

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

167
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00047291 00000001 Folios: 138
Fecha (AMD): 2000-06-11 16:25:41
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRAD/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: P1.-GLAXO GROUP LIMITED.-Solicitud de „Patente de
Invencion para “COMPUESTOS QUIMICOS”.-Clase A61.-
Expediente número 00-047.291.-

1. Me refiero a mi solicitud arriba nombrada de fecha 23 de Junio de 2000.

2. Anexo me permito presentar a usted:

(1) Nuevo extracto en sus dos formas **que reemplaza el originalmente presentado**, en el cual se ha incluido el inventor FRANCOIS JEANNE GELLIBERT, cuya dirección es:

Laboratoire Glaxo Wellcome
Centre de Recherches, Z A de Courtaboeuf
25 avenue de Quebec, 91940 Les Ulis
Francia

(2) Copia autentica debidamente certificada **respecto de la cual reclamo prioridad** a saber la solicitud británica número 9914977.5 de 25 de Junio de 1999, junto con la traducción realizada en México por el Perito Traductor Lic. Manuel Martín Soto Gutiérrez, debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 307735 de 28 de Julio de 2000, **correspondiente a dicho documento.**

3. También me permito presentar a usted comprobante de pago número 48,983 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa de tramitación correspondiente a la modificación realizada a la presente solicitud.

4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,


JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

Exp. 00-047.241
66XO
169

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 48,983
FECHA : AGOSTO 8 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00047291 00000001 Folios: 138
Fecha (FMD): 2000-08-11 16:25:41
Tramite : 002 PATENTES D I REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2696592	2,280,000.00

***** CONCEPTO *****

CONT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	68,000.00
	TOTAL :	\$ 68,000.00

SON: SESENTA Y OCHO 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

~~Nota:~~

~~Se retiran los folios 176 y 177 correspondientes
a la tarjeta de archivo temático y a la de propietario,
para archivarlos. Se retira también el Extracto
para Publicación, folio 178.~~

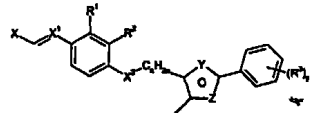
~~202040~~

21	00-047.291
22	23-06-2000
31	9914977.5
32	25-06-99
33	GB
SIA 61K 31/41, 31/075, 31/1011/85	
74	JOSE ANTONIO LLOREDA
72	Esther Yu-Hsuan Chao; Curt Dale Haffner, Millard C. Hurts Lambert III, Patrick Reed Maloney, Michael Lawrence Sierra Daniel David Sternbach, Marcos Luis Sznaidman, Timothy Mark Willson y Francois Jeanne Gallib
71	GLAXO GROUP LIMITED/GREENFORD, MIDDLESSEX, GRAN BRE
54	TITULO "COMPUESTOS QUIMICOS".

DIBUJO CARACTERISTICO
SE PUEDE PEGAR AQUI
6 CMS X 6 CMS

Reivindicacion número 1 -

Un compuesto de fórmula(I) y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo,



caracterizado porque

X representa un COOH (o un éster hidrolizable

del mismo) o grupo tetrazol

X¹ es NH, NCH₃, O, S, un enlace (es decir esta ausente), CH₂, O CH en donde la línea discontinua indica que cuando X¹ es CH, el enlace representado es un doble enlace,

X² representa O, S,

R¹ y R² representan independientemente H, CH₃, OCH₃ o halógeno

n es 1 o 2

uno de Y e Z es N y el otro es S u O,

y representa 0, 1, 2, 3, 4, 5,

cada R³ representa independientemente CF₃ o halógeno

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DISEÑO DE NUEVAS CREACIONES

171

PATENTE	☒	MODELO DE UTILIDAD	☐	DISEÑO INDUSTRIAL	☐
SOLICITANTE, RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES <u>GLAXO GROUP LIMITED</u>					
DOMICILIO	<u>GREENFORD, MIDDLESEX, GRAN BRETAÑA</u>				
APODERADO	<u>JOSE ANTONIO LLOREDA</u>				
TITULO	<u>"COMPUESTOS QUIMICOS".</u>				
EXPERIMENTO N°	<u>00-047.291</u>	CLASIFICACION	<u>A61K 31/41 # 31/07 31/10 # 31/185</u>		
CERTIFICADO N°		FECHA DE SOLICITUD	<u>23-06-2000</u>	ROLLO MICROFILM	
PROVENIENCIA		FECHA DE CONCESION		VIGENCIA DESDE	HASTA
TRASPASO A	CAMBIO DE NOMBRE				
INVENTOR (ES)	<u>Esther Yu-Hsuan Chao; Curt Dale Haffner, Millard Hurst Lambert III, Patrick Reed</u>				
OTROS	<u>Maloney, Michael Lawrence Sierra Daniel David Sternbach, Marcos Luis Sznaidman, Timothy Mark Willson y Francois Jeanne Cellibert.</u>				

OFICINA DE REGISTRO

NO PUBLICAR

ANTES DE

29 DIC. 2000

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21) No. SOLICITUD: 00-047.291

(51) INT. CL.: A61K 31/41 # 31/075 # 31/10 # 31/185

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 23-06-2000

(71) SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 9914977.5

(72) INVENTOR/ES: Esther Yu-Hsuan Chao; Curt Dale Haffner; Millard Hurst Lambert III; Patrick Reed Maloney; Michael Lawrence Sierra Daniel David Sternbach; Marcos Luis Sznaldman, Timothy Mark Willson. y Francois Jeanne Gellibert.

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 25-08-99

(33) PAÍS: GB

(74) APODERADO: JOSE ANTONIO LLOREDA

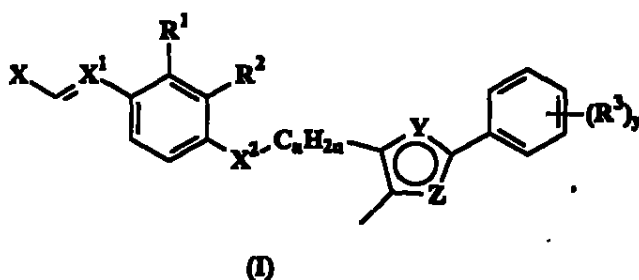
(54) TÍTULO:

"COMPUESTOS QUIMICOS"

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de fórmula (I) y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo;



caracterizado porque

X representa un COOH (o un éster hidrolizable del mismo) o grupo tetrazol.

X¹ es NH, NCH₃, O, S, un enlace (es decir esta ausente), CH₂, o CH en donde la línea discontinua indica que cuando X¹ es CH, el enlace representado en un doble enlace;

X² representa O, S;

R¹ y R² representan Independientemente H, CH₃, OCH₃ o halógeno.

n es 1 o 2.

uno de Y e Z es N y el otro es S u O;

y representa 0, 1, 2, 3, 4, 5;

cada R³ representa Independientemente CF₃ o halógeno.

**La
Oficina de
Patentes**

**La Oficina de Patentes
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ**

Yo, el abajo firmante, un funcionario en ejercicio debidamente autorizado de acuerdo con la Sección 74(1) y (4) del Acta de Desregulación y Acta de Renuncia por Contrato de 1994 para firmar y otorgar certificados a nombre del Administrador General, por la presente certifico que lo anexo a la misma es una copia verdadera de los documentos que se presentaron originalmente en relación con la solicitud de patente identificada en la misma.

De acuerdo con los Reglamentos de Patente 1982 (Registro de compañías), si una compañía mencionada en este certificado y cualesquiera documentos anexos, tiene re-registro bajo el Acta de Compañías 1980 con el mismo nombre con el cual se registró inmediatamente antes del re-registro inmediatamente antes del re-registro, a excepción de las sustituciones como, o inclusiones como, la última parte del nombre de las palabras "compañía pública limitada" o sus equivalentes en Gales, se refieren al nombre de la compañía de este certificado y cualesquiera documentos adjuntos, deberán ser tratados como referencias al nombre con el cual se re-registró.

De acuerdo con los reglamentos, las palabras "compañía pública limitada" pueden ser reemplazadas por p.l.c., plc. P.L.C., o PLC.

El re-registro bajo el Acta de Compañías no constituye una nueva entidad legal, sino solamente somete a la compañía a ciertas leyes de compañía adicionales.

(SELLO)

**Firma: (firma)
Fecha: 9 de Junio del 2000**



Una Agencia Ejecutiva del Departamento de Comercio e Industria

7



**La
Oficina de
Patentes**

Acta de Patentes de 1977
(Regla 16)

Solicitud para el Otorgamiento de una Patente
(Véanse notas en la parte trasera de esta forma. También se puede obtener un folleto explicativo en la oficina de patentes para ayudarle a presentar esta forma)

LA OFICINA DE PATENTES
6 DE FEBRERO DE 1998
RECIBIDO POR CORREO
(IMPRESIÓN DE LA MAQUINA REGISTRADORA)

La Oficina de Patentes
Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

1. Su referencia	SAL/PU3645		
2. Número de solicitud de patente (Esta parte la leerá la oficina de patentes)	9914977.5		25 de Junio de 1999
3. Nombre completo, dirección y código postal del solicitante o de cada uno de los solicitantes (Subraye todos los apellidos)	GLAXO GROUP LIMITED GLAXO WELLCOME HOUSE BERKELEY AVENUE GREENFORD MIDDLESEX UB6 ONN GB		
Número de patentes ADP (en caso que lo conozca) Si el solicitante es una corporación, proporcione el país/estado de su incorporación	473587003 GB		
4. Título de la invención	COMPUESTOS QUÍMICOS		
5. Nombre del Agente (en caso de que exista uno) "Dirección para servicio" en el Reino Unido a la cual debe enviarse la correspondencia (favor de incluir el código postal)	STEPHANIE ANNE LEAROYD (VER HOJA DE CONTINUACIÓN) GLAXO WELLCOME PLC GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY AVE. GREENFORD, MIDDLESEX UB6 ONN, GB		
Número ADP de patentes (en caso de conocerse)	6931703002		
6. Si se declara una prioridad a partir de una o más solicitudes para patente anteriores, proporcione el país y fecha de presentación de la solicitud o de cada una de las solicitudes anteriores y (en caso de que se conozca) el número de solicitud o de cada uno de los números de solicitud.	País	Número de Solicitud de Prioridad (si se conoce)	Fecha de presentación (día/mes/año)
7. Si esta solicitud está dividida o se deriva de alguna otra manera de una solicitud británica anterior, proporcione el número y la fecha de presentación de la solicitud anterior	Número de Solicitud Anterior		Fecha de presentación (día/mes/año)
8. ¿Existe una declaración de inventor y de derecho a cesión de una patente requerida en apoyo a esta solicitud?	SI		
a) cualquier solicitante nombrado en la parte 3 no sea un inventor, o			



2



[Handwritten signature]

- b) existe un inventor que no haya sido nombrado como un solicitante, o
c) cuando cualquier solicitante mencionado es un cuerpo corporativo;

9. Introduzca el número de hojas para cualquiera de los capítulos siguientes que le presenten con esta forma. No incluya las copias del mismo documento

Hojas que siguen a esta forma	1
Descripción	46
Reivindicación(es)	5
Resumen	1
Dibujo(s)	0

10. Si también se presenta alguno de los siguientes documentos, por favor indíquese la cantidad en el lado derecho de cada artículo.

Documento de prioridad	
Traducción de los documentos de prioridad	
Declaración de inventor y derechos de otorgamiento para una patente (forma de patente 7/77)	
Solicitud para examen preliminar y búsqueda (forma de patentes 9/77)	
Solicitud para examen sustantivo (forma de patentes 10/77)	
Cualquier otro documento (por favor especifique)	

11.

Yo/nosotros solicitamos el otorgamiento de una patente en base a esta solicitud
(rúbrica)

Stephanie Anne Learoyd

MANDATARIO PARA LAS SOLICITANTES

Fecha: 24 de Junio de 1999

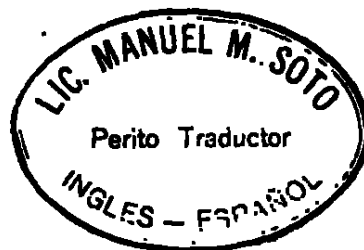
12. Nombre y número telefónico diurno de la persona para establecer contacto en el Reino Unido Kim Allen 0181-966 5721

Advertencia

Después de que se ha depositado una solicitud para una patente, el controlador de la oficina de patentes considerará si se debe prohibir o restringir la publicación o comunicación de la invención, bajo la Sección 22 del Acta de Patentes de 1977. En caso necesario, se le informará de prohibir o restringir su invención de esta manera. Además, si usted vive en el Reino Unido, la Sección 23 del Acta de Patentes de 1977 impide que se apliquen patentes en el extranjero sin solicitar primero un permiso por escrito a la Oficina de Patentes, a menos que se haya depositado una solicitud por lo menos seis semanas anteriores en el Reino Unido para una patente para la misma invención, y si no se ha proporcionado instrucción para prohibición de publicación o comunicación, o se ha recibido una de esas instrucciones.

a) Notas

Si necesita ayuda para llenar esta forma o si tiene alguna pregunta, favor de contactar a la Oficina de





Patentes al 0645 500505.

b) Escriba sus respuestas en letras mayúsculas usando tinta negra o puede escribirlas a máquina.

c) Si no hay suficiente espacio para todos los detalles relevantes o cualquier parte de esta forma, favor de continuar en una hoja separada y escribir "ver hoja de continuación" en la(s) parte(s) relevante(s). Cualquier hoja de continuación deberá anexarse a esta forma. Si se ha contestado "Si" se necesitará llenar la Forma de Patentes 7/77.

d) Una vez que llenada la forma debe recordar firmarla y poner la fecha.

e) Para conocer detalles de los derechos y formas de pago, favor de ponerse en contacto con la Oficina de Patentes.





