $-COCH_3$.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo M, denominado Grupo N, contiene los compuestos de Fórmula I

y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^9 es metilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, exo-2-norbornilo, $-CH_2$-4-fluorofenilo, $-CH_2$-4-clorofenilo, $-CH_2$-4-isopropilfenilo, $-CH_2$-3,4-metilenodioxifenilo, (R)-1-(1-naftil)etilo, (R)-1-feniletilo, (S)-1-feniletilo, (R)-1-ciclohexiletilo, 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftilo), 1-indanilo o $-CH_2$-(1-naftilo).

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo M, denominado Grupo O, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^9 y R^{10} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar $N(CH_2)_6$, morfolina,



Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo D, denominado Grupo P, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^4 es $-NHCOR^9$.

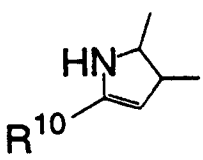
Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo

P, denominado Grupo Q, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^9 es ciclopropilo o ciclobutilo.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo D, denominado el Grupo R, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^4 es $-S(O)_2R^{12}$ y R^{12} es 4-clorofenilo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, CH_2-ciclopropilo, isopropilo, CH_2-ciclobutilo, CH_2-ciclohexilo, ciclopentilo, CH_2-4-fluorofenilo, 4-tolilo, metilo, etilo, *n*-butilo, CH_2-fenilo o *n*-propilo.

Son compuestos particularmente preferidos del Grupo R los compuestos en los que (a) R^1 es cloro, R^2 es cloro, R^8 es hidroxi o etoxi, y R^{12} es etilo, (b) R^1 es cloro, R^2 es cloro, R^8 es hidroxi o etoxi y R^{12} es $-CH_2$-ciclobutilo, (c) R^1 es cloro, R^2 es cloro, R^8 es hidroxi o etoxi y R^{12} es $-CH_2$-ciclohexilo, (d) R^1 es cloro, R^2 es cloro, R^8 es hidroxi o etoxi y R^{12} es ciclopentilo, (e) R^1 es cloro, R^2 es cloro, R^8 es hidroxi o etoxi y R^{12} es $-CH_2$-ciclopropilo, (f) R^1 es cloro, R^2 es cloro, R^8 es hidroxi o etoxi y R^{12} es $-CH_2$-ciclobutilo y (g) R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^8 es hidroxi o etoxi, y R^{12} es $-CH_2$-ciclopropilo; y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo B, denominado Grupo S, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que cada uno de R^1 y R^2 es independientemente metilo, bromo o cloro, R^3 es hidrógeno, R^4 y R^5 se toman conjuntamente para formar



, R^6 es hidrógeno, R^7 es hidrógeno, R^8 es etoxi, hidroxi o NH_2, y R^{10} es hidrógeno o metilo.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo D, denominado Grupo T, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^3 es hidrógeno y R^4 es $-OR^{11}$.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo T, denominado Grupo U, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^{11} es fenilo, 4-clorofenilo o 4-fluorofenilo.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo D, denominado Grupo V, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^3 es hidrógeno y R^4 es -(alquilo C_{1-6})-OR^{11}. Son compuestos particularmente preferidos del grupo V los compuestos en los que R^4 es -CH_2-OR^{11}.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo V, denominado Grupo W, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^{11} es fenilo o 4-fluorofenilo.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo D, denominado Grupo X, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^3 y R^4 se toman conjuntamente para formar un anillo carbocíclico A de la fórmula -$(CH_2)_b$- o un anillo heterocíclico A seleccionado entre el grupo compuesto por Q-$(CH_2)_c$ y -$(CH_2)_j$-Q-$(CH_2)_k$-, donde Q es O, S o NR^{17}, estando cada uno de dichos anillos carbocíclico A y heterocíclico A opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente entre alquilo C_{1-4}, haluro u oxo.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo X, denominado Grupo Y, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^3 y R^4 se toman conjuntamente para formar dicho anillo carbocíclico A.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo Y, denominado Grupo Z, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^3 y R^4 se toman conjuntamente para formar $-(CH_2)_3-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$ o $-(CH_2)_4-$.

Son compuestos particularmente preferidos del Grupo Z los compuestos en los que (a) R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^8 es hidroxi o etoxi y R^3 y R^4 se toman conjuntamente para formar $-(CH_2)_3-$, (b) R^1 es cloro, R^2 es metilo, R^8 es hidroxi o etoxi y R^3 y R^4 se toman conjuntamente para formar $-(CH_2)_3-$ y (c) R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^8 es hidroxi o etoxi, y R^3 y R^4 se toman conjuntamente para formar $(-CH_2)_4-$; y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, denominado Grupo AA, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales

farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^8 es $-OR^9$.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo AA, denominado Grupo AB, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^9 es alquilo C_{1-12}.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo AB, denominado Grupo AC, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^9 es metilo, isopropilo o etilo.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo AC, denominado Grupo AD, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^9 es etilo.

Un grupo preferido de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I, y de los profármacos e isómeros geométricos y ópticos de los mismos, contiene las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, profármacos e isómeros geométricos y ópticos, siendo la sal

una sal de sodio o potasio.

Un grupo preferido de compuestos de Fórmula I, denominado grupo AE, incluye los compuestos específicos:

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopropilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico;

ácido N-[4-(3-ciclopropilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

ácido N-{4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico,

ácido N-{3-cloro-4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico,

ácido N-[4-(7-hidroxi-indan-4-iloxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

ácidoN-{3,5-dicloro-4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico,

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopentanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico,

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopropilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico,

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico;

ácido N-[4-(3-ciclopropilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico,

ácido N-[4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

ácido N-[4-(3-ciclopentilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopentilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico,

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopentilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico,

ácido N-[4-(3-ciclohexilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

N-[3-cloro-4-(3-ciclohexilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico,

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclohexilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico,

ácidoN-[3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico,

ácido N-{4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico,

ácido N-{3-cloro-4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, y los profármacos e isómeros geométricos y ópticos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, profármacos e isómeros.

Un grupo preferido de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, profármacos e isómeros

geométricos y ópticos del Grupo AE, denominado Grupo AF, contiene las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, profármacos e isómeros geométricos y ópticos, siendo la sal una sal de potasio o de sodio.

Un grupo preferido de los compuestos e isómeros geométricos y ópticos de los compuestos del Grupo AE, denominado Grupo AG, contiene los ésteres etílicos de esos compuestos.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del grupo B, denominado Grupo AH, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^5 es flúor.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo AH, denominado Grupo AI, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^4 es hidrógeno, flúor, cloro, metilo o ciclobutil-metil-carbamoílo.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo AI, denominado Grupo AJ, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales

compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que cada uno de R^1 y R^2 es independientemente metilo o cloro.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo AJ, denominado Grupo AK, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que tanto R^1 como R^2 son metilo.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo AJ, denominado Grupo AL, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que tanto R^1 como R^2 son cloro.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo AJ, denominado Grupo AM, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^7 es hidrógeno y R^8 es hidrógeno u $-OR^9$.

Un grupo preferido de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos del Grupo AM, denominado Grupo AN, contiene los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, en los que R^9

es metilo o etilo.

Un grupo preferido de compuestos de Fórmula I, denominado Grupo AO, incluye los compuestos específicos:

ácido N-[4-(4-fluoro-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

ácido N-[3,5-dicloro-4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-oxámico,

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3,4-difluoro-fenoxi)-fenil]-oxámico,

ácido N-[4-(3-metil-4-fluoro-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-oxámico,

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)-fenil]-oxámico,

N-[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

ácido N-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

ácido N-[4-(3-metil-4-fluoro-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

ácido N-[3,5-dicloro-4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-oxámico,

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3,4-difluoro-fenoxi)-fenil]-oxámico,

ácido N-{4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-fluoro-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

ácido N-[4-(4-fluoro-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

y los profármacos e isómeros geométricos y ópticos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, profármacos e isómeros.

Un grupo preferido de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, profármacos e isómeros geométricos y ópticos del grupo AO, denominado Grupo AP, contiene las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, profármacos e isómeros geométricos y ópticos, siendo la sal una sal de potasio o de sodio.

Un grupo preferido de los compuestos, e isómeros geométricos y ópticos de los mismos, del Grupo AO, denominado Grupo AQ, contiene los ésteres etílicos de esos compuestos.

Esta invención proporciona procedimientos de tratamiento de una afección seleccionada entre obesidad, hiperlipidemia, glaucoma, arritmia cardíaca, trastornos de la piel, enfermedad del tiroides, hipotiroidismo, diabetes mellitus, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, hipercolesterolemia, depresión y osteoporosis, en un mamífero (incluyendo el ser humano), que comprenden administrar a dicho mamífero una cantidad de tratamiento eficaz de un compuesto de Fórmula I, de un profármaco del mismo, de un isómero geométrico u óptico del mismo, o de una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, tal profármaco o tal isómero, como los descritos anteriormente.

En otro aspecto, esta invención proporciona procedimientos de tratamiento de una afección seleccionada entre obesidad, hiperlipidemia, glaucoma, arritmia cardíaca, trastornos de la piel, enfermedad del tiroides,

hipotiroidismo, diabetes mellitus, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, hipercolesterolemia, depresión y osteoporosis, en un mamífero (incluyendo el ser humano), que comprenden administrar a dicho mamífero cantidades de tratamiento eficaces de un compuesto de Fórmula I, de un profármaco del mismo, de un isómero geométrico u óptico del mismo, o de una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, tal profármaco o tal isómero, como los descritos anteriormente, y un agente anorexígeno.

En otro aspecto, esta invención proporciona procedimientos de tratamiento de una afección seleccionada entre obesidad, hiperlipidemia, glaucoma, arritmia cardíaca, trastornos de la piel, enfermedad del tiroides, hipotiroidismo, diabetes mellitus, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, hipercolesterolemia, depresión y osteoporosis, en un mamífero (incluyendo el ser humano), que comprenden administrar a dicho mamífero cantidades de tratamiento eficaces de un compuesto de Fórmula I, de un profármaco del mismo, de un isómero geométrico u óptico del mismo, o de una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, tal profármaco o tal isómero, como los descritos anteriormente, y un inhibidor de lipasa.

En un aspecto preferido, esta invención proporciona

procedimientos de tratamiento de la obesidad en mamíferos (incluyendo el ser humano), que comprenden administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz para el tratamiento de la obesidad de un compuesto de Fórmula I, de un profármaco del mismo, de un isómero geométrico u óptico del mismo, o de una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, profármaco o isómero, como los descritos anteriormente.

En otro aspecto, esta invención proporciona procedimientos de tratamiento de la obesidad en mamíferos (incluyendo el ser humano), que comprende administrar a dicho mamífero cantidades eficaces para el tratamiento de la obesidad de un compuesto de Fórmula I, de un profármaco del mismo, de un isómero geométrico u óptico del mismo, o de una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, profármaco o isómero, como los descritos anteriormente, y un agente anorexígeno.

En otro aspecto, esta invención proporciona procedimientos de tratamiento de la obesidad en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprenden administrar a dicho mamífero cantidades eficaces para el tratamiento de la obesidad de un compuesto de Fórmula I, de un profármaco del mismo, de un isómero geométrico u óptico del mismo, o de una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, tal profármaco o tal isómero, como los descritos anteriormente, y un inhibidor de lipasa.

En otro aspecto, esta invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo, un isómero geométrico u óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, profármaco o isómero, como los descritos anteriormente, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, esta invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo, un isómero geométrico u óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, profármaco o isómero, como los descritos anteriormente, un agente anorexígeno y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, esta invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo, un isómero geométrico u óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, profármaco o isómero, como los descritos anteriormente, un inhibidor de lipasa y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, esta invención proporciona composiciones farmacéuticas para el tratamiento de una afección seleccionada entre obesidad, hiperlipidemia, glaucoma, arritmia cardíaca, trastornos de la piel,

enfermedad del tiroides, hipotiroidismo, diabetes mellitus, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, hipercolesterolemia, depresión y osteoporosis, en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprenden un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo, un isómero geométrico u óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, profármaco o isómero, como los descritos anteriormente, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, esta invención proporciona composiciones farmacéuticas para el tratamiento de una afección seleccionada entre obesidad, hiperlipidemia, glaucoma, arritmia cardíaca, trastornos de la piel, enfermedad del tiroides, hipotiroidismo, diabetes mellitus, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, hipercolesterolemia, depresión y osteoporosis, en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprenden un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo, un isómero geométrico u óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, profármaco o isómero, como los descritos anteriormente, un agente anorexígeno y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, esta invención proporciona composiciones farmacéuticas para el tratamiento de una afección seleccionada entre obesidad, hiperlipidemia,

glaucoma, arritmia cardíaca, trastornos de la piel, enfermedad del tiroides, hipotiroidismo, diabetes mellitus, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, hipercolesterolemia, depresión y osteoporosis, en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprenden un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo, un isómero geométrico u óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, profármaco o isómero, como los descritos anteriormente, un inhibidor de lipasa y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto preferido, esta invención proporciona composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la obesidad en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprenden un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo, un isómero geométrico u óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, profármaco o isómero, como los descritos anteriormente, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto más, esta invención proporciona composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la obesidad en un mamífero (incluyendo un ser humano) que comprenden un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo, un isómero geométrico u óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, profármaco o isómero, como los descritos anteriormente, un agente

anorexígeno y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, esta invención proporciona composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la obesidad en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprenden un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo, un isómero geométrico u óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, profármaco o isómero, como los descritos anteriormente, un inhibidor de lipasa y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, esta invención proporciona estuches para el tratamiento de una afección seleccionada entre obesidad, hiperlipidemia, glaucoma, arritmia cardíaca, trastornos de la piel, enfermedad del tiroides, hipotiroidismo, diabetes mellitus, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, hipercolesterolemia, depresión y osteoporosis, que comprenden: un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo, un isómero geométrico u óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, profármaco o isómero, como los descritos anteriormente, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria; un segundo compuesto,

siendo dicho segundo compuesto un agente anorexígeno o un inhibidor de lipasa, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma de dosificación unitaria; y un recipiente.

En otro aspecto preferido, esta invención proporciona estuches para el tratamiento de la obesidad que comprenden: un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo, un isómero geométrico u óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, profármaco o isómero, como los descritos anteriormente, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria; un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un agente anorexígeno o un inhibidor de lipasa, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma de dosificación; y un recipiente.

A menos que se indique otra cosa, en este documento:

"alquilo" significa un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, que incluye, como puede ser el caso, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo y similares;

"alquenilo" significa un radical alifático monovalente lineal o ramificado, insaturado;

"alcoxi" significa un radical alquilo que está unido al

resto de la molécula por oxígeno, incluyendo, como puede ser el caso, por ejemplo, metoxi;

"alquinilo" significa un radical hidrocarbonado acíclico lineal o ramificado con un triple enlace, incluyendo, como puede ser el caso, por ejemplo, acetileno;

"carbocíclico" (carbociclo) significa un anillo insaturado o parcial o totalmente saturado, que sólo tiene átomos de carbono en su núcleo, incluyendo, como puede ser el caso, un arilo (un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático por la eliminación de un átomo, por ejemplo, fenilo procedente de benceno, incluyendo también, por ejemplo, naftilo);

"cicloalcano" significa un hidrocarburo monocíclico saturado, incluyendo, como puede ser el caso, por ejemplo, ciclohexano;

"cicloalquilo" significa un radical monocíclico o policíclico derivado de un cicloalcano, incluyendo, como puede ser el caso, por ejemplo, ciclohexilo;

"halo" o "halógeno" significa un radical derivado de los elementos flúor, cloro, bromo o yodo;

"heterocíclico" ("heterociclo") significa un radical derivado de un anillo insaturado, o parcial o totalmente saturado, monocíclico o policíclico de diferentes tipos de átomos, e incluye grupos heterocíclicos aromáticos y no aromáticos que contienen uno o más heteroátomos, estando

seleccionado cada heteroátomo entre O, S y N; los ejemplos de los grupos heterocíclicos incluyen, por ejemplo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, indolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piperazinilo, piperidilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinolilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidrotienilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, tiomorfolinilo, tiofenilo y triazolilo; cuando se hace referencia o se mencionan específicamente los grupos heterocíclicos como sustituyentes para los compuestos de Fórmula I, se entiende que, a menos que se indique específicamente otra cosa, se incluyen todos los isómeros adecuados de tales grupos heterocíclicos;

un "hidrato" es una sustancia cristalina que contiene una o más moléculas de agua de cristalización, es decir, una sustancia que contiene agua combinada en forma molecular;

"farmacéuticamente aceptable" significa que el vehículo, diluyente, excipiente, y/o la sal deben ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos;

Las "sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos de esta invención pueden formarse con los propios compuestos, profármacos, por ejemplo, ésteres, isómeros y

354

similares, e incluyen todas las sales farmacéuticamente aceptables que se usan más a menudo en la química farmacéutica; por ejemplo, las sales pueden formarse con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico, ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos incluyendo agentes tales como los ácidos naftalenosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, metanosulfónico ("mesilato"), bencenosulfónico ("besilato") y toluenosulfónico, por ejemplo, p-toluenosulfónico ("tosilato"), ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido pirosulfónico, ácido metafosfórico, ácido succínico, ácido fórmico, ácido ftálico, ácido málico, ácido maleico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido mandélico, ácido glutámico, ácido aspártico, ácido fumárico, ácido pirúvico, ácido fenilacético, ácido pamoico, ácido nicotínico y similares; las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas también incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de magnesio y calcio), sales de amina (por ejemplo, sales de amonio, alquilamonio, dialquilamonio, trialquilamonio, tetraalquilamonio, dietanolaminio, tri-etanolaminio y guanidinio); las sales preferidas incluyen sales de ácidos orgánicos seleccionados entre los ácidos fórmico, acético,

355

trifluoroacético, propiónico, benzoico, cítrico, maleico, tartárico, metanosulfónico, bencenosulfónico o toluenosulfónico, sales de ácidos inorgánicos seleccionados entre clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico o fosfórico, aminoácidos seleccionados entre aspártico y glutámico, y sales de sodio y potasio;

un "polimorfo" es una sustancia que se presenta en dos o más formas;

un "profármaco" es un precursor de fármaco que, después de la administración, libera el fármaco *in vivo* por medio de algunos procesos químicos o fisiológicos (por ejemplo, un profármaco, cuando se lleva al pH fisiológico o por medio de una acción enzimática se convierte en la forma de fármaco deseada); los profármacos ejemplares, tras la escisión, liberan el correspondiente ácido libre, y tales restos formadores de ésteres hidrolizables de los compuestos de Fórmula I incluyen, pero sin limitación, los que tienen un radical carboxilo en el que el hidrógeno libre se ha reemplazado por alquilo(C_1-C_4), alcanoiloximetilo(C_2-C_7), 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxi-carboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxi-carboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)

aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino(C_1-C_2)alquilo(C_2-C_3) (tal como b-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C_1-C_2), N,N-di-alquilcarbamoil (C_1-C_2)-alquilo (C_1-C_2) y piperidino-, pirrolidino- o morfolino-alquilo (C_2-C_3);

un "radical" es un grupo de átomos que se comporta como un solo átomo en una reacción química, por ejemplo, un radical orgánico es un grupo de átomos que confiere propiedades características al compuesto que lo contiene, o que no se altera durante una serie de reacciones;

un "solvato" es un complejo molecular o iónico de moléculas o iones de un disolvente con las moléculas o iones de un soluto; un "solvato" en el que el disolvente es agua, forma "hidratos" o iones hidratados;

"espirocicloalquilo" significa cicloalquilo que tiene una unión espiro (la unión formada por un solo átomo que es el único miembro común de los anillos); y

"tratamiento" o "tratar" incluye, entre otros, el tratamiento preventivo (por ejemplo, profiláctico), paliativo y curativo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

A menos que se indique otra cosa, a lo largo de este documento: °C significa grados Centígrados, % significa

porcentaje, Calc. significa datos calculados, cm significa centímetro, DEE es éter dietílico, DME es éter dimetílico, DMF es dimetilformamida, DMSO es dimetilsulfóxido, DTT es ditiotreitol, EtOAc es acetato de etilo, EtOH es etanol, Encontrado significa datos encontrados, g es gramo o gramos, h es hora u horas, kg es kilogramo o kilogramos, KOH es hidróxido potásico, l es litro o litros, M es molar (concentración), MeOH es metanol, mg es miligramo o miligramos, min es minuto o minutos, ml es mililitro o mililitros, mm es milimol o milimoles, mM es milimolar (concentración), EM es espectro de masas, N es normal (concentración), NaOH es hidróxido sódico, nM es nanomolar (concentración), RMN es espectro de resonancia magnética nuclear de protón, psi es libras por pulgada cuadrada, TA es temperatura ambiente, TEA es trietilamina, TFA es ácido trifluoroacético, THF es tetrahidrofurano, µg es microgramo o microgramos, y µl es microlitro o microlitros.

Como se describe en este documento, todas las veces que se haga referencia a un compuesto dentro del alcance de Fórmula I, se entenderá que incluye todas las formas activas de tales compuestos, incluyendo, por ejemplo, su forma libre, por ejemplo, la forma de base o ácido libre y también todos los profármacos, polimorfos, hidratos, solvatos, estereoisómeros, por ejemplo, diastereómeros y enantiómeros y similares, y todas las sales farmacéuticamente aceptables

como se ha descrito anteriormente. También se apreciará que en la presente invención también se incluyen los metabolitos activos adecuados de los compuestos dentro del alcance de la Fórmula I, en cualquier forma adecuada.

Más específicamente, ciertos compuestos adecuados para uso en la presente invención tales como, por ejemplo, ciertos compuestos de Fórmula I, pueden tener centros asimétricos y, por lo tanto, existir en diferentes formas enantioméricas. Todos los isómeros ópticos y estereoisómeros adecuados de tales compuestos, y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la invención. Con respecto a tales compuestos, la presente invención incluye el uso de un racemato, una sola forma enantiomérica, una sola forma diastereomérica, o mezclas de los mismos, según sea adecuado. Sin embargo, tales compuestos también pueden existir como tautómeros. Por consiguiente, la presente invención se refiere al uso de todos tales tautómeros adecuados y mezclas de los mismos.

Además, los especialistas en la técnica reconocerán fácilmente que los compuestos fisiológicamente activos que tienen grupos hidroxi accesibles a menudo se administran en forma de ésteres farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de esta invención pueden administrarse como ésteres, formados sobre los grupos hidroxi. Aunque aún no se ha investigado el mecanismo y no se desea limitación por ninguna teoría, se

cree que tales ésteres se escinden metabólicamente en el cuerpo, y que el fármaco real es el propio compuesto hidroxi. Como se sabe desde hace mucho tiempo en la química farmacéutica, es posible ajustar la velocidad o duración de la acción del compuesto mediante elecciones de grupos éster adecuadas.

Por esta descripción, los especialistas en la técnica entenderán cómo preparar los compuestos de la presente invención usando cualquier procedimiento conocido adecuado. Además, los ESQUEMAS de reacción de la presente invención ilustran la preparación de los compuestos de la presente invención y, a menos que se indique otra cosa, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^9, R^{10}, X e Y en los ESQUEMAS de reacción son como se han descrito anteriormente, Q del compuesto **14** del ESQUEMA A es preferiblemente sodio o potasio, X^1 de los ESQUEMAS D, I y L es preferiblemente haluro o sulfonato, y T de los ESQUEMAS K y L es como se describe más adelante. Además, los Ejemplos proporcionados en este documento ilustran adicionalmente la preparación de los compuestos de la presente invención.

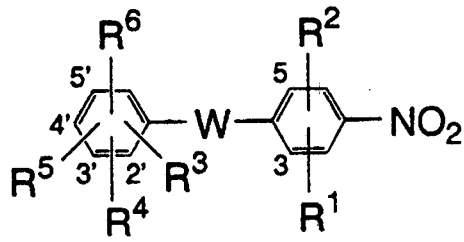
La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los mencionados en la Fórmula I excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente la masa atómica o el número de masa

encontrado normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de los isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F y ^{36}Cl, respectivamente. Los compuestos de la presente invención, los profármacos de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos, están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que se han incorporado isótopos radioactivos tales como ^{3}H y ^{14}C, son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Se prefieren particularmente los isótopos tritiados, es decir, ^{3}H y carbono-14, es decir, ^{14}C, por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^{2}H, puede producir ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o el requisito de una menor dosificación y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de Fórmula I de esta invención y los profármacos de los mismos pueden prepararse, en general, realizando los procedimientos descritos en el

ESQUEMA y/o en los EJEMPLOS mostrados más adelante, mediante la sustitución de un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente adquirible.

Los materiales de partida para cada ESQUEMA de síntesis y para cada EJEMPLO proporcionados por esta descripción están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica, tal como se describe, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos Nos. 5.401.772; 5.569.674; y 5.654.468, y en la Memoria Descriptiva de Patente europea publicada como EP 580.550, mencionadas anteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse a partir de un intermedio común **1** como se describe más adelante



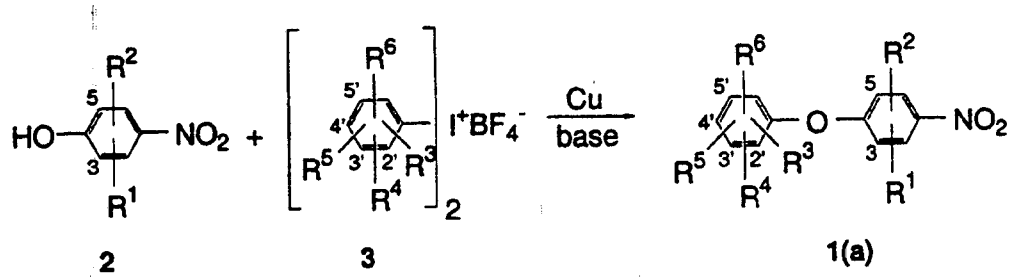
1

que puede sintetizarse de acuerdo con cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Más específicamente, los especialistas en la técnica entenderán, basándose en la presente descripción, cómo preparar el intermedio común **1** en el que W es oxígeno, $(SO_2)_d$, CH_2 o NR^9, siendo d y R^9 como se

han descrito anteriormente. Se prefiere particularmente que W sea oxígeno.

Por ejemplo, el intermedio común **1** en el que W es oxígeno ("**1(a)**") puede prepararse mediante

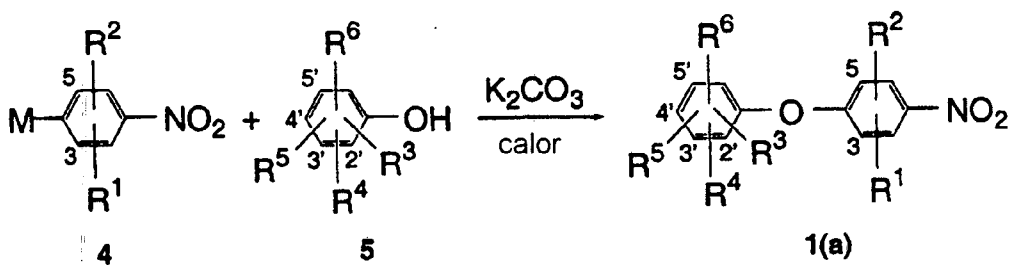
(a)



2 **3** **1(a)**

el acoplamiento de un 4-nitrofenol (o un tiofenol correspondiente) **2** con un tetrafluoroborato de bis-aril yodonio **3** a aproximadamente TA en un disolvente orgánico adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, DMF o DMSO, en presencia de un catalizador de cobre adecuado tal como, por ejemplo, cobre bronce, y una base adecuada tal como, por ejemplo, TEA, t-butóxido potásico o hidruro sódico (*J. Med. Chem*, 38:695-707 (1995));

(b)

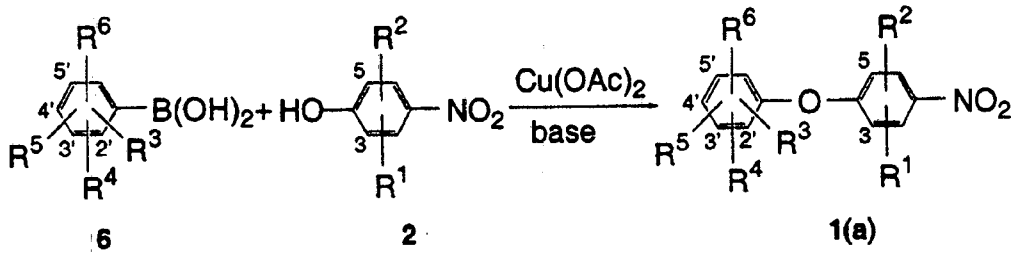


4 **5** **1(a)**

el acoplamiento de un 4-halonitrobenceno **4** (M es halógeno),

tal como, por ejemplo, un 4-yodonitrobenceno, un 4-bromonitrobenceno o un 4-cloronitrobenceno, con un fenol (o un tiofenol) **5** tal como, por ejemplo, un 4-fluorofenol, a una temperatura elevada adecuada (mayor de aproximadamente 120°C, por ejemplo, a aproximadamente 130°C), en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato potásico, hidróxido potásico o t-butóxido potásico, en un disolvente polar inerte tal como, por ejemplo, DMSO o N-metilpirrolidona (NMP); o

(c)



el acoplamiento (a TA en diclorometano) de un ácido fenilborónico **6** con un 4-nitrofenol **2** en presencia de acetato de cobre (II) y una base adecuada tal como, por ejemplo, TEA, piridina o una mezcla de TEA y piridina. (*Tetrahedron. Lett.*, 39:2933-2936, 2937-2940 (1988)).

Las realizaciones de la presente invención en las que el sustituyente R^4 de un compuesto de Fórmula I se localiza en la posición 3' y es sulfonamida, amida, por ejemplo, carboxamida, metilamino, carbamoílo o sulfamoílo, ariloxi, por ejemplo, feniloxi o benciloxi, fenilsulfona o

alquilsulfona, pueden prepararse, por ejemplo, de acuerdo con los ESQUEMAS A y B, C y D, E, F, G y J, H e I, respectivamente, proporcionados por la presente descripción expuestes más adelante.