7

177 x83

Mandatarios Adicionales
(Ver Página 1 No. 5)

NOMBRE (S)

Alan HESKETH
William Michael DADSON
Michael ATKINSON
Karen CRAWLEY
Peter I. DOLTON
Hugh B. DAWSON
Wendy Anne FILLER
Ruth Elizabeth HACKETT
Catriona McLeod HAMMER
Audrey HAMMETT
Graham M.H. LANE
Stephanie Anne LEAROYD
Helen Kaye QUILLIN
Michael A REED
Marion REES
Michael John STOTT
Andrew J. TEUTEN
Rachel M. THORNLEY
Janis Florence VOLCKMAN

DIRECCIÓN

Glaxo Wellcome plc
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex
UB6 ONN
Gran Bretaña



11



COMPUESTOS QUÍMICOS

La presente invención se refiere a ciertos compuestos novedosos. En particular la presente invención se refiere a compuestos que activan el subtipo delta del receptor activado por el proliferador de la peroxisoma humana ("hPPAR δ "). La presente invención se refiere también a un método para preparar y usar los compuestos novedosos y métodos para usar los activadores del hPPAR δ .

10 Varios factores de riesgo independientes, han sido asociados con la enfermedad cardiovascular. Estos incluyen la hipertensión, niveles de fibrinógeno incrementados, altos niveles de triglicéridos, colesterol LDL elevado, colesterol total elevado, y bajos niveles de

15 colesterol HDL. Los inhibidores de la HMG CoA reductasa ("estatinas") son útiles para el tratamiento de condiciones caracterizadas por los altos niveles de LDL-c. Se ha demostrado que la reducción del LDL-c no es suficiente para reducir el riesgo de la enfermedad cardiovascular en

20 algunos pacientes, particularmente aquellos con niveles de LDL-c normales. Este fondo de población está identificado por el factor de riesgo independiente del HDL-c bajo. El riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular asociada con bajos niveles de HDL-c no ha sido resuelto exitosamente

25 mediante terapia con fármacos (es decir, actualmente no



12



Handwritten signature or mark.

179 \$
existen fármacos en el mercado que sean útiles para elevar el HDL-c). (Bisgaier, C.L; Pape, M.E. Curr. Pharm. Des. 1998, 4, 53-70).

El síndrome X (que incluye el síndrome metabólico) se encuentra definido vagamente como una colección de anormalidades que incluyen la hiperinsulinemia, la obesidad, niveles elevados de triglicéridos, ácido úrico, fibrinógeno, pequeñas partículas de LDL denso, y el inhibidor 1 del activador del plasminógeno (Pal-1), y niveles reducidos de HDL-c.

La NIDDM (diabetes mellitus tipo II o no dependiente de la insulina) se describe como resistencia a la insulina que a su vez causa una producción anómala de glucosa y una disminución en la captación de glucosa por el músculo esquelético. Estos factores conducen eventualmente a una tolerancia deteriorada a la glucosa (IGT) y la hiperinsulinemia.

Tres receptores activados por el proliferador de la peroxisoma en mamíferos, han sido aislados y denominados PPAR-alfa, PPAR-gamma, y PPAR-delta (también conocido como NUC1 o PPAR-beta). Estos PPAR regulan la expresión de los genes blanco mediante el enlazamiento a elementos de la secuencia del DNA, denominados elementos de respuesta al (PPRE). Hasta la fecha los PPRE han sido identificados en los intensificadores de un número de genes.



13



✓

que codifican proteínas que regulan el metabolismo de los
lípidos, sugiriendo que los PPAR juegan un papel central en
la cascada de señalizaciones adipogénicas y la homeóstasis
(H. Keller and W. Wahli, Trends Endocrin. Met. 291-296, 4
5 (1993)).

Ahora se ha reportado que las tiazolidindionas
son activadores potentes y selectivos del PPAR-gamma y se
enlazan directamente al receptor PPAR-gamma (J.M. Lehmann
et. al., J. Biol. Chem. 12953-12956, 270 (1995)),
10 proporcionando evidencia de que el PPAR-gamma es un
posible blanco para las acciones terapéuticas de las
tiazolidindionas.

Los activadores del receptor nuclear PPAR
gamma, por ejemplo la troglitazona, han demostrado en la
15 clínica, intensificar la acción de la insulina, reducen la
glucosa en el suero y tienen efectos pequeños pero
significativos en la reducción de los niveles de los
triglicéridos en el suero, en pacientes con diabetes tipo
II, ver, por ejemplo, D.E. Kelly et al., Curr. Opin.
20 Endocrinol. Diabetes, 90-96, 5 (2), (1998); M.D. Johnson
et al., Ann. Pharmacother., 337-348, 32 (3), (1997); and M.
Leutenegger et al., Curr. Ther. Res., 403-416, 58 (7),
(1997).

El mecanismo para el efecto de disminución de
25 los triglicéridos, parece incrementar predominantemente



19



eliminación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) a través de la inducción de la expresión genética de la proteína lipasa (LPL). Ver por ejemplo, B. Staels et al., Arterioscler. Thromb., Vasc. Biol. 1756-1764, 17 (9), 5 (1997).

Los fibratos son una clase de fármacos que puede reducir los triglicéridos en el suero de 20 a 50%, reducir el LDLc de 10 a 15%, elevar el tamaño de partícula del LDL desde el tamaño poco denso más aterogénico hasta 10 LDL denso normal, e incrementar el HDLc de 10 a 15%. Las evidencias experimentales indican que los efectos de los fibratos en los lípidos del suero son mediados a través de la activación del PPAR α . Ver, por ejemplo, B. Staels et al., Curr. Pharm. Des., 1-14, 3 (1), (1997). La activación 15 del PPAR alfa da por resultado la transfección de enzimas que incrementan el catabolismo de los ácidos grasos y disminuyen la síntesis de ácidos grasos de-novo, en el hígado, dando por resultado una síntesis reducida de triglicéridos y la producción/secreción de VLDL. Además, la 20 activación del PPAR alfa disminuye la producción de apoC-III. La reducción en apoC-III, un inhibidor de la actividad de la LPL, incrementa la eliminación del VLDL. Por ejemplo, J. Auwerx et al., Atherosclerosis, (Shannon, Irel.), S29-S37, 124 (Suppl), (1996).

25 Ciertos compuestos que interactúan de otra

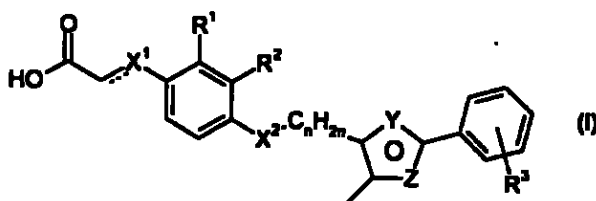


15

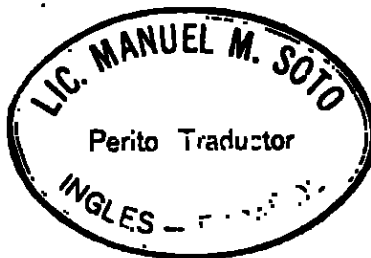


manera con uno o más de los PPAR, se han visto implicados en la regulación de los niveles de triglicéridos y de colesterol, en modelos animales. Ver, por ejemplo, las patentes norteamericanas 5,847,008 (Doebber et al.) y 5,859,051 (Adams et al.) y las publicaciones PCT WO 97/28149 (Leibowitz et al.) y WO99/04815 (Shimokawa et al.) en un reporte reciente (Berger et al., J. Biol. Chem. 1999). vol. 274, pp. 6718-6725) se estableció que la activación del PPAR delta no parece modular los niveles de glucosa o de triglicéridos.

Brevemente, en un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), y sales, solvatos, y ésteres hidrolizables, farmacéuticamente aceptables, de los mismos, en donde



X^1 es NH, NCH₃, O, S, un enlace, (es decir está ausente), CH₂, o CH en donde la línea discontinua indica que cuando X^1 es CH, el enlace representado es un doble enlace;



16



X^2 es O u S;

R^1 es H, CH_3 , OCH_3 o halógeno;

R^2 es H, OCH_3 o halógeno;

n es 1 o 2;

5 uno de Y y Z es N y el otro es S u O:

R^3 es H, CF_3 o halógeno.

En otro aspecto, la presente invención describe un método para la prevención o tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el PPAR delta humano ("hPPAR δ ") que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de esta invención. Las enfermedades o condiciones mediadas por el hPPAR δ incluyen la dislipidemia, incluyendo la dislipidemia diabética asociada y la dislipidemia mixta, el síndrome X (como se definió en esta solicitud, éste abarca el síndrome metabólico), paro cardíaco, hipercolesteremia, enfermedad cardiovascular incluyendo la aterosclerosis, arterioesclerosis, y la hipertrigliceridemia, diabetes mellitus tipo II, diabetes tipo I, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, y regulación del apetito e ingestión de alimentos en sujetos que sufran de trastornos tales como la obesidad, anorexia, bulimia, y anorexia nerviosa. En particular, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades y condiciones cardiovasculares, que incluyen la

10
15
20
25





aterosclerosis, arterioesclerosis, hipertriglicéidemia, y dislipidemia mixta.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, preferentemente en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención, para el uso en terapia, y en particular, en medicina humana.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o de una condición mediada por el hPPAR δ .

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para disminuir los triglicéridos mediante la administración de un agonista del hPPAR δ . Preferentemente el agonista del hPPAR δ es un agonista selectivo.

En otro aspecto la presente invención proporciona el uso de un agonista del hPPAR δ para la fabricación de un medicamento, para disminuir los niveles de triglicéridos. Preferentemente el agonista del hPPAR δ es un agonista selectivo.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un método para tratar la diabetes tipo II y



176



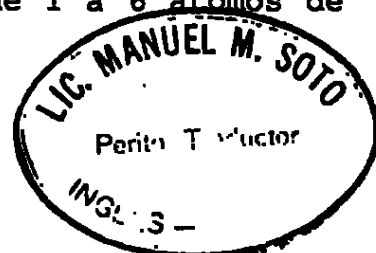
185

disminuir la resistencia a la insulina, el cual comprende administrar un agonista del hPPAR δ . Preferentemente el agonista del hPPAR δ es un agonista selectivo.

En un aspecto adicional la invención
5 proporciona un método para disminuir los niveles del fibrinógeno, el cual comprende administrar un agonista del hPPAR δ . Preferentemente el agonista del hPPAR δ es un agonista selectivo.

Como se usa en la presente, "un compuesto de la
10 invención" significa un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato, o éster hidrolizable farmacéuticamente aceptable, del mismo.

Aunque los ésteres hidrolizables se encuentran incluidos en el alcance de esta invención, se prefieren los
15 ácidos porque los datos sugieren que aunque los ésteres son compuestos útiles, realmente pueden ser los ácidos a los que hidrolizan los que son los compuestos activos. Los ésteres que se hidrolizan fácilmente, pueden producir el ácido carboxílico en las condiciones de ensayo o in vivo.
20 Generalmente el ácido carboxílico es activo tanto en los ensayos de enlazamiento como de transfección transciente, aunque el éster no se enlaza usualmente bien pero es activo en el ensayo de transfección transciente, presumiblemente debido a la hidrólisis. Los ésteres hidrolizables,
25 preferidos, son los ésteres de alquilo de 1 a 6 átomos de





13627

carbono, en donde el grupo alquilo puede ser de cadena recta o de cadena ramificada. Los ésteres de metilo o etilo son los más preferidos.

Preferentemente X^1 es O, S, o está ausente.

5 Más preferentemente X^1 representa O.

Preferentemente R^1 es H o CH_3 .

Preferentemente R^2 es H.

Preferentemente Z es N.

Preferentemente R^3 está en la posición para.

10 Más preferentemente R^3 es CF_3 en la posición para.

Aunque los grupos preferidos para cada variable, se han enlistado anteriormente de manera separada, para cada variable, los compuestos preferidos de esta invención incluyen los que en varias o cada una de las variables en la fórmula (I) se seleccionan de los grupos preferidos, más preferidos, o los más preferidos, para cada variable. Por lo tanto, esta invención pretende incluir todas las combinaciones de los grupos preferidos, más preferidos, y los más preferidos.

20 Preferentemente, los compuestos de fórmula (I) son agonistas del hPPAR δ . Como se usa en la presente, se entiende por "agonista", o "compuesto de activación", o "activador", o similares, aquellos compuestos que tienen un pK_i de al menos 6.0, para el PPAR relevante, por ejemplo el hPPAR δ , en el ensayo de enlazamiento descrito



7

137-192

posteriormente, y que logran al menos el 50% de activación del PPAR relevante, en relación al control positivo indicado, apropiado, en el ensayo de transfección descrito posteriormente, a concentraciones de 10^{-5} M o menos. Más
5 preferentemente, los compuestos de esta invención logran el 50% de activación del PPAR δ humano en el ensayo de transfección, a concentraciones de 10^{-7} M o menos.

De la manera más preferente, los compuestos de fórmula (I) son agonistas selectivos del hPPAR δ . Como se
10 usa en la presente, "un agonista selectivo del hPPAR δ " es un agonista del hPPAR δ cuya EC50 para el PPAR δ , es al menos 10 veces menor que su EC50 para el PPAR γ y PPAR α . Se puede hacer referencia a esos compuestos selectivos como "10 veces selectivos". La EC50 se define en el ensayo de
15 transfección descrito posteriormente y es la concentración a la cual un compuesto logra el 50% de su actividad máxima. Los compuestos más preferidos son más de 100 veces agonistas selectivos del hPPAR δ .

Los compuestos selectivos del PPAR δ de esta
20 invención, elevan el HDL-c en modelos de ratones db/db y de primates, y reducen el fibrinógeno en modelos de primate. Estos agonistas selectivos del PPAR δ , inesperadamente disminuyen los niveles de triglicéridos y de insulina en el primate.