Además, un compuesto de Fórmula I en la que R^4 se localiza en la posición 3' y R^3 se localiza en la posición 2' y tomados conjuntamente son indanilo o tetrahidronaftalilo puede prepararse de acuerdo con los ESQUEMAS K y L, también proporcionados por la presente descripción expuestos más adelante.

Además, un compuesto de Fórmula I en la que R^4 se localiza en la posición 3' y R^5 se localiza en la posición 4', y R^4 y R^5 se toman conjuntamente para formar un indolilo, puede prepararse de acuerdo con el ESQUEMA M, proporcionado más adelante.

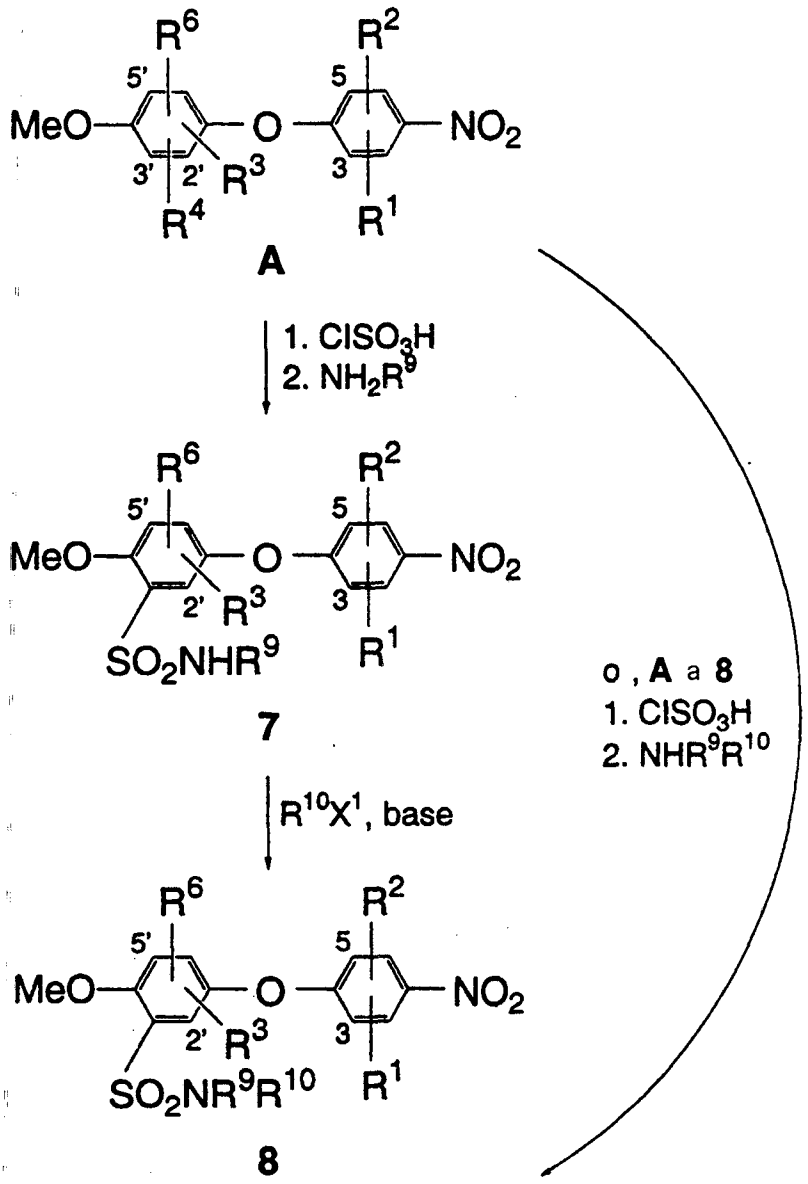
Además, un compuesto de Fórmula I en la que R^5 se localiza en la posición 4' y es flúor, puede prepararse de acuerdo con el ESQUEMA N, proporcionado más adelante.

En los ESQUEMAS A y C descritos más adelante, el material de partida ("**A**") es el intermedio común **1** en el que R^5 se localiza en la posición 4' y es metoxi o ("MeO"). En los ESQUEMAS E, H e I descritos más adelante, el material de partida ("**B**") es el intermedio común **1** en el que R^5 se localiza en la posición 4' y es MeO y R^4 se localiza en la posición 3' y es hidrógeno. En el ESQUEMA N, el material de

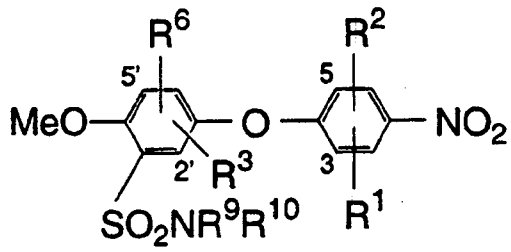
partida ("**C**") es el compuesto **5** en el que R^5 está en la posición 4' y es flúor.

Se entenderá que los siguientes ESQUEMAS se proporcionan sólo con fines ilustrativos y que no limitan la invención, la cual se define por las reivindicaciones.

ESQUEMA A

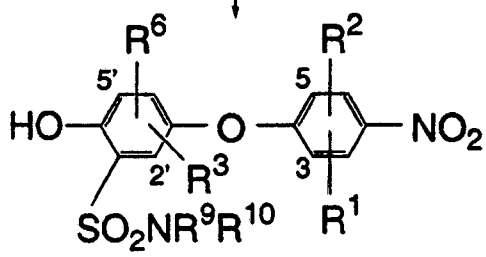


ESQUEMA A - CONTINUACIÓN

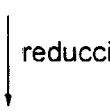


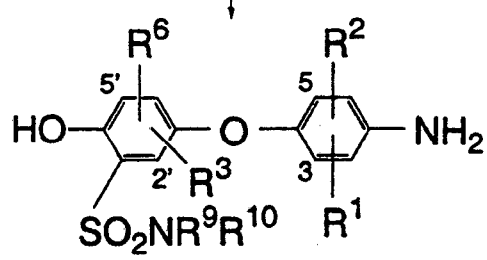
8



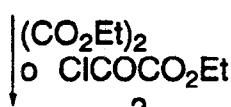


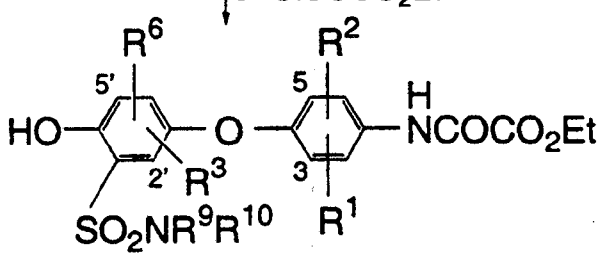
9





10

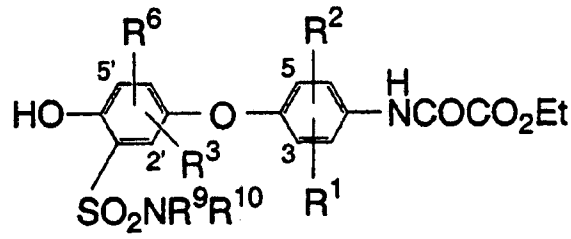




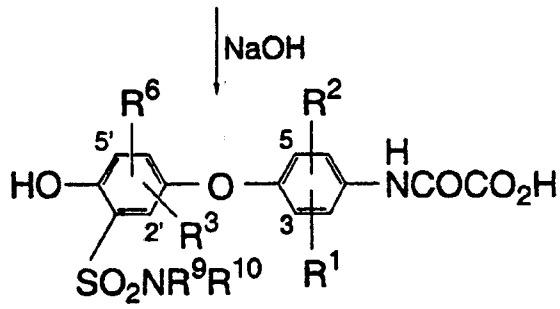
11

ESQUEMA A - CONTINUACIÓN

(a)

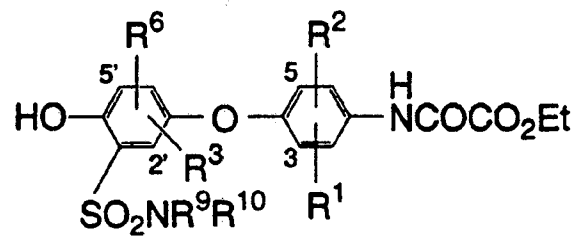


11

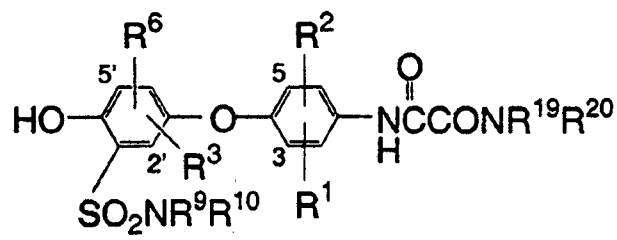


12

(b)



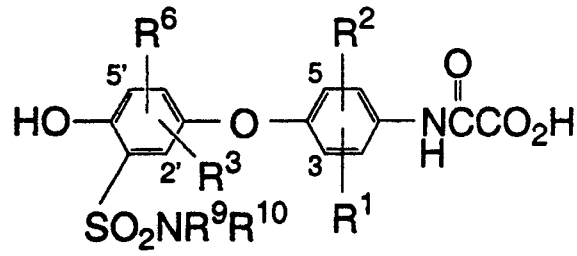
11



13

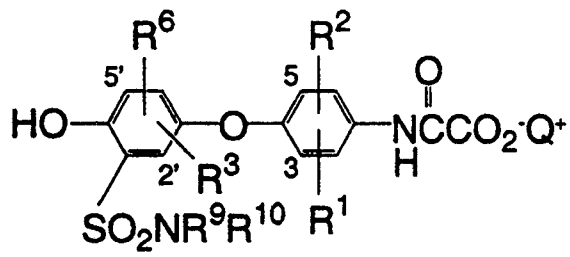
ESQUEMA A - CONTINUACIÓN

(c)



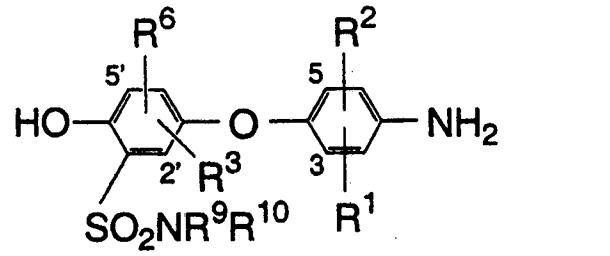
12

formación de sal



14

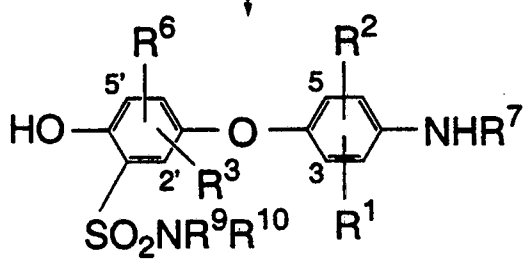
ESQUEMA B



10

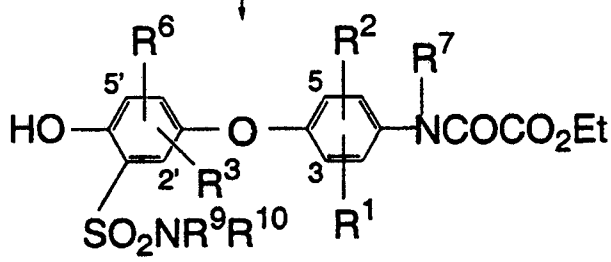
aldehído/cetona, base

$NaBH_4$



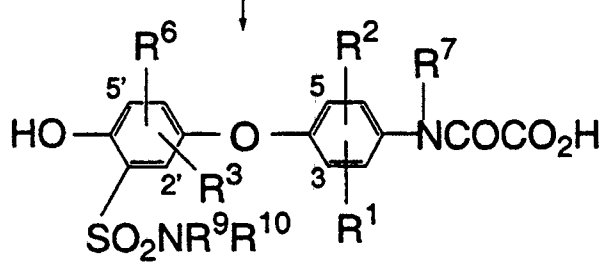
15

$(CO_2Et)_2$



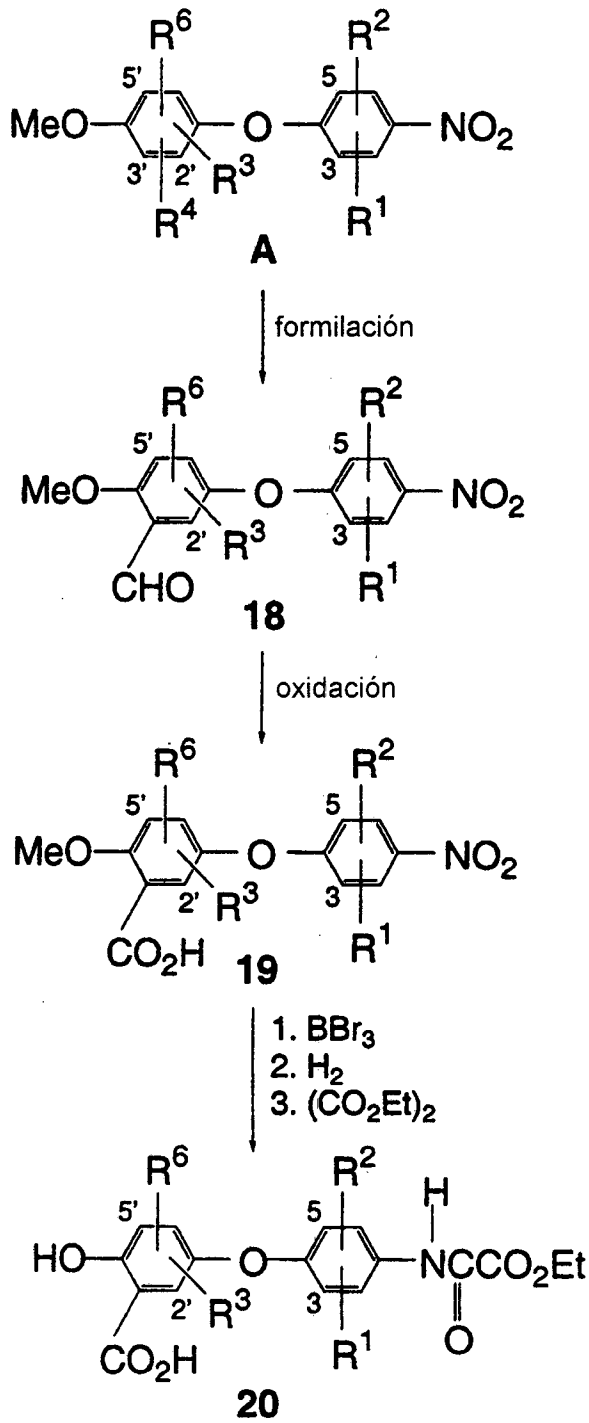
16

NaOH

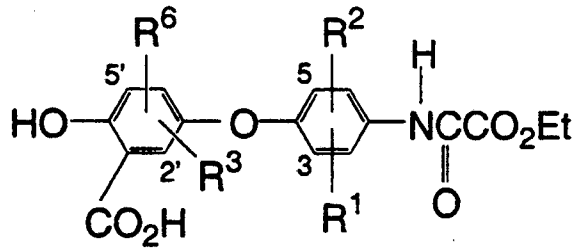


17

ESQUEMA C

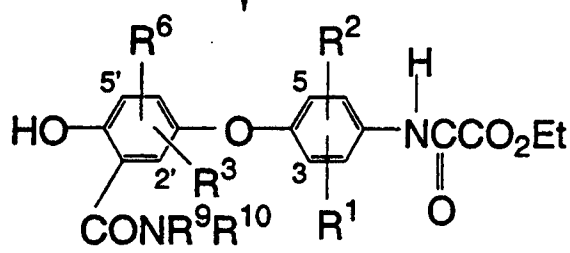

R6
R2
5'
5
MeO
O
NO2
3'
2'
R3
3
R4
R1
A
formilación
CHO
18
oxidación
CO2H
19
1. BBr3
2. H2
3. (CO2Et)2
HO
H
NCCO2Et
O
20

ESQUEMA C - CONTINUACIÓN



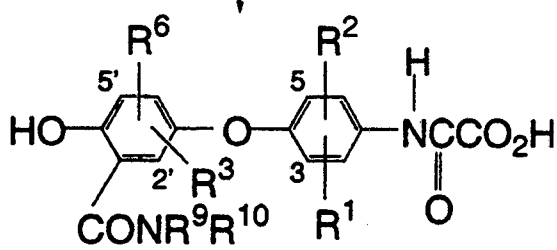
20

condiciones de acoplamiento /NHR^9R^{10}



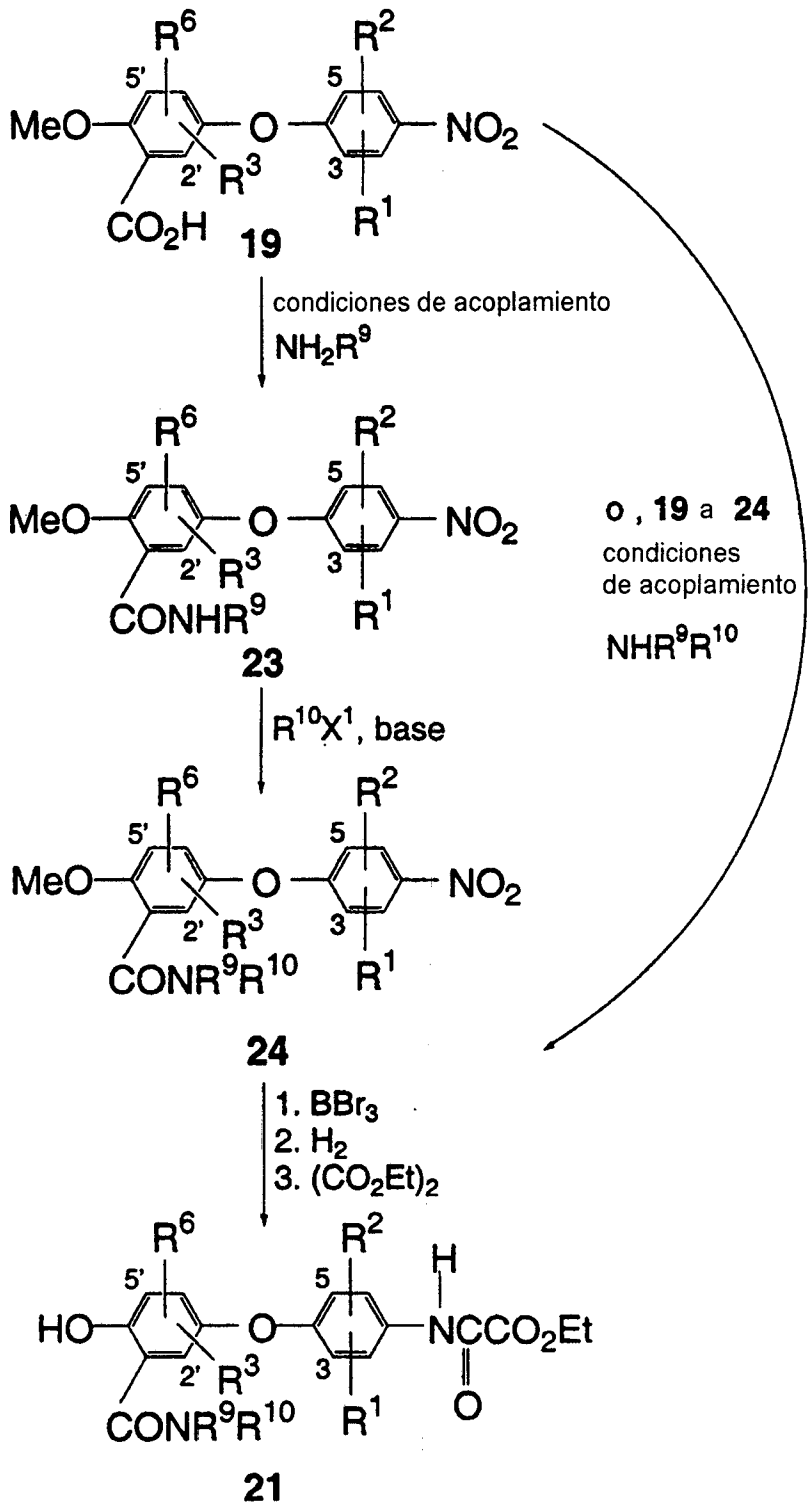
21

NaOH

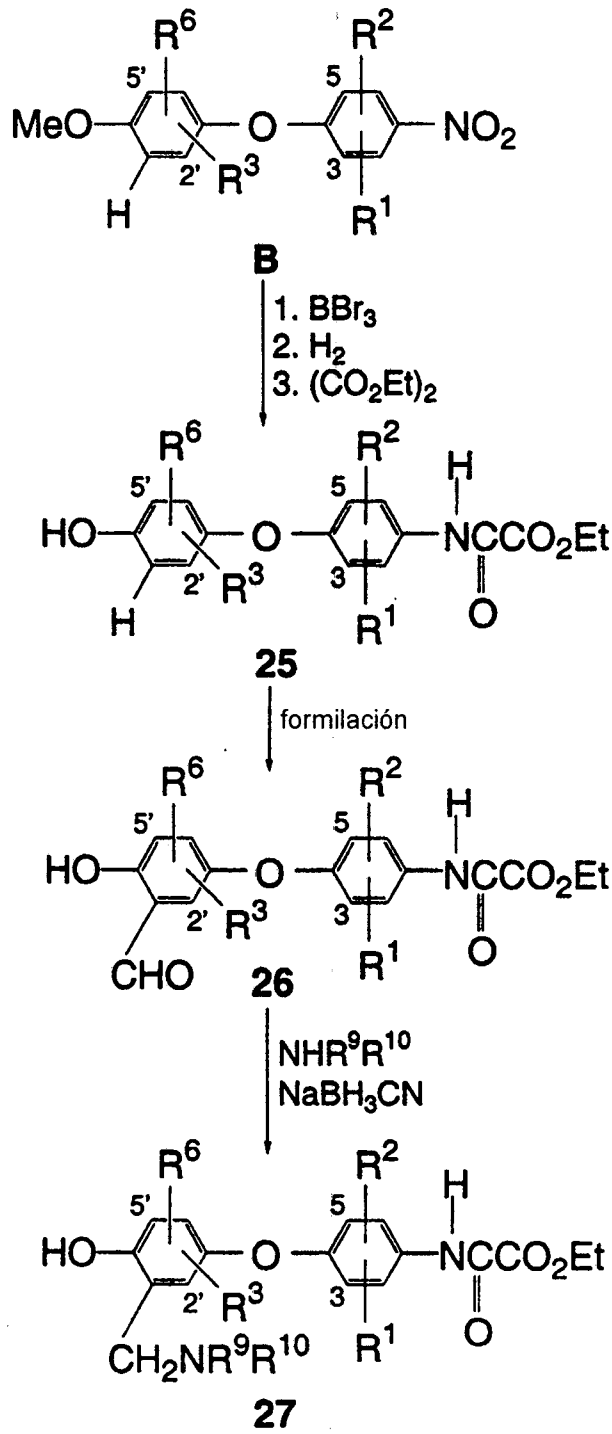


22

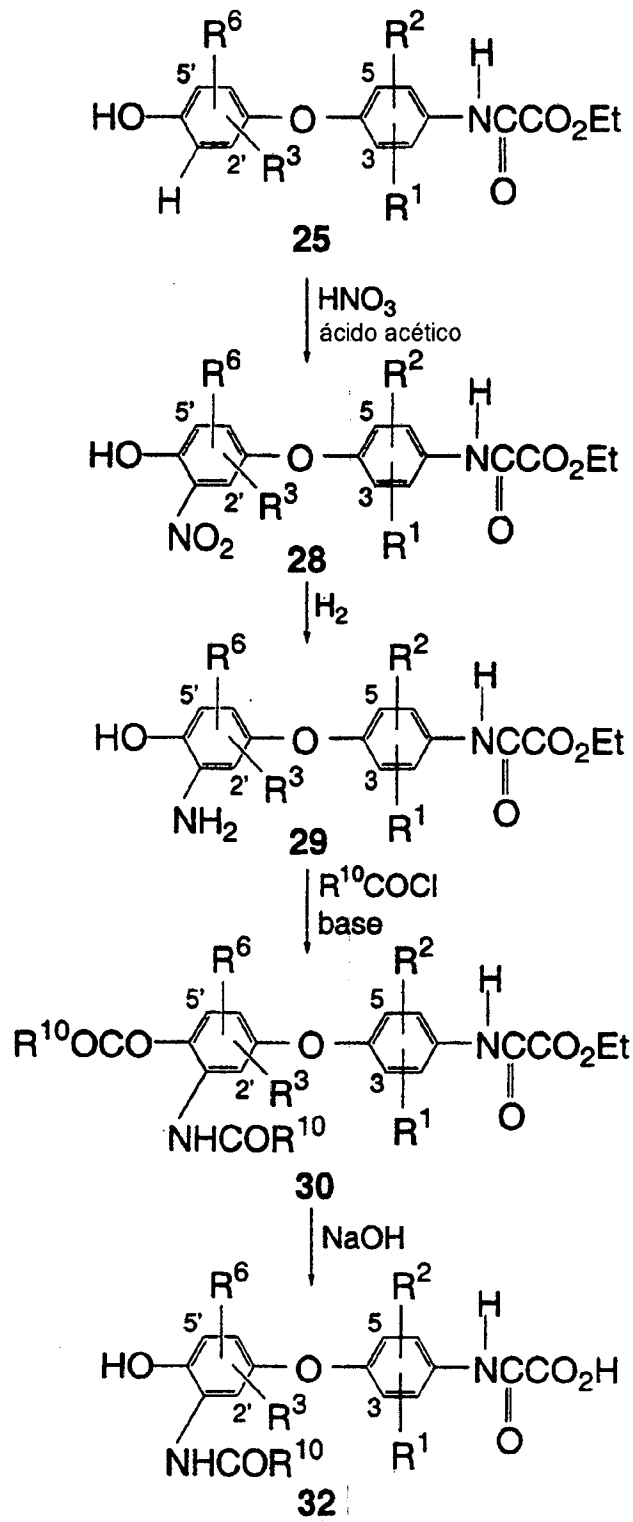
ESQUEMA D


MeO
O
NO2
CO2H
19
condiciones de acoplamiento
NH2R9
CONHR9
23
R10X1, base
CONR9R10
24
o , 19 a 24
condiciones
de acoplamiento
NHR9R10
1. BBr3
2. H2
3. (CO2Et)2
HO
NCCO2Et
21

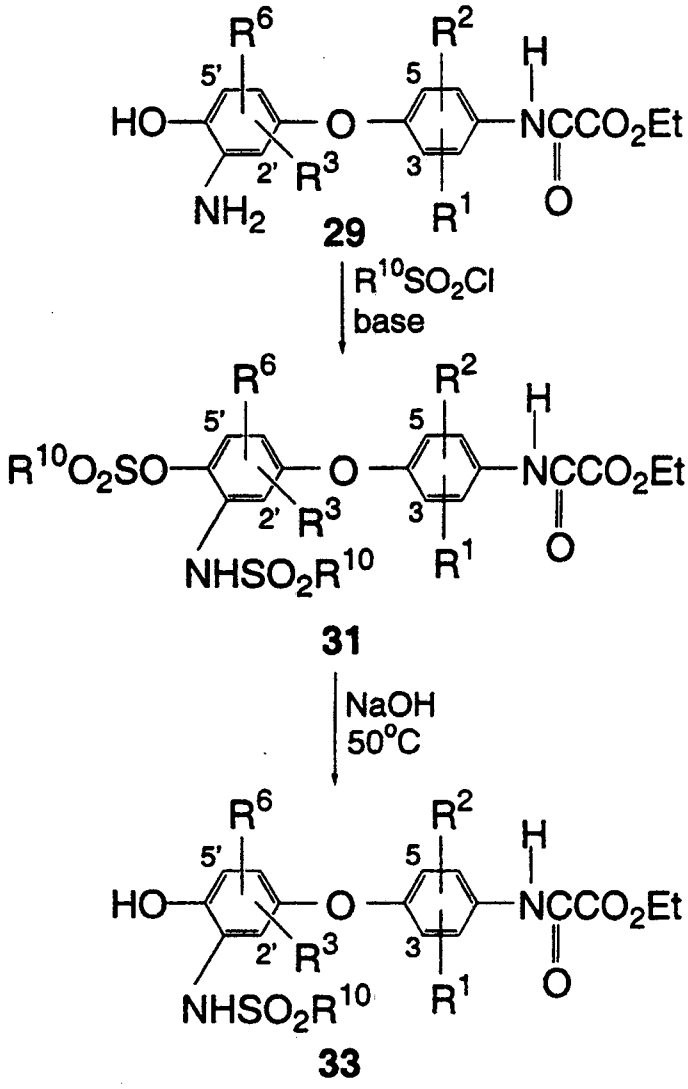
ESQUEMA E


MeO
O
NO2
R6
R2
R3
R1
5'
5
2'
3
H
B
1. BBr3
2. H2
3. (CO2Et)2
HO
NCCO2Et
25
formilación
CHO
26
NHR9R10
NaBH3CN
CH2NR9R10
27