25 Dado que la literatura sugiere que esos efectos





[Handwritten signature]

de disminución de los triglicéridos y del fibrinógeno son debidos a la actividad agonista del PPAR alfa, no sería obvio que adicionando una actividad agonista del PPAR delta, a otra actividad del PPAR, tal como la actividad dual alfa o gamma, o alfa/gamma, proporcionaría algún beneficio adicional en la reducción de triglicéridos o fibrinógeno. Sorprendentemente se ha encontrado en la presente que adicionando una actividad del PPARδ, a la otra actividad del PPAR, incluyendo la actividad del PPAR alfa, dará por resultado beneficios adicionales en la reducción de triglicéridos o fibrinógeno.

Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen:

15

Ácido 2-[2-metil-4-({4-metil-2-[4(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il}metoxi)fenoxi] acético

Ácido 3-[2-metil-4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metoxi)fenil] propanoico

20 Ácido 3-[2-metil-4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il}metoxi)fenil] propanoico

Ácido 2-{4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il}metil)sulfanil]fenil} acético

25 Ácido 2-[2-metil-4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metoxi)fenoxi] acético





[Handwritten signature]

Ácido 3-[4-({metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metoxi)fenil] propanoico

Ácido (E)-3-[2-metil-4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il}metoxi)fenil]-2-

5 propenoico

3-[4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metoxi)fenil] propanoato de metilo

Ácido 2-{4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metil)sulfanil]fenil} acético

10 Ácido 2-{4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il}metil)sulfanil]fenil}sulfanil} acético

Ácido 2-[metil-4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metoxi)anilino] acético

Ácido 2-{3-cloro-4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il}metil)sulfanil]fenil} acético

15

Ácido 2-[2-cloro-4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il}metoxi)fenoxi] acético

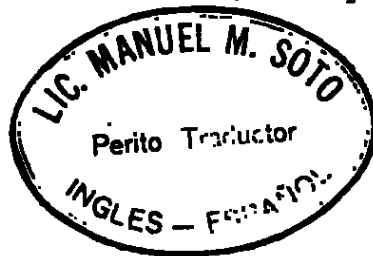
Ácido 2-[3-cloro-4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metoxi)fenil] acético

20 Ácido 2-{4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il}metil)sulfanil]fenoxi} acético

Ácido (E)-3-[4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il}metoxi)fenil]-2-propenoico

Ácido 2-[4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-

25 5-il}metoxi)fenoxi] acético





7

Ácido 2-[3-fluoro-4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metoxi)fenil] acético
 2-[3-cloro-4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il}metoxi)fenil] acetato de metilo

5

Compuestos más preferidos de la invención son:

- Ácido 2-{2-metil-4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metil)sulfanil]fenoxi} acético
- 10 Ácido 2-{2-metil-4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il}metil)sulfanil]fenoxi} acético
- 2-{4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metil)sulfanil]fenoxi} acetato de metilo
- Ácido 2-{4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metil)sulfanil]fenoxi} acético
- 15 Ácido (E)-3-[2-metil-4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metoxi)fenil]-2-propenoico
- Ácido 2-{3-cloro-4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metil)sulfanil]fenil} acético.
- 20

Todos los compuestos preferidos y más preferidos, enlistados anteriormente son agonistas selectivos del hPPARδ.

25 Los experimentados en la técnica también



24



✓

191, 191

apreciarán que los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en la forma de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula

5 (I) incluyen las sales convencionales formadas a partir de ácidos o bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables, así como de sales de adición de ácido, de amonio cuaternario. Los ejemplos más específicos de sales de ácido, adecuadas, incluyen las del ácido clorhídrico,

10 bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, perclórico, fumárico, acético, propiónico, succínico, glicólico, fórmico, láctico, maleico, tartárico, cítrico, palmoico, malónico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, fumárico, toluensulfónico,

15 metansulfónico, naftalen-2-sulfónico, bencensulfónico, hidroxinaftoico, hidroyódico, málico, esteroico, tánico y similares. Otros ácidos tales como el oxálico, aunque no por sí mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como compuestos

20 intermedios para obtener los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos más específicos de sales básicas adecuadas incluyen las sales de sodio, litio, potasio, magnesio, aluminio, calcio, zinc, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina,

25 dietanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaina.



25



7

Las referencias que de aquí en adelante se hagan a un compuesto de conformidad con la invención, incluyen tanto los compuestos de fórmula (I) como sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

5 Los experimentados en la técnica apreciarán que la referencia que se hace, en la presente, a tratamiento, se extiende a profilaxis así como al tratamiento de enfermedades o síntomas bien establecidos. Además, se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención
10 requerida para usarse en el tratamiento, variará con la naturaleza de la condición de que se trate y con la edad y la condición del paciente, y estará finalmente a la discreción del médico o veterinario que atienda el caso. Sin embargo, en general, las dosis empleadas para el
15 tratamiento de humanos adultos, estarán típicamente en el intervalo 0.02-5,000 mg por día, preferentemente 1-1,500 mg por día. La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una sola dosis o como dosis divididas, administradas a intervalos apropiados, por ejemplo como
20 dos, tres, cuatro o más dosis secundarias por día.

Aunque es posible que los compuestos de la presente invención se puedan administrar terapéuticamente como el producto químico en bruto, es preferible presentar el ingrediente activo como una formulación farmacéutica.
25 Por consiguiente, la presente invención proporciona además



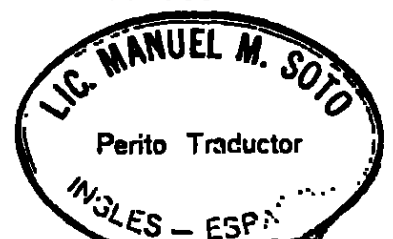
25-



193

una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas formuladas especialmente para la administración oral, bucal, parenteral, transdérmica, por inhalación, intranasal, transmucósica, implante, o rectal, sin embargo se prefiere la administración oral. Para la administración bucal, la formulación puede tomar la forma de tabletas o pastillas formuladas en una manera convencional. Las tabletas y cápsulas para la administración oral pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, (por ejemplo), jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago o almidón o polivinilpirrolidona), materiales de relleno (por ejemplo, lactosa, azúcar, celulosa microcristalina, almidón de maíz, fosfato de calcio o sorbitol), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol o sílice), desintegrantes (por ejemplo, almidón de papa, o almidón glicolato de sodio) o agentes humectantes tales como el lauril sulfato de sodio. Las tabletas pueden recubrirse de conformidad con métodos bien conocidos en



26



[Handwritten signature]

la técnica.

Alternativamente, los compuestos de la presente invención se pueden incorporar en preparaciones líquidas orales, tales como suspensiones acuosas o aceitosas, 5 soluciones, emulsiones, jarabes o elixires. Además, las formulaciones que contienen éstos compuestos se pueden presentar como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Esas preparaciones líquidas pueden contener aditivos 10 convencionales tales como agentes suspendentes como el jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio, grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsificantes tales como 15 la lecitina, monooleato o acacia; vehículos no acuosos (que pueden incluir los aceites comestibles) tales como el aceite de almendras, aceite fraccionado de coco, ésteres aceitosos, propilenglicol, o alcohol etílico; y conservadores tales como los p-hidroxibenzoatos de metilo o 20 propilo, o ácido sórbico. Esas preparaciones se pueden formular también como supositorios, por ejemplo, que contengan bases convencionales para supositorios tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Adicionalmente, las formulaciones de la 25 presente invención se pueden formular para la



27



201
195

administración parenteral mediante inyección o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden tomar las formas de suspensiones, soluciones, o emulsiones, en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes para formulación tales como agentes suspendentes, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede encontrarse en la forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado (por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos), antes de su uso.

10 Las formulaciones de conformidad con la invención se pueden formular también como una preparación para almacenarse. Esas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante implante (por ejemplo, subcutáneamente, o intramuscularmente) o mediante inyección

15 intramuscular. Por consiguiente, los compuestos de la invención se pueden formular con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) resinas de intercambio iónico o como derivados escasamente solubles tales como por ejemplo, una

20 sal escasamente soluble.

Los compuestos de esta invención se pueden preparar convenientemente a través de un proceso general, en donde una porción como A se acopla a un alcohol (B) usando el protocolo de Mitsunobu (O. Mitsunobu, 1981

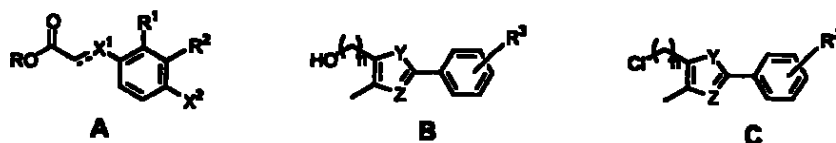
25 Synthesis, p 1) o mediante la alquilación de A usando una



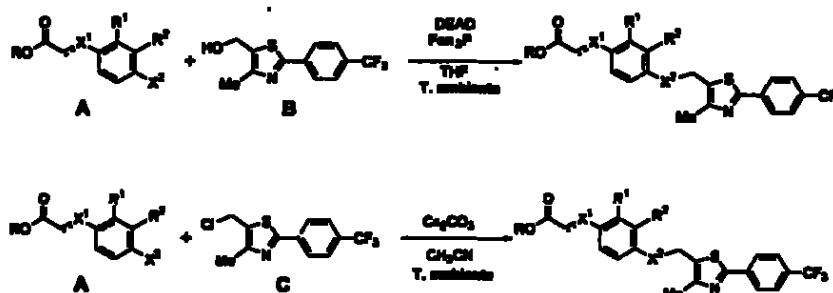
28



base no nucleofílica adecuada tal como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaH con un haluro de alquilo (C). Obsérvese que esta síntesis se lleva a cabo preferentemente con el grupo ácido protegido por R. Preferentemente, R es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que puede hidrolizarse para dar un ácido de fórmula (I), o si se puede hidrolizar fácilmente, el éster resultante se puede administrar.



Por ejemplo, cuando n es 1, Y es S, Z es SN, y R^3 es para- CF_3 :



Algunos de los compuestos intermedios del tipo A se encuentran disponibles comercialmente, aunque otros se pueden sintetizar como se bosqueja posteriormente.



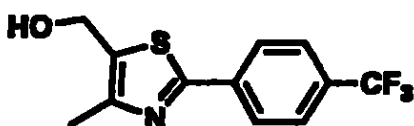


203
194

síntesis de los compuestos intermedios del tipo I se ilustra también posteriormente.

La invención se ilustra adicionalmente a través de los siguientes compuestos intermedios y ejemplos que no
5 deberán considerarse como una limitación a la misma.

COMPUESTO INTERMEDIO 1



10

A una solución bien agitada de LiAlH_4 (1.52 g, 40 milimol) en THF (50 mL) a 0 °C, se adicionó lentamente una solución de 4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-tiazol-5-carboxilato de etilo (12.6 g, 40 milimol) en THF seco
15 (50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se enfrió súbitamente mediante la adición lenta a 0 °C de agua (2 mL), NaOH 5N (2 mL) y agua (6 mL). El precipitado se filtró, se lavó con EtOAc, MeOH, CH_2Cl_2 y THF. Después de la evaporación se obtuvo un sólido
20 amarillo el cual se cristalizó en MeOH-agua para proporcionar el compuesto intermedio 1 descrito anteriormente (9.90 g, 36 milimol, 90%) como un sólido

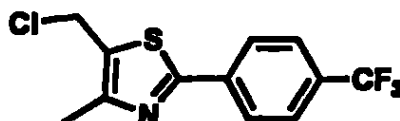


30

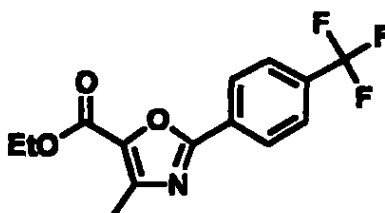


204
198

amarillo, p.f. 120-122 °C.

COMPUESTO INTERMEDIO 2

5 A una solución fría (0°C) agitada, del
compuesto intermedio 1 (8.2 g, 30 milimol) y Et₃N (6.07 g,
8.36 mL, 60 milimol), en CH₂Cl₂ seco (120 mL) se adicionó
lentamente MeSO₂Cl (5.49 g, 3.71 mL, 48 milimol). Después
de 2 horas a 0 °C se adicionaron más Et₃N (6 milimol) y
10 MeSO₂Cl (4.8 milimol). Después de 2 horas más una
cromatografía en capa fina (hexano: EtOAc, 1:1) mostró una
reacción completa. La mezcla de reacción se diluyó con
CH₂Cl₂ (120 mL) y se lavó con NaHCO₃ (solución saturada) (2
x 240 mL) y agua (2 x 240 mL), se secó, se filtró y se
15 evaporó para proporcionar el compuesto intermedio 2 (8.0 g,
27 milimol, 90%) como un sólido amarillo.

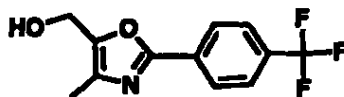
COMPUESTO INTERMEDIO 3

3)

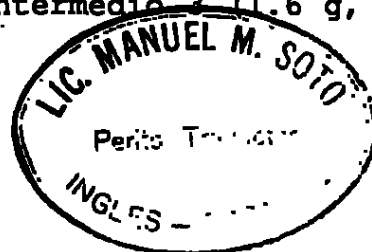


Una mezcla pura de 2-cloroacetoacetato de metilo (9.88g, 8.0 mL, 65.6 milimol) y ácido (trifluorometil)benzamida (5.67 g, 30 milimol), se calentó en un baño de aceite, a 120° C durante 48 horas. La mezcla oscura se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó sucesivamente con: NaHCO₃ (solución saturada) (3 x 100 mL) y agua (3 x 100 mL), se secó, se filtró, y se evaporó hasta producir un jarabe. El jarabe se disolvió en acetona y se precipitó con hexano. Los sólidos (ácido 4-trifluorometil)benzamida que no había reaccionado) se filtraron y se lavaron con más hexano. La solución se evaporó bajo vacío a 60 °C para eliminar trazas de 2-cloroacetoacetato de metilo. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (hexano: EtOAc, 95:5), para proporcionar el compuesto intermedio 3 (2.2 g, 7.7 milimol, 25%) como un sólido blanco.

COMPUESTO INTERMEDIO 4



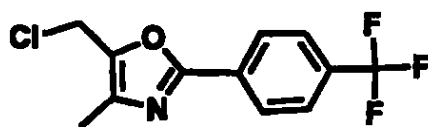
A una solución bien agitada de LiAlH₄ (213 mg, 5.6 milimol) en THF seco (7.0 mL) a 0 °C, se adicionó lentamente una solución del compuesto intermedio 3 (1.6 g,





5.6 milimol) en THF seco (7.0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se enfrió súbitamente mediante la adición lenta a 0 °C, de agua (0.3 mL), NaOH 5N (0.3 mL) y agua (0.9 mL). El precipitado se
5 filtró, se lavó con EtOAc, MeOH, CH₂Cl₂ y THF. Después de la evaporación, el compuesto intermedio 4 (1.1 g, 4.3 milimol, 77%) se obtuvo como un sólido amarillo.

COMPUESTO INTERMEDIO 5



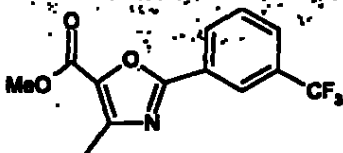
10

A una solución fría (0°C) agitada, del compuesto intermedio 4 (2.57 g, 10 milimol) y Et₃N (2.02 g, 2.78 mL, 20 milimol), en CH₂Cl₂ seco (40 mL) se adicionó lentamente MeSO₂Cl (1.83 g, 1.24 mL, 16 milimol). Después
15 de 2 horas a 0° C se adicionaron más Et₃N (4 milimol) y MeSO₂Cl (3.2 milimol). Después de 2 horas más la cromatografía en capa fina (hexano: EtOAc, 1:1), mostró una reacción completa. La mezcla de la reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (40 mL) y se lavó con NaHCO₃ (solución saturada) (2 x
20 80 mL) y agua (2 x 80 mL), se secó, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto intermedio 5 (2.8 g, 10 milimol, 100%) como un sólido amarillo.

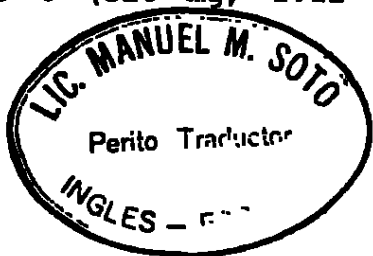




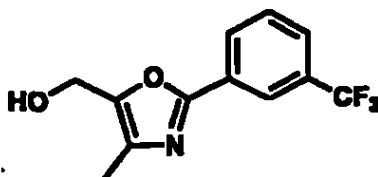
201 207

COMPUESTO INTERMEDIO 6

Una solución de ácido 3-
5 (trifluorometil)benzoico (570 mg, 3.0 milimol) en DMF seca
(10 mL) se calentó a 55° C. Se adicionó K₂CO₃ (220 mg, 1.53
milimol), seguido por 2-cloroacetoacetato de metilo 452 mg,
3.0 milimol). La suspensión se agitó durante 1.5 horas a 55
°C. La reacción se dividió después entre agua (40 mL) y
10 éter (50 mL). La capa orgánica se lavó adicionalmente con
salmuera (2 x 40 mL), se secó, se filtró y se evaporó hasta
un aceite amarillo. Una solución de este aceite en AcOH (10
mL), se adicionó a una suspensión de NH₄OAc (0.64 g, 8.3
milimol) en tolueno seco (10 mL). La reacción se sometió
15 posteriormente a reflujo durante toda la noche. Se vertió
en hielo/agua (60 mL) y se extrajo con éter (4 x 30 mL). La
capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 60 mL), se secó, se
filtró y se evaporó para proporcionar un material crudo el
cual se purificó mediante cromatografía en columna
20 instantánea (CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto
intermedio 6 (320 mg, 1.12 milimol, 37%) como un sólido
blanco.

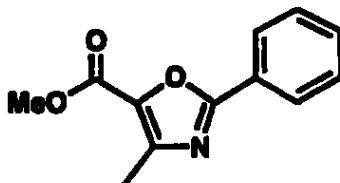




COMPUESTO INTERMEDIO 7

A una solución bien agitada de LiAlH_4 (38 mg, 1.0 milimol) en THF seco (1.5 mL) a 0 °C, se adicionó lentamente una solución del compuesto intermedio 6 (285 mg, 1.0 milimol) en THF seco (1.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se enfrió súbitamente mediante la adición lenta a 0 °C de agua (100 μL), NaOH 5N (100 μL) y agua (300 μL). El precipitado se filtró, se lavó con EtOAc, MeOH, CH_2Cl_2 y THF para proporcionar el compuesto intermedio 7 (210 mg, 0.82 milimol, 82%) como un sólido blanco.

15

COMPUESTO INTERMEDIO 8

Se calentó una solución de ácido benzoico (1.22 g, 10.0 milimol) en DMF seca (20 mL) a 55 °C. Se

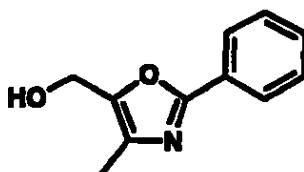


3



adicionó K_2CO_3 sólido (691 mg, 5.0 milimol) seguida por 24
cloroacetoacetato de metilo (1.50 g, 10.0 milimol). La
suspensión se agitó durante 1.5 horas a 55 ° C. La reacción
se dividió luego entre agua (150 mL) y éter (150 mL). La
5 capa orgánica se lavó adicionalmente con salmuera (2 x 150
mL), se secó, se filtró, y se evaporó hasta un aceite
amarillo. Una solución de este aceite en AcOH (20 mL), se
adicionó a una suspensión de NH_4OAc (2.13 g, 28 milimol) en
tolueno seco (20 mL). La reacción se sometió después a
10 reflujo durante toda la noche. Se vertió en hielo/agua (200
mL) y se extrajo con éter (4 x 100 mL). La capa orgánica se
lavó con salmuera (2 x 200 mL), se secó, se filtró y se
evaporó para dar el material crudo que se purificó mediante
cromatografía en columna instantánea (hexano: EtOAc, 4:1)
15 para proporcionar el compuesto intermedio 8 (720 mg, 3.13
milimol, 32%) como un sólido blanco.

COMPUESTO INTERMEDIO 9



20 A una solución bien agitada de $LiAlH_4$ (76 mg,
2.0 milimol) en THF seco (2.5 mL) a 0 °C, se adicionó

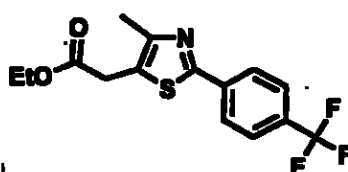




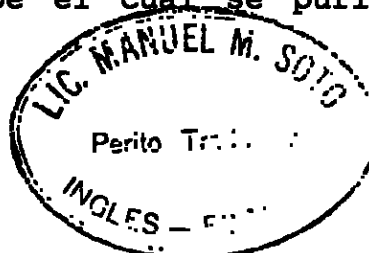
204 ~~210~~

lentamente una solución del compuesto intermedio 8 (344 mg, 2.0 milimol) en THF seco (2.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se enfrió súbitamente mediante la adición lenta a 0 °C de agua (100 μL), NaOH 5N (100 μL) y agua (300 μL). El precipitado se filtró, se lavó con EtOAc, MeOH, CH₂Cl₂ y THF para proporcionar el compuesto intermedio 9 (349 mg, 0.92 milimol, 46%), el cual se usó sin purificación adicional.

10

COMPUESTO INTERMEDIO 10

Una solución de 3-bromo-4-oxopentanoato de etilo (670 mg, 3.0 milimol) y 4-(trifluorometil)tiobenzamida (677 mg, 3.3 milimol) en EtOH (5 mL) se sometió a reflujo durante toda la noche. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la solución se diluyó con AcOEt. Después de adicionar hexano apareció un precipitado. Se filtró y se lavó con hexano para proporcionar el compuesto intermedio 10 (300 mg, 0.91 milimol) como un sólido blanco. Los licores madre se evaporaron hasta un jarabe el cual se purificó mediante



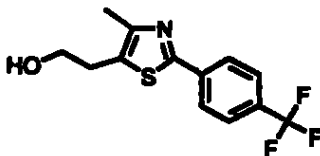
37



205

cromatografía en columna instantánea (hexano: EtOAc, 9:1) para proporcionar el compuesto intermedio 10 adicional (300 mg, 0.91 milimol). El rendimiento total fue de 60%.

5

COMPUESTO INTERMEDIO 11

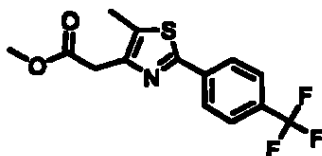
A una solución bien agitada de LiAlH_4 (31 mg, 0.8 milimol) en THF seco (1.0 mL) a 0 °C, se adicionó lentamente una solución del compuesto intermedio 10 (264 mg, 0.8 milimol) en THF seco (1.5 mL) y CH_2Cl_2 seco (1.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se enfrió súbitamente mediante la adición lenta a 0 °C, de agua (50.0 μL), NaOH 5N (50.0 μL) y agua (150 μL). El precipitado se filtró, se lavó con EtOAc, MeOH, CH_2Cl_2 y THF. Después de la evaporación el compuesto intermedio 11 (133 mg, 0.46 milimol, 57%) se obtuvo como un sólido amarillo.

20



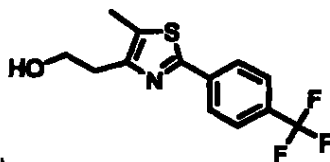
38



277
106COMPUESTO INTERMEDIO 12

Una solución de 4-bromo-3-oxopentanoato de metilo (890 mg, 4.0 milimol) y 4-(trifluorometil) tiobenzamida (820 mg, 4.0 milimol) en EtOH (10 mL) se sometió a reflujo durante toda la noche. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la solución se diluyó con AcOEt y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ (solución saturada) (3 x 50 mL) y salmuera (2 x 50 mL), se secó, se filtró, y se evaporó hasta sequedad. Se obtuvo un sólido amarillo el cual se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (hexano: EtOAc, 1:1) para proporcionar el compuesto del título (1.32 g, 4.0 milimol, 100 %) como un sólido blanco.

15

COMPUESTO INTERMEDIO 13

A una solución bien agitada de LiAlH₄ (76 mg,



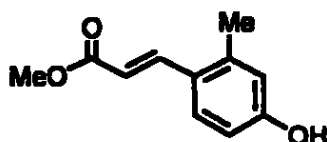
39



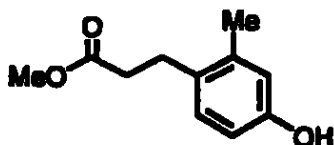
213
207

2.0 milimol) en THF seco (2.5 mL) a 0 °C se adicionó lentamente una solución del compuesto intermedio 12 (659 mg, 2.0 milimol) en THF seco (2.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se enfrió súbitamente mediante la adición lenta a 0 °C de agua (100 µL), NaOH 5N (100 µL) y agua (300 µL). El precipitado se filtró, se lavó con EtOAc, MeOH, CH₂Cl₂ y THF. Después de la evaporación, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (472 mg, 1.64 milimol, 82%).

10

COMPUESTO INTERMEDIO 14

Se acoplaron acrilato de metilo y 4-bromo-3-metilfenol, usando las condiciones de Heck, como se describe en el proceso general 4. El material crudo se cristalizó en acetona: hexano para proporcionar el compuesto del título (40%) como un sólido amorfo.

COMPUESTO INTERMEDIO 15

40.

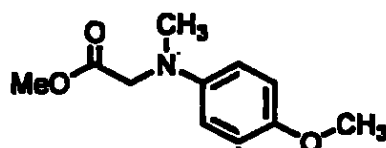


208

Se hidrógeno una solución del compuesto intermedio 14 (1.92 g, 10 milimol) en EtOAc (50 mL) a una presión de 3.52-4.23 Kg/cm² (50-60 psi) a temperatura ambiente, en la presencia de Pd al 10 %/C (500 mg). Después de 15 minutos la mezcla se filtró a través de celita, se lavó con EtOAc adicional y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (1.94 g, 10 milimol, 100%) como un jarabe incoloro.