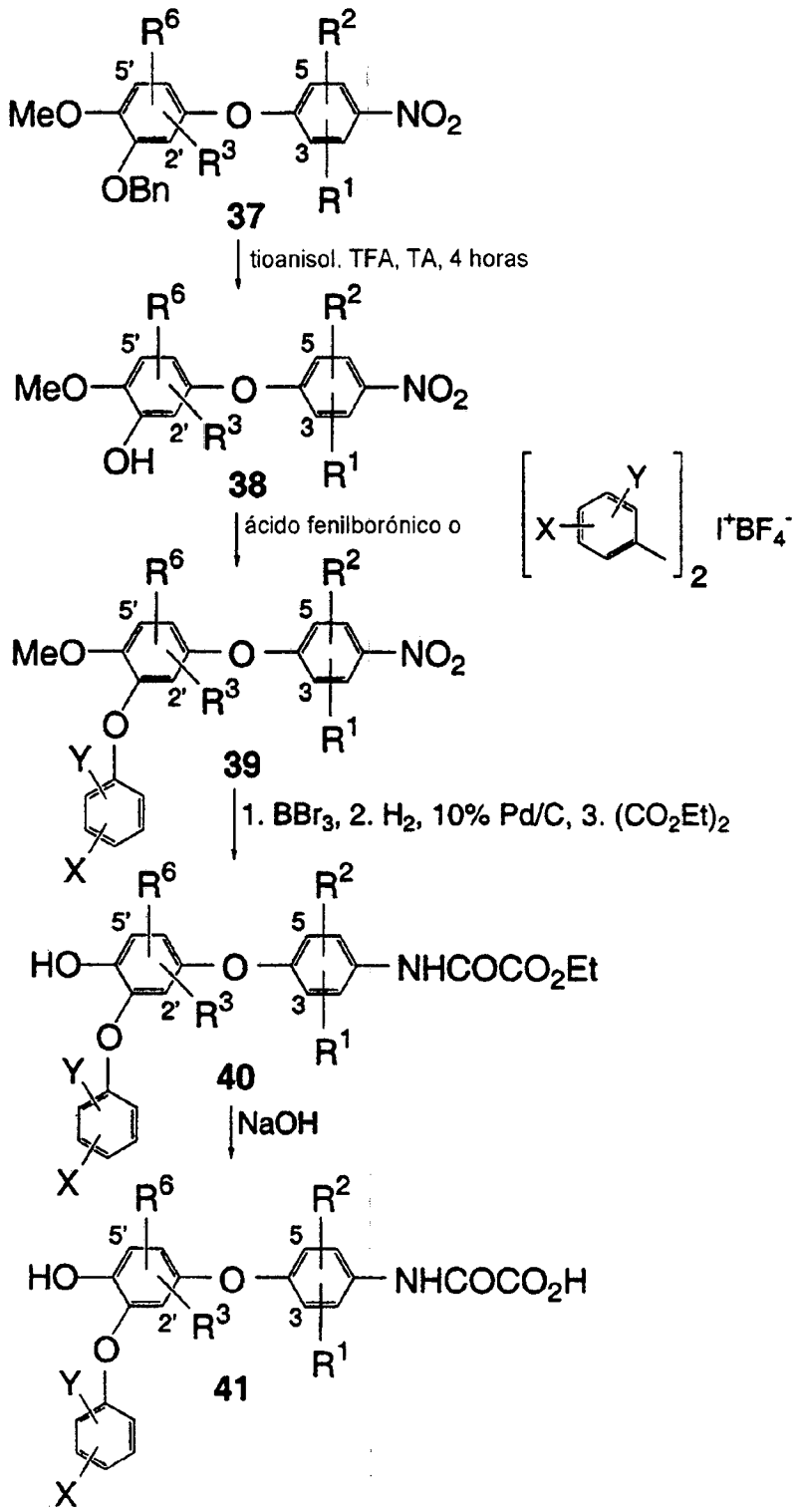
ESQUEMA F



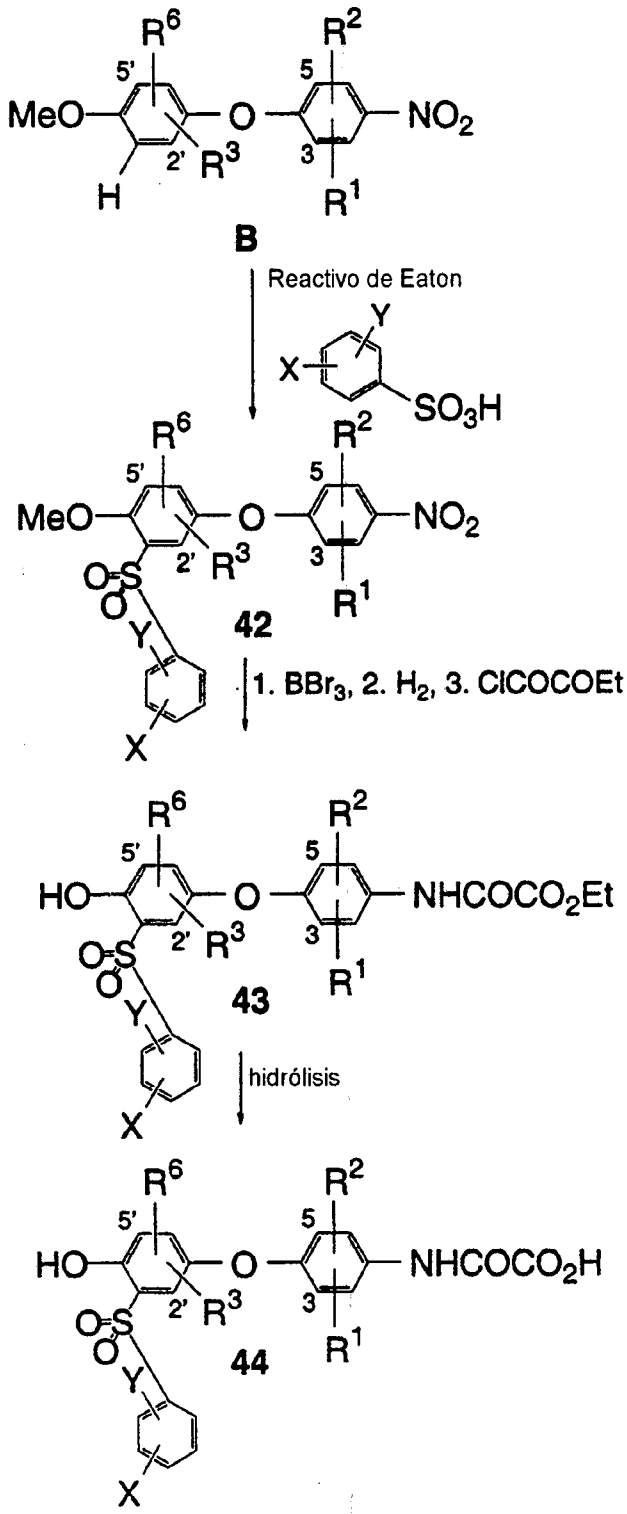
ESQUEMA F - CONTINUACIÓN



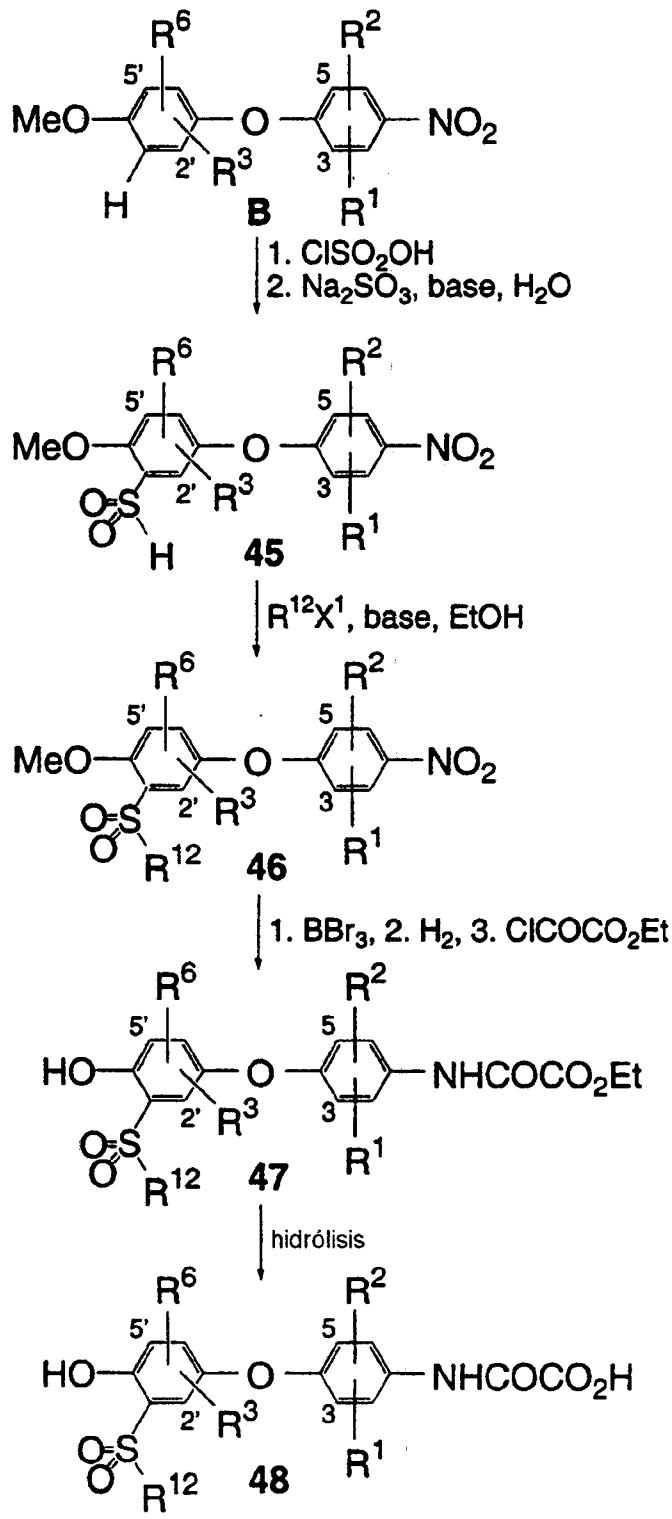
ESQUEMA G


MeO
OBn
37
tioanisol. TFA, TA, 4 horas
OH
38
ácido fenilborónico o
I+BF4-
39
1. BBr3, 2. H2, 10% Pd/C, 3. (CO2Et)2
HO
NHCOCO2Et
40
NaOH
NHCOCO2H
41

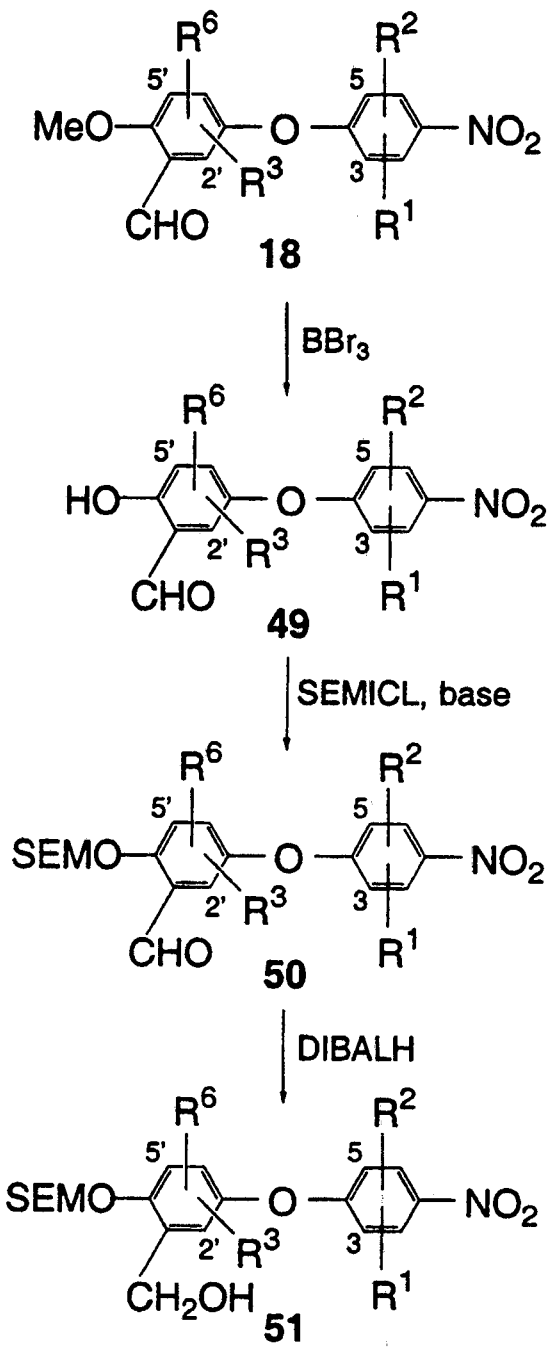
ESQUEMA H



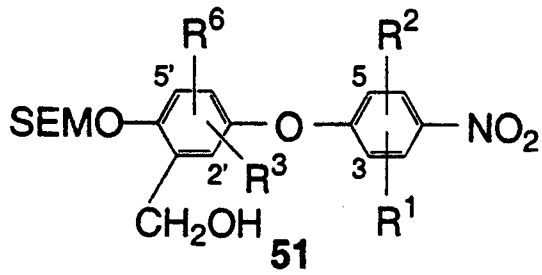
ESQUEMA I


MeO
O
NO2
R6
R2
R3
R1
5'
5
2'
3
H
B
1. ClSO2OH
2. Na2SO3, base, H2O
O=S
O
45
R12X1, base, EtOH
46
1. BBr3, 2. H2, 3. ClCOCO2Et
HO
NHCOCO2Et
47
hidrólisis
NHCOCO2H
48

ESQUEMA J

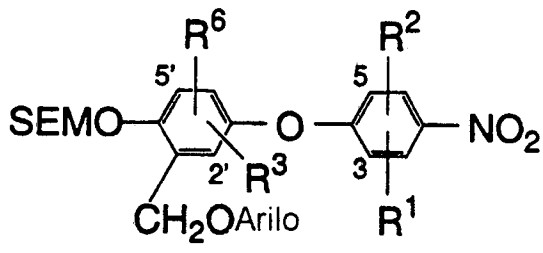

R6
R2
5'
5
MeO
O
NO2
2'
R3
3
CHO
R1
18
BBr3
HO
49
SEMICL, base
SEMO
50
DIBALH
CH2OH
51

ESQUEMA J - CONTINUACIÓN



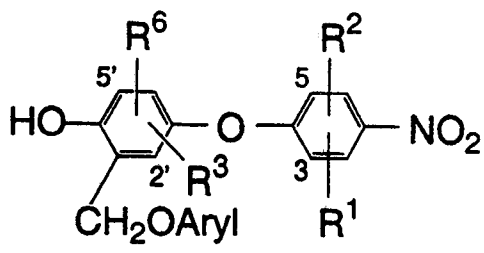
51

ArilOH
condiciones de Mitsunobu



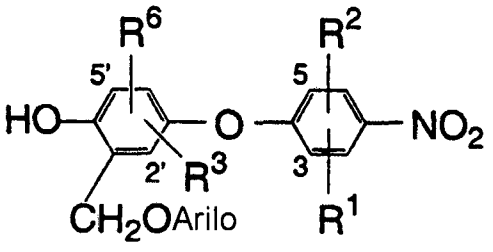
52

condiciones ácidas



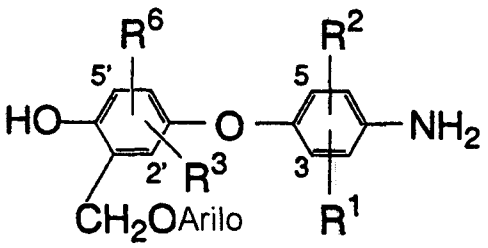
53

ESQUEMA J - CONTINUACIÓN



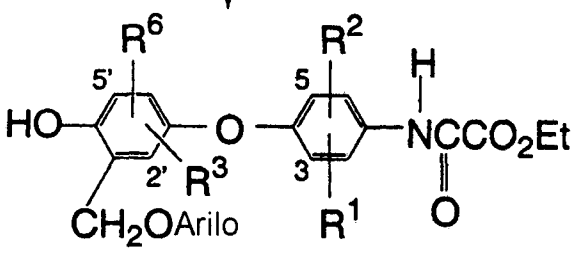
53

hidrogenación



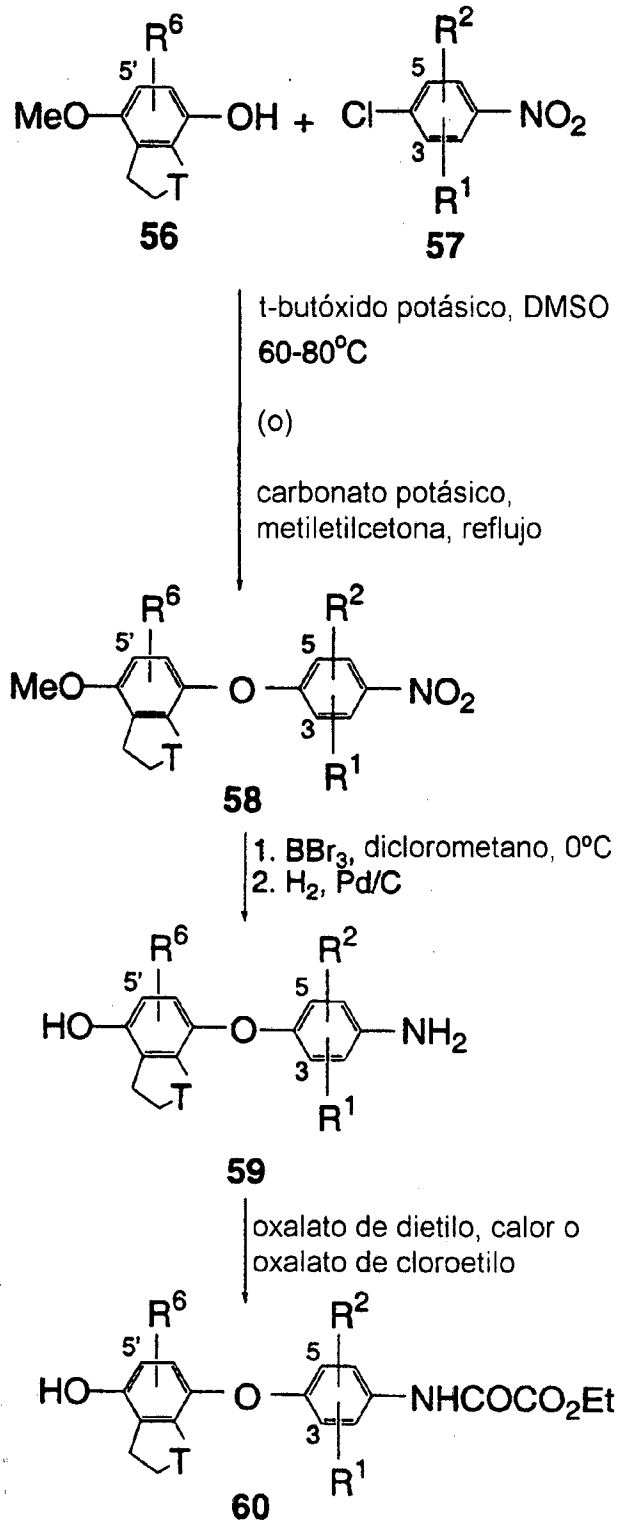
54

$(CO_2Et)_2$
o $ClCOCO_2Et$



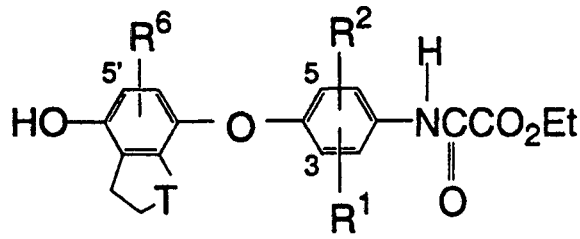
55

ESQUEMA K


R6
5'
MeO
OH +
T
56
R2
5
Cl
NO2
3
R1
57
t-butóxido potásico, DMSO
60-80°C
(o)
carbonato potásico,
metiletilcetona, reflujo
58
1. BBr3, diclorometano, 0°C a TA
2. H2, Pd/C
HO
O
NH2
59
oxalato de dietilo, calor o
oxalato de cloroetilo
NHCOCO2Et
60

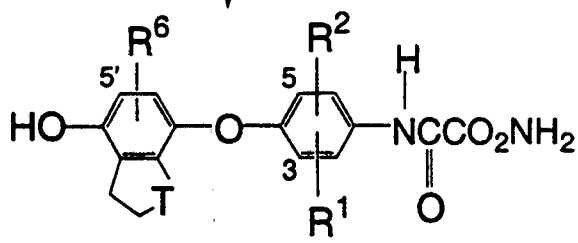
ESQUEMA K - CONTINUACIÓN

(a)



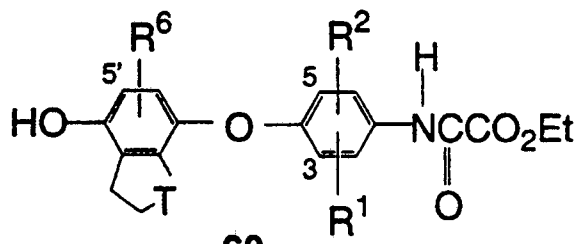
60

amoniaco, metanol



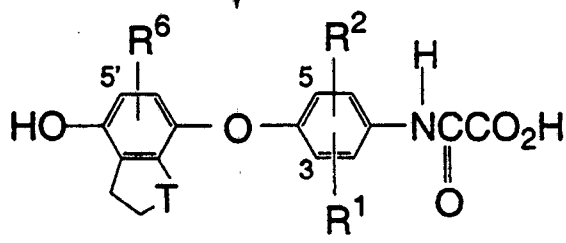
62

(b)



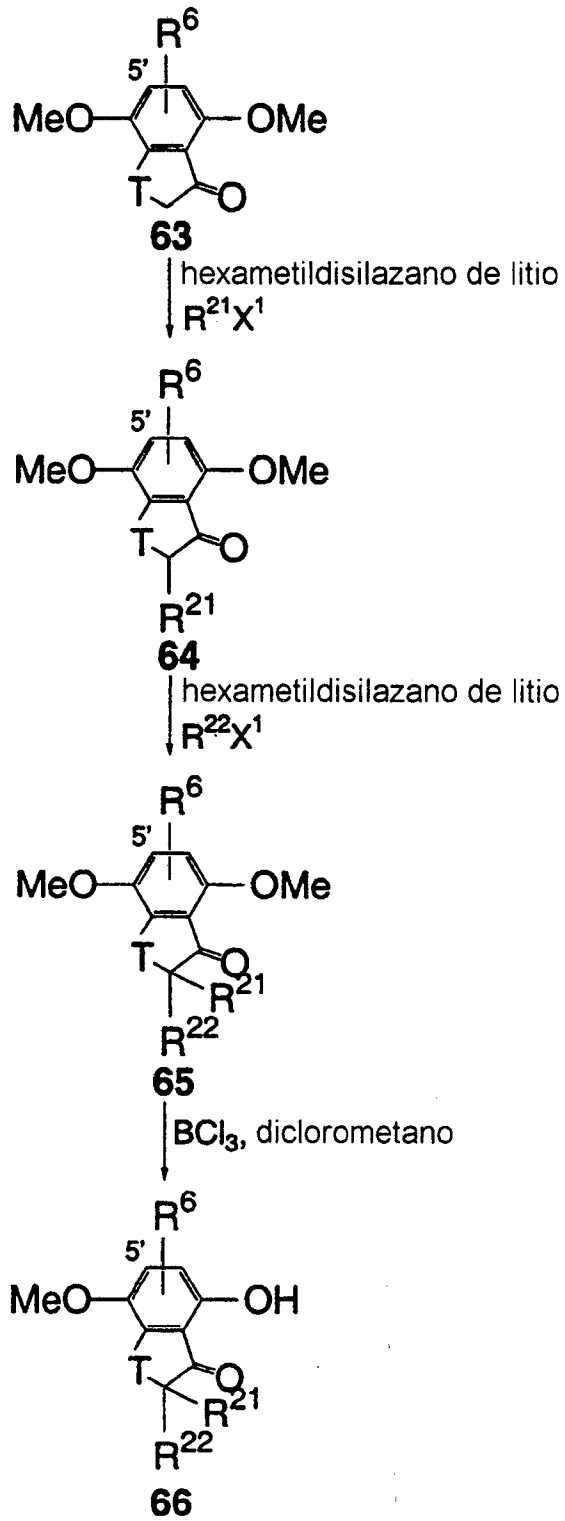
60

NaOH, EtOH, H_2O

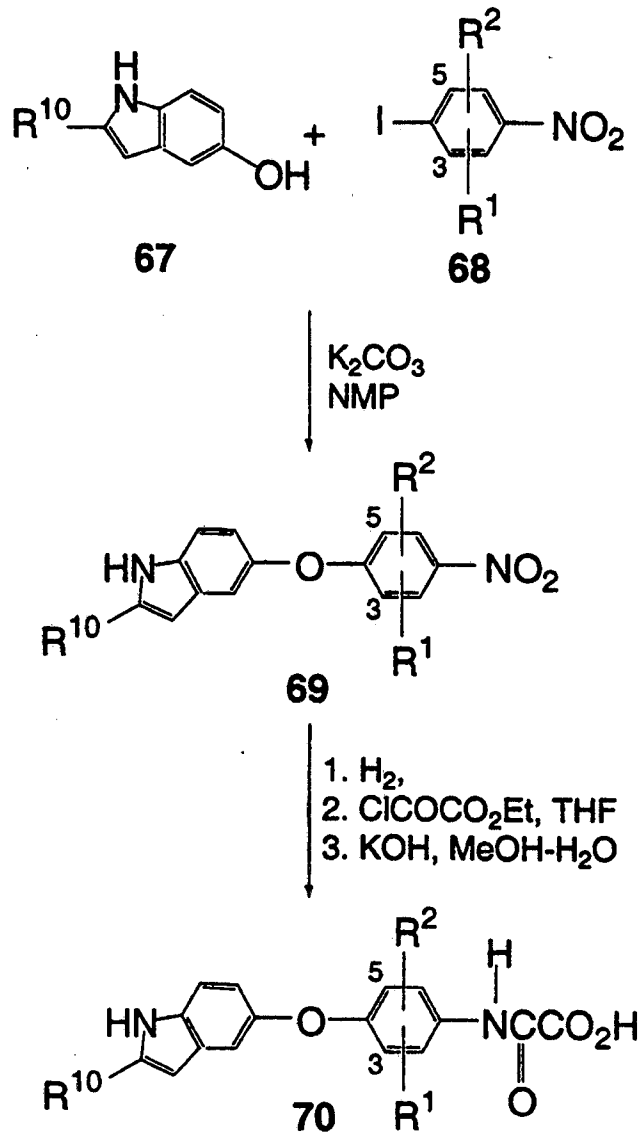


61

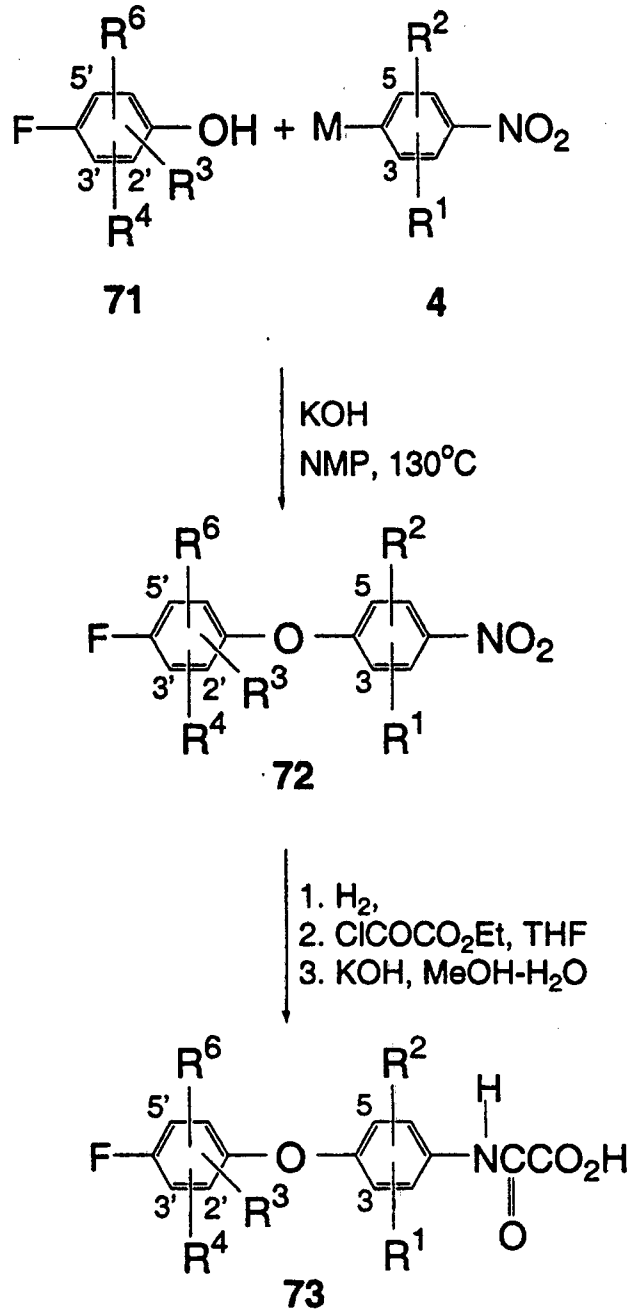
ESQUEMA L


R6
5'
MeO
OMe
T
O
63
hexametildisilazano de litio
R21X1
R6
5'
MeO
OMe
T
O
R21
64
hexametildisilazano de litio
R22X1
R6
5'
MeO
OMe
T
O
R21
R22
65
BCl3, diclorometano
R6
5'
MeO
OH
T
O
R21
R22
66

ESQUEMA M


R10
H
N
OH
+
I
NO2
R2
R1
5
3
67
68
K2CO3
NMP
HN
O
69
1. H2,
2. ClCOCO2Et, THF
3. KOH, MeOH-H2O
NCCO2H
70

ESQUEMA N


R6
5'
F
OH
3'
2'
R3
R4
71
R2
5
M
NO2
3
R1
4
KOH
NMP, 130°C
O
72
1. H2,
2. ClCOCO2Et, THF
3. KOH, MeOH-H2O
H
NCCO2H
O
73

por el ESQUEMA A:

El intermedio nitro **A** puede convertirse en la 3'-sulfonamida **7** u **8** mediante la reacción del intermedio 3'-clorosulfonilado de **A** y una amina primaria o secundaria en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, THF, MeOH, EtOH o acetonitrilo, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, TEA o diisopropiletilamina. La clorosulfonilación de **A** puede realizarse mediante agitación de una solución de **A** en un ácido clorosulfónico puro a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C.