10

COMPUESTO INTERMEDIO 16



Se sometieron a reflujo, durante 1 hora, N-Metilanisidina (2.0 g, 15 milimol) bromoacetato de metilo (2.25 g, 15 milimol), DMAP (0.04 g, 2% en peso) y Net₃ (2.25 g, 15 milimol) en EtOH (50 mL). Los solventes se evaporaron. El residuo restante se sometió a cromatografía en una columna con gel de sílice, con 10% de EtOAc en hexanos, para proporcionar el compuesto del título (70%) como un aceite amarillo: RMN (DMSO-d₆) delta 2.97 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.18 (s, 2H), 6.68 (d, 2H), 6.85 (d, 2H)

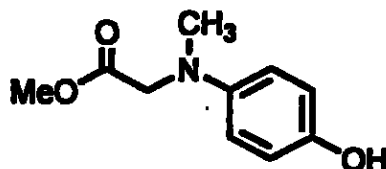


41



MS m/z 210 (M+1)-

COMPUESTO INTERMEDIO 17

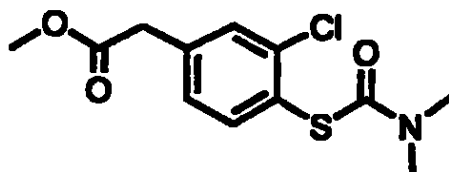


5 Se adicionó el compuesto intermedio 16 (1.9 g, 9.0 milimol) en CH₂Cl₂ (10 mL) a BBr₃ 1M en CFH₂Cl₂ (28 mL) lentamente, a 0 °C. La solución resultante se agitó a baja temperatura durante 2 horas, y se vertió sobre hielo/agua. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 mL), se secó, y se
10 evaporó. Una solución de este residuo y cloruro de acetilo (1.4 g, 18 milimol) en MeOH se sometió a reflujo durante 18 horas. Los solventes se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (45%) como un aceite amarillo RMN
15 (MeOH-d₄) delta 3.39 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 6.87 (d, 2H), 7.48 (d, 2H)

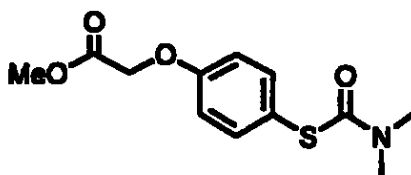
MS m/z 196 (M+1)-



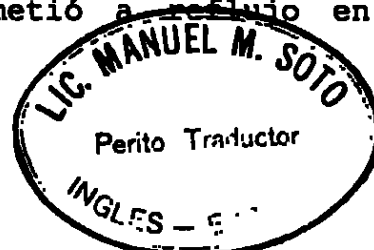


COMPUESTO INTERMEDIO 18

Se trató 3-cloro-4-hidroxifenilacetato de metilo con cloruro de dimetiltiocarbamoilo, como se describe en el procedimiento general 5, para proporcionar, después de la cromatografía en columna (hexano: EtOAc, 4:1), un aceite café (95%). El residuo se sometió a reflujo en tetradecano a fin de proporcionar, después de la cromatografía en columna (hexano: EtOAc, 4:1), el compuesto del título (77%) como un aceite amarillo.

COMPUESTO INTERMEDIO 19

Se trató 2-(4-hidroxifenoxi)acetato de metilo, con cloruro de dimetiltiocarbamoilo, como se describe en el procedimiento general 5, para proporcionar, después de la cromatografía en columna (hexano: EtOAc, 4:1), (84%) como un aceite amarillo. El aceite se sometió a reflujo en



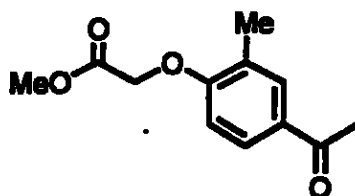
43



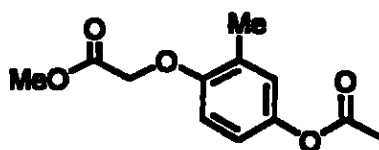
211

tetradecano a fin de proporcionar, después de la cromatografía en columna (hexano: EtOAc, 4:1), el compuesto del título (53%) como un aceite amarillo.

5

COMPUESTO INTERMEDIO 20

Una mezcla de bromoacetato de metilo, (3.80 g, 2.35 mL, 25.0 milimol), 4-hidroxi-3-metilacetofenona (4.13 g, 27.5 milimol), y Cs_2CO_3 (17.9 g, 55 milimol) en acetonitrilo seco (125 mL) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, se lavó con acetonitrilo, y el solvente se evaporó. El jarabe restante se volvió a disolver en EtOAc (400 mL), se lavó con NaOH 1N (3 x 400 mL) y agua (2 x 400 mL), se secó, se filtró, y se evaporó para proporcionar el compuesto del título puro (5.50 g, 24.7 milimol, 99%) como un sólido blanco.

COMPUESTO INTERMEDIO 21

49



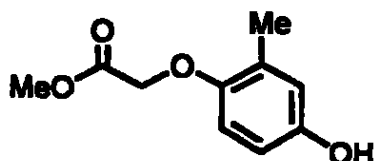
7

212 78

Una solución del compuesto intermedio 20 (5.33 g, 24 milimol), mCPBA (7.25 g, 42 milimol), y p-TsOH (480 mg) en diclorometano seco (120 mL) se sometió a reflujo durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (120 mL), y se lavó sucesivamente con: solución acuosa de KI (2 x 200 mL), NaHSO₃ (2 x 200 mL), se secó, se filtró, y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (5.0 g, 21 milimol, 87%) como un jarabe.

10

COMPUESTO INTERMEDIO 22



Una solución del compuesto intermedio 21 (4.76 g, 20 milimol) en metanol seco (180 mL) se trató con una solución 0.5 N de NaOCH₃ en MeOH (40 mL, 20 milimol). Después de 1 hora a temperatura ambiente, la solución se neutralizó con HCl 1 N (20 mL). El solvente se evaporó, y el residuo se dividió entre diclorometano (300 mL) y agua (300 mL). La solución orgánica se separó, se lavó con agua (300 mL), se secó, se filtró, y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (3.3 g, 16.8 milimol,



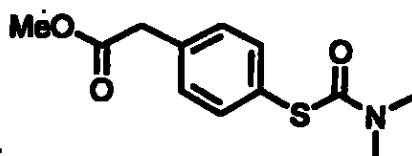
45



213 ~~219~~

84%) como un sólido café.

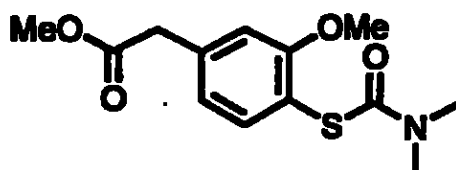
COMPUESTO INTERMEDIO 23



5 Se trató 4-hidroxifenilacetato de metilo con
cloruro de dimetiltiocarbamoilo como se describe en el
procedimiento general 5, para proporcionar, después de la
cromatografía en columna (hexano: EtOAc, 4:1) (90 %) un
aceite amarillo. El sólido se sometió a reflujo en
10 tetradecano, para proporcionar, después de la cromatografía
en columna (hexano: EtOAc, 4:1) el compuesto del título
(74%) como un aceite café.

COMPUESTO INTERMEDIO 24

15



Se trató 3-metoxi-4-hidroxifenilacetato de



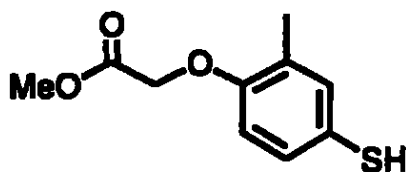
46



214 220

metilo, con cloruro de dimetiltiocarbamoilo, como se describe en el procedimiento general 5, para proporcionar, después de la cromatografía en columna (hexano: EtOAc, 4:1, un aceite café (95%). El aceite se sometió a reflujo en 5 tetradecano, para proporcionar, después de la cromatografía en columna (hexano: EtOAc, 4:1) el compuesto del título (17%) como un aceite amarillo.

COMPUESTO INTERMEDIO 25



10

El compuesto intermedio 22 se trató con cloruro de dimetiltiocarbamoilo, como se describe en el procedimiento general 5, para proporcionar un aceite obscuro (100%). El aceite obscuro se sometió a reflujo en 15 tetradecano, para proporcionar, después de la cromatografía en columna (hexano: EtOAc, 2:1) el compuesto como un sólido café (47 %). El sólido café se trató con NaOMe/HOMe para proporcionar después de la cromatografía (hexano: EtOAc, 4:1), el compuesto del título (34 %) como un jarabe 20 incoloro.



41



215
221

PROCEDIMIENTO GENERAL # 1 PARA EL
ACOPLAMIENTO DE MITSUNOBU DE LOS COMPUESTOS DE
ESTRUCTURA A Y B .

5

A una solución bien agitada de A (en donde $X = 0$) (1.0 milimol), B (0.8 milimol) y PFen_3 (262 mg, 1.0 milimol) en THF seco (8.0 mL) a 0°C , se adicionó lentamente azodicarboxilato de dietilo (DEAD) (174 mg, 157 μ , 1.0 milimol). La reacción se agitó después durante 48 horas a temperatura ambiente. Después de la evaporación la mezcla cruda se purificó mediante cromatografía instantánea en columna, para proporcionar el producto deseado.

PROCEDIMIENTO GENERAL # 2 PARA EL
20 ACOPLAMIENTO DE A CON HALUROS DE ALQUILO
COMO B

Una solución de A (1.1 milimol), B (1.0 milimol) y Cs_2CO_3 (2.2 milimol) en 25 acetonitrilo seco (5.0 mL) se agitó durante



48



Handwritten signature or mark.

216 222

toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (50 mL) y agua (50 mL). La fase orgánica se separó y se lavó adicionalmente con NaOH 1N (2 x 50 mL), y agua (3 x 50 mL), se secó, se filtró, y se evaporó para proporcionar el producto final.

10 PROCEDIMIENTO GENERAL # 3 PARA LA
HIDRÓLISIS DE ÉSTERES

Una solución del éster
15 correspondiente (1 milimol), en THF (10 mL)
(en algunos casos unas cuantas gotas de MeOH
se adicionaron para ayudar a la solubilidad),
se trató con LiOH 1N en agua (2 mL, 2
milimol), y se agitó 16 horas a temperatura
20 ambiente (cuando las reacciones eran lentas,
la temperatura se elevó hasta 50°C). La
solución se neutralizó con HCl
1N (2 mL, 2 milimol) y el solvente





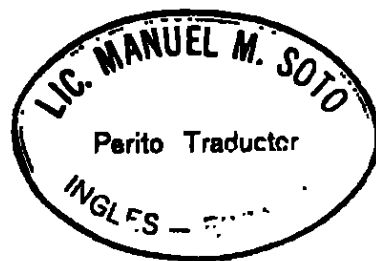
223
217

orgánico se evaporó para proporcionar una solución acuosa con un producto insoluble. Si el producto insoluble era un sólido, se filtró y se secó para proporcionar el producto final. Si el producto insoluble era un aceite, se extrajo con EtOAc (30 mL). La solución orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 30 mL), se secó, se filtró, y se evaporó para proporcionar el producto final.

10 PROCEDIMIENTO GENERAL # 4 PARA REACCIONES DE ACOPLAMIENTO DE HECK.

Una suspensión del éster α,β -insaturado correspondiente (44.0 milimol, 1.75 equivalentes), el halofenol (25.0 milimol, 1.0 equivalente), P(o-Tol)₃ (0.76 g, 2.5 milimol, 0.1 equivalente), Pd₂(dba)₃ (0.57 g, 0.63 milimol, 0.025 equivalente) y Et₃N (2.78 g, 3.83 mL, 27.5 milimol, 1.1 equivalente) en DMF seca (10 mL) se agitó durante toda la noche a 110 °C (baño de aceite). Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se dividió entre EtOAc (100 mL) y HCl 2N (100mL), se filtró a través de celita, se lavó con más EtOAc. La fase orgánica se separó y se lavó adicionalmente con agua (2 x 100 mL), se secó, se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea y/o cristalización.

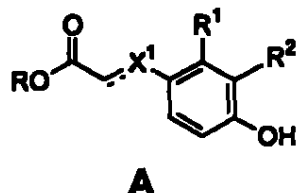
25



50



[Handwritten signature]



PROCEDIMIENTO GENERAL # 5 PARA LA CONVERSIÓN DE
FENOXIÉSTERES EN TIOFENOXIÉSTERES.

Una solución del éster de fenoxiácido correspondiente (15 milimol), Et₃N (3.04 g, 4.18 mL, 30 milimol), 4-dimetilaminopiridina (184 mg, 1.5 milimol) y
 10 cloruro de dimetiltiocarbamoilo (2.22 g, 18 milimol) en dioxano seco (22.5 mL) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla se dividió entre EtOAc (300 mL) y agua (300 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x
 15 300 mL), se secó, se filtró y se evaporó para proporcionar el éster 4-dimetiltiocarbamoiloxifenílico crudo, el cual se usó en el próximo paso sin purificación adicional.

Una suspensión del éster 4-dimetiltiocarbamoiloxifenílico crudo (15 milimol) en
 20 tetradecano (45 mL) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, el



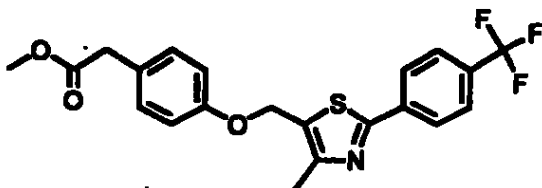


219 225

solvente se decantó y el aceite remanente se lavó varias veces con hexano. Se purificó mediante cromatografía en columna instantánea para proporcionar el éster fenílico de 4-dimetilcarbamoilsulfanilo.

5 Una solución del éster fenílico de 4-dimetilcarbamoilsulfanilo crudo (5.0 milimol) en MeOH seco (10 mL) y NaOMe 0.5 N en MeOH (11 mL, 5.5 milimol) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la solución, o se
10 usó sin purificación adicional en el próximo paso, o se purificó como sigue: se neutralizó con HCl 1N (5.5 mL), y se dividió entre EtOAc (200 mL) y agua (200 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 200 mL), se secó, se filtró, y se evaporó para proporcionar el material crudo. La mezcla
15 se purificó mediante cromatografía en columna instantánea, para proporcionar el éster tiofenoxi.

Ejemplo 1



20

2-[4-((4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-





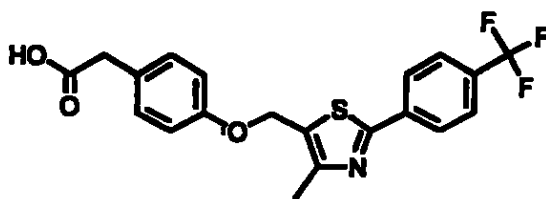
7

220 226

tiaz 1-5-il)metoxi)fenil]acetato de metilo

El Compuesto Intermedio 2 y 4-hidroxifenilacetato de metilo se acoplaron como se describe en el procedimiento general 2, para proporcionar el compuesto del título (52 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 2



10

Ácido-2[4-((4-metil-2-[4-(trifluoro-
metil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metoxi)fenil]acético

El ejemplo 1 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3, para proporcionar el compuesto del título (74 %) como un sólido: p.f. 149-150 °C.