La sulfonamida **7** puede convertirse en la sulfonamida **8** mediante alquilación. Un procedimiento de alquilación preferido usa un agente alquilante adecuado tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato potásico, hidruro sódico, t-butóxido potásico, NaOH o KOH, en un disolvente orgánico adecuado tal como, por ejemplo, acetona, THF, DMSO, 2-propanol o una solución acuosa de MeOH.

La desmetilación de **8** dando el fenol **9** puede realizarse mediante la reacción de **8** con un trihaluro de boro adecuado tal como, por ejemplo, tribromuro de boro o tricloruro de boro, en un disolvente orgánico adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano o cloroformo.

La nitro reducción de **9** dando la anilina **10** puede

realizarse usando procedimientos bien conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, hidrogenación o reducción con polvo de cinc o cloruro de estaño (II).

La anilina **10** puede convertirse en el oxamato **11** mediante la reacción de **10** con oxalato de dietilo a aproximadamente 120°C, durante un período de aproximadamente 5 a aproximadamente 24 h, o con cloruro de etil oxalilo a aproximadamente TA en un disolvente aprótico anhidro adecuado tal como, por ejemplo, DEE, diclorometano, cloroformo o THF.

El oxamato **11** puede convertirse en el ácido oxámico **12** y la oxamida **13** usando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica relacionada. Por ejemplo, el éster **11** puede hidrolizarse dando el ácido **12** usando alcaluros acuosos adecuados tales como, por ejemplo, carbonatos o hidróxidos de metales alcalinos en una solución acuosa de MeOH. La oxamida **13** puede sintetizarse mediante la reacción del éster **11** con una amina en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, THF o MeOH.

El ácido **12** puede convertirse en sales **14** tales como, por ejemplo, sales de metal o de amonio, mediante el tratamiento de **12** con una cantidad equivalente de la base correspondiente tal como, por ejemplo, hidróxidos alcalinos o de amonio, mediante intercambio con sales de ácidos carboxílicos o silóxidos alcalinos, o mediante procedimientos de intercambio iónico conocidos en la técnica.

por el ESQUEMA B:

La anilina primaria **10** puede convertirse en la anilina secundaria **15** de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica para la conversión de una amina primaria en una amina secundaria tales como, por ejemplo, mediante alquilación reductora. Un procedimiento de alquilación reductora preferido emplea un aldehído o una cetona y un agente reductor en un disolvente adecuado, y se realiza de la mejor forma en presencia de tamices moleculares de aproximadamente 3Å. Los agentes reductores preferidos son cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico y borohidruro sódico. Los disolventes orgánicos preferidos son EtOH y MeOH.

La anilina resultante **15** puede convertirse en el oxamato **16** y después en el ácido **17** mediante, por ejemplo, procedimientos análogos a los que se han descrito previamente en el ESQUEMA A discutido anteriormente.

Por el ESQUEMA C:

El intermedio nitro **A** puede convertirse en el aldehído **18** mediante formilación. Un procedimiento de formilación preferido puede realizarse mediante la reacción de **A** con hexametilentetramina a aproximadamente 65°C en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, TFA.

El aldehído **18** puede oxidarse dando el ácido carboxílico **19** por procedimientos bien conocidos en la técnica, por

ejemplo, oxidación de Jones. Los procedimientos de oxidación preferidos incluyen oxidación de Jones y los que emplean hipoclorito sódico. La reacción del aldehído **18** con reactivo de Jones (ácido crómico/ácido sulfúrico acuoso) en acetona produce el ácido carboxílico **19**.

El compuesto **19** de ácido carboxílico que contiene nitro puede convertirse en el oxamato **20** en tres etapas (desmetilación, reducción de nitro y formación de oxamato) mediante, por ejemplo, procedimientos análogos a los descritos en el ESQUEMA A proporcionado anteriormente.

El oxamato **20** puede convertirse en el derivado de 3'-carboxamida **21** de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el empleo de un cloruro o anhídrido de ácido (simétrico o mixto) de **20** con una amina en un disolvente aprótico seco adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, THF, DME o DEE, en presencia de una base tal como TEA, dimetilaminopiridina o piridina, son dos procedimientos usados comúnmente. Otro procedimiento utiliza la reacción de **20** y la amina requerida en un disolvente aprótico con cualquiera de los reactivos de acoplamiento de carbodiimida convencionales tales como, por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida, 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolona y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio.

El éster **21** puede hidrolizarse dando el ácido oxámico

22 mediante, por ejemplo, un procedimiento análogo al descrito en el ESQUEMA A discutido anteriormente.

Por el ESQUEMA D:

La amida **23** puede prepararse mediante la reacción de un cloruro o anhídrido de ácido (simétrico o mixto) de **19** con una amina primaria en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, THF, DME o DEE, en presencia de una base tal como, por ejemplo, TEA, DMAP o piridina.

La amida **23** puede alquilarse a la amida **24** mediante la reacción de un anión de carboxamida de **23** con un agente de alquilación adecuado tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo. El anión de carboxamida de **23** puede generarse en DMF con una base adecuada tal como, por ejemplo, hidruro sódico o hidruro potásico. La alquilación de **23** también puede realizarse mediante catálisis de transferencia de fase sin disolvente o con un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DMF o DMSO. La reacción de transferencia de fase usa bromuro de tetrabutilamonio ("TBAB") como agente de transferencia de fase y carbonato potásico, KOH o NaOH como base.

La amida **24** puede convertirse en el correspondiente compuesto **21**, por ejemplo, en tres etapas, por procedimientos análogos a los descritos en el ESQUEMA A discutido anteriormente.

Por el ESQUEMA E:

El compuesto **B** puede convertirse en el oxamato **25**, por ejemplo, en tres etapas, por procedimientos análogos a los descritos en el ESQUEMA A proporcionado anteriormente.

La formilación de **25** puede realizarse mediante un procedimiento de formilación análogo al descrito en el ESQUEMA C proporcionado anteriormente.

El aldehído **26** puede convertirse, por ejemplo, en el derivado de metilamino **27** por procedimientos conocidos en la técnica. Un procedimiento preferido utiliza aminación reductora. Por ejemplo, la aminación reductora puede realizarse mediante la reacción del aldehído **26** con una amina y un agente reductor en un disolvente adecuado, y se realiza de la mejor forma en presencia de tamices moleculares de 3Å. Los agentes reductores preferidos son cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico y borohidruro sódico. Los disolventes orgánicos preferidos incluyen EtOH, MeOH y 1,2-dicloroetano.

Por el ESQUEMA F:

El oxamato **25** puede convertirse en el compuesto nitro **28** mediante nitración. El compuesto nitro **28** puede reducirse a la correspondiente anilina **29** mediante, por ejemplo, hidrogenación catalítica o reducción química con polvo de cinc o cloruro de estaño (II). La acilación de **29** con cloruro de carbonilo en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, TEA o N,N-diisopropiletilamina, produce el compuesto

diacilado **30**. El oxamato diacilado **30** puede convertirse en el ácido oxámico **32** mediante hidrólisis con una base adecuada tal como, por ejemplo, NaOH o KOH, en una solución acuosa de MeOH. La sulfonilación de **29** con cloruro de sulfonilo en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, TEA o N,N-diisopropiletil amina, produce el compuesto disulfonilado **31**. La hidrólisis de **31** con una base adecuada tal como, por ejemplo, NaOH o KOH, en una solución acuosa de MeOH a aproximadamente 50°C produce el ácido oxámico **33**.

Por el ESQUEMA G:

El éter bencílico **37** puede convertirse en el fenol **38** mediante desbencilación. El tratamiento de **37** con tioanisol en TFA a temperatura ambiente produce **38**. La conversión de **38** en el éter fenílico **39** puede realizarse mediante el acoplamiento de **38** con tetrafluoroborato de arilyodonio y cobre bronce en presencia de trietilamina en diclorometano o acoplamiento de **38** con ácido arilborónico y acetato de cobre (II) en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, TEA, piridina, o una mezcla de TEA y piridina. La conversión de **39** en el oxamato **40** puede realizarse, por ejemplo, en tres etapas (desmetilación, nitro reducción y formación de oxamato) de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Esquema A discutido anteriormente. El ácido oxámico **41** se prepara mediante hidrólisis alcalina del éster **40**.

Por el ESQUEMA H:

El tratamiento de **B** con un ácido arilsulfónico en presencia de Reactivo de Eaton a una temperatura elevada produce una 3'-aril sulfona **42**. La desmetilación de **42** seguida de hidrogenación y la posterior reacción con cloruro de etil oxalilo proporciona el oxamato **43**. El oxamato **43** puede hidrolizarse al ácido oxámico **44** usando una base, tal como, por ejemplo, NaOH o KOH.

Por el ESQUEMA I:

El compuesto de nitro **B** puede convertirse en el ácido 3'-sulfínico **45** mediante tratamiento con ácido clorosulfónico seguido de reducción con sulfito sódico en presencia de una base tal como, por ejemplo, bicarbonato sódico o NaOH. El tratamiento del ácido sulfínico **45** con un haluro de alquilo en presencia de una base tal como, por ejemplo, NaOH, KOH, t-butóxido potásico, hidruro sódico o metóxido sódico, proporciona la alquil sulfona **46**. El compuesto nitro **46** puede convertirse en el oxamato **47** mediante desmetilación, hidrogenación y formación de oxamato. La hidrólisis del oxamato **47** en condiciones básicas proporciona el ácido oxámico **48**.

Por el ESQUEMA J:

El éster metílico **18** puede convertirse en el fenol **49** usando procedimientos análogos a los descritos en el ESQUEMA A. El fenol **49** puede protegerse como el

trimetilsililetoximetil éter **50** mediante tratamiento con una base fuerte tal como, por ejemplo, hidruro sódico o t-butóxido potásico en un disolvente aprótico, por ejemplo, THF, seguido por tratamiento con cloruro de trimetilsililetoximetilo ("SEMCL").

El tratamiento del aldehído **50** con un agente reductor tal como, por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio ("DIBALH") en un disolvente aprótico, por ejemplo, diclorometano o THF, produce **51**. La reacción del alcohol **51** con un fenol adecuado utilizando un compuesto de azodicarbonilo, por ejemplo, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina o dietilazo-dicarboxilato y una fosfina tal como, por ejemplo, trifenil- o tributilfosfina en un disolvente aprótico, por ejemplo, THF o tolueno, proporciona el éter **52**.

La eliminación del grupo protector "SEM" presente en **52** en condiciones ácidas tales como, por ejemplo, ácido sulfúrico o ácido mineral en un disolvente alcohólico, por ejemplo, MeOH o EtOH o, alternativamente, en condiciones mediadas por fluoruro (fluoruro de tetrabutilamonio/THF, fluoruro de hidrógeno/acetonitrilo) produce el fenol **53**. La reducción del grupo nitro presente en **53** mediante calentamiento a reflujo en ácido acético con un metal pulverizado, por ejemplo, cinc o hierro, proporciona la amina **54**. La conversión del oxamato **55** y los ácidos oxámicos y oxamidas asociados se realiza utilizando procedimientos

análogos a los detallados en el ESQUEMA A.

Por el ESQUEMA K:

Los compuestos **56-62** pueden prepararse de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos anteriormente de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica. Los especialistas en la técnica entenderán por la presente descripción y, en particular, por el ESQUEMA A, cómo convertir el compuesto **62** en los derivados de oxamato detallados en el ESQUEMA K. T completa, como se ha descrito anteriormente cuando R^3 y R^4 se toman conjuntamente, un anillo carbocíclico A de fórmula $-(CH_2)_b-$ o un anillo heterocíclico A seleccionado entre el grupo compuesto por $-Q-(CH_2)_c-$ y $-(CH_2)_j-Q-(CH_2)_k-$, siendo b, Q, c, j y k como se han descrito anteriormente, y estando cada uno de dichos anillos carbocíclico A y heterocíclico A opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes (por ejemplo, R^{21}, R^{22}) seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4}, haluro u oxo, como también se ha descrito anteriormente.

Por el ESQUEMA L:

El tratamiento exhaustivo de **63** con una base fuerte tal como, por ejemplo, hexametildisilizano de litio, diisopropilamida de litio o t-butóxido potásico y un haluro de alquilo adecuado en un disolvente aprótico, por ejemplo, THF, produce el intermedio bis-alquilado **65**. Este procedimiento se realiza por etapas cuando R^{21} y R^{22} son

diferentes, y en un solo matraz de reacción cuando R^{21} y R^{22} son iguales.

Uno de los éteres metílicos presentes en **65** puede desprotegerse selectivamente utilizando tricloruro de boro o cloruro de aluminio en un disolvente aprótico, por ejemplo, diclorometano o tolueno.

La reducción de la funcionalidad cetona presente en **66** puede realizarse mediante tratamiento con un hidrosilano, preferiblemente trietilsilano, en presencia de un ácido, por ejemplo, ácido metanosulfónico o TFA, con o sin un disolvente presente. Los disolventes pueden ser próticos o apróticos, siendo preferido el diclorometano. Los especialistas en la técnica entenderán por la presente descripción cómo convertir los compuestos reducidos resultantes en los derivados de oxamato deseados.

T es como se ha descrito para el ESQUEMA K.

POR EL ESQUEMA M:

El indol **69** puede prepararse mediante acoplamiento del 5-hidroxi indol **67** disponible en el mercado con el 4-yodonitrobenceno **68** a aproximadamente 125°C en presencia de carbonato potásico durante aproximadamente 3 h. El compuesto nitro **69** se convierte en el compuesto **70** deseado mediante hidrogenación y formación de oxamato.

POR EL ESQUEMA N:

El éter diarílico **72** se prepara mediante acoplamiento

del fluorofenol **71** disponible en el mercado con el 4-halonitrobenceno **4** a 130°C en NMP en presencia de KOH. El ácido oxámico **73** se sintetiza a partir del compuesto nitro **72** mediante hidrogenación, acilación e hidrólisis.

En la preparación de los compuestos de Fórmula I se indica que, como se apreciará por los especialistas en la técnica, algunos de los procedimientos útiles para la preparación de tales compuestos, por ejemplo, como se ejemplifica por los ESQUEMAS J y L descritos anteriormente, pueden requerir la protección de una funcionalidad particular, por ejemplo, para prevenir la interferencia de tal funcionalidad en reacciones de otros sitios dentro de la molécula o para conservar la integridad de tal funcionalidad. La necesidad y tipo de tal protección se determina fácilmente por un especialista en la técnica, y variará dependiendo, por ejemplo, de la naturaleza de la funcionalidad y de las condiciones del procedimiento de preparación seleccionado. Véase, por ejemplo, T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991. Los grupos protectores adecuados para cualquier funcionalidad particular incluyen los que sustancialmente no experimentan reacciones químicas en las condiciones de reacción descritas y que pueden retirarse sustancialmente sin alterar químicamente otras funcionalidades de cualquier intermedio dado del compuesto de Fórmula I, o del propio compuesto de Fórmula I.

El grupo protector puede eliminarse cuando se desee en cualquier procedimiento de preparación dado, por ejemplo, en una etapa posterior.

Algunos compuestos de Fórmula I de esta invención son ácidos y forman una sal con un catión farmacéuticamente aceptable. Algunos compuestos de Fórmula I de esta invención son básicos y forman una sal con un anión farmacéuticamente aceptable. Todas tales sales están dentro del alcance de esta invención y pueden prepararse por procedimientos convencionales tales como la combinación de las entidades ácida y básica, habitualmente en una relación estequiométrica, en un medio acuoso, no acuoso o parcialmente acuoso, según sea apropiado. Las sales se recuperan por filtración, por precipitación con un no-disolvente seguido por filtración, por evaporación del disolvente o, en el caso de soluciones acuosas, por liofilización, según sea apropiado. Los compuestos pueden obtenerse en forma cristalina mediante disolución en un disolvente(s) adecuado(s), tal(es) como etanol, hexanos o mezclas de agua/etanol.

Los agentes anorexígenos preferidos de las composiciones, procedimientos y estuches de esta invención incluyen fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, fentermina, un antagonista de neuropéptidos Y, un agonista de colecistoquinina-A, un inhibidor de la recaptación de

monoamina, un agente simpatomimético, un agente serotoninérgico, un agonista de dopamina, un agonista o mimético del receptor de la hormona estimulante de melanocitos, un antagonista del receptor de cannabinoides, un análogo de la hormona estimuladora de melanocitos, un antagonista de la hormona concentradora de melamina, la proteína OB, un análogo de leptina, un antagonista de galanina y un antagonista del receptor de orexina.

Un inhibidor de la recaptación de monoamina preferido es la sibutramina.

Los agentes serotoninérgicos preferidos incluyen dexfenfluramina y la fenfluramina.

Un agonista de la dopamina preferido es la bromocriptina.

Un inhibidor de lipasa preferido es la tetrahidrolipstatina.

Los agentes anorexígenos adecuados para las composiciones, procedimientos y equipos de esta invención pueden prepararse usando procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo, la fentermina puede prepararse como se describe en la Patente de Estados Unidos No. 2.408.345; la sibutramina puede prepararse como se describe en la Patente de Estados Unidos No. 4.929.629; la fenfluramina y la dexfenfluramina pueden prepararse como se describe en la Patente de Estados Unidos No. 3.198.834; y la

bromocriptina puede prepararse como se describe en las Patentes de Estados Unidos Nos. 3.752.814 y 3.752.888.

Los inhibidores de lipasa adecuados pueden prepararse usando procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo, la tetrahidrolipstatina {lactona del 1,3 ácido (2S,3S,5S)-5-[(S)-2-formamido-4-metil-valeriloxi]-2-hexil-3-hidroxi-hexadecanoico} puede prepararse como se describe, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos Nos. 5.274.143; 5.420.305; 5.540.917; y 5.643.874.

La administración de un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención y un agente anorexígeno o inhibidor de lipasa, como puede ser el caso, de acuerdo con esta invención, puede ser secuencial en el tiempo o simultánea, prefiriéndose generalmente el procedimiento simultáneo. Para la administración secuencial, un compuesto, un profármaco, un isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención y un agente anorexígeno o un inhibidor de lipasa, como puede ser el caso, pueden administrarse en cualquier orden. Además, para la administración secuencial, el compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención y el agente anorexígeno (o el inhibidor de lipasa como puede ser el caso), pueden administrarse en cualquier orden. Generalmente se prefiere que tal administración sea oral. Es aún más preferido que la administración sea oral y

simultánea. Sin embargo, por ejemplo, si el sujeto a tratar no puede tragar o la absorción oral está impedida o es indeseable por otro motivo, será apropiada la administración parenteral o transdérmica. Cuando la administración es secuencial, la administración de un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención y un agente anorexígeno o un inhibidor de lipasa, como puede ser el caso, puede realizarse por el mismo procedimiento o por procedimientos diferentes.

La dosis de un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de esta invención a administrar a un ser humano o animal es muy variable y está sometida al juicio del médico o veterinario correspondiente. Como se entenderá por los especialistas en la técnica, puede ser necesario ajustar la dosis de un compuesto, profármaco o isómero de esta invención cuando se administra en forma de una sal, por ejemplo, cuando el resto que forma la sal tiene un peso molecular apreciable. El intervalo general de proporciones de administración eficaces de los compuestos, profármacos, isómero o sales farmacéuticamente aceptables de esta invención es de aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del sujeto al día. Un intervalo preferido de proporciones de administración eficaces de los compuestos, profármacos, isómeros o sales farmacéuticamente aceptables de esta

invención es de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del sujeto por día. Aunque puede ser práctico administrar la dosis diaria de un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de esta invención, en porciones, a diversas horas del día, en algún caso dado, la cantidad del compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable administrada dependerá de factores tales como la solubilidad del compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de esta invención, la formulación usada y la vía de administración (por ejemplo, la vía oral, transdérmica, parenteral o tópica).

Las dosis de los compuestos, profármacos, isómeros y sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse a los seres humanos por cualquier vía adecuada, siendo preferible la administración oral. Los comprimidos o cápsulas individuales generalmente deben contener de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg de compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de esta invención, en un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y adecuado. Las dosis para la administración intravenosa generalmente están dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg por dosis individual según se requiera. Para la administración intranasal o por inhalador, la dosis

generalmente se formula como una solución de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 1% (p/v). En la práctica, el médico determinará la dosis real más adecuada para un paciente individual, y ésta variará, por ejemplo, con la edad, el peso y la respuesta del paciente particular. Las dosis anteriores son ilustrativas del caso medio pero, por supuesto, puede haber casos individuales en los que se requieran intervalos de dosificación superiores o inferiores, y todas tales dosis de compuestos, profármacos, isómeros y sales farmacéuticamente aceptables de esta invención están dentro del alcance de la presente invención.

En los aspectos de la presente invención que comprenden agentes anorexígenos, puede usarse cualquier dosis adecuada de tales agentes. La dosis del agente anorexígeno generalmente está en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del sujeto al día, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del sujeto al día, administrados individualmente o como una dosis dividida. Por ejemplo, cuando el agente anorexígeno es fentermina, la dosis de fentermina es de aproximadamente 0,01 a 50 mg/kg de peso corporal del sujeto al día, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal del sujeto al día. Además, cuando el agente anorexígeno es sibutramina, el intervalo de dosificación es

de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del sujeto al día, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal del sujeto al día; cuando el agente anorexígeno es dexfenfluramina o fenfluramina, el intervalo de dosificación es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del sujeto al día, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal del sujeto al día; y cuando el agente anorexígeno es bromocriptina, el intervalo de dosificación es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del sujeto al día, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del sujeto al día. En la práctica, el médico determinará la dosis real de agente anorexígeno más adecuada para un paciente individual y ésta variará, por ejemplo, con la edad, el peso y la respuesta del paciente particular. Las dosis anteriores de agentes anorexígenos son ejemplares pero, por supuesto, puede haber casos individuales en los que se requieran intervalos de dosificación superiores o inferiores de tales agentes anorexígenos, y todas tales dosis están dentro del alcance de la presente invención.

En los aspectos de la presente invención que comprenden inhibidores de lipasa, puede usarse cualquier dosis adecuada de un inhibidor de lipasa. La dosis del inhibidor de lipasa

generalmente está en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del sujeto al día, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del sujeto al día, administrados en una sola dosis o en dosis divididas. Por ejemplo, cuando el inhibidor de lipasa es tetrahidrolipstatina, la dosis de tetrahidrolipstatina preferiblemente es de 0,05 a 2 mg/kg de peso corporal del sujeto al día. En la práctica, el médico determinará la dosis real del inhibidor de lipasa más adecuada para un paciente individual, y ésta variará, por ejemplo, con la edad, el peso y la respuesta del paciente particular. Las dosis anteriores de inhibidores de lipasa son ilustrativas pero, por supuesto, puede haber casos individuales en los que se requieran intervalos de dosificación superiores o inferiores de tales inhibidores de lipasa, y todas tales dosis están dentro del alcance de la presente invención.

En la presente invención puede usarse cualquier vía de administración adecuada. Normalmente se prefiere administrar los compuestos, profármacos, isómeros y sales farmacéuticamente aceptables de esta invención por vía oral por razones de conveniencia; sin embargo, pueden administrarse, por ejemplo, percutáneamente o como supositorios para la absorción por el recto, según se desee en un caso dado. Como se ha descrito anteriormente, la

administración puede realizarse en una sola dosis o en dosis múltiples, según sea apropiado.

Los compuestos, profármacos, isómeros y sales farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse solos, y preferiblemente se administran como composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenderán una cantidad adecuada de un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de esta invención, es decir, una cantidad suficiente para proporcionar la dosis deseada.

Los compuestos, profármacos, isómeros y sales farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse en una amplia diversidad de formas de dosificación diferentes, es decir, pueden combinarse con diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en cualquier forma adecuada. Tales vehículos incluyen diluyentes sólidos o cargas, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de forma que contengan una dosis diaria, o una fracción conveniente de una dosis diaria, en una unidad de dosificación, que puede ser un solo comprimido o cápsula o un volumen conveniente de un líquido.

En la presente invención pueden usarse todos los tipos habituales de composiciones farmacéuticas incluyendo

práctica farmacéutica convencional. Los compuestos, profármacos, isómeros y sales farmacéuticamente aceptables de esta invención también pueden administrarse por vía transdérmica (por ejemplo, mediante el uso de un parche).

Puede emplearse cualquier formulación adecuada para la aplicación transdérmica que comprenda un compuesto de la presente invención, y tales formulaciones generalmente también contendrán un vehículo transdérmico adecuado, por ejemplo, un disolvente absorbible farmacológicamente aceptable para promover y ayudar al paso de los compuestos a través de la piel del sujeto. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos adecuados pueden comprender la forma de un vendaje que tiene un miembro de soporte y un depósito que contiene el compuesto objeto. Tales dispositivos transdérmicos de tipo de vendaje pueden incluir además excipientes adecuados, barreras para controlar la velocidad y medios para fijar el dispositivo transdérmico a la piel del sujeto.

Como se describirá con detalle más adelante, las composiciones farmacéuticas pueden prepararse por procedimientos empleados comúnmente usando aditivos orgánicos o inorgánicos convencionales, tales como un excipiente (por ejemplo, sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato cálcico o carbonato cálcico), un aglutinante (por ejemplo, celulosa, hipromelosa,

hidroxihipromelosa, polipropilpirrolidona, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, polietilenglicol, sacarosa o almidón), un disgregante (por ejemplo, almidón, carboxihipromelosa, hidroxipropilalmidón, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, bicarbonato sódico, fosfato cálcico o citrato cálcico), un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido silícico anhidro ligero, talco o lauril sulfato sódico), un agente aromatizante (por ejemplo, ácido cítrico, mentol, glicina o polvo de naranja), un conservante (por ejemplo, benzoato sódico, bisulfito sódico, metilparabeno o propilparabeno), un estabilizante (por ejemplo, ácido cítrico, citrato sódico o ácido acético), un agente de suspensión (por ejemplo, hipromelosa, polivinilpirrolidona o estearato de aluminio), un agente dispersante (por ejemplo, hidroxipropilhipromelosa), un diluyente (por ejemplo, agua), un agente colorante, un agente emulsionante y una cera base (por ejemplo, manteca de cacao, vaselina blanca o polietilenglicol).

Cualquiera de los compuestos, profármacos, isómeros o sales farmacéuticamente aceptables de esta invención puede formularse fácilmente en forma de comprimidos, cápsulas y similares. Es preferible preparar soluciones a partir de sales solubles en agua, tales como la sal clorhidrato.

En general, todas las composiciones farmacéuticas se

preparan de acuerdo con procedimientos habituales en la química farmacéutica.

Las cápsulas pueden prepararse mezclando un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de la invención con un diluyente adecuado e introduciendo la cantidad apropiada de la mezcla en cápsulas. Los diluyentes habituales incluyen sustancias inertes en polvo tales como almidón de muchos tipos diferentes, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina, azúcares tales como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de cereales y polvos comestibles similares.

Los comprimidos pueden prepararse por compresión directa, granulación en húmedo o granulación en seco. Sus formulaciones normalmente incorporan diluyentes, aglutinantes, lubricantes y disgregantes, así como un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de esta invención. Los diluyentes comunes incluyen, por ejemplo, diversos tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato cálcico, sales inorgánicas tales como cloruro sódico y azúcar en polvo. También pueden usarse derivados de celulosa en polvo. Los aglutinantes de comprimidos comunes incluyen sustancias tales como almidón, gelatina y azúcares tales como lactosa, fructosa, glucosa y similares. También son convenientes las gomas naturales y sintéticas, incluyendo la goma arábiga, alginatos,

hipromelosa, polivinilpirrolidina y similares. También pueden servir como aglutinantes el polietilenglicol, la etilcelulosa y las ceras.

En una formulación de comprimidos generalmente se necesita un lubricante para prevenir que los comprimidos y los punzones se adhieran en la matriz. El lubricante se elige entre sólidos resbaladizos tales como talco, estearato de magnesio y cálcico, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados.

Los disgregantes de comprimidos incluyen sustancias que se hinchan cuando se mojan ocasionando la disgregación del comprimido y liberando un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de esta invención. Estos agentes incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas y gomas. Más particularmente, pueden usarse almidones de maíz y patata, hipromelosa, agar, bentonita, celulosa de madera, esponja natural en polvo, resina de intercambio catiónico, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítricos y carboxihipromelosa, por ejemplo, así como el laurilsulfato sódico.

Los comprimidos a menudo se recubren con azúcar como aromatizante y obturante, o con agentes protectores formadores de película para modificar las propiedades de disolución del comprimido. Los compuestos, profármacos, isómeros y sales farmacéuticamente aceptables de esta

invención también pueden formularse en forma de comprimidos masticables mediante el uso de grandes cantidades de sustancias de sabor agradable tales como manitol en la formulación, como está bien establecido en la técnica.

Cuando se desea administrar un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de esta invención como un supositorio, puede usarse cualquier base adecuada. La manteca de cacao es una base de supositorios tradicional que puede modificarse mediante la adición de ceras para elevar su punto de fusión. Se usan ampliamente bases de supositorios miscibles con agua que comprenden, particularmente, polietilenglicoles de diversos pesos moleculares.