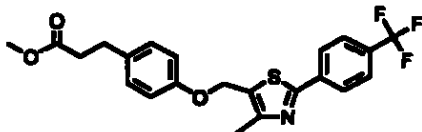
Análisis calculado para $C_{20}H_{16}NO_3F_3S$: C, 58.96; H, 3.96; N, 3.44; S, 7.87. Encontrado: C, 58.88; H, 4.04; N, 3.37; S, 7.94.



53



221 229

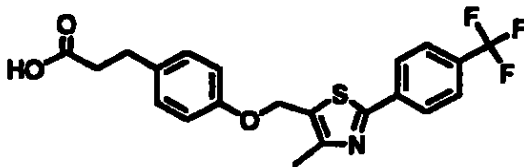
Ejemplo 3

3-[-4-((4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metoxi)fenil]propanoato de metilo

5

El compuesto intermedio 1 y el 3-(4'-hidroxifenil)-propanoato de metilo, se acoplaron como se describe en el procedimiento general 1 para proporcionar el compuesto del título (23 %).

10

Ejemplo 4

15

Ácido 3-[-4-((4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metoxi)fenil]propanoico

El ejemplo 3 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3, para proporcionar el compuesto



S4



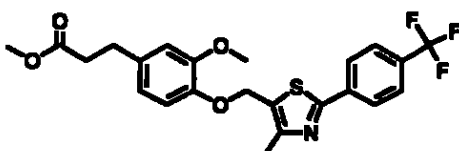
1

del título (72 %) como un sólido: p.f. 172-174°C.

Análisis calculado para $C_{21}H_{18}NO_3F_3S$: C, 59.85; H, 4.31; N, 3.32. Encontrado: C, 59.79; H, 4.38; N, 3.36.

5

Ejemplo 5



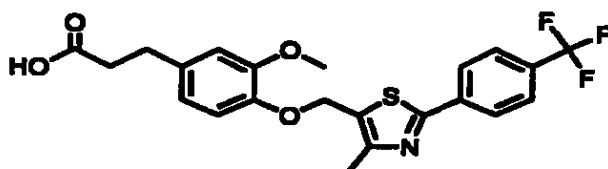
3-[3-metoxi-4-((4-metil-2-[4-(trifluorometil)-
fenil]-1,3-tiazol-5-il)metoxi)fenil]propanoato de metilo

10

El compuesto intermedio 1 y el 3-(3'-metoxi-4'-hidroxifenil)- propanoato de metilo se acoplaron como se describe en el procedimiento general 1, para proporcionar el compuesto del título (22 %).

15

Ejemplo 6



Ácido 3-[3-metoxi-4-((4-metil-2-[4-(trifluoro-
metil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metoxi)fenil]propanoico



55

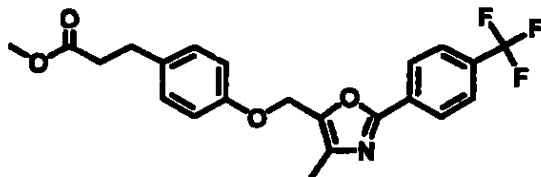


223 229

El ejemplo 5 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3, para proporcionar el compuesto del título (73 %) como un sólido: p.f. 150-152 °C.

Análisis calculado para $C_{22}H_{20}NO_4F_3S$: C, 58.53; H, 4.47; N, 3.10; S, 7.10. Encontrado: C, 58.31; H, 4.45; S, 6.98.

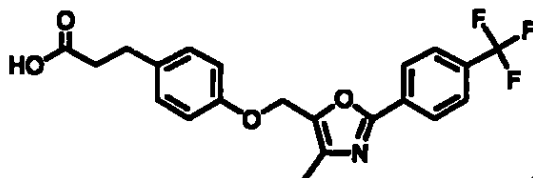
Ejemplo 7



10 Ácido metil-3-[4-((4-metil-2-[4-(trifluoro-
metil)fenil]-1,3-oxazol-5-il)metoxi)fenil]propanoico

El compuesto intermedio 4 y el 3-(4-hidroxifenil)-propanoato de metilo se acoplaron como se describe en el procedimiento general 1, para proporcionar
15 el compuesto del título (60 %) como un sólido amarillo.

Ejemplo 8



56



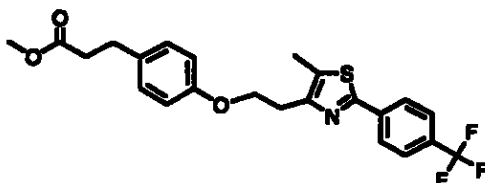
Ácido 3-[4-((4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il)metoxi)fenil]propanoico

El ejemplo 7 se hidrolizó como se describe en el procedimiento 3. El material crudo se cristalizó en acetona: hexano para proporcionar el compuesto del título (85 %) como un sólido blanco: p.f. 98-100 °C.

Análisis calculado para $C_{21}H_{18}NO_4F_3$: C, 62.22; H, 4.48; N, 3.46. Encontrado: C, 62.03; H, 4.51; N, 3.46.

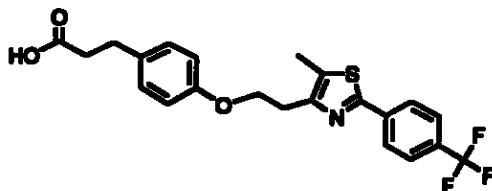
10

Ejemplo 9



El compuesto intermedio 13 y 3-(4'-hidroxifenil)-propanoato de metilo se acoplaron como se describe en el procedimiento general 1, para proporcionar, después de cromatografía en columna (hexano: EtOAc, 4:1) el compuesto del título (20 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 10



57



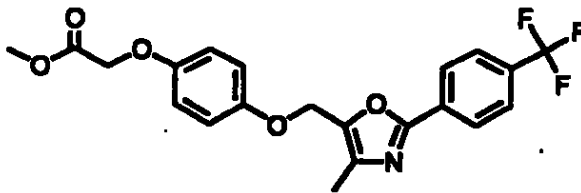
225 231

Ácido 3-[4-(2-(5-metil-2-[4-(trifluoro-
metil)fenil]-1,3-tiazol-4-il)etoxi)fenil]propanoico

5 El ejemplo 9 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general, para proporcionar el compuesto del título (45 %) como un sólido blanco: p.f. 142-147 °C. La HPLC mostró un pico en 3.942 minutos.

Masa calculada para $C_{22}H_{20}NO_3F_3S$: (M + 1)
 10 436.1194. Encontrada (H.R.M.S): 436.1173.

Ejemplo 11



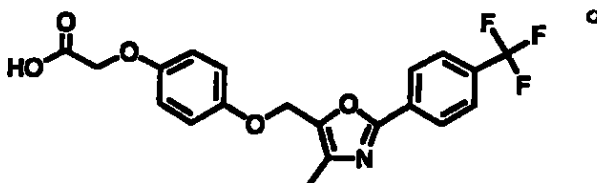
15

El compuesto intermedio 4 y 4-hidroxifenoxiacetato de metilo, se acoplaron como se describe en el procedimiento general 1, para proporcionar
 20 el compuesto del título (33 %).



58



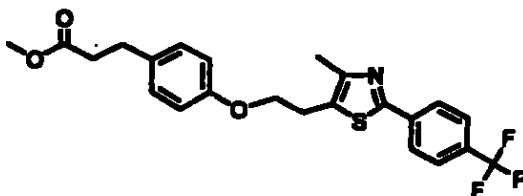
Ejemplo 12

El ejemplo 11 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3, para proporcionar el compuesto del título (43 %) como un sólido blanco: p.f. 136-138 °C.

Análisis calculado para $C_{20}H_{16}NO_5F_3$: C, 58.87; H, 3.96; N, 3.44. Encontrado: C, 58.88; H, 4.00; N, 3.37.

Ejemplo 13

10



El compuesto intermedio 11 y 3-(4'-hidroxifenil)-propanoato de metilo, se acoplaron como se describe en el procedimiento general 1, para proporcionar, después de la cromatografía en columna instantánea (hexano: EtOAc, 4:1), el compuesto del título (40 %) como un sólido blanco.

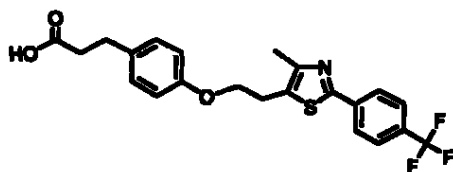


59



227 23

Ejemplo 14

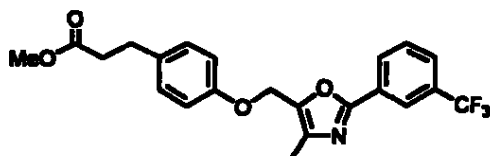


5 Ácido 3-[4-(2-{4-metil-2-[4-(trifluoro-
metil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}etoxi)fenil]propanoico

El ejemplo 13 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3, para proporcionar el compuesto del título (85%) como un sólido blanco: p.f. 128-130 °C.

10 Análisis calculado para $C_{22}H_{20}NO_3F_3S$: C 60.68; H, 4.63; N, 3.22; S, 7.36. Encontrado: C, 60.56; H, 4.65; N, 3.22; S, 7.28.

Ejemplo 15



15

El compuesto intermedio 7 y 3-(4'-hidroxifenil)-propanoato, se acoplaron como se describe en el procedimiento general 1, para proporcionar después de



60



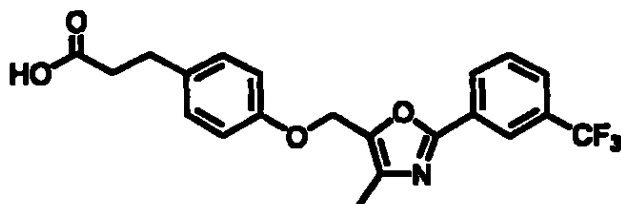
1

228 23*

cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 2:1), el compuesto del título (45 %) como un aceite incoloro.

Ejemplo 16

5



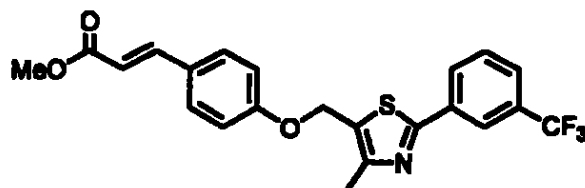
Ácido 3-[4-((4-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il)metoxi)fenil]propanoico

El ejemplo 15 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3, para proporcionar el compuesto del título (82 %) como un sólido blanco: p.f. 134-135 °C.

Análisis calculado para $C_{21}H_{18}NO_4F_3S$: C 62.22; H, 4.48; N, 3.46. Encontrado: C, 62.31; H, 4.55; N, 3.41.

15

Ejemplo 17



El compuesto intermedio 2 y 4-hidroxycinamato



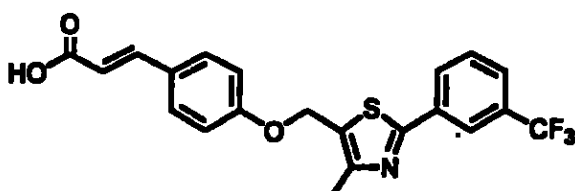
61



229 128

de metilo se acoplaron como se describe en el procedimiento general 2, para proporcionar el compuesto del título (92.8%) como un sólido amarillo.

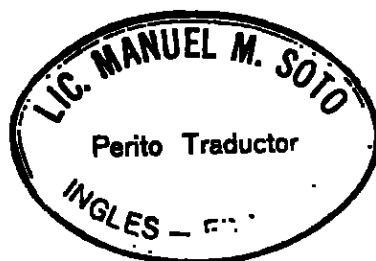
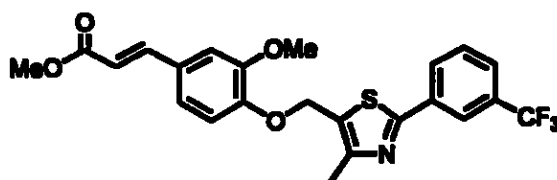
5

Ejemplo 18

Ácido (E)-3-[4-((4-metil-2-[4-(trifluorometil)-fenil]-1,3-tiazol-5-il)metoxi)fenil]propenoico

El ejemplo 17 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general. El material crudo se cristalizó en acetona: agua para proporcionar el compuesto del título (85 %) como un sólido blanco: p.f. 226-228 °C.

10
Análisis calculado para $C_{21}H_{16}NO_3F_3S$: C, 60.14; H, 3.85; N, 3.34; S, 7.65. Encontrado: C, 60.07; H, 3.75; N, 3.39; S, 7.65.

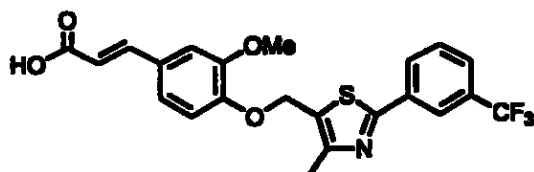
Ejemplo 19



El compuesto intermedio 2 y 4-hidroxi-3-metoxicinamato de metilo, se acoplaron como se describe en el procedimiento general 2, para proporcionar el compuesto del título (100 %) como un sólido amarillo.

5

Ejemplo 20



Ácido (E)-3-[3-metoxi-4-({4-metil-2-[4-(tri-
 10 fluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metoxi)fenil]propenoico

El ejemplo 19 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3. El material crudo se cristalizó en acetona: agua para proporcionar el compuesto del título
 15 (62 %) como un sólido blanco: p.f. 235-237 °C.

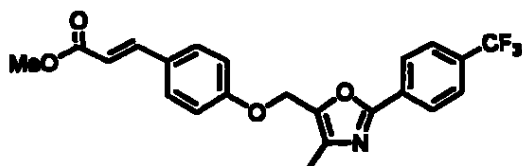
Análisis calculado para $C_{22}H_{18}NO_4F_3S$: C, 58.79; H, 4.04; N, 3.12. S, 7.13. Encontrado: C, 59.03; H, 4.09; N, 3.13; S, 7.03.

20



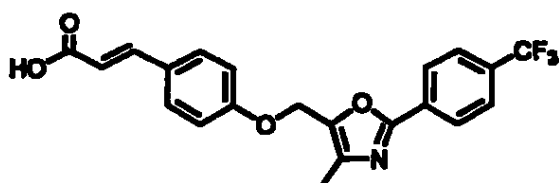
63



Ejemplo 21

El compuesto intermedio 5 y 4-hidroxicinamato de metilo se acoplaron como se describe en el procedimiento general 2, para proporcionar el compuesto del título (60 %) como un sólido.

10

Ejemplo 22

Ácido (E)-3-[4-((4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il)metoxi)fenil]-2-propenoico

15

El ejemplo 21 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3, para proporcionar el compuesto del título (92 %) como un sólido blanco: p.f. 193 °C. La HPLC mostró un pico en 3.689 minutos.



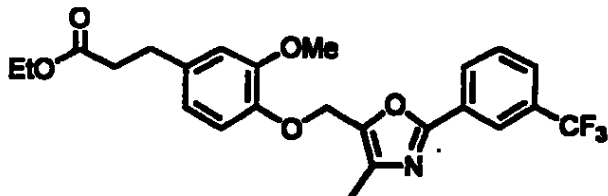
69.



232

Masa calculada para $C_{21}H_{16}NO_4$ (M.P. = 15)
 404.1110. Encontrada (H.R.M.S): 404.1098

Ejemplo 23

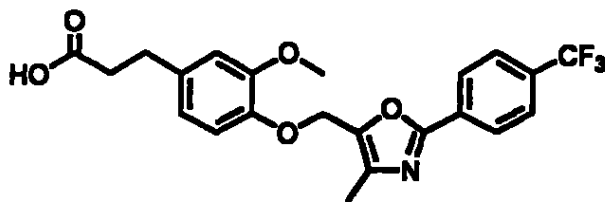


5

El compuesto intermedio 5 y 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)propanoato de etilo, se acoplaron como se describe en el procedimiento general 2, para proporcionar el compuesto del título (89 %) como un aceite.

10

Ejemplo 24



Ácido 3-[3-metoxi-4-((4-metil-2-[4-trifluoro-
metil)fenil]-1,3-oxazol-5-il)metoxi)fenil]propanoico

15

El ejemplo 23 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3, para proporcionar el compuesto



65



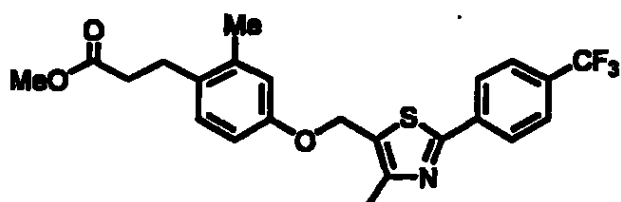
233 239

del título (67 %) como un sólido: p.f. 162-163 °C.

Análisis calculado para $C_{22}H_{20}NO_5F_3$: C, 60.69; H, 4.63; N, 3.22. Encontrado: C, 60.52; H, 4.71; N, 3.21.

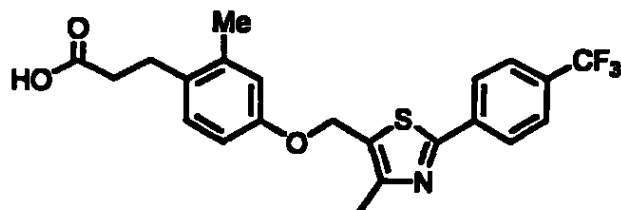
5

Ejemplo 25



El compuesto intermedio 2 y el compuesto intermedio 15 se acoplaron como se describe en el procedimiento general 2, para proporcionar el compuesto del título (94 %) como un sólido café.

Ejemplo 26



15

Ácido 3-[2-metil-4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metoxi)fenil] propanoico



66

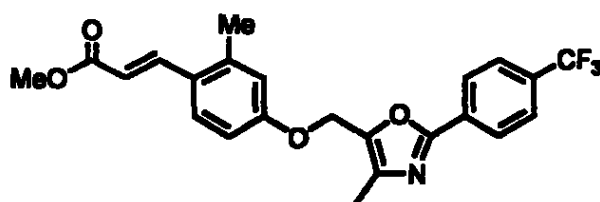


234 240

El ejemplo 25 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3. El material crudo se cristalizó en EtOAc:hexano para proporcionar el compuesto del título (40 %) como un sólido amarillo: p.f. 141-143 °C.

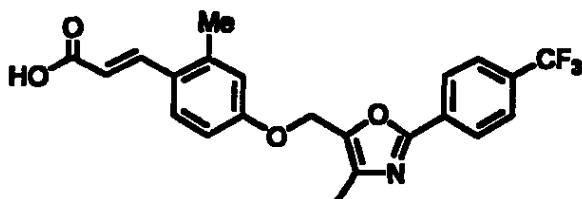
5 Análisis calculado para $C_{22}H_{20}NO_3F_3S$: C, 60.68; H, 4.63; N, 3.22; S, 7.36. Encontrado: C, 60.44; H, 4.78; N, 3.17; S, 7.25.

Ejemplo 27



10 El compuesto intermedio 5 y el compuesto intermedio 14 se acoplaron como se describe en el procedimiento general 2, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco: p.f. 124-126 °C (72%).

15 **Ejemplo 28**



67

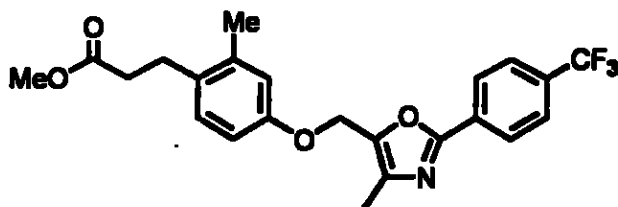


Ácido (E)-3-[2-metil-4-((4-metil-2-[4-(tri-
fluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il)metoxi)fenil]-
propenoico

5 El ejemplo 27 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general, para proporcionar el compuesto del título (97 %) como sólido blanco: p.f. 155-165 °C. La HPLC mostró un pico en 3.579 minutos.

Masa calculada para $C_{22}H_{18}NO_4F_3$: (M + 1)⁺:
10 418.1266. Encontrada: (H.R.M.S) : 418.1278.

Ejemplo 29



15

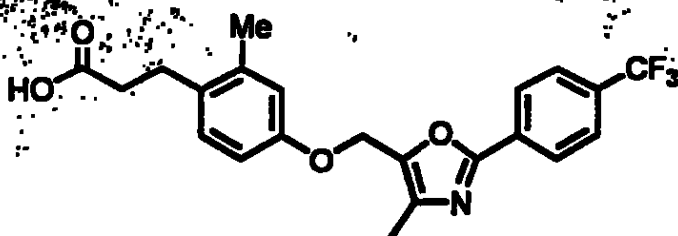
El compuesto intermedio 5 y el compuesto intermedio 15 se acoplaron como se describe en el procedimiento general 2, para proporcionar el compuesto del título (80 %) como un aceite.

20



67



Ejemplo 30

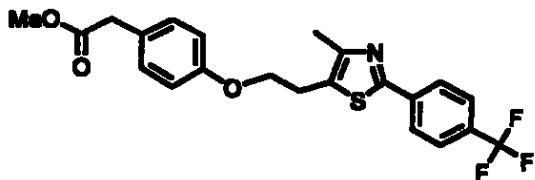
Ácido 3-[2-metil-4-({4-metil-2-[4-(trifluoro-
metil)fenil]-1,3-oxazol-5-il}metoxi)fenil]propanoico

5

El ejemplo 29 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3. El material crudo se cristalizó en acetona: hexano para proporcionar el compuesto del título (50 %) como un sólido amarillo: p.f. 113-115 °C.

10

Análisis calculado para $C_{22}H_{20}NO_4F_3$: C, 63.00; H, 4.81; N, 3.34. Encontrado: C, 63.07; H, 4.83; N, 3.43.

Ejemplo 31

15

El compuesto intermedio 11 y 4-hidroxifenilacetato de metilo, se acoplaron como se



69

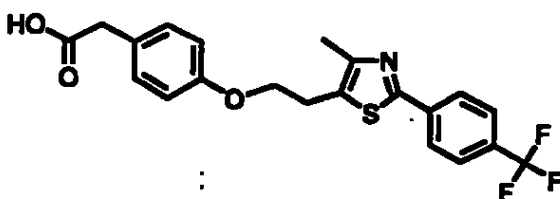


[Handwritten signature]

describe en el procedimiento general 1, para proporcionar, después de cromatografía en columna instantánea (hexano:EtOAc, 4:1) el compuesto del título (42 %) como un sólido blanco.

5

Ejemplo 32



Ácido 2-[4-(2-(4-metil-2-[4-(trifluorometil)-fenil]-1,3-tiazol-5-il)etoxi)fenil]acético

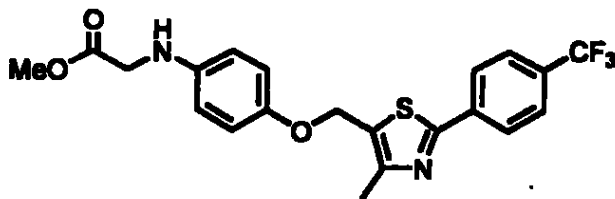
10

El ejemplo 31 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3. El material crudo se cristalizó en acetona: agua para proporcionar el compuesto del título (97 %) como un sólido blanco: p.f. 128-130 °C.

15

Análisis calculado para $C_{21}H_{18}NO_3F_3S$: C 59.85; H, 4.31; N, 3.32; S, 7.61. Encontrado: C, 59.92; H, 4.41; N, 3.26; S, 7.52.

Ejemplo 33



70



244
238

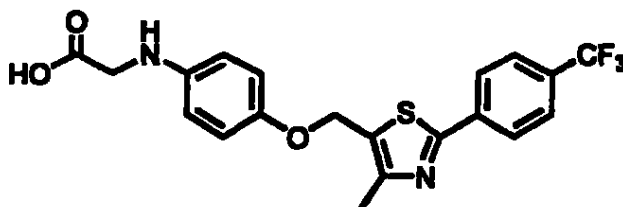
N-[4-(2-[4-(trifluorometilfenil)-4-metil-tiazol-5-ilmetoxi)anilo]acetato de metilo

5 N-(Hidroxifenil)glicinato de metilo y el compuesto intermedio 2 se acoplaron como se describe en el procedimiento general 2, para proporcionar el compuesto del título (25 %) como un sólido amarillo.

RMN-¹H (acetona-d₆) delta = 2.32 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.43 (d, 2H), 6.72 (d, 10 2H), 7.68 (d, 2H), 8.02 (d, 2H). MS m/z 437 (M+1).

Ejemplo 34

Ácido 2-[4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metoxi)fenil]acético



El ejemplo 33 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3, para proporcionar el compuesto del título (20 %) como un sólido amarillo.

RMN-H¹ (acetona-d₆) delta = 2.47 (s, 3H), 3.89



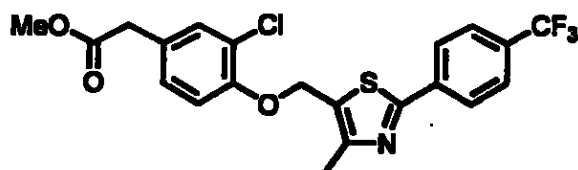
71



62
239
(s, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.51 (d, 2H), 6.73 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.06 (d, 2H). MS m/z 437 (M+1) -.

Ejemplo 35

5



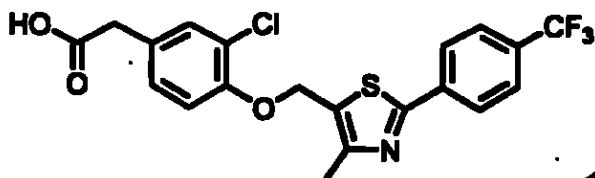
2-[3-cloro-4-((4-metil-2-[4-(trifluorometil)-
fenil]-1,3-tiazol-5-il)metoxi)fenil]acetato de metilo

10

El compuesto intermedio 2 y 3-cloro-hidroxifenilacetato de metilo se acoplaron como se describe en el procedimiento general 2, para proporcionar el compuesto del título (70 %) como un sólido amarillo.

15

Ejemplo 36



72



246
240

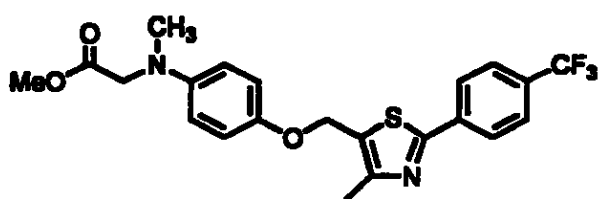
Ácido 2-[3-cloro-4-({4-metil-2-[4-(trifluoro-
metil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metoxi)fenil] acético

El ejemplo 35 se hidrolizó como se describe en
5 el procedimiento general 3, para proporcionar el compuesto
del título (90 %) como un sólido blanco: p.f. 126-127 °C.

Análisis calculado para $C_{20}H_{15}NO_3F_3SCl$: C, 54.37;
H, 3.42; N, 3.17. Encontrado: C, 54.41; H, 3.41; N, 3.24.

10

Ejemplo 37



15

N-metil-N-[4-(2-[4-(trifluorometil)-
fenil]-4-metil-tiazol-5-ilmetoxi)acetato de metilo

El compuesto intermedio 17 y el compuesto
intermedio 2 se acoplaron como se describe en el
20 procedimiento general 2, para proporcionar el compuesto del
título (35 %) como un sólido amarillo: RMN- ^1H (acetona- d_6)



73



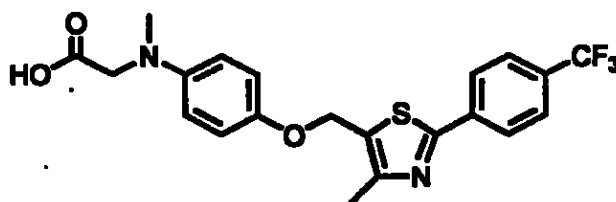
247
241

delta = 2.46 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 5.10 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.80 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 8.18 (d, 2H).