Como se ha discutido anteriormente, el efecto de un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de esta invención puede retrasarse o prolongarse por una formulación apropiada. Por ejemplo, pueden prepararse gránulos que se disuelven lentamente de un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de esta invención, e incorporarse en un comprimido o cápsula. La técnica puede mejorarse fabricando gránulos de diferentes velocidades de disolución y rellenando las cápsulas con una mezcla de los gránulos. Los comprimidos o cápsulas pueden recubrirse con una película que se resista a la disolución durante un período de tiempo predecible. Las preparaciones

parenterales también pueden hacerse de actuación a largo plazo disolviendo o suspendiendo un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de esta invención, como puede ser el caso, en vehículos aceitosos o emulsionados que permiten sólo una dispersión lenta en el suero.

Los compuestos, profármacos, isómeros y sales farmacéuticamente aceptables de esta invención también pueden administrarse a un mamífero distinto de un ser humano. El procedimiento de administración y la dosis a administrar a tal mamífero dependerán, por ejemplo, de la especie animal y de la enfermedad o trastorno a tratar. Los compuestos, profármacos, isómeros y sales farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse a los animales de cualquier forma adecuada, por ejemplo, por vía oral, parenteral o transdérmica, en cualquier forma adecuada tal como, por ejemplo, una cápsula, bolo, comprimido, gránulos, por ejemplo, preparados mezclando un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de esta invención con un diluyente adecuado tal como carbowax o cera de carnauba, junto con un lubricante, poción líquida o pasta, por ejemplo, preparado por dispersión de un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de esta invención en un aceite farmacéuticamente aceptable tal como aceite de cacahuete, aceite de sésamo o aceite de maíz. Los compuestos, profármacos, isómeros y sales farmacéuticamente

aceptables de esta invención también pueden administrarse a los animales en forma de un implante. Tales formulaciones se preparan de una forma convencional de acuerdo con la práctica veterinaria estándar. Como alternativa, los compuestos, profármacos, isómeros y sales farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrase con el agua, por ejemplo, en forma de un concentrado líquido o soluble en agua. Además, los compuestos, profármacos, isómeros y sales farmacéuticamente aceptables de esta invención, por ejemplo, dentro de las composiciones farmacéuticas de la invención, pueden administrarse en la comida del animal, por ejemplo, puede prepararse un aditivo o premezcla alimentario concentrado para mezclarse con la comida normal del animal, comúnmente junto con un vehículo adecuado para el mismo. El vehículo facilita la distribución uniforme de un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de esta invención, por ejemplo, en el alimento terminado con el cual se mezcla la premezcla. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin limitación, líquidos, por ejemplo, agua, aceites tales como de soja, maiz, semilla de algodón o disolventes orgánicos volátiles y sólidos, por ejemplo, una pequeña porción del alimento o diversos alimentos adecuados que incluyen alfalfa, soja, aceite de semilla de algodón, aceite de linaza, mazorcas de maíz, maíz, melazas, urea, hueso y mezclas minerales.

Como la presente invención tiene un aspecto que se refiere al tratamiento de las enfermedades/afecciones descritas en este documento con una combinación de ingredientes activos que pueden administrarse por separado, la invención también se refiere a una combinación de las composiciones farmacéuticas separadas en forma de estuche. El estuche comprende dos composiciones farmacéuticas separadas: un compuesto de la Fórmula I o un profármaco del mismo, un isómero geométrico u óptico del mismo o una sal de tal compuesto, profármaco o isómero, y un segundo compuesto como se ha descrito anteriormente. El estuche comprende un recipiente para contener las composiciones separadas, tal como un frasco dividido o un envase de lámina dividido. Típicamente, el estuche comprende las instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma del estuche es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferiblemente en formas de dosificación diferentes (por ejemplo, oral y parenteral), se administran en intervalos de dosificación diferentes, o cuando el médico correspondiente desea valorar los componentes individuales de la combinación.

Un ejemplo de tal estuche es el denominado blister. Los blister son bien conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas de dosificación unitarias farmacéuticas (comprimidos, cápsulas y similares).

Los blister generalmente constan de una lámina de un material relativamente rígido cubierto con una hoja de un material plástico preferiblemente transparente. Durante el proceso de envasado, se forman cavidades en la hoja de plástico. Las cavidades tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas a envasar. Después, los comprimidos o cápsulas se colocan en las cavidades y se sella la lámina de material relativamente rígido con la hoja de plástico por el lado de la hoja opuesto a la dirección en la que se formaron las cavidades. Como resultado, los comprimidos o cápsulas quedan sellados en las cavidades entre la hoja de plástico y la lámina. Preferiblemente, la resistencia de la lámina es tal que los comprimidos o las cápsulas pueden extraerse del blister presionando manualmente sobre la cavidad, con lo que se forma una abertura en la lámina en el sitio de la cavidad. El comprimido o cápsula después puede extraerse a través de dicha abertura.

Puede ser deseable proporcionar un recordatorio en el conjunto, por ejemplo, en forma de números cerca de los comprimidos o las cápsulas, correspondiendo los números a los días del régimen en los que deben ingerirse los comprimidos o las cápsulas así especificados. Otro ejemplo de tal recordatorio es un calendario impreso sobre la tarjeta, por ejemplo, como se indica a continuación: "Primera semana, Lunes, Martes,... etc... Segunda semana, Lunes,

Martes..."etc. Serán evidentes otras variaciones de recordatorios. Una "dosis diaria" puede ser un solo comprimido o cápsula o varios comprimidos o cápsulas a tomar en un día dado. Además, una dosis diaria del compuesto de Fórmula I, de un profármaco del mismo, de un isómero geométrico u óptico del mismo o de una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, profármaco o isómero, puede constar de un comprimido o cápsula, mientras que una dosis diaria del segundo compuesto puede constar de varios comprimidos o cápsulas y viceversa. El recordatorio debe reflejar esto.

En otra realización específica de la invención, se proporciona un distribuidor diseñado para suministrar las dosis diarias, una cada vez, en el orden de uso deseado. Preferiblemente, el distribuidor dispone de un recordatorio, de forma que facilita adicionalmente el cumplimiento del régimen. Un ejemplo de tal recordatorio es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se han suministrado. Otro ejemplo de tal recordatorio es una memoria de microchip que funciona a pilas, acoplada a una pantalla de cristal líquido, o a una señal auditiva recordatoria que, por ejemplo, muestra los datos de la toma de la última dosis diaria y/o recuerda cuando debe tomarse la siguiente dosis.

La utilidad de los compuestos de Fórmula I o de sus isómeros, o de las sales farmacéuticamente aceptables de

tales compuestos o isómeros, puede demostrarse por la actividad en al menos uno de los dos ensayos que se describen a continuación.

ENSAYO 1

Consumo de Oxígeno

Como se apreciará por los especialistas en la técnica relacionada, durante un mayor gasto de energía los animales generalmente consumen más oxígeno. Además, los combustibles metabólicos tales como, por ejemplo, la glucosa y los ácidos grasos se oxidan a CO_2 y H_2O con el desprendimiento conjunto de calor, lo cual se denomina comúnmente en la técnica termogénesis. Así pues, la medición del consumo de oxígeno en los animales, incluyendo los seres humanos y los animales de compañía, es una medida indirecta de la termogénesis. Los especialistas en la técnica relacionada usan comúnmente la calorimetría indirecta en animales, por ejemplo, en los seres humanos, para medir tales gastos de energía.

Los especialistas en la técnica entienden que un mayor gasto de energía y la combustión concomitante de combustibles metabólicos dando como resultado la producción de calor puede ser eficaz con respecto al tratamiento, por ejemplo, de la obesidad. Como es bien conocido por los especialistas en la técnica, las hormonas tiroideas afectan al funcionamiento cardíaco, por ejemplo, originando un aumento del ritmo cardíaco y, por consiguiente, un aumento del consumo de

oxígeno con la producción concomitante de calor.

La capacidad de los compuestos, sus isómeros y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos e isómeros de esta invención para generar una respuesta termogénica puede demostrarse de acuerdo con el siguiente protocolo.

A. Experimental.

Este análisis in vivo se diseña para evaluar la eficacia y los efectos cardíacos de compuestos que son agonistas de las hormonas tiroideas selectivos para tejidos. Los criterios de valoración de eficacia medidos son el consumo de oxígeno corporal total y la actividad de la alfa-glicerofosfato deshidrogenasa mitocondrial ("mGPDH") hepática. Los criterios de valoración cardíacos que se miden son el peso cardíaco y la actividad de la mGPDH cardíaca. El protocolo implica: (a) administrar el fármaco a ratas Zucker obesas durante aproximadamente 6 días, (b) medir el consumo de oxígeno y (c) recoger el tejido para la preparación de las mitocondrias y posteriormente ensayar la actividad enzimática.

B. Preparación de las Ratas.

Se encierran ratas Zucker obesas macho que tienen un intervalo de pesos corporales de aproximadamente 400 g a aproximadamente 500 g, durante un período de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 días, en jaulas individuales en condiciones de laboratorio convencionales antes de iniciar el estudio.

Se administra un compuesto de Fórmula I, o un isómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto o isómero, vehículo o sal de sodio de T_3, mediante sonda oral como una sola dosis diaria administrada entre aproximadamente las 3 p.m. y aproximadamente las 6 p.m., durante aproximadamente 6 días. Un compuesto de Fórmula I, un isómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto o isómero, o la sal de sodio de T_3, se disuelve en un volumen convenientemente pequeño de NaOH de aproximadamente 1N y después se lleva a un volumen adecuado con NaOH aproximadamente 0,01 N que contiene aproximadamente 0,25% de hipromelosa (10:1, NaOH 0,01N/HM: NaOH 1N). El volumen de dosificación es de aproximadamente 1 ml.

C. Consumo de Oxígeno.

Aproximadamente 1 día después de administrar la última dosis del compuesto, se mide el consumo de oxígeno usando un circuito abierto, calorímetro indirecto (Oxymax, Columbus Instruments, Columbus, OH 43204). Los sensores de gas Oxymax se calibran con gas N_2 y una mezcla gaseosa (aproximadamente un 0,5% de CO_2, aproximadamente un 20,5% de O_2 y aproximadamente un 79% de N_2) antes de cada experimento.

Las ratas se sacan de sus jaulas y se registran su pesos corporales. Las ratas se ponen en cámaras selladas (43 x 43 x 10 cm) del Oxymax, las cámaras se ponen en los monitores de actividad y el caudal de aire que pasa a través de las

cámaras se fija a un valor de aproximadamente 1,6 l/min a aproximadamente 1,7 l/min.

El software de Oxymax después calcula el consumo de oxígeno (ml/kg/h) por las ratas basándose en el caudal de aire a través de las cámaras y la diferencia del contenido de oxígeno en los orificios de entrada y salida. Los monitores de actividad tienen 15 haces de luz infrarroja a una distancia de aproximadamente una pulgada sobre cada eje; se registra actividad ambulatoria cuando se rompen dos haces consecutivos y los resultados se registran como cantidades.

El consumo de oxígeno y la actividad ambulatoria se miden aproximadamente cada 10 minutos durante un período de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6,5 horas. El consumo de oxígeno en reposo se calcula en ratas individuales promediando los valores, excluyendo los 5 primeros valores y los valores obtenidos durante los períodos de tiempo en los que la actividad ambulatoria excedía de un valor de aproximadamente 100.

ENSAYO 2

Unión a los Receptores de Hormonas Tiroideas

La capacidad de un compuesto de Fórmula I, un isómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto o isómero ("los compuestos de ensayo tiromiméticos") para unirse a los receptores de hormonas tiroideas, puede demostrarse en el siguiente protocolo.

A. Preparación de Extractos Nucleares de Células de Insectos.

Se suspendieron sedimentos de células High Five (BTI-TN-5B1-4, número de catálogo B855-02, Invitrogen®, Carlsbad, California) obtenidos aproximadamente 48 horas después de una infección con baculovirus (GibcoBRL®, Gaithersburg, Maryland) que expresaba TRα o TRβ humano, en Tampón de Muestra enfriado en hielo (Tris 10 mM, pH 8,0; $MgCl_2$ 1 mM; DTT 1 mM; Tween 20 al 0,05%; fluoruro de 4-(2-aminoetil)-bencenosulfonilo 1 mM; 25 μg/ml de leupeptina). Después de aproximadamente 10 minutos de incubación en hielo, la suspensión se homogeneizó por 20 golpes con un homogeneizador Dounce (VWR® Scientific Products, West Chester, Pennsylvania) y se centrifugó a 800xg durante aproximadamente 15 minutos a 4°C. El sedimento (núcleos) se suspendió en un tampón hipertónico (KCl 0,4 M; Tris 10 mM; pH 8,0; $MgCl_2$ 1 mM; DTT 1 mM; Tween 20 al 0,05%) y se incubó durante aproximadamente 30 minutos en hielo. La suspensión se centrifugó a 100.000xg durante aproximadamente 30 minutos a 4°C. El sobrenadante (extracto nuclear) se almacenó en alícuotas de 0,5 ml a -80°C.

B. Ensayo de Unión.

Los ensayos de unión competitiva realizados para medir la interacción de los compuestos tiromiméticos de ensayo con los receptores de hormonas tiroideas α1 y β1 (TRα y TRβ) se realizan de acuerdo con el siguiente protocolo.

Se preparan soluciones de compuestos tiromiméticos de ensayo (concentración del compuesto final de 20 mM) usando DMSO al 100% como disolvente. Cada compuesto se diluye en serie en un tampón de ensayo (Tris-HCl 5 mM, pH 8,0; NaCl 50 mM; EDTA 2 mM; glicerol al 10% (v/v); DTT 1 mM; "tampón de ensayo") que contiene ^{125}I-T_3 0,4 nM (actividad especifica de aproximadamente 200 Ci/mmol) para producir soluciones que varían en la concentración del compuesto de aproximadamente de 10 μM a aproximadamente 0,1 nM.

El extracto nuclear de células de insecto High Five que contiene TRα o TRβ se diluye hasta una concentración total de proteínas de 0,0075 mg/ml usando el tampón de ensayo como diluyente.

Un volumen (100 μl) de cada dilución de compuesto tiromimético (que contiene ^{125}I-T3 0,4 nM) se combina con un volumen igual (100 μl) de extracto nuclear diluido que contiene TRα1 o TRβ1, y se incuba a TA durante aproximadamente 90 minutos. Se retira una muestra de 150 μl de la reacción de unión y se pone en una placa de filtro de 96 pocillos (Millipore®, Bedford, Massachusetts) que se había prelavado con tampón de ensayo enfriado con hielo. La placa se somete a filtración al vacío usando una boquilla de filtración (Millipore®). Cada pocillo se lava cinco veces mediante la adición de 200 μl de tampón de ensayo enfriado con hielo y la posterior filtración al vacío. La placa se

retira de la boquilla de filtración al vacío, el fondo de la placa se seca brevemente en toallas de papel y después se añaden 25 μl de cóctel de centelleo Wallac® (EG&G Wallac®, Gaithersburg, Maryland) Optiphase Supermix a cada pocillo, la parte superior de la placa se cubre con una cinta plástica de sellado (Microplate Press-on Adhesive Sealing Film, Packard® Instrument Co., Inc., Downers Grove, Illinois) y la radioactividad se cuantifica usando un contador de centelleo de placas de 96 pocillos Wallac® Microbeta.

Los siguientes EJEMPLOS se proporcionan sólo con fines ilustrativos y no limitan la invención, que se define por las reivindicaciones.

EJEMPLO 1

Ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico

Etapa A

Se preparó 2',6'-dicloro-4-metoxi-4'-nitrofenil éter mediante acoplamiento de 2,6-dicloro-4-nitrofenol con tetrafluoroborato de (4,4'-dimetoxidifenil)yodonio en presencia de polvo de cobre y TEA de acuerdo con el procedimiento descrito en *J. Med. Chem.*, 38: 695-707 (1995).

Etapa B

Una solución de 2',6'-dicloro-4-metoxi-4'-nitrodifenil éter puro (500 mg, 1,6 mmoles) a 0°C se trató con ácido clorosulfónico (877 ml, 7,5 mmoles) y la mezcla de reacción

tomó inmediatamente un color pardo oscuro. La mezcla se agitó durante 5 minutos a 0°C y se dejó calentar a TA. Después de agitar durante 30 minutos a TA, la mezcla de reacción se añadió lentamente gota a gota en 100 ml de agua con hielo con agitación. El precipitado pardo se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con bicarbonato sódico (1 x 100 ml), agua (1 x 100 ml), se secaron y se concentraron dando un sólido pardo. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d 8,32 (s, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,20-7,25 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 4,04 (s, 3H). EM Calculado: 410,9, Encontrado: 392,1 [M-1 para el ácido 5-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-2-metoxi-bencenosulfónico].

Etapa C

A una solución de cloruro de 5-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-2-metoxi-bencenosulfonilo (200 mg, 0,48 mmoles) en 5 ml de CH_2Cl_2 a TA se añadió pirrolidina (85 ml, 1,0 mmoles). Después de agitar durante 2 h a TA, la mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N (5 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Los extractos reunidos se lavaron con HCl 1 N (3 x 5 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x 5 ml), se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC preparativa (Hexano:EtOAc = 2:1) produciendo un sólido blanco. RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d 8,30 (s, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,02-7,05 (dd, 1H), 6,95-6,98 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,35-3,38 (m, 4H), 1,82-1,87

(m, 4H). EM Calculado: 446,0, Encontrado: 447,0 (M+1).

Etapa D

A una solución de 1-[5-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-2-metoxi-benceno-sulfonil]-pirrolidina (178,5 mg, 0,4 mmoles) en 8 ml de cloroformo a TA se añadió gota a gota tribromuro de boro (1 N en CH_2Cl_2, 2,4 ml, 2,4 mmoles). Después de agitar durante 16 h a TA, la mezcla de reacción se inactivó con 10 ml de agua. La mezcla se agitó durante 1 h a TA, se extrajo con CH_2Cl_2 (1 x 5 ml) y EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron y se concentraron. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN (400 MHz, CD_3OD) d 8,31 (s, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,96-7,02 (m, 2H), 3,28-3,31 (m, 4H), 1,79-1,82 (m, 4H). EM Calculado: 432,0, Encontrado: 431,1 (M-1).

Etapa E

Una mezcla de 4-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenol (166 mg, 0,38 mmoles) y catalizador de Pd aproximadamente al 10%/C (17 mg) en una mezcla de EtOAc (5 ml) y MeOH (10 ml) se hidrogenó a 275,79 kPa a TA durante 1 h. La solución se filtró a través de Celite® y se concentró dando un sólido pardo. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d 8,34 (s, 2H), 6,96-7,22 (S ancho + m, 5H), 3,19 (m, 4H), 1,73 (m, 4H), EM Calculado: 402, Encontrado: 401,1 (M-1).

Etapa F

Una mezcla de 4-(4-amino-2,6-dicloro-fenoxi)-2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenol (154 mg, 0,38 mmoles) y oxalato de dietilo (1,49 g, 10,2 mmoles) se agitó a 120°C durante 4 h. El exceso de oxalato de dietilo se eliminó por destilación al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (MeOH al 0,5% en CH_2Cl_2) dando un sólido blanquecino. RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d 9,06 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,03-7,06 (dd, 1H), 6,96-6,98 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,36-4,40 (q, 2H), 3,18-3,21 (m, 4H), 1,74-1,78 (m, 4H), 1,39 (t, 3H). EM Calculado: 502, Encontrado: 501,1 (M-1).

Etapa G

A una solución de éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico (10 mg, 0,02 mmoles) en una mezcla de H_2O (0,5 ml) y MeOH (0,5 ml) se añadieron 2 gotas de KOH 3 N. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h, se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (4 x 5 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron y se concentraron produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. RMN (400 MHz, CD_3OD) d 7,96 (s, 2H), 7,02-7,06 (m, 2H), 6,95-6,98 (d, 1H), 3,28-3,31 (m, 4H), 1,78-1,81 (m, 4H). EM Calculado: 474,3, Encontrado: 473,1 (M-1).

Usando los materiales de partida apropiados, los

EJEMPLOS 1-1 a 1-57 se prepararon de una forma análoga a la descrita en el EJEMPLO 1.

EJEMPLO 1-1

Éster etílico del ácido N-[4-(3-ciclopropilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 448,5, Encontrado: 447,3 (M-1).

EJEMPLO 1-2

Éster etílico del ácido N-[4-(4-hidroxi-3-metilsulfamoil-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 422,5, Encontrado: 421,3 (M-1).

EJEMPLO 1-3

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(4-fluoro-fenilsulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 502,5, Encontrado: 501,1 (M-1).

EJEMPLO 1-4

Éster etílico del ácido N-[4-(3-dimetilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 436,5, Encontrado: 435,3 (M-1).

EJEMPLO 1-5

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(ciclopropil-metil-sulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 462,5, Encontrado: 461,2 (M-1).

EJEMPLO 1-6

Éster etílico del ácido N-{4-(3-(ciclobutil-metil-sulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM

Calculado: 476,6, Encontrado: 475,3 (M-1).

EJEMPLO 1-7

Éster etílico del ácido N-[4-(3-ciclobutilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 462,5, Encontrado: 461,2 (M-1).

EJEMPLO 1-8

Éster etílico del ácido N-[4-(3-ciclopentilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 476,6, Encontrado: 475,3 (M-1).

EJEMPLO 1-9

Éster etílico del ácido N-{4-[4-hidroxi-3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 462,5, Encontrado: 461,3 (M-1).

EJEMPLO 1-10

Éster etílico del ácido N-{4-[4-hidroxi-3-(piperidina-1-sulfonil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 476,6, Encontrado: 475,2 (M-1).

EJEMPLO 1-11

Éster etílico del ácido N-[4-(3-ciclohexilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 490,6, Encontrado: 489,3 (M-1).

EJEMPLO 1-12

Éster etílico del ácido N-[4-(4-hidroxi-3-propilsulfamoil-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 450,5, Encontrado: 449,3 (M-1).

EJEMPLO 1-13

Éster etílico del ácido N-[4-(3-butilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 464,5, Encontrado: 463,3 (M-1).

EJEMPLO 1-14

Ácido N-{4-[3-(ciclopropil-metil-sulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 434,5, Encontrado: 433,3 (M-1).

EJEMPLO 1-15

Ácido N-{4-[3-(ciclobutil-metil-sulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 448,5, Encontrado: 447,3 (M-1).

EJEMPLO 1-16

Ácido N-[4-(3-ciclopropilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 420,4, Encontrado: 419,3 (M-1).

EJEMPLO 1-17

Ácido N-[4-(3-ciclobutilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 434,5, Encontrado: 433,2 (M-1).

EJEMPLO 1-18

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopropilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 468,1, Encontrado: 466,5 (M-1).

EJEMPLO 1-19

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 482,1, Encontrado: 480,4 (M-1).

EJEMPLO 1-20

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopentilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 496,2, Encontrado: 494,9 (M-1).

EJEMPLO 1-21

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclohexilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 510,2, Encontrado: 508,8 (M-1).

EJEMPLO 1-22

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(4-hidroxi-3-sulfamoil-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 428,1, Encontrado: 426,7 (M-1).

EJEMPLO 1-23

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[4-hidroxi-3-(piperidina-1-sulfonil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 496,1, Encontrado: 495,1 (M-1).

EJEMPLO 1-24

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(4-fluoro-fenilsulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico,EM Calculado: 522,1, Encontrado: 520,4 (M-1).

EJEMPLO 1-25

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-

dimetilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 456,1, Encontrado: 457,3 (M+1).

EJEMPLO 1-26

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(4-hidroxi-3-metilsulfamoil-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 442,1, Encontrado: 441,2 (M-1).

EJEMPLO 1-27

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(4-hidroxi-3-propilsulfamoil-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 470,1, Encontrado: 469,2 (M-1).

EJEMPLO 1-28

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(4-hidroxi-3-pentilsulfamoil-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 498,2, Encontrado: 497,2 (M-1).

EJEMPLO 1-29

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-hexilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 512,2, Encontrado: 511,2 (M-1).

EJEMPLO 1-30

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(4-hidroxi-3-octilsulfamoil-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 540,3, Encontrado: 539,2 (M-1).

EJEMPLO 1-31

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-decilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado:

568,3, Encontrado: 567,3 (M-1).

EJEMPLO 1-32

Éster etílico del ácido N-[4-(3-butilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3-cloro-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 484,2, Encontrado: 483,2 (M-1).

EJEMPLO 1-33

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(etil-metil-sulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 470,1, Encontrado: 469,2 (M-1).

EJEMPLO 1-34

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[4-hidroxi-3-(metil-propil-sulfamoil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 484,2, Encontrado: 483,2 (M-1).

EJEMPLO 1-35

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(butil-metil-sulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3-cloro-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 498,2, Encontrado: 497,2 (M-1).

EJEMPLO 1-36

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[4-hidroxi-3-(morfolina-4-sulfonil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 498,1, Encontrado: 497,2 (M-1).

EJEMPLO 1-37

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(ciclopropilmetil-sulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 482,1, Encontrado: 481,2 (M-1).

EJEMPLO 1-38

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[4-hidroxi-3-(2-hidroxi-etilsulfamoil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 472,1, Encontrado: 471,2 (M-1).

EJEMPLO 1-39

Éster isopropílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopropilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 482,1, Encontrado: 481,2 (M-1).

EJEMPLO 1-40

Ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopropilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 440,1, Encontrado: 439,2 (M-1).

EJEMPLO 1-41

Ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 454,1, Encontrado: 452,8 (M-1).

EJEMPLO 1-42

Ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopentilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 468,1, Encontrado: 466,9 (M-1).

EJEMPLO 1-43

Ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclohexilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 482,1, Encontrado: 481,0 (M-1).

EJEMPLO 1-44

Ácido N-[3-cloro-4-(4-hidroxi-3-sulfamoil-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 400,0, Encontrado: 398,9 (M-1).

EJEMPLO 1-45

Ácido N-{3-cloro-4-[3-(4-fluoro-fenilsulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 494,1, Encontrado: 493,1 (M-1).

EJEMPLO 1-46

Ácido N-[3-cloro-4-(4-hidroxi-3-propilsulfamoil-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 442,1, Encontrado: 441,2 (M-1).

EJEMPLO 1-47

ÁcidoN-[4-(3-butilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3-cloro-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 456,1, Encontrado: 455,1 (M-1).

EJEMPLO 1-48

ÁcidoN-{3-cloro-4-[4-hidroxi-3-(morfolina-4-sulfonil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 470,1, Encontrado: 469,2 (M-1).

EJEMPLO 1-49

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 502,0, Encontrado: 501,1 (M-1).

EJEMPLO 1-50

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(3,4-

dihidro-1H-isoquinolina-2-sulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 564,1, Encontrado: 562,8 (M-1).

EJEMPLO 1-51

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 502,0, Encontrado: 500,3 (M-1).

EJEMPLO 1-52

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilsulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil}-oxámico, EM Calculado: 542,0, Encontrado: 540,6 (M-1).

EJEMPLO 1-53

Éster etílico del ácido N-(3,5-dicloro-4-{4-hidroxi-3-[(tiofen-2-ilmetil)-sulfamoil]-fenoxi}-fenil)-oxámico, EM Calculado: 544,0, Encontrado: 542,3 (M-1).

EJEMPLO 1-54

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-isopropilsulfamoil-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 490,0, Encontrado: 488,9 (M-1).

EJEMPLO 1-55

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-dimetilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 476,1, Encontrado: 475,1 (M-1).

EJEMPLO 1-56

Ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 474,1,

Encontrado: 473,1 (M-1).

EJEMPLO 1-57

Ácido N- [3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-isopropilsulfamoil-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 462,0, Encontrado: 461,1 (M-1).

EJEMPLO 2

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(3,3-dimetil-piperidina-1-carbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico

Etapa A

Una mezcla de 2',6'-dicloro-4-metoxi-4'-nitrodifenil éter (5,0 g, 16 mmoles), TFA (50 ml) y hexametilentetramina (3,35 g, 24 mmoles) se agitó a 70°C durante 3 h dando una solución amarilla. El TFA se eliminó mediante un rotavap dando un aceite amarillo viscoso que se diluyó con H_2O (100 ml) y se agitó a TA durante 0,5 h. Se añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado (300 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron y se concentraron dando un sólido amarillo. EM Calculado: 341,0, Encontrado: 340,4 (M-1).

Etapa B

A una solución de 5-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-2-metoxi-benzaldehído (1,0 g, 2,9 mmoles) en acetona (30 ml) se añadió lentamente reactivo de Jones (3,0 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 1 h y se inactivó con isopropanol (4 ml). El sólido se retiró por filtración a

través de Celite®. La solución azulada se concentró dando un sólido amarillo con un sobrenadante azul. El sólido se disolvió en EtOAc y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El sólido aceitoso amarillo resultante se disolvió parcialmente en EtOAc (25 ml) y se extrajo con $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 x 75 ml). Los extractos acuosos reunidos se acidificaron con HCl 2 N, se extrajeron con EtOAc (4 x 100 ml), se secaron y se concentraron dando un sólido amarillo. EM Calculado: 356,9, Encontrado 357,8 (M-1).

Etapa C

A una solución de ácido 5-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-2-metoxi-benzoico (0,81 g, 2,3 mmoles) en cloroformo (20 ml) a TA, se añadió gota a gota tribromuro (1 N en CH_2Cl_2, 4,5 ml, 4,5 mmoles). La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h y se inactivó con H_2O (20 ml). Después de agitar a TA durante 0,5 h, la fase acuosa se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 ml). La fase orgánica se extrajo con $NaHCO_3$ acuoso saturado (4 x 50 ml). Los extractos acuosos reunidos se acidificaron con HCl concentrado dando un precipitado blanco que se extrajo con EtOAc (4 x 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron y se concentraron dando un sólido blanco amarillento. EM Calculado: 342,9, Encontrado: 341,8 (M-1).

Etapa D

A una solución de ácido 5-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-

2-hidroxibenzoico (0,69 g, 2 mmoles) en una mezcla de EtOAc (4 ml) y MeOH (12 ml) se añadió Pd al 10%/C (70 mg). La solución se hidrogenó a 275,79 kPa de presión a TA durante 2 h y después se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM Calculado: 312,9, Encontrado: 311,9 (M-1).