MS m/z 451 (M+1)

5

Ejemplo 38



Ácido N-metil-N-[4-(2-[4-(trifluorometilfenil)-
10 4-metil-tiazol-5-ilmetoxi)fenil]acético

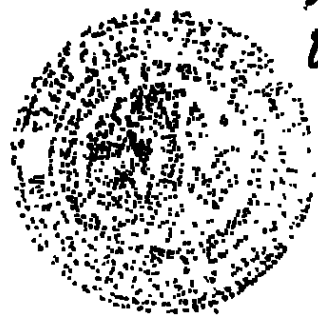
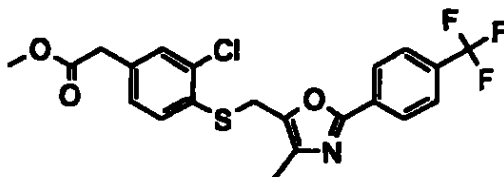
El ejemplo 37 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3, para proporcionar el compuesto del título (45 %) como un sólido amarillo: p.f. 124-126 °C;
15 RMN-1^H (acetona-d₆) delta = 2.47 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.70 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.16 (d, 2H); MS m/z 437 (M+1)-. Este compuesto fue inestable y se descompuso gradualmente a temperatura ambiente.

20



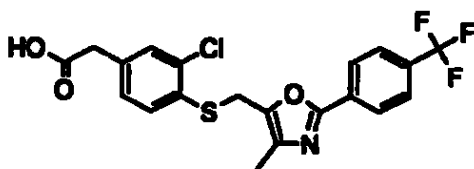
74



248
242**Ejemplo 39**

2-{3-cloro-4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il)metil)sulfanil]fenil}acetato de metilo

Se calentó a 70 °C, durante 3 horas, una solución del compuesto intermedio 18 (200 mg, 0.8 milimol) en MeOH (2 mL) y MeOH 0.5N Normal (1.6 mL, 0.8 milimol).
 10 Posteriormente se adicionó el compuesto intermedio 5 (184 mg, 0.63 milimol) y la reacción se agitó a 70°C por más de una hora. Después de la evaporación del solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (hexano:EtOAc, 9:1) para proporcionar el
 15 compuesto del título (34 %) como un sólido amarillo.

Ejemplo 40

75



249
249

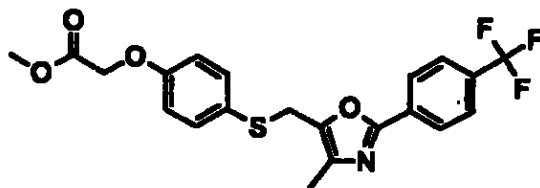
Ácido 2-{3-cloro-4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il)metil)sulfanil]fenil}acético

El ejemplo 39 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3, para proporcionar el compuesto del título (46 %) como un sólido blanco: p.f. 158-160 °C.

Análisis calculado para $C_{20}H_{15}NO_3F_3SCl$ 0.20 HCl: C, 53.48; H, 3.42; N, 3.12; S, 7.20. Encontrado: C, 53.55; H, 3.42; N, 3.08; S, 7.17.

10

Ejemplo 41



2-{4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il)metil)sulfanil]fenoxi}acetato de metilo

15

Una solución del compuesto intermedio 19 (200 mg, 0.8 milimol) en MeOH seco (2 mL) y NaOMe 0.5 Normal en MeOH (1.6 mL, 0.8 milimol) se calentó a 70 °C durante 3 horas. Posteriormente se adicionó el compuesto intermedio 5 (184 mg, 0.63 milimol) y la reacción se agitó a 70°C por más de una hora. Después de la evaporación del solvente, el



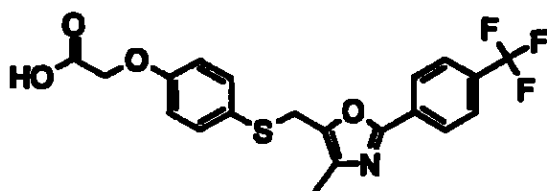
96



250
244

residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (hexano:EtOAc, 9:1) para proporcionar el compuesto del título (14 %) como un sólido amarillo.

5

Ejemplo 42

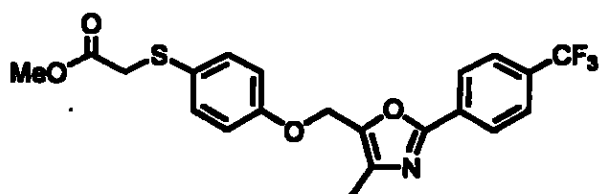
Ácido 2-{4-[(4-metil-2-[4-(trifluoro-
metil)fenil]-1,3-oxazol-5-il)methyl)sulfanil]fenoxi}acético

10

El ejemplo 41 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3, para proporcionar el compuesto del título (68 %) como un sólido amarillo: p.f. 131-133 °C.

Análisis calculado para $C_{20}H_{16}NO_4F_3S$: C, 56.73; H, 3.81; N, 3.31: Encontrado: C, 57.03; H, 4.05; N, 3.28.

15

Ejemplo 43

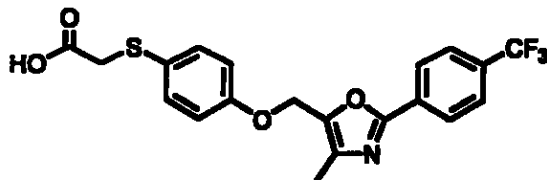
77



El compuesto intermedio hidroxifeniltio)acetato de metilo se acoplaron como se describe en el procedimiento general 2, para proporcionar el compuesto del título (69 %) como un aceite.

5

Ejemplo 44



Ácido 2-([4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il}metoxi)fenil]sulfanil)acético

El ejemplo 43 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3, para proporcionar el material crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna instantánea ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$, 9:1) y luego se cristalizó en éter, para proporcionar el compuesto del título (50 %) como un sólido blanco: p.f. 138-140 °C. La HPLC mostró un pico en 3.580 minutos.

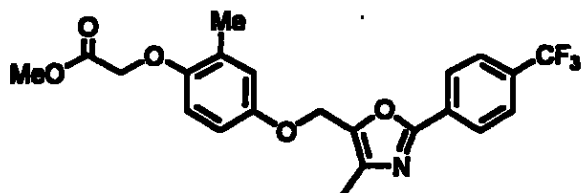
Masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{F}_3\text{S}$:
(M + 1)⁺: 424.0830. Encontrada (H.R.M.S): 424.0821.

20

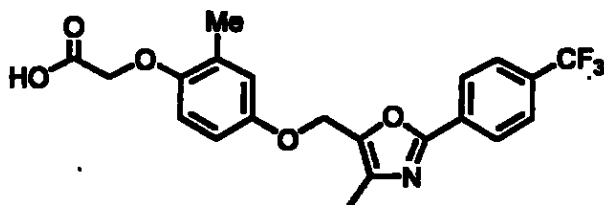


78



252
246Ejemplo 45

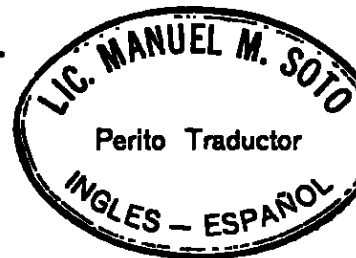
El compuesto intermedio 5 y el compuesto intermedio 22 se acoplaron como se describe en el procedimiento general 1, para proporcionar el compuesto del título (70 %) como un sólido café.

Ejemplo 46

10

Ácido 2-[2-metil-4-({4-metil-2-[4-(trifluoro-metil)fenil]-1,3-oxazol-5-il}metoxi)fenoxi]acético

El ejemplo 45 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3. El material crudo se cristalizó en MeOH:agua para proporcionar el compuesto del título (90 %) como un sólido amarillo: p.f. 136-137 °C.



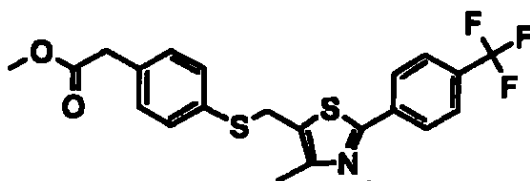
79



247

Análisis calculado para $C_{21}H_{18}NO_5F_3$: C, 59.77; H, 4.45; N, 3.32. Encontrado: C, 59.77; H, 4.45; N, 3.32.

Ejemplo 47



5

2-{4-[[[4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il]metil]sulfanil]fenil}acetato de metilo

Se calentó una solución del compuesto intermedio 23 (200 mg, 0.8 milimol) en MeOH seco (2 mL) y NaOMe 0.5N en MeOH (1.6 mL, 0.8 milimol) a 70 °C durante 3 horas. Posteriormente se adicionó el compuesto intermedio 2 (184 mg, 0.63 milimol) y la reacción se agitó a 70 °C durante más de una hora. Después de la evaporación del solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (hexano:EtOAC, 9:1) para proporcionar el compuesto del título (36 %) como un sólido amarillo.

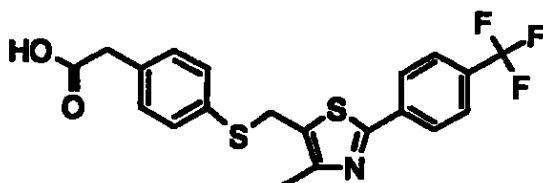
20



80



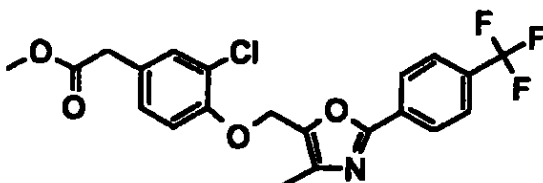
248

Ejemplo 48

5 Ácido 2-{4-[(4-metil-2-[4-(trifluoro-
metil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)métil)sulfanil]fenil}acético

El ejemplo 47 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3, para proporcionar el compuesto del título (78 %) como un sólido blanco: p.f. 202-203 °C.

10 Análisis calculado para $C_{20}H_{16}NO_2F_3S_2 \cdot 0.85 HCl$: C 52.86; H, 3.74; N, 3.08. Encontrado: C, 52.85; H, 3.93; N, 3.11.

Ejemplo 49

15 2-[3-cloro-4-({4-metil-2-[4-(trifluoro-
metil)fenil]-1,3-oxazol-5-il)métoxi]acetato de metilo

El compuesto intermedio 5 y 3-cloro-4-

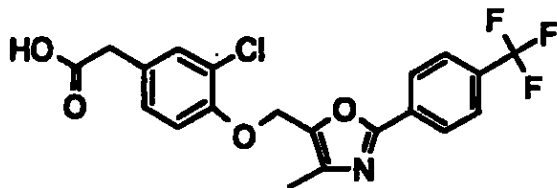


81



hidroxifenil acetato de metilo se acoplaron como se describe en el procedimiento general 2, para proporcionar el compuesto del título (65 %) como un sólido amarillo.

5

Ejemplo 50

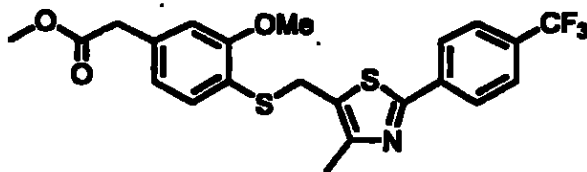
**Ácido 2-[3-cloro-4-((4-metil-2-[4-(trifluoro-
metil)fenil]-1,3-oxazol-5-il)metoxi)acético**

10

El ejemplo 49 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3, para proporcionar el compuesto del título (73 %) como un sólido blanco: p.f. 189-191 °C.

Análisis calculado para $C_{20}H_{15}NO_4F_3Cl$ 1.0 HCl: C 51.96; H, 3.49; N, 3.03. Encontrado: C, 51.67; H, 3.65; N, 3.03.

15

Ejemplo 51

82



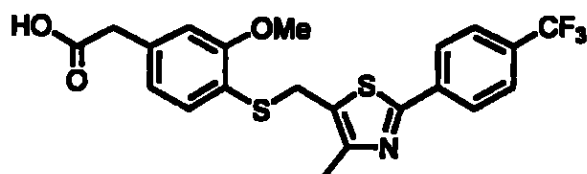
250

2-{3-metoxi-4-[(4-metil-2-[4-(trifluoro-
metil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenil} acetato
de metilo

5 Se calentó a 70 °C, durante 3 horas, una
 solución del compuesto intermedio 24 (200 mg, 0.8 milimol)
 en MeOH seco (2 mL) y NaOMe 0.5 N (1.6 mL, 0.8 milimol).
 Posteriormente se adicionó el compuesto intermedio 2 (184
 mg, 0.63 milimol) y la reacción se agitó a 60°C durante una
 10 hora más. Después de la evaporación del solvente el residuo
 se purificó mediante cromatografía en columna instantánea
 (hexano:EtOAc, 4:1) para proporcionar el compuesto del
 título (32 %) como un sólido amarillo.

15

Ejemplo 52



Ácido 2-{3-metoxi-4-[(4-metil-2-[4-(trifluoro-
 20 metil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenil} acético

El ejemplo 51 se hidrolizó como se describe en



83



251
251

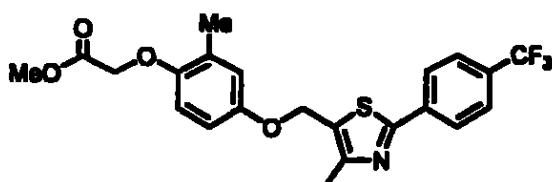
el procedimiento general 3, para proporcionar el compuesto del título (21 %) como un sólido