Etapa E

Una mezcla de ácido 5-(2,6-dicloro-4-amino-fenoxi)-2-hidroxibenzoico (0,63 g, 2 mmoles) y oxalato de dietilo (4,4 g, 30 mmoles) se agitó a 140°C durante 3 h. El exceso de oxalato de dietilo se eliminó al vacío dando un sólido aceitoso de color pardo que se trituró con hexanos para eliminar el oxalato de dietilo residual. El sólido de color castaño se recogió por filtración y se lavó con CH_2Cl_2/hexanos (CH_2Cl_2 al 5% en hexanos). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM Calculado: 413,0, Encontrado: 411,8 (M-1).

Etapa F

A una solución de ácido 5-[2,6-dicloro-4-(etoxioxalilo-amino)-fenoxi]-2-hidroxi-benzoico (29 mg, 0,07 mmoles) en THF a TA se añadió cloruro de tionilo (25 mg, 0,21 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 1 h y se concentró al vacío dando el cloruro de ácido en forma de un sólido castaño. El cloruro de ácido se disolvió en cloroformo (0,5

ml) y a la solución se añadió diisopropiletilamina (18 mg, aproximadamente 0,14 mmoles) y 3,3-dimetilpiperidina (9,4 mg, 0,083 mmoles). La mezcla resultante se agitó a TA durante 17 h y se concentró. El producto bruto se purificó por TLC preparativa (acetona al 6% en CH_2Cl_2) dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. EM Calculado: 509,4, Encontrado: 507,2 (M-1).

Usando los materiales de partida apropiados, los EJEMPLOS 2-1 a 2-109 se prepararon de una forma análoga a la descrita en el EJEMPLO 2.

EJEMPLO 2-1

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 488,6, Encontrado: 486,6 (M-1).

EJEMPLO 2-2

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 488,6, Encontrado: 486,5 (M-1).

EJEMPLO 2-3

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(2,3-dihidro-indol-1-carbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 474,5, Encontrado: 473,3 (M-1).

EJEMPLO 2-4

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(3,3-dimetil-piperidina-1-carbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico,EM

Calculado: 468,6, Encontrado: 466,7 (M-1).

EJEMPLO 2-5

Éster etílico del ácido N-{4-[4-hidroxi-3-(3-metil-3-fenil-piperidina-1-carbonil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 530,6, Encontrado 528,7 (M-1).

EJEMPLO 2-6

Éster etílico del ácido N-{4-[3-azepano-1-carbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 454,5, Encontrado: 453,2 (M-1).

EJEMPLO 2-7

Éster etílico del ácido N-{4-[4-hidroxi-3-(1-naftalen-1-il-(1*R*)-etilcarbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 526,6, Encontrado: 525,2 (M-1).

EJEMPLO 2-8

Éster etílico del ácido N-{4-[4-hidroxi-3-(1-fenil-(1*R*)-etilcarbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 476,5, Encontrado: 475,2 (M-1).

EJEMPLO 2-9

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 466,5, Encontrado: 465,2 (M-1).

EJEMPLO 2-10

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(4-cloro-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 497,0, Encontrado: 495,2 (M-1).

EJEMPLO 2-11

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(1-ciclohexil-(1*R*)-etilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 482,6, Encontrado: 483,3 (M+1).

EJEMPLO 2-12

Éster etílico del ácido N-{4-[4-hidroxi-3-(1-naftalen-2-il-(1*R*)-etilcarbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 526,6, Encontrado 525,4 (M-1).

EJEMPLO 2-13

Éster etílico del ácido N-[4-(3-ciclobutilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 426,5, Encontrado: 425,3 (M-1).

EJEMPLO 2-14

Éster etílico del ácido N-[4-(3-ciclopentilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 440,5, Encontrado: 439,3 (M-1).

EJEMPLO 2-15

Éster etílico del ácido N-{4-[4-hidroxi-3-(1-isopropil-2-metil-propilcarbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 470,6, Encontrado: 469,2 (M-1).

EJEMPLO 2-16

Éster etílico del ácido N-{4-[4-hidroxi-3-(pirrolidina-1-carbonil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 426,5, Encontrado: 425,3 (M-1).

EJEMPLO 2-17

Éster etílico del ácido N-{4-[4-hidroxi-3-(morfolina-4-carbonil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 442,5, Encontrado: 441,3 (M-1).

EJEMPLO 2-18

Ácido N-{4-[4-hidroxi-3-(1-naftalen-1-il-(1*R*)-etilcarbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 498,5, Encontrado: 497,2 (M-1).

EJEMPLO 2-19

Ácido N-{4-[4-hidroxi-3-(1-fenil-(1*R*)-etilcarbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 448,5, Encontrado: 447,3 (M-1).

EJEMPLO 2-20

Ácido N-{4-[3-(ciclopropil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-pentil}-oxámico, EM Calculado: 398,4, Encontrado: 397,3 (M-1).

EJEMPLO 2-21

Ácido N-{4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 412,5, Encontrado: 411,3 (M-1).

EJEMPLO 2-22

Ácido N-{4-[4-hidroxi-3-(1-isopropil-2-metil-propilcarbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 442,5, Encontrado: 441,3 (M-1).

EJEMPLO 2-23

Ácido N-{4-[3-(ciclopentil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-

fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 426,5, Encontrado: 425,3 (M-1).

EJEMPLO 2-24

Ácido N-{4-[3-(ciclohexil-metil-carbamoil)-4-hidroxi fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 440,5, Encontrado: 439,3 (M-1).

EJEMPLO 2-25

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[4-hidroxi-3-(3-metil-3-fenil-piperidina-1-carbonil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 551,0, Encontrado: 549,2 (M-1).

EJEMPLO 2-26

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(azepano-1-carbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3-cloro-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 475,0, Encontrado: 473,3 (M-1).

EJEMPLO 2-27

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(3,3-dimetil-piperidina-1-carbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 489,0, Encontrado: 487,3 (M-1).

EJEMPLO 2-28

Éster etílico del ácido N-(3-cloro-4-{4-hidroxi-3-[(tiofen-2-ilmetil)-carbamoil]-fenoxi}-5-metil-fenil)-oxámico, EM Calculado: 489,0, Encontrado: 487,2 (M-1).

EJEMPLO 2-29

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(2,3-dicloro-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico,

EM Calculado: 551,8, Encontrado: 549,1 (M-1).

EJEMPLO 2-30

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopropilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 432,9, Encontrado: 431,2 (M-1).

EJEMPLO 2-31

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(2,3-dihidro-indol-1-carbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-metil-fenil}-oxámico,EM Calculado: 494,9, Encontrado 492,2 (M-1).

EJEMPLO 2-32

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 509,0, Encontrado: 507,2 (M-1).

EJEMPLO 2-33

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 509,0, Encontrado: 507,3 (M-1).

EJEMPLO 2-34

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[4-hidroxi-3-(indan-1-ilcarbamoil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 509,0, Encontrado 507,3 (M-1).

EJEMPLO 2-35

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[4-hidroxi-3-(indan-5-ilcarbamoil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 509,0, Encontrado: 507,2 (M-1).

EJEMPLO 2-36

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(biciclo-[2.2.1]-hept-2-ilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3-cloro-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 487,0, Encontrado: 485,1 (M-1).

EJEMPLO 2-37

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(ciclohexilmetil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 489,0, Encontrado: 487,3 (M-1).

EJEMPLO 2-38

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(1-ciclohexil-(1*R*)-etilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 503,0, Encontrado: 501,3 (M-1).

EJEMPLO 2-39

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(1-ciclohexil-(1*S*)-etilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 503,0, Encontrado: 501,4 (M-1).

EJEMPLO 2-40

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[4-hidroxi-3-(piperidina-1-carbonil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 460,9, Encontrado: 459,3 (M-1).

EJEMPLO 2-41

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(azocano-1-carbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3-cloro-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 489,0, Encontrado: 487,3 (M-1).

EJEMPLO 2-42

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclohexilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 475,0, Encontrado: 473,3 (M-1).

EJEMPLO 2-43

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[4-hidroxi-3-(1-fenil-(1*R*)-etilcarbamoil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico,EM Calculado: 497,0, Encontrado: 495,2 (M-1).

EJEMPLO 2-44

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(4-hidroxi-3-propilcarbamoil-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 434,9, Encontrado: 433,2 (M-1).

EJEMPLO 2-45

Éster etílico del ácido N-[4-(3-butilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3-cloro-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 448,9, Encontrado: 447,3 (M-1).

EJEMPLO 2-46

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(4-hidroxi-3-pentilcarbamoil-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 462,9, Encontrado: 461,2 (M-1).

EJEMPLO 2-47

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-hexilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 477,0, Encontrado: 475,2 (M-1).

EJEMPLO 2-48

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(1,1-dimetil-

propilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 462,9, Encontrado: 461,2 (M-1).

EJEMPLO 2-49

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-diisopropilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 477,0, Encontrado: 475,3 (M-1).

EJEMPLO 2-50

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(2,2-dimetil-propilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado 462,9, Encontrado 461,2 (M-1).

EJEMPLO 2-51

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(1,2-dimetil-propilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 462,9, Encontrado: 461,2 (M-1).

EJEMPLO 2-52

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[4-hidroxi-3-(1-fenil-(1*S*)-etilcarbamoil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico,EM Calculado: 497,0, Encontrado: 495,3 (M-1).

EJEMPLO 2-53

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(etil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 434,9, Encontrado: 433,3 (M-1).

EJEMPLO 2-54

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[4-hidroxi-3-(metil-propil-carbamoil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM

Calculado: 448,9, Encontrado: 447,2 (M-1).

EJEMPLO 2-55

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(etil-isopropil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 462,2, Encontrado: 461,2 (M-1).

EJEMPLO 2-56

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 460,9, Encontrado: 459,3 (M-1).

EJEMPLO 2-57

ÁcidoN-{4-[3-(azepano-1-carbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3-cloro-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 446,9, Encontrado: 445,3 (M-1).

EJEMPLO 2-58

Ácido N-{3-cloro-4-[3-(1-ciclohexil-(1*S*)-etilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 475,0, Encontrado: 473,2 (M-1).

EJEMPLO 2-59

Ácido N-{3-cloro-4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 432,9, Encontrado: 431,3 (M-1).

EJEMPLO 2-60

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(biciclo[2.2.1]-hept-2-ilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil}-oxámico, EM Calculado: 507,4, Encontrado: 505,0 (M-1).

EJEMPLO 2-61

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(biciclo[2.2.1]-hept-2-ilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil}-oxámico, EM Calculado: 507,4, Encontrado: 505,1 (M-1).

EJEMPLO 2-62

Éster etílico del ácido N-(3,5-dicloro-4-{4-hidroxi-3-[(tiofen-2-ilmetil)-carbamoil]-fenoxi}-fenil)-oxámico, EM Calculado: 509,4, Encontrado: 507,1 (M-1).

EJEMPLO 2-63

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(2-cloro-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 537,8, Encontrado: 535,0 (M-1).

EJEMPLO 2-64

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(3-metil-3-fenil-piperidina-1-carbonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 571,5, Encontrado: 569,2 (M-1).

EJEMPLO 2-65

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 529,4, Encontrado: 527,2 (M-1).

EJEMPLO 2-66

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(indan-1-ilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 529,4, Encontrado: 527,2 (M-1).

EJEMPLO 2-67

Éster etílico del ácido N-(4-{3-[(benzo[1,3]-dioxol-5-ilmetil)-carbamoil]-4-hidroxi-fenoxi}-3,5-dicloro-fenil)-oxámico, EM Calculado: 547,4, Encontrado: 545,2 (M-1).

EJEMPLO 2-68

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(azepano-1-carbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil}-oxámico, EM Calculado: 495,4, Encontrado: 493,3 (M-1).

EJEMPLO 2-69

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(4-metil-piperidina-1-carbonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 495,4, Encontrado: 493,2 (M-1).

EJEMPLO 2-70

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 507,3, Encontrado: 505,1 (M-1).

EJEMPLO 2-71

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(ciclohexilmetil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 509,4, Encontrado: 507,2 (M-1).

EJEMPLO 2-72

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(1-ciclohexil-(1*R*)-etilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 523,4, Encontrado: 521,2 (M-1).

EJEMPLO 2-73

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(1-

ciclohexil-(1*S*)-etilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 523,4, Encontrado 521,2 (M-1).

EJEMPLO 2-74

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(piperidina-1-carbonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 481,3, Encontrado: 481,2 (M-1).

EJEMPLO 2-75

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(3-metil-piperidina-1-carbonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 495,3, Encontrado: 493,1 (M-1).

EJEMPLO 2-76

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(bifenil-3-ilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil}-oxámico, EM Calculado: 565,4, Encontrado: 563,2 (M-1).

EJEMPLO 2-77

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopropilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 453,3, Encontrado: 453,2 (M-1).

EJEMPLO 2-78

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(2,3-dicloro-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 572,2, Encontrado: 571,0 (M-1).

EJEMPLO 2-79

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM

Calculado: 467,3, Encontrado: 465,2 (M-1).

EJEMPLO 2-80

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopentilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 481,3, Encontrado: 479,2 (M-1).

EJEMPLO 2-81

Éster etílico del ácido N-(3,5-dicloro-4-{4-hidroxi-3-[(naftalen-1-ilmetil)-carbamoil]-fenoxi}-fenil)-oxámico, EM Calculado: 533,4, Encontrado. 551,1 (M-1).

EJEMPLO 2-82

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 521,3, Encontrado: 519,2 (M-1).

EJEMPLO 2-83

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(azocano-1-carbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil}-oxámico, EM Calculado: 509,4, Encontrado: 507,2 (M-1).

EJEMPLO 2-84

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 543,4, Encontrado: 541,2 (M-1).

EJEMPLO 2-85

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(1-isopropil-2-metil-propilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 511,4, Encontrado. 509,2 (M-1).

EJEMPLO 2-86

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 559,4, Encontrado: 556,4.

EJEMPLO 2-87

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 543,4, Encontrado: 541,1.

EJEMPLO 2-88

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(4-isopropil-bencilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 545,4, Encontrado: 545,0 (M-1).

EJEMPLO 2-89

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-cloro-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 537,8, Encontrado: 535,0 (M-1).

EJEMPLO 2-90

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-((1*R*)-indan-1-ilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 529,4, Encontrado, 527,1 (M-1).

EJEMPLO 2-91

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-((1*S*)-indan-1-ilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 529,4, Encontrado: 527,1 (M-1).

EJEMPLO 2-92

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(1-fenil-(1*R*)-etilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 517,4, Encontrado: 514,8 (M-1).

EJEMPLO 2-93

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(1-naftalen-1-il-(1*S*)-etilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 567,4, Encontrado: 564,8 (M-1).

EJEMPLO 2-94

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(3,4-difluoro-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 539,3, Encontrado: 536,7 (M-1).

EJEMPLO 2-95

Éster etílico del ácido N-{3,5-Dicloro-4-[3-(3-cloro-4-fluoro-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico,EM Calculado: 555,8, Encontrado: 555,1 (M-1).

EJEMPLO 2-96

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(2-cloro-4-fluoro-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico,EM Calculado: 555,8, Encontrado: 553,0 (M-1).

EJEMPLO 2-97

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(1-naftalen-2-il-(1*R*)-etilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 567,4, Encontrado 565,1 (M-1).

EJEMPLO 2-98

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(2,4-

dicloro-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 572,2, Encontrado 572,9 (M+1).

EJEMPLO 2-99

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(3,4-dicloro-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 572,2, Encontrado: 571,1 (M-1).

EJEMPLO 2-100

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 605,8, Encontrado: 606,9 (M+1).

EJEMPLO 2-101

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-cloro-2-fluoro-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico,EM Calculado: 555,8, Encontrado: 553,1 (M-1).

EJEMPLO 2-102

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(4-terc-butil-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil}-oxámico, EM Calculado: 559,5, Encontrado: 557,2 (M-1).

EJEMPLO 2-103

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclohexilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 495,4, Encontrado: 493,2 (M-1).

EJEMPLO 2-104

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-isopropilcarbamoil-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado:

455,3, Encontrado: 453,1 (M-1).

EJEMPLO 2-105

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(isopropil-metil-carbamoil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 469,3, Encontrado: 467,2 (M-1).

EJEMPLO 2-106

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(ciclopropilmetil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 467,3, Encontrado: 465,2 (M-1).

EJEMPLO 2-107

ÁcidoN-{3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 493,3, Encontrado: 491,1 (M-1).

EJEMPLO 2-108

Ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-dimetilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 413,2, Encontrado: 413,2 (M-1).

EJEMPLO 2-109

Ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(1-isopropil-2-metil-propilamino-carbonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 483,4, Encontrado: 481,2 (M-1).

EJEMPLO 3

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(indan-1-ilaminometil)-fenoxi]-fenil}-oxámico

Etapa A

A una solución de 2',6'-dicloro-4-metoxi-4'-nitrofenil éter (10 g, 31,8 mmoles) en cloroformo (200 ml) a 0°C se añadió gota a gota tribromuro de boro (1 N en CH_2Cl_2, 63,7 ml, 63,7 mmoles). Después de agitar a TA durante 3 h, la reacción se inactivó con H_2O (200 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con cloroformo (2 x 150 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con H_2O (1 x 200 ml), $NaHCO_3$ acuoso saturado (1 x 200 ml), salmuera (1 x 200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron produciendo un sólido pardo. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN (400 MHz, CD_3OD) d 8,28 (s, 2H), 6,67-6,70 (m, 2H), 6,61-6,64 (m, 2H), EM Calculado: 299,0, Encontrado: 298,2 (M-1).

Etapa B

A una solución de 2',6'-dicloro-4-hidroxi-4'-nitrodifenil éter (9,5 g, 32 mmoles) en una mezcla de EtOAc (50 ml) y MeOH (150 ml) se añadieron 0,48 g de Pd al 10%/C. La mezcla se hidrogenó a 275,79 kPa de presión a TA durante 5 h. La solución se filtró a través de Celite® y se concentró dando un sólido pardo. RMN (400 MHz, CD_3OD) d 6,71 (s, 2H), 6,66-6,68 (m, 2H), 6,59-6,61 (m, 2H). EM Calculado: 269,0, Encontrado: 268,2 (M-1).

Etapa C

Una mezcla de 2',6'-dicloro-4-hidroxi-4'-aminodifenil

éter (8,6 g, 31,8 mmoles) y oxalato de dietilo (69,8 g, 47,8 mmoles) se agitó a 140°C durante 2 h dando una solución de color pardo. El exceso de oxalato de dietilo se eliminó a presión reducida y el sólido aceitoso pardo resultante se trituró con una mezcla de CH_2Cl_2/hexano (1/9, 200 ml) durante 1 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con CH_2Cl_2/hexano y se secó al vacío dando un sólido castaño. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d 7,68 (s, 2H), 6,59-6,61 (m, 2H), 6,53-6,55 (m, 2H), 4,25-4,30 (q, 2H), 1,27-1,31 (t, 3H). EM Calculado: 369,0, Encontrado: 367,5 (M-1).

Etapa D

Una mezcla de éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico (500 mg, 1,35 mmoles), TFA (5,0 ml) y hexametilentetramina (284 mg, 2,03 mmoles) se agitó a 75°C durante 1 h dando una solución de color rojo pardusco. La solución se enfrió a TA. El TFA se eliminó a presión reducida y se añadieron 20 ml de H_2O al aceite pardo residual. Después de agitar durante 20 minutos a TA, la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La fase acuosa se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con más EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos de EtOAc reunidos se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x 30 ml), H_2O (50 ml), HCl 1 N (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron dando un sólido pardo. El

producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida produciendo un sólido blanco. RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d 10,72 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,14-7,17 (dd, 1H), 6,96-6,98 (d, 1H), 6,89-6,90 (d, 1H), 4,42-4,47 (q, 2H), 1,23-1,27 (t, 3H). EM Calculado: 397,0, Encontrado: 395,7 (M-1).

Etapa E

A una mezcla de éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-formil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico (30 mg, 0,08 mmoles) y aminoindano (10 mg, 0,08 mmoles) en dicloroetano (1,0 ml), se añadió triacetoxiborohidruro sódico (22,4 mg, 0,11 mmoles) y ácido acético (4,5 mg, 0,08 mmoles) en porciones únicas. Después de agitar a TA durante 3 h, la solución se volvió transparente y amarilla. La solución se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 ml) y se extrajo con Et_2O (3 x 10 ml). Los extractos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron dando el producto bruto en forma de un vidrio amarillo. El producto bruto se purificó por TLC preparativa (Et_2O al 5% en CH_2Cl_2) produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d 8,94 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,36-7,37 (d, 1H), 7,19-7,25 (m, 4H), 6,75-6,77 (d, 1H), 6,61-6,64 (dd, 1H), 6,54-6,55 (d, 1H), 4,40-4,46 (q, 2H), 4,30-4,33 (t, 1H), 4,05-4,08 (d, 1H), 3,95-3,98 (d, 1H), 2,98-3,06 (m, 1H), 2,81-2,88 (m, 1H), 2,42-2,51 (m, 1H), 1,88-1,96 (m, 1H),

1,41-1,45 (t, 3H). EM Calculado: 514,20, Encontrado 513,1 (M-1).

Usando los materiales de partida apropiados, los EJEMPLOS 3-1 a 3-54 se prepararon de una forma análoga a la descrita en el EJEMPLO 3.

EJEMPLO 3-1

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(2,3-dihidro-indol-1-ilmetil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 460,5, Encontrado: 459,3 (M-1).

EJEMPLO 3-2

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(3,3-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 454,6, Encontrado: 453,3 (M-1).

EJEMPLO 3-3

Éster etílico del ácido N-{4-[4-hidroxi-3-(3-metil-3-fenil-piperidin-1-ilmetil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 516,6, Encontrado: 515,3 (M-1).

EJEMPLO 3-4

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilmetil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 474,6, Calculado: 473,3 (M-1).

EJEMPLO 3-5

Éster etílico del ácido N-(4-{3-[(4-fluoro-bencilamino)-metil]-4-hidroxi-fenoxi}-3,5-dimetil-fenil)-oxámico, EM Calculado: 466,5, Encontrado: 465,2 (M-1).

EJEMPLO 3-6

Éster etílico del ácido N-(4-{3-[(4-cloro-bencilamino)-metil]-4-hidroxi-fenoxi}-3,5-dimetil-fenil)-oxámico, EM Calculado: 483,0, Encontrado: 481,3 (M-1).

EJEMPLO 3-7

Éster etílico del ácido N-(4-{4-hidroxi-3-[(4-isopropil-bencilamino)-metil]-fenoxi}-3,5-dimetil-fenil)-oxámico, EM Calculado: 490,6, Encontrado: 489,2 (M-1).

EJEMPLO 3-8

Éster etílico del ácido N-[4-(3-azepan-1-ilmetil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 440,5, Encontrado: 439,3 (M-1).

EJEMPLO 3-9

Éster etílico del ácido N-[4-(3-{[(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-metil}-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 492,5, Encontrado: 491,3 (M-1).

EJEMPLO 3-10

Éster etílico del ácido N-(4-{4-hidroxi-3-[(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamino)-metil]-fenoxi}-3,5-dimetil-fenil)-oxámico, EM Calculado: 488,6, Encontrado: 487,4 (M-1).

EJEMPLO 3-11

Éster etílico del ácido N-[4-(3-dimetilaminometil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 386,5, Encontrado: 385,3 (M-1).

EJEMPLO 3-12

Éster etílico del ácido N-(4-{4-hidroxi-3-[(metil-propil-amino)-metil]-fenoxi}-3,5-dimetil-fenil)-oxámico, EM Calculado: 414,9, Encontrado: 413,4 (M-1).

EJEMPLO 3-13

Éster etílico del ácido N-[4-(3-ciclopropilaminometil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 398,5, Encontrado: 397,4 (M-1).

EJEMPLO 3-14

Éster etílico del ácido N-[4-(4-hidroxi-3-morfolin-4-ilmetil-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 428,5, Encontrado: 427,3 (M-1).

EJEMPLO 3-15

Éster etílico del ácido N-(4-{4-hidroxi-3-[(isopropil-metil-amino)-metil]-fenoxi}-3,5-dimetil-fenil)-oxámico, EM Calculado: 414,5, Encontrado: 413,5 (M-1).

EJEMPLO 3-16

Éster etílico del ácido N-{4-[4-hidroxi-3-(isopropilamino-metil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 400,5, Encontrado: 399,4 (M-1).

EJEMPLO 3-17

Éster etílico del ácido N-[4-(3-ciclobutilaminometil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 412,5, Encontrado: 411,4 (M-1).

EJEMPLO 3-18

Éster etílico del ácido N-[4-(3-ciclopentilaminometil-4-

hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 426,5, Encontrado. 425,4 (M-1).

EJEMPLO 3-19

Éster metílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(3,3-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 461,0, Encontrado: 461,1 (M+1).

EJEMPLO 3-20

Éster metílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(2,3-dihidro-indol-1-ilmetil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 467,0, Encontrado: 467,2 (M+1).

EJEMPLO 3-21

Éster etílico del ácido N-(3-cloro-4-{3-[(4-fluoro-bencilamino)-metil]-4-hidroxi-fenoxi}-5-metil-fenil)-oxámico, EM Calculado: 486,9, Encontrado: 485,2 (M-1).

EJEMPLO 3-22

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[4-hidroxi-3-(3-metil-3-fenil-piperidin-1-ilmetil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 537,1, Encontrado: 535,2 (M-1).

EJEMPLO 3-23

Éster etílico del ácido N-(3-cloro-4-{3-[(4-cloro-bencilamino)-metil]-4-hidroxi-fenoxi}-5-metil-fenil)-oxámico, EM Calculado: 503,4, Encontrado: 501,1 (M-1).

EJEMPLO 3-24

Éster etílico del ácido N-(3-cloro-4-{4-hidroxi-3-[(4-isopropil-bencilamino)-metil]-fenoxi}-5-metil-fenil)-oxámico,

EM Calculado: 511,2, Encontrado: 509,2 (M-1).

EJEMPLO 3-25

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilmetil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 495,0, Encontrado: 493,2 (M-1).

EJEMPLO 3-26

Éster etílico del ácido N-[4-(3-Azepan-1-ilmetil-4-hidroxi-fenoxi)-3-cloro-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 461,0, Encontrado: 459,2 (M-1).

EJEMPLO 3-27

Éster etílico del ácido N-[4-(3-{[(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-metil}-4-hidroxi-fenoxi)-3-cloro-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 513,0, Encontrado: 511,2 (M-1).

EJEMPLO 3-28

Éster etílico del ácido N-(3-cloro-4-{4-hidroxi-3-[(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamino)-metil]-fenoxi}-5-metil-fenil)-oxámico, EM Calculado: 509,0, Encontrado. 507,3 (M-1).

EJEMPLO 3-29

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-dimetilaminometil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 406,9, encontrado 405,3 (M-1).

EJEMPLO 3-30

Éster etílico del ácido N-(3-cloro-4-{4-hidroxi-3-[(metil-propil-amino)-metil]-fenoxi}-5-metil-fenil)-oxámico

EM Calculado: 434,9, Encontrado: 433,3 (M-1).

EJEMPLO 3-31

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopropilaminometil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 418,9, Encontrado: 417,3 (M-1).

EJEMPLO 3-32

Éster metílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(2,3-dihidro-indol-1-ilmetil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 487,3, Encontrado: 487,2 (M+1).

EJEMPLO 3-33

Éster metílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(3,3-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 481,4, Encontrado: 481,2 (M+1).

EJEMPLO 3-34

Éster metílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(indan-1-ilaminometil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 501,4, Encontrado: 499,1 (M-1).

EJEMPLO 3-35

Éster metílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilmetil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 501,4, Encontrado: 501,1 (M+1).

EJEMPLO 3-36

Éster metílico del ácido N-[4-(3-azepan-1-ilmetil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-oxámico, EM Calculado: 467,4, Encontrado: 465,1 (M-1).

EJEMPLO 3-37

Éster etílico del ácido N-(3,5-dicloro-4-{3-[(1-ciclohexil-(1*R*)-etilamino)-metil]-4-hidroxi-fenoxi}-fenil)-oxámico, EM Calculado: 509,4, Encontrado: 507,2 (M-1).

EJEMPLO 3-38

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(biciclo[2.2.1.]hept-2-ilaminometil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil}-oxámico, EM Calculado: 493,4, Encontrado: 491,2 (M-1).

EJEMPLO 3-39

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(3-metil-3-fenil-piperidin-1-ilmetil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 557,5, Encontrado: 555,1 (M-1).

EJEMPLO 3-40

Éster etílico del ácido N-(3,5-dicloro-4-{3-[(4-fluoro-bencilamino)-metil]-4-hidroxi-fenoxi}-fenil)-oxámico, EM Calculado: 507,35, Encontrado: 505,0 (M-1).

EJEMPLO 3-41

Éster etílico del ácido N-(3,5-dicloro-4-{4-hidroxi-3-[(1-fenil-(1*R*)-etilamino)-metil]-fenoxi}-fenil)-oxámico, EM Calculado: 503,4, Encontrado: 501,0 (M-1).

EJEMPLO 3-42

Éster etílico del ácido N-(3,5-dicloro-4-{4-hidroxi-3-[(1-fenil-(1*S*)-etilamino)-metil]-fenoxi}-fenil)-oxámico, EM Calculado: 503,4, Encontrado: 501,0 (M-1).

EJEMPLO 3-43

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-{[(naftalen-1-ilmetil)-amino]-metil}-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 539,4, Encontrado: 536,7 (M-1).

EJEMPLO 3-44

Éster etílico del ácido N-(3,5-dicloro-4-{4-hidroxi-3-[(1-naftalen-1-il-(1*R*)-etilamino)-metil]-fenoxi}-fenil)-oxámico, EM Calculado: 553,5, Encontrado: 550,8 (M-1).

EJEMPLO 3-45

Éster etílico del ácido N-(3,5-dicloro-4-{4-hidroxi-3-[(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamino)-metil]-fenoxi}-fenil)-oxámico, EM Calculado: 529,4, Encontrado. 526,8 (M-1).

EJEMPLO 3-46

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclohexilaminometil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 481,4, Encontrado: 478,8 (M-1).

EJEMPLO 3-47

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopentilaminometil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 467,4, Encontrado: 465,1 (M-1).

EJEMPLO 3-48

Éster etílico del ácido N-[4-(3-{[(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-metil}-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-oxámico, EM Calculado: 533,4, Encontrado: 531,0 (M-1).

EJEMPLO 3-49

Éster etílico del ácido N-(3,5-dicloro-4-{3-[(4-cloro-

bencilamino)-metil]-4-hidroxi-fenoxi}-fenil)-oxámico, EM Calculado, 523,8, Encontrado: 521,1 (M-1).

EJEMPLO 3-50

Éster etílico del ácido N-(3,5-dicloro-4-{4-hidroxi-3-[(4-isopropil-bencilamino)-metil]-fenoxi}-fenil)-oxámico, EM Calculado: 531,4, Encontrado: 529,2 (M-1).

EJEMPLO 3-51

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-metilaminometil-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 413,3, Encontrado: 411,2 (M-1).

EJEMPLO 3-52

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopropilaminometil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 439,3, Encontrado: 437,3 (M-1).

EJEMPLO 3-53

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-morfolin-4-ilmetil-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 469,3, Encontrado: 467,3 (M-1).

EJEMPLO 3-54

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilaminometil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 453,3, Encontrado: 451,3 (M-1).

EJEMPLO 4

N-{4-[4-Hidroxi-3-(isopropilmetilcarbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxamida

Una solución de éster etílico del ácido N-{4-[4-hidroxi-3-(isopropilmetilcarbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico (7,1 mg, 0,017 mmoles) en 1 ml de EtOH en presencia de sulfato de magnesio (10 mg) a 0°C se burbujeó en gas NH_3 durante 10 minutos. La solución se dejó calentar a TA. Después de agitar a TA durante 0,5 h, la solución se diluyó con 2 ml de CH_2Cl_2 y se filtró. El filtrado se concentró dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. EM Calculado: 399,5, Encontrado: 398,4 (M-1).

Usando los materiales de partida apropiados, los EJEMPLOS 4-1 a 4-10 se prepararon de una forma análoga a la descrita en el EJEMPLO 4.

EJEMPLO 4-1

N-{4-[4-Hidroxi-3-(1-isopropil-2-metil-propilcarbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxamida, EM Calculado: 441,5, Encontrado: 440,5 (M-1).

EJEMPLO 4-2

N-[3,5-Dicloro-4-(3-ciclohexilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxamida, EM Calculado: 465,1, Encontrado: 464,2 (M-1).

EJEMPLO 4-3

N-{3-Cloro-4-[4-hidroxi-3-(morfolina-4-sulfonil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxamida, EM Calculado: 469,1, Encontrado: 468,2 (M-1).

EJEMPLO 4-4

N-[4-(3-Bencenosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-oxamida, EM Calculado: 480,0, Encontrado: 479,2 (M-1).

EJEMPLO 4-5

N-{3-Cloro-4-[3-(ciclobutilmetilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxamida, EM Calculado: 431,1, Encontrado: 430,3 (M-1).

EJEMPLO 4-6

N-{3-Cloro-4-[3-(ciclopropilmetil-amino-sulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxamida, EM Calculado: 453,1, Encontrado: 452,3 (M-1).

EJEMPLO 4-7

N-{3-Cloro-4-[4-hidroxi-3-(metilpropilsulfamoil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxamida, EM Calculado: 455,1, Encontrado: 454,2 (M-1).

EJEMPLO 4-8

N-{4-[4-Hidroxi-3-(pirrolidina-1-carbonil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxamida, EM Calculado: 397,4, Encontrado: 396,3 (M-1).

EJEMPLO 4-9

N-[3-Cloro-4-(3-ciclopropilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxamida, EM Calculado: 439,1, Encontrado: 438,2 (M-1).

EJEMPLO 4-10

N-{4-[3-Ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxamida, EM Calculado: 411,5, Encontrado:

410,3 (M-1).

EJEMPLO 5

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-cloro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico.

Etapa A

Una mezcla de 2',6'-dicloro-4-metoxi-4'-nitrofenil éter (250 mg, 0,80 mmoles), ácido p-clorobenceno sulfónico (90%, 290 mg, 1,4 mmoles) y reactivo de Eaton se agitó a 80°C durante 5 h y se enfrió a TA. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición gota a gota en 30 ml de agua con hielo. Se formó un precipitado blanco. El precipitado se recogió por filtración y se recogió en CH_2Cl_2, se secó y se concentró. El producto se purificó por TLC preparativa (EtOAc al 25% en Hex). RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d 8,29-8,30 (s, 2H), 7,83-7,86 (d, 2H), 7,53-7,54 (d, 1H), 7,42-7,46 (d, 2H), 7,04-7,07 (dd, 1H), 6,82-6,87 (d, 1H), 3,73 (s, 3H), EM Calculado: 486,9, Encontrado: 486,0 (M-1).

Etapa B

El compuesto del título de este EJEMPLO 5 puede prepararse a partir del producto de la Etapa A mediante desmetilación, hidrogenación y formación de oxamato de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en la presente descripción y procedimientos conocidos. RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d 8,95 (s, 1H), 8,68 (s ancho, 1H), 7,80-7,82 (d, 2H), 7,76 (s, 2H), 7,49-7,51 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,00-7,02

(dd, 1H), 6,93-6,95 (d, 1H), 4,43 (q, 2H), 1,44 (t, 3H). EM Calculado: 543,0, Encontrado: 542,1 (M-1).

Usando los materiales de partida apropiados, los EJEMPLOS 5-1 a 5-12 se prepararon de una forma análoga a la descrita en el EJEMPLO 5.

EJEMPLO 5-1

Ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-cloro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 514,9, Encontrado: 513,0 (M-1).

EJEMPLO 5-2

Ácido N-{3-cloro-4-[3-(4-cloro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico, EM Calculado: 495,0, Encontrado: 494,1 (M-1).

EJEMPLO 5-3

N-{3-Cloro-4-[3-(4-cloro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenil]-5-metil-fenil}-oxamida, EM Calculado: 494,0, Encontrado: 493,2 (M-1).

EJEMPLO 5-4

Éster etílico del ácido N-[4-(3-bencenosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-oxámico, EM Calculado: 509,0, Encontrado: 508,2 (M-1).

EJEMPLO 5-5

Ácido N-[4-(3-bencenosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-oxámico, EM Calculado: 481,0, Encontrado: 480,2 (M-1).

EJEMPLO 5-6

N-[4-(3-Bencenosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-oxamida, EM Calculado: 480,0, Encontrado: 479,2 (M-1).

EJEMPLO 5-7

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(naftaleno-1-sulfonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 559,0, Encontrado: 558,2 (M-1).

EJEMPLO 5-8

Ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(naftaleno-1-sulfonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 531,0, Encontrado: 530,1 (M-1).

EJEMPLO 5-9

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(naftaleno-2-sulfonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 559,0, Encontrado: 558,2 (M-1).

EJEMPLO 5-10

Ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(naftaleno-2-sulfonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 559,0, Encontrado: 558,2 (M-1).

EJEMPLO 5-11

Ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(tolueno-4-sulfonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 495,0, Encontrado: 494,1 (M-1).

EJEMPLO 5-12

N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(tolueno-4-sulfonil)-

fenoxi]-fenil}-oxamida, EM Calculado: 494,0, Encontrado: 493,0 (M-1).

EJEMPLO 6

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopropilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico

Etapa A

Tras refrigeración con un baño de hielo, se añadió por porciones 2',6'-dicloro-4-metoxi-4'-nitrofenil éter (5 g, 16 mmoles) a ácido clorosulfónico (14 g, 120 mmoles). La solución de color pardo rojizo resultante se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió gota a gota en un baño de hielo (200 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml), se secó y se concentró dando un sólido castaño. El sólido se añadió en porciones a una solución de Na_2SO_3 (6 g, 48 mmoles) en H_2O (12 ml). La solución se hizo básica mediante la adición de NaOH acuoso al 32% y el pH se ajustó a 9,0. Después de agitar a 65°C durante 2 h y después a 25°C durante 19 h, la solución se acidificó con HCl 1 N y se formó un precipitado. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó produciendo el producto. EM Calculado: 377,0, Encontrado: 376,1 (M-1).

Etapa B

A una solución de etóxido sódico (0,29 mmoles) en EtOH a TA, se añadieron ácido 2-metoxi-4-(2',6'-dicloro-4'-nitro-

fenoxi)-bencenosulfínico (100 mg, 0,26 mmoles), el producto de la etapa A y bromuro de ciclopropilmetilo (143 mg, 1,1 mmoles). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 18 h y se enfrió a TA. A la solución se añadió HCl 1 N (5 ml), seguido por extracción con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos reunidos se secaron y se concentraron. El producto bruto se purificó por TLC preparativa (EtOAc:Hex, 1:1) dando un sólido. EM Calc: 431,0, Encontrado: 431,0 (M).

Etapa C

El compuesto del título de este EJEMPLO 6 puede prepararse a partir del producto de la Etapa B mediante desmetilación, hidrogenación y formación de oxamato de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el EJEMPLO 1. RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d 8,93 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,10-7,13 (m, 1H), 6,96-6,99 (m, 2H), 4,41 (q, 2H), 3,01 (d, 2H), 1,41 (t, 3H), 0,95-0,99 (m, 1H), 0,54-0,58 (m, 2H), 0,11-0,14 (m, 2H). EM Calculado: 487,0, Encontrado: 485,9 (M-1).

Usando los materiales de partida apropiados, los EJEMPLOS 6-1 a 6-13 se prepararon de una forma análoga a la descrita en el EJEMPLO 6.

EJEMPLO 6-1

Ácido N-[4-(4-hidroxi-3-metanosulfonil-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 379,1, Encontrado: 378,2 (M-1).

EJEMPLO 6-2

Ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-etanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 433,0, Encontrado: 432,0 (M-1).

EJEMPLO 6-3

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(propano-2-sulfonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 475,0, Encontrado: 474,0 (M-1).

EJEMPLO 6-4

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 501,0, Encontrado: 499,9 (M-1).

EJEMPLO 6-5

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclohexilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 529,1, Encontrado: 528,0 (M-1).

EJEMPLO 6-6

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopentanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico: EM Calculado 501,0, Encontrado: 499,9 (M-1).

EJEMPLO 6-7

Ácido N-{4-[3-(butano-1-sulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dicloro-fenil}-oxámico, EM Calculado: 461,0, Encontrado: 460,2 (M-1).

EJEMPLO 6-8

Ácido N-[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-fenilmetanosulfonil-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 495,0, Encontrado: 493,9 (M-1).

EJEMPLO 6-9

Ácido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(propano-1-sulfonil)-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 447,0, Encontrado: 446,0 (M-1).

EJEMPLO 6-10

Ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-fenilmetanosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Calculado: 513,0, Encontrado: 512,0 (M-1).

EJEMPLO 6-11

Ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopropilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 459,0, Encontrado: 458,2 (M-1).

EJEMPLO 6-12

Ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 473,0, Encontrado: 472,2 (M-1).

EJEMPLO 6-13

Ácido N-[4-(3-ciclopropilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 419,1, Encontrado: 418,0 (M-1).

EJEMPLO 7

4-(3-Fenoxi-4-metoxifenoxi)-3,5-dimetilnitrobenceno

Etapa A

A una solución enfriada (0°C) y agitada de 3-benciloxi-4-metoxibenzaldehído (10 g) en MeOH (100 ml), se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (5,5 ml de solución acuosa al 30%). Después de calentarse a TA, se añadió ácido sulfúrico concentrado (1 ml) y la solución resultante se dejó en agitación durante 1,5 h. La mezcla de reacción se repartió entre éter etílico/bicarbonato sódico acuoso saturado, otra capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío produciendo un aceite. La cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 20%/hexanos) produjo 3-benciloxi-4-metoxifenol (5,8 g).

Etapa B

A una solución de 3-benciloxi-4-metoxifenol (3 g) en DMSO (2 ml) se añadió t-butóxido potásico (1,6 g). Después de 30 minutos, se añadió 4-cloro-3,5-dimetil-nitrobenceno (2 g) y la solución resultante se calentó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y NaOH acuoso 1 N y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío produciendo 4-(3-benciloxi-4-metoxifenoxi)-3,5-dimetilnitrobenceno (1,9 g) en forma de un sólido naranja.

Etapa C

Se agitaron durante 4 h una solución de 4-(3-benciloxi-4-metoxifenoxi)-3,5-dimetilnitrobenceno (1,65 g), TFA (3,5

ml) y tioanisol (2,2 ml). La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida produjo 4-(3-hidroxi-4-metoxifenoxi)-3,5-dimetilnitrobenceno (1,2 g) en forma de un aceite amarillo.

Etapa D

Una solución de 4-(3-hidroxi-4-metoxifenoxi)-3,5-dimetilnitrobenceno (150 mg), ácido fenilborónico (190 mg), acetato de cobre (II) (189 mg) y TEA (0,22 ml) en diclorometano (4 ml) se agitó durante 6 h. La reacción se diluyó en acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (DEE al 10%/éter de petróleo) produciendo 4-(3-fenoxi-4-metoxifenoxi)-3,5-dimetil-nitrobenceno (130 mg) en forma de un sólido incoloro.

Usando los materiales de partida apropiados, los EJEMPLOS 7-1 a 7-9 se prepararon de una forma análoga a la descrita en el EJEMPLO 7.

EJEMPLO 7-1

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-fenoxi-fenoxi)-fenil-oxámico, EM Encontrado: 460.

EJEMPLO 7-2

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Encontrado: 495.

EJEMPLO 7-3

Ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM encontrado: 467.

EJEMPLO 7-4

Ácido N-[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-fenoxi-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Encontrado: 432.

EJEMPLO 7-5

Éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM Encontrado: 478.

EJEMPLO 7-6

Ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico, EM encontrado: 450.

EJEMPLO 7-7

Ácido N-{4-[3-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Encontrado: 410.

EJEMPLO 7-8

Ácido N-[4-(4-hidroxi-3-fenoxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Encontrado: 392.

EJEMPLO 7-9

Ácido N-{4-[3-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, EM Encontrado: 426.

EJEMPLO 8

2,2-Dimetil-7-hidroxi-4-metoxiindano

Etapa A

A una solución enfriada (0°C) y agitada de 4,7-

dimetoxiindan-1-ona (1 g) en THF (20 ml) se añadió hexametildisilazano de litio (6,2 ml de una solución 1 M en THF). Después de 45 minutos se añadió yoduro de metilo (0,4 ml) y la mezcla resultante se dejó en agitación a TA durante 3 h.

Etapa B

Después de agitar a TA y después de la adición del primer equivalente de yoduro de metilo, la mezcla de reacción se volvió a enfriar a 0°C y se añadió una porción más de hexametildisilizano de litio (6,2 ml). Después de 45 minutos, se añadió yoduro de metilo (0,4 ml) y la mezcla resultante se dejó en agitación a TA durante 3 h. La reacción se inactivó con cloruro amónico acuoso saturado, se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta que se obtuvo un aceite oscuro. La cromatografía ultrarrápida (hexanos:cloroformo) produjo 2,2-dimetil-4,7-dimetoxiindan-1-ona (1,0 g) en forma de un aceite pardo.

Etapa C

A una solución enfriada (-78°C) y agitada de 2,2-dimetil-4,7-dimetoxi-indan-1-ona (1 g) en diclorometano (20 ml) se añadió tricloruro de boro (9 ml de una solución 1 M en diclorometano) durante un período de 5 minutos. La reacción se dejó calentar a TA, se agitó durante 3 h y después se volvió a enfriar a -78°C, se inactivó con hielo,

se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 h. La reacción se extrajo con diclorometano, las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron al vacío y se sometieron a cromatografía ultrarrápida produciendo 2,2-dimetil-7-hidroxi-4-metoxiindan-1-ona (0,85 g) en forma de un aceite castaño.

Etapa D

A una solución agitada de 2,2-dimetil-7-hidroxi-4-metoxiindan-1-ona (500 mg) y ácido metanosulfónico (466 mg) en diclorometano (12 ml) se añadió trietilsilano (564 mg). Cada 0,5 h durante un período de 3 horas, se añadieron porciones adicionales de ácido metanosulfónico y trietilsilano. La reacción se repartió entre agua y diclorometano, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró al vacío y el aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (mezcla 1:1 de cloroformo:hexanos) produciendo 2,2-dimetil-7-hidroxi-4-metoxiindano (230 mg) en forma de un sólido ceroso incoloro.

Usando los materiales de partida apropiados, los EJEMPLOS 8-1 a 8-8 se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el EJEMPLO 8 y por los ESQUEMAS K y L.

EJEMPLO 8-1

Ácido N-[3-cloro-4-(7-hidroxi-2,2-dimetil-indan-4-iloxi)-5-metil-fenil]-oxámico, punto de fusión encontrado:

226-229°C (desc.).

EJEMPLO 8-2

Ácido N-[4-(7-hidroxi-indan-4-iloxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Encontrado: 340.

EJEMPLO 8-3

Ácido N-[3-cloro-4-(7-hidroxi-indan-4-iloxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Encontrado: 360.

EJEMPLO 8-4

Éster etílico del ácido N-[4-(7-hidroxi-indan-4-iloxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Encontrado: 368.

EJEMPLO 8-5

N-[4-(7-Hidroxi-indan-4-iloxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxamida, EM Encontrado: 339.

EJEMPLO 8-6

N-[3-Cloro-4-(7-hidroxi-indan-4-iloxi)-5-metil-fenil]-oxamida, EM Encontrado: 360.

EJEMPLO 8-7

Ácido N-[3-cloro-4-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Encontrado: 374.

EJEMPLO 8-8

N-[3-Cloro-4-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-5-metil-fenil]-oxamida, EM Encontrado: 373.

EJEMPLO 9

Éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(4-fluoro-fenoximetil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico

Etapa A

A una solución enfriada (-78°C) y agitada de 5-(2-cloro-6-metil-4-nitro-fenoxi)-2-metoxi-benzaldehído (10 g) en diclorometano (300 ml) se añadió gota a gota tribromuro de boro (23,3 g). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 1,5 horas, se añadió hielo para inactivar la reacción y se trató con acetato de etilo/agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró al vacío y el aceite resultante se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice (eluyendo con cloroformo), produciendo 5-(2-cloro-6-metil-4-nitro-fenoxi)-2-hidroxi-benzaldehído (8,65 g) en forma de un sólido blanquecino.

Etapa B

A una solución enfriada (0°C) y agitada de 5-(2-cloro-6-metil-4-nitro-fenoxi)-2-hidroxi-benzaldehído (8,6 g) en DMF (130 ml), se añadió hidruro sódico (1,3 g de hidruro sódico al 60% en aceite), el baño de refrigeración se retiró después de 5 minutos y la mezcla espesa se dejó en agitación a TA durante 45 minutos. Se añadió cloruro de trimetilsiloxietoximetilo (5,59 g) y la agitación se continuó durante 16 h. La reacción se interrumpió con cloruro amónico saturado a la mitad, se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío produciendo un aceite pardo. La cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10-

20%:hexanos) produjo 5-(2-cloro-6-metil-4-nitro-fenoxi)-2-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-benzaldehído (12,1 g) en forma de un sólido blanquecino.

Etapa C

A una solución enfriada (-78°C) y agitada de 5-(2-cloro-6-metil-4-nitro-fenoxi)-2-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-benzaldehído (10 g) en THF (200 ml) se añadió hidruro de diisobutilaluminio (46 ml de una solución 1 M en THF). Después de 30 minutos, se añadió tartrato de sodio y potasio 0,5 M (100 ml) y la mezcla resultante se dejó calentar a TA. La extracción con acetato de etilo, el secado sobre sulfato sódico y la concentración al vacío produjo [5-(2-cloro-6-metil-4-nitro-fenoxi)-2-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-fenil]-MeOH (10,6 g), que se utilizó en la Etapa D sin purificación adicional.

Etapa D

A una solución de [5-(2-cloro-6-metil-4-nitro-fenoxi)-2-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-fenil]-MeOH (250 mg), trifenil-fosfina (300 mg) y p-fluorofenol (95 mg) se añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (214 mg). Después de 18 horas, se añadieron hexanos, los sólidos se filtraron, se lavaron con más porciones de hexanos y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (hexanos-acetato de etilo al 2%/hexanos) produciendo {2-[4-(2-cloro-6-metil-4-nitro-fenoxi)-2-(4-

fluoro-fenoximetil)-fenoximetoxi]-etil}-trimetilsilano (300 mg) en forma de un aceite.

Etapa E

A una solución agitada de {2-[4-(2-cloro-6-metil-4-nitro-fenoxi)-2-(4-fluoro-fenoximetil)-fenoximetoxi]-etil}-trimetilsilano (280 mg) en MeOH (2,5 ml)/THF (0,2 ml) se añadió ácido sulfúrico al 6% en MeOH (2,5 ml) y la solución resultante se agitó durante 1 hora. La reacción se interrumpió con bicarbonato sódico acuoso 1 N, se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 15%/hexanos) produjo 4-(2-cloro-6-metil-4-nitro-fenoxi)-2-(4-fluorofen-oximetil)-fenol (170 mg) en forma de un semisólido amarillo.

Etapa F

A una solución caliente (a 100°C) de 4-(2-cloro-6-metil-4-nitro-fenoxi)-2-(4-fluorofenoximetil)-fenol (100 mg) en ácido acético glacial (2,5 ml) se añadió polvo de cinc (243 mg) y el calentamiento se continuó durante 30 minutos. la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite®. El filtrado se lavó con bicarbonato sódico acuoso 1 M, se secó sobre sulfato sódico, se concentró al vacío y se sometió a cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 30%/hexanos) produciendo 4-(4-amino-2-cloro-6-metil-fenoxi)-2-(4-fluoro-fenoximetil)-

fenol (90 mg) en forma de un sólido castaño.

Etapa G

Una solución de 4-(4-amino-2-cloro-6-metil-fenoxi)-2-(4-fluoro-fenoxi-metil)-fenol (90 mg) en oxilato de dietilo (1 ml) se calentó a 125°C durante 18 h. La solución resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 30%/hexanos) produciendo éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(4-fluoro-fenoximetil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico (70 mg).

Usando los materiales de partida apropiados, el EJEMPLO 9-1 se preparó de una forma análoga a la descrita en el EJEMPLO 9.

EJEMPLO 9-1

Éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(4-hidroxi-3-fenoximetil-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Encontrado: 454.

EJEMPLO 10

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(1H-indol-5-iloxi)-fenil]-oxámico

Etapa A

Se añadió carbonato potásico (0,71 g, 5,12 mmoles) a una solución de 5-hidroxiindol (0,62 g, 4,66 mmoles) y 3,5-dicloro-4-yodonitrobenceno (1,48 g, 4,66 mmoles) en N-metilpirrolidona (10 ml). La mezcla resultante se agitó a 125°C durante 3 h y se enfrió a TA. La mezcla se vertió en

HCl 1 N (100 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con HCl 1 N (2 x 50 ml), H_2O (3 x 100 ml) y salmuera (1 x 100 ml) y después se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC preparativa (CH_2Cl_2 al 35% en hexanos) dando un sólido amarillo. EM Calculado: 322, Encontrado: 321,2 (M-1).

Etapa B

El compuesto del título del EJEMPLO 10 se preparó a partir del producto de la Etapa A por medio de hidrogenación y formación de oxamato. EM Calculado: 392,0, Encontrado: 391,2 (M-1).

Usando los materiales de partida apropiados, los EJEMPLOS 10-1 a 10-7 se prepararon de una forma análoga a la descrita en el EJEMPLO 10.

EJEMPLO 10-1

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(1H-indol-5-iloxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 392,0, Encontrado: 391,2 (M-1).

EJEMPLO 10-2

Ácido N-[3,5-dicloro-4-(1H-indol-5-iloxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 364,0, Encontrado: 363,1 (M-1).

EJEMPLO 10-3

N-[3,5-Dicloro-4-(1H-indol-5-iloxi)-fenil]-oxamida, EM Calculado: 372,1, Encontrado: 371,2 (M-1).

EJEMPLO 10-4

Ácido N-[3-cloro-4-(1H-indol-5-iloxi)-5-metil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 344,1, Encontrado: 343,2 (M-1).

EJEMPLO 10-5

N-[3-Cloro-4-(1H-indol-5-iloxi)-5-metil-fenil]-oxamida, EM Calculado: 343,1, Encontrado: 342,2 (M-1).

EJEMPLO 10-6

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(2-metil-1H-indol-5-iloxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 406,0, Encontrado: 405,2 (M-1).

EJEMPLO 10-7

Ácido N-[3,5-dicloro-4-(2-metil-1H-indol-5-iloxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 378,0, Encontrado: 377,1 (M-1).

EJEMPLO 11

Ácido N-[3,5-dicloro-4-(4-fluoro-3-metil-fenoxi)-fenil]-oxámico

Etapa A

Una mezcla de 3-metil-4-fluorofenol (99 mg, 0,79 mmoles), hidróxido potásico (53 mg, 0,94 mmoles), 4-yodo-3,5-dicloro-nitrobenceno (250 mg, 0,79 mmoles) y tamices moleculares de 4Å (75 mg) en N-metilpirrolidinona (3 ml) se agitó a 130°C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en HCl 1 N (20 ml) enfriado con hielo y se añadió EtOAc (25 ml). La fase de EtOAc se separó y se lavó con HCl 1 N (3 x 25 ml) y salmuera (25 ml). La solución de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por

TLC preparativa (hexanos:CH_2Cl_2 = 7:3) produciendo 3,5-dicloro-4-(4-fluoro-3-metil-fenoxi)-nitrobenceno (207 mg). EM Calculado. 315,0, Encontrado: 315,0 (M).

Etapa B

Se preparó éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(4-fluoro-3-metil-fenoxi)-fenil]-oxámico a partir de 3,5-dicloro-4-(4-fluoro-3-metil-fenoxi)-nitrobenceno mediante hidrogenación y acilación. EM Calculado: 385,0, Encontrado: 384,0 (M-1).

Etapa C

Se preparó ácido N-[3,5-dicloro-4-(4-fluoro-3-metil-fenoxi)-fenil]-oxámico a partir del éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(4-fluoro-3-metil-fenoxi)-fenil]-oxámico por medio de hidrólisis. EM Calculado: 357,0, Encontrado: 356,2 (M-1).

Usando los materiales de partida apropiados, los EJEMPLOS 11-1 a 11-13 se prepararon de una forma análoga a la descrita en el EJEMPLO 11.

EJEMPLO 11-1

Ácido N-[4-(4-fluoro-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 303,1, Encontrado: 302,2 (M-1).

EJEMPLO 11-2

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 371,0, Encontrado: 369,9 (M-1).

EJEMPLO 11-3

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3,4-difluoro-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 389,0, Encontrado: 387,9 (M-1).

EJEMPLO 11-4

Éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 405,0, Encontrado: 403,9 (M-1).

EJEMPLO 11-5

Ácido N-[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 321,1, Encontrado: 320,1 (M-1).

EJEMPLO 11-6

Ácido N-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 337,1, Encontrado: 335,9 (M-1).

EJEMPLO 11-7

Ácido N-[4-(4-fluoro-3-metil-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico, EM Calculado: 317,1, Encontrado: 316,1 (M-1).

EJEMPLO 11-8

Ácido N-[3,5-dicloro-4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado: 343,0, Encontrado: 342,1 (M-1).

EJEMPLO 11-9

Ácido N-[3,5-dicloro-4-(3,4-difluoro-fenoxi)-fenil]-oxámico, EM Calculado. 361,0, Encontrado: 360,1 (M-1).

EJEMPLO 11-10

Ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)-fenil]-

oxalámico, EM Calculado: 376,9, Encontrado: 376,1 (M-1).

EJEMPLO 11-11

Éster etílico del ácido N-{4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-fluoro-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxalámico,EM Calculado: 442,2, Encontrado: 441,1 (M-1).

EJEMPLO 11-12

Ácido N-{4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-fluoro-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxalámico, EM Calculado: 414,2, Encontrado: 413,3 (M-1).

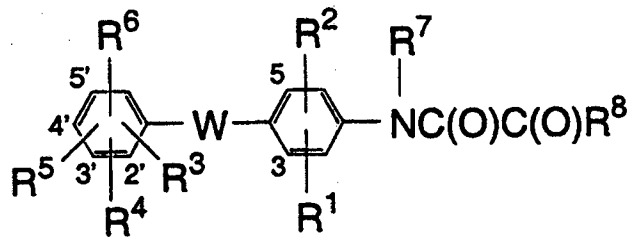
EJEMPLO 11-13

Éster etílico del ácido N-[4-(4-fluoro-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxalámico, EM Calculado: 331,1, Encontrado: 330,2 (M-1).

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula



(I) ,

un profármaco del mismo, un isómero geométrico u óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, de dicho profármaco o de dicho isómero, en la que:

cada uno de R^1, R^2 y R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, trifluorometilo, -CN, $-OCF_3$ u -O-alquilo C_{1-6};

R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el Grupo Z, alquenilo C_{2-12}, halógeno, -CN, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-C(O)NR^9R^{10}$, -(alquilo C_{1-6})-NR^9R^{10}, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, -(alquilo C_{1-6})-OR^{11}, $-OR^{11}$ o $-S(O)_aR^{12}$, con la condición de que, cuando R^5 no es flúor, R^4 es $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-C(O)NR^9R^{10}$, -(alquilo C_{1-6})-NR^9R^{10}, $-NR^9C(O)R^{10}$, -

$NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, -(alquilo C_{1-6})-OR^{11}, $-OR^{11}$ o $-S(O)_aR^{12}$;

o R^3 y R^4 pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo carbocíclico A de fórmula $-(CH_2)_b-$ o un anillo heterocíclico A seleccionado entre el grupo compuesto por -Q-$(CH_2)_c$ y $-(CH_2)_j$-Q-$(CH_2)_k$-, en los que Q es O, S o NR^{17}, estando cada uno de dichos anillos carbocíclico A y heterocíclico A opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4}, haluro u oxo;

R^5 es flúor, hidroxi, alcoxi C_{1-4} o $OC(O)R^9$;

o R^4 y R^5 pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo heterocíclico B seleccionado entre el grupo compuesto por $-CR^9=CR^{10}-NH$, $-N=CR^9-NH-$, $-CR^9=CH-O-$ y $-CR^9=CH-S-$;

R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} o trifluorometilo;

R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^8 es $-OR^9$ o $-NR^{19}R^{20}$;

R^9 y R^{10}, cada vez que aparecen, son independientemente (A) hidrógeno, (B) alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el Grupo V, (C) alquenilo C_{2-12}, (D) cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-5}, cicloalquilo C_{3-10}, -CN, $-NR^{13}R^{14}$, oxo, $-OR^{18}$, $-COOR^{18}$ o arilo opcionalmente sustituido con X e Y, (E) arilo opcionalmente sustituido con X e Y, o (F) het opcionalmente sustituido con

X e Y;

o R^9 y R^{10}, cada vez que aparecen, pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo heterocíclico C que además contiene opcionalmente un segundo heterogrupo seleccionado entre el grupo compuesto por -O-, $-NR^{13}-$ y -S-, y además está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-5}, oxo, $-NR^{13}R^{14}$, $-OR^{18}$, $-C(O)_2R^{18}$, -CN, $-C(O)R^9$, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, het opcionalmente sustituido con X e Y, espirocicloalquilo C_{5-6} y un anillo carbocíclico B seleccionado entre el grupo compuesto por anillos carbocíclicos de 5, 6, 7 u 8 miembros, parcial y totalmente saturados, e insaturados, incluyendo cualquier grupo bicíclico en el que dicho anillo carbocíclico B esté condensado con un anillo carbocíclico C seleccionado entre el grupo compuesto por anillos carbocíclicos de 5, 6, 7 u 8 miembros parcial y totalmente saturados, e insaturados;

R^{11} es alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el Grupo V, alquenilo C_{2-12}, cicloalquilo C_{3-10}, trifluorometilo, difluorometilo, monofluorometilo, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, het opcionalmente sustituido con X e Y, $-C(O)NR^9R^{10}$ o $-C(O)R^9$;

R^{12} es alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el Grupo

El Grupo Z es alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, halógeno, $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxi, oxo, -CN, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo, $-S(O)_aR^{12}$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-C(O)R^9R^{10}$ y $-NR^9R^{10}$;

El Grupo V es halógeno, $-NR^{13}R^{14}$, $-OCF_3$, $-OR^9$, oxo, trifluorometilo, -CN, cicloalquilo C_{3-10}, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, y het opcionalmente sustituido con X e Y;

het, cada vez que aparece, es un anillo heterocíclico D seleccionado entre el grupo compuesto por anillos heterocíclicos de 4, 5, 6, 7 y 8 miembros parcial y totalmente saturados, e insaturados, que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por N, O y S, y que incluye cualquier grupo bicíclico en el que dicho anillo heterocíclico D esté condensado con un anillo de benceno o un anillo heterocíclico E seleccionado entre el grupo compuesto por anillos heterocíclicos de 4, 5, 6, 7 y 8 miembros parcial y totalmente saturados, e insaturados, que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por N, O y S;

X e Y, cada vez que aparecen, son independientemente (A) hidrógeno, (B) halógeno, (C) trifluorometilo, (D) $-OCF_3$, (E) -CN, (F) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo

V, alquenilo C_{2-12}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, o het opcionalmente sustituido con X e Y;

R^{13} y R^{14}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, -(alquilo C_{1-6})-alcoxi C_{1-6}, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, het opcionalmente sustituido con X e Y, -(alquil C_{1-4})-arilo opcionalmente sustituido con X e Y, -(alquil C_{1-4})-heterociclo opcionalmente sustituido con X e Y, -(alquil C_{1-4})-hidroxi, -(alquil C_{1-4})-halo, -(alquil C_{1-4})-poli-halo, -(alquil C_{1-4})-$CONR^{15}R^{16}$ o cicloalquilo C_{3-10};

R^{15} y R^{16}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10} o arilo opcionalmente sustituido con X e Y;

R^{17} es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, $-COR^9$ o $-SO_2R^9$;

R^{18} es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, -(alquil C_{1-6})-alcoxi C_{1-6}, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, het opcionalmente sustituido con X e Y, -(alquil C_{1-4})-arilo opcionalmente sustituido con X e Y, -(alquil C_{1-4})-heterociclo opcionalmente sustituido con X e Y, -(alquil C_{1-4})-hidroxi, -(alquil C_{1-4})-halo, -(alquil C_{1-4})-poli-halo, -(alquil C_{1-4})-$CONR^{15}R^{16}$, -(alquil C_{1-4})-(alcoxi C_{1-4}) o cicloalquilo C_{3-10};

R^{19} es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^{20} es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

W es O, $S(O)_d$, CH_2 o NR^9;

compuesto por halógeno, $-OCF_3$, $-CF_3$ y fenilo, (G) alcoxi C_{1-6}, (H) arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halógeno, $-OCF_3$, $-CF_3$, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}, (I) $-C(O)_2R^{13}$, (J) $-C(O)NR^{13}R^{14}$, (K) $-C(O)R^{13}$, (L) $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ y (M) $-NR^{13}C(O)R^{14}$;

o X e Y, cada vez que aparecen en la misma variable, pueden tomarse conjuntamente para formar (a) un anillo carbocíclico D de fórmula $-(CH_2)_e-$ o (b) un anillo heterocíclico F seleccionado entre el grupo compuesto por $-O(CH_2)_fO-$, $(CH_2)_gNH-$ y $-CH=CHNH-$;

cada uno de a y d son independientemente 0, 1 ó 2;

b es 3, 4, 5, 6 ó 7;

cada uno de c, f, g, j y k son independientemente 2, 3, 4, 5, ó 6; y

e es 3, 4, 5, 6 ó 7.

2. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación **1**, en el que W es oxígeno.

3. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación **2**, en el que R^1 se localiza en la posición 3, R^2 se localiza en la posición 5, R^3 se localiza en la posición 2', R^4 se localiza en la posición 3', R^5 se localiza en la posición 4' y R^6 se localiza en la posición

5'.

4. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación **3**, en el que cada uno de R^1 y R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, bromo o cloro, R^3 es hidrógeno, R^4 es $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$ o $S(O)_aR^{12}$, o R^3 y R^4 se toman conjuntamente para formar dicho anillo carbocíclico A de fórmula $-(CH_2)_b-$ o dicho anillo heterocíclico A seleccionado entre el grupo compuesto por $-Q-(CH_2)_c-$ y $-(CH_2)_j-Q-(CH_2)_k-$, en los que Q es O, S o NR^{17}, estando dichos anillos carbocíclico A y heterocíclico A opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4}, haluro u oxo, R^5 es flúor o hidroxi, R^8 es hidroxi, metoxi, etoxi, isopropoxi, NH_2 o $NH(CH_3)$, y tanto R^6 como R^7 son hidrógeno.

5. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación **4**, en el que R^3 y R^4 se toman conjuntamente para formar dicho anillo carbocíclico A de fórmula $-(CH_2)_b-$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4}, haluro u oxo.

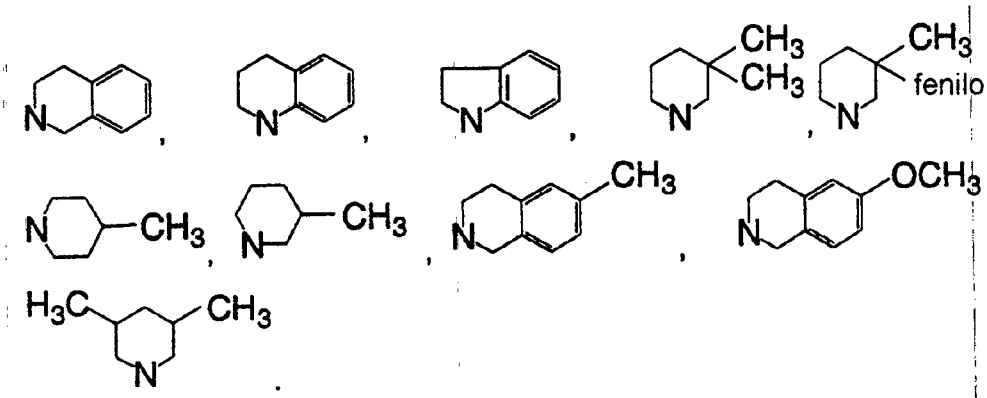
6. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación **5**, en el que cada uno de R^1 y R^2

es independientemente metilo o cloro, R^3 y R^4 tomados conjuntamente forman $-(CH_2)_3-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$ o $-(CH_2)_4-$, R^5 es hidroxi y R^8 es hidroxi o etoxi.

7. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación **4**, en el que R^4 es $-C(O)NR^9R^{10}$.

8. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación **7**, en el que cada uno de R^1 y R^2 es independientemente metilo o cloro, R^5 es hidroxi, R^8 es hidroxi o etoxi, R^9 es metilo, etilo, isopropilo, *n*-propilo, isobutilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, 4-fluorofenilo, $-CH_2$-2-tienilo, ciclopropilo, $-CH_2$-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH_2$-ciclohexilo, endo-2-norbornilo, exo-2-norbornilo, (S)-1-feniletilo, (R)-1-feniletilo, $-CH_2$-2-clorofenilo, $-CH_2$-4-clorofenilo, $-CH_2$-4-fluorofenilo, $-CH_2$-3-cloro-4-fluorofenilo, $-CH_2$-2-cloro-4-fluorofenilo, $-CH_2$-2-fluoro-4-clorofenilo, $-CH_2$-3,4-difluorofenilo, $-CH_2$-4-isopropilfenilo, $-CH_2$-2,3-diclorofenilo, $-CH_2$-2,4-diclorofenilo, $-CH_2$-3,4-diclorofenilo, $-CH_2$-3-trifluorometil-4-clorofenilo, 4-fenilfenilo, 3-(2,4-dimetil)pentilo, (R)-1-(1-naftil)etilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, (R)-1-(2-naftil)etilo, (R)-2-(1-naftil)etilo, $-CH_2$-(1-naftilo), (R)-1-ciclohexiletilo, (S)-1-ciclohexiletilo, $-CH_2$-3,4-

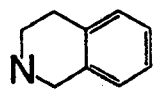
metilenodioxifenilo, -CH_2-4-*t*-butilfenilo, -CH_2-2,3-diclorofenilo, 1-indanilo, (R)-1-indanilo, (S)-1-indanilo, 5-indanilo, 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftilo) o (R)-1-ciclohexiletilo, y R^{10} es hidrógeno, metilo o etilo, o R^9 y R^{10} se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar $N(CH_2)_7$, $N(CH_2)_6$, $N(CH_2)_5$, $N(CH_2)_4$, morfolina,



9. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación **4**, en el que R^4 es -$S(O)_2NR^9R^{10}$.

10. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación **9**, en el que cada uno de R^1 y R^2 es independientemente metilo o cloro, R^8 es hidroxi, isopropoxi o etoxi, R^9 es hidrógeno, isopropilo, -CH_2-2-tienilo, -CH_2-ciclopropilo, ciclopropilo, -$(CH_2)_2OH$, exo-2-norbornilo, metilo, etilo, 4-fluorofenilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-octilo o *n*-decilo, y R^{10} es hidrógeno o metilo, o R^9 y R^{10} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que

están unidos para formar $N(CH_2)_4$, $N(CH_2)_5$, morfolina o



11. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación **4**, en el que R^4 es $-S(O)_aR^{12}$.

12. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación **11**, en el que cada uno de R^1 y R^2 son independientemente metilo o cloro, R^8 es hidroxi o etoxi, y R^{12} es 4-clorofenilo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, CH_2-ciclopropilo, isopropilo, CH_2-ciclobutilo, CH_2-ciclohexilo, ciclopentilo, CH_2-4-fluorofenilo, 4-tolilo, metilo, etilo, *n*-butilo, CH_2-fenilo o *n*-propilo.

13. Una sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación **6**, siendo dicha sal una sal de sodio o una sal de potasio.

14. Una sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación **8**, siendo dicha sal una sal de sodio o una sal de potasio.

15. Una sal farmacéuticamente aceptable como se define en

la reivindicación **10**, siendo dicha sal una sal de sodio o una sal de potasio.

16. Una sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación **12**, siendo dicha sal una sal de sodio o una sal de potasio.

17. Un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación **1**, seleccionándose dicho compuesto entre el grupo compuesto por:

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopropilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico,

ácido N-[4-(3-ciclopropilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

ácido N-{4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico,

ácido N-{3-cloro-4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico,

ácido N-[4-(7-hidroxi-indan-4-iloxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

ácidoN-{3,5-dicloro-4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico,

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopentanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico,

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopropilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico,

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico;

ácido N-[4-(3-ciclopropilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico,

ácido N-[4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

ácido N-[4-(3-ciclopentilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopentilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico,

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopentilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico,

ácido N-[4-(3-ciclohexilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

N-[3-cloro-4-(3-ciclohexilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico,

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclohexilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico,

ácidoN-[3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico,

ácido N-{4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-

fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, y

ácido N-{3-cloro-4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico.

18. Una sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación **17**, siendo dicha sal una sal de sodio o una sal de potasio.

19. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación **1**, seleccionándose dicho compuesto entre el grupo compuesto por:

éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopropilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico,

éster etílico del ácido N-[4-(3-ciclopropilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

éster etílico del ácido N-{4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico,

éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico,

éster etílico del ácido N-[4-(7-hidroxi-indan-4-iloxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico,

éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-

ciclopentanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico,

éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopropilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico,

éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico;

éster etílico del ácido N-[4-(3-ciclopropilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico,

éster etílico del ácido N-[4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

éster etílico del ácido N-[4-(3-ciclopentilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopentilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico,

éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopentilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico,

éster etílico del ácido N-[4-(3-ciclohexilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

éster etílico del N-[3-cloro-4-(3-ciclohexilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico,

éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclohexilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico,

éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico,

éster etílico del ácido N-{4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, y

éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico.

20. Un procedimiento de tratamiento de una afección seleccionada entre el grupo compuesto por obesidad, hiperlipidemia, glaucoma, arritmia cardíaca, trastornos de la piel, enfermedad del tiroides, hipotiroidismo, diabetes mellitus, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, hipercolesterolemia, depresión y osteoporosis, en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de tratamiento eficaz de un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable como los definidos en la reivindicación **1**.

21. Un procedimiento como se define en la reivindicación **20**,

en el que dicha afección es la obesidad.

22. Un procedimiento como se define en la reivindicación **20**, que incluye además la administración de un agente anorexígeno o un inhibidor de lipasa.

23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable como los definidos en la reivindicación **1**, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

24. Una composición farmacéutica para el tratamiento de una afección seleccionada entre el grupo compuesto por obesidad, hiperlipidemia, glaucoma, arritmia cardíaca, trastornos de la piel, enfermedad del tiroides, hipotiroidismo, diabetes mellitus, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, hipercolesterolemia, depresión y osteoporosis, en un mamífero, que comprende un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable como los definidos en la reivindicación **1**, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25. Una composición como se ha definido en la reivindicación **24**, en la que dicha afección es la obesidad.

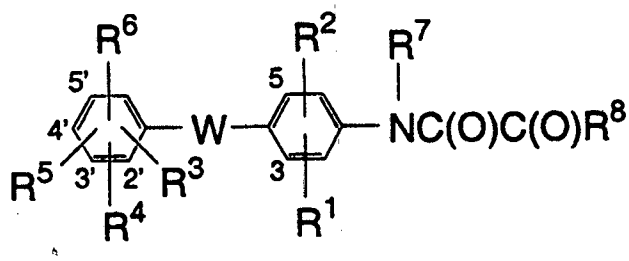
26. Una composición farmacéutica como se define en la reivindicación **24** que incluye además un agente anorexígeno o un inhibidor de lipasa.

27. Un estuche para el tratamiento de una afección seleccionada entre el grupo compuesto por obesidad, hiperlipidemia, glaucoma, arritmia cardíaca, trastornos de la piel, enfermedad del tiroides, hipotiroidismo, diabetes mellitus, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, hipercolesterolemia, depresión y osteoporosis, que comprende: un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable como los definidos en la reivindicación **1**, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria; un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un agente anorexígeno o un inhibidor de lipasa, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma de dosificación unitaria; y un recipiente.

28. Un estuche como el definido en la reivindicación **27** en el que dicha afección es la obesidad.

RESUMEN

La presente invención proporciona nuevos compuestos de la Fórmula



(I)

y profármacos de los mismos, isómeros geométricos y ópticos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, profármacos e isómeros, en los que R^1 - R^8 y W son como se describen en este documento. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos, profármacos, isómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y procedimientos, composiciones farmacéuticas y estuches para el tratamiento de la obesidad, hiperlipidemia, glaucoma, arritmia cardíaca, trastornos cutáneos, enfermedad del tiroides, hipotiroidismo y trastornos y enfermedades relacionadas tales como diabetes mellitus, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, hipercolesterolemia, depresión y osteoporosis.

EXTRACTO PARA PUBLICACION

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD: 00-14839

(22) FECHA DE PRESENTACION: 00-03-01

(30) PRIORIDAD: SI

(31) No. DE SOLICITUD: 60/122,292

(32) FECHA DE PRESENTACION: 01-03-99

(33) PAIS: US

(51) INT. CL. A61K 31/19

(71) SOLICITANTE : PFIZER PRODUCTS INC.

(72) INVENTOR/ES : YUAN-CHING PHOEBE CHIANG, ROBERT LEE DOW.

(74) APODERADO: CARLOS R. OLARTE

(54) TITULO : ACIDOS OXAMICOS Y DERIVADOS COMO LIGANDOS DE RECEPTORES TIROIDEOS.

(57) RESUMEN :

La presente invención proporciona nuevos compuestos de la fórmula :

y profármacos de los mismos, isómeros geométricos y ópticos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, profármacos e isómeros, en los que $R^1 - R^8$ y W son como se describen en este documento. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos, profármacos, isómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y procedimientos, composiciones farmacéuticas y estuches para el tratamiento de la obesidad, hiperlipidemia, glaucoma, arritmia cardíaca, trastornos cutáneos, enfermedad del tiroides, hipotiroidismo y trastornos y enfermedades relacionadas tales como diabetes mellitus, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, hipercolesterolemia, depresión y osteoporosis.

515

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & McKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

PODER

La abajo firmante **PFIZER PRODUCTS INC.**, una sociedad constituida bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, domiciliada en **Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, declara por el presente otorgar a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o JAMES W.F. RAISBECK y/o LUZ HELENA VILLAMIL y/o CARLOS R. OLARTE** poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: **Registro de marcas, renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depósitos de nombres comerciales, cambios de dirección registro de patentes de invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de dirección**, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante par recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quien vayan a representar a la compañía judicial y estrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América.**
A los 8 días del mes de Octubre

COMO NOTARIA ONCE DEL CIRCULO
HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA
COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VISTA.
FECHA
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
ZULMA NAVARRO de BAUTISTA

JOSE RTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

516

PFIZER PRODUCTS INC.
(Firma ilegible)
ALLEN J. SPIEGEL
Vicepresidente

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 días del mes de octubre de 1997.
Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998

COMO NOTARÍA ONCE DEL CIRCULO
HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA
COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE
VISTO A LA VISTA.
10 DIC. 1999
NOTARIA DE BOGOTA D.C. - COLOMBIA
ZULAMA NAVARRO de BAUTISTA

ROBERTO M. OLARTE CARRER
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

517

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & McKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

CERTIFICADO NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL**, mayor y domiciliado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América**, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.**

4. Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.** con sede en **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América** está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que está es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono especificamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia

Resolución de Pfizer Products Inc. de fecha 24 de febrero de 1997.

COMO NOTARIA ... ESTE CIRCULO
HAGO CONSTAR ... ESTA FOTOCOPIA
COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VISTA
FECHA 10 DIC.
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
ZULMA NAVARRO de ...

... M. ...
... e Interino en Propiedad
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

518

Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
El Notario Público
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998-08-13

Estado de Nueva York)
)b.j.
Condado de Nueva York) No.**21320**

Yo, **NORMAN GOODMAN**, Funcionario del Condado y Funcionario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, una Corte de Registro, poseedor, por ley, un sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que

JOHN ALPHONSO

A través de quién se ejecutó el anterior reconocimiento de prueba, y cuyo nombre está suscrito en el mismo, era en el momento de ejecutar dicha prueba, un NOTARIO PUBLICO residente en el Estado de Nueva York, debidamente comisionada juramentada y autorizada por las leyes de dicho Estado, para tomar tales reconocimiento de prueba de escrituras y de otros instrumentos por escrito para ser registrados en dicho estado, y para tomar juramentos o afirmaciones en dicho Condado; que he comparado la firma de dicho NOTARIO PUBLICO con el ejemplar de su firma del archivo de mi oficina y creo firmemente que la firma del anterior certificado original es genuina.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este **14 de octubre de 1997.**

Firma ilegible
Funcionario del Condado
Funcionario de la Corte Suprema,
Condado de Nueva York

COMO NOTARIA UNICA DEL CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE TENGO A LA VISTA.
FECHA 10 DIC. 1999
SANTAFE DE BOGOTA D.C. COLOMBIA
NAVARRO de BAUTISTA

Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

519

Legalización No. **148381** del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York. Julio 31 de 1998. (8)
Firma ilegible
Federico Mejía Mejía
Cónsul de Colombia

Legalización No. **065918** del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de América.
Santa fe de Bogotá, agosto 13 de 1998.
Firma ilegible
Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés.
Traducción Oficial realizada por **ROBERTO M. OLARTE GARCIA,** Traductor e intérprete oficial juramentado según Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996. Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 13 9:53

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

173812

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA ENCARGADA DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.

FECHA 10 DIC. 1999

SANTAFE DE BOGOTA D.C. COLOMBIA
ZULMA [illegible] BAUTISTA

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017
TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

520

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

C E R T I F I C A :

Que el (la) Sr.(a) **NORMAN GOODMAN**, Clerk del Condado de New York Estados Unidos de América, certifica que JOHN ALPHONSO es Notario Público del Estado de New York y que ejercía en la fecha las funciones allí expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que el notario citado autenticó el documento adjunto firmado por ALLEN J. SPIEGEL en su calidad de VICEPRESIDENTE de la firma PFIZER PRODUCTS INC., compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su país y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas.

Que ha tenido a la vistalos documentos probatorios de los hechos citados y constatados por el Notario Público y el County Clerk de New york, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide esta certificación en concordancia con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 días del mes de Julio de 1998.

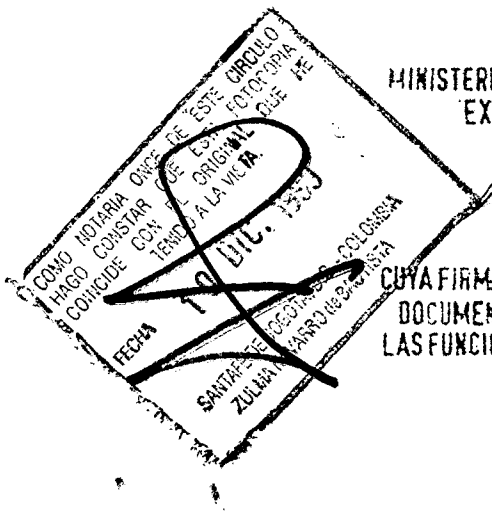
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US$56.00 RECIBO No. 49881

Roberto Mejía Mejía
Cónsul de Colombia

COMO NOTARIA ... HACER CONSTAR ... COINCIDE ... ORIGINAL ... LA VISTA.
FECHA ... SANTAFE DE BOGOTA D.C. COLOMBIA
ZULMA NAVARRO de BAUTISTA



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

-065918

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 13 AM 9:15

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3746
TELEFONO: 285-1400
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

4@
521

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, **PFIZER PRODUCTS INC.**, a corporation organized under the laws of **the State of Connecticut, United States of America,** located in **Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, United States of America,** declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
JAMES W.F. RAISBECK and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS R. OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address.
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.

ALLEN J. SPIEGEL
VICE PRESIDENT

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC.

domicilada en
Eastern Point Road, Groton
Connecticut 06340,
Estados Unidos de América.

declara por el presente otrogar a
ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
JAMES W. F. RAISBECK y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS R. OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comerciales, cambios de direccion, continua atras.
a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otrogar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dàndoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en New York, Estado de New York, Estados Unidos de América.

a los 8 días del mes de Octubre/1997

COUNTY CLERK

COMO NOTARIA ONCE DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
FECHA 10 OCT. 1997
SANTAFE DE BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
ZULMA NAVARRO de [illegible]

State of New York)
County of New York)

SUBSCRIBED AND SWORN to before me this 8th day of October 1997.

JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County

12
522
28

State of New York
County of New York, } ss.:

NEW YORK COUNTY 21320 Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

John Alphonso

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office and I believe that such signature is genuine.

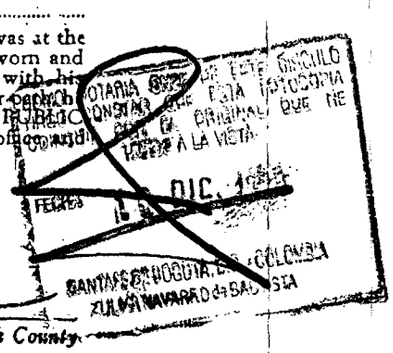
IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 14 1997

FEE PAID $3.00

Norman Goodman

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County



523

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3746
TELEFONO: 285-1400
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of October 1997, the undersigned Notary

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 8 dias del mes de Octubre de 19 97, el suscrito Notario

CERTIFIES

1. That ALLEN J. SPIEGEL

of legal age and domiciled in New York, New York, United States of America,

set his hand on the foregoing document

2. That the grantor is to me personally know and that he/she has legal capacity to execute the instrument

3. That the grantor has executed the foregoing docuemnt as

VICE PRESIDENT

of the juridical person

PFIZER PRODUCTS INC.

4. That the juridical person
PFIZER PRODUCTS INC.

having its home office in Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America,

is duly organized, has present existence and that the purposes for which the power of attorney is given within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Resolution of Pfizer Products Inc. dated 24 February 1997.

DA FE

1. Que ALLEN J. SPIEGEL

mayor y domiciliado en New York, Estado de New York, Estados Unidos de América.
suscribio de su puño y letra el documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácte de:

Vice-presidente

de la persona juridica

PFIZER PRODUCTS INC.

4. Que la persona juridica

PFIZER PRODUCTS INC.

con sede en
Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de America
está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta que es legítima

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono especificamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Resolución de Pfizer Products Inc, de fecha 24 de febrero de 1997.

COPIA FOTOCOPIA
HAGO CONSTAR QUE ESTE ONCE DE ESTE ORIGINAL QUE
COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE
SE ME PRESENTO A LA VISTA.
FECHA
SANTAFE DE BOGOTA

JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998

Notary Public

El Notario Público

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00014839 00000000 Folios: 529
Fecha (AMD): 2000-03-01 17:12:41
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

524

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

530

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCIÓN [ ] **MODELO DE UTILIDAD [ ]**

- Nombre e identificación del Solicitante [ ]
- Nombre e identificación del Inventor [ ]
- Título o nombre de la Invención [ ]
- Descripción [ ]
- Reivindicaciones [ ]
- Resumen [ ]
- Comprobante de Pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

_____.
Firma Responsable

Fecha:_____.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

525

430
2000-03-02

EXPEDIENTE 0-014839

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [x] **NO [ ]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS:

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [x] **NO [ ]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [x] **NO [ ]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C.,2 de marzo del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C., Colombia

526

1° EXAMEN DE FORMA

Radicación no 00-14839

Concepto Técnico no 901 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/19

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [X] NO [ ]	Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI [X] NO [ ]	Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI [X] NO [ ]	Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI [X] NO [ ]	Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
SI [X] NO [ ]	Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI [X] NO [ ]	Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
SI [X] NO [ ]	Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI [ ] NO [X]	Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
SI [ ] NO [X]	Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
SI [ ] NO [X]	Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
SI [ ] NO [X]	Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ]	Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [ ] NO [X]	**CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [X] NO [ ] ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., Mayo 29/00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

~~532~~
527

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

372
2000-05-29

CONCEPTO TÉCNICO Nº 801

EXPEDIENTE Nº 0-14839 IPC A61K 31/19

Debe tenerse en cuenta que el término "profármaco", no permite definir claramente un compuesto químico preciso, ya que dicho término es muy ambiguo y por lo tanto no permite precisar el alcance de la invención. Por este motivo, es necesario suprimir dicho término del capítulo reivindicatorio, o precisar claramente el profármaco al cual se hace referencia.

Debe tenerse en cuenta que cuando se desea proteger un estuche, este debe estar definido y caracterizado como tal y no por los componentes que hacen parte de el. Por este motivo, las reivindicaciones 27 y 28 deben corregirse. Además, debe tenerse en cuenta que en ese caso, el estuche técnicamente sería objeto de otra solicitud.

Al corregir las reivindicaciones, debe anexarse un nuevo capítulo reivindicatorio.

En el resumen que aparece en el extracto para publicación y en la tarjeta para el archivo temático, debe establecerse la estructura de fórmula (I) junto con los respectivos sustituyentes correspondientes a los radicales que aparecen en dicha estructura. Por este motivo, debe adjuntarse nuevo extracto para publicación y nueva tarjeta para el archivo temático.

Adjuntar el arte final de la figura característica (fórmula I) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm X 12 cm.

Santa Fe de Bogotá D.C., 29 de mayo de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

528

EXPEDIENTE 0-014839

AUTO 0606

430
2000-06-15

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor Carlos R. Olarte, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 13 JUN 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C. 15 JUN 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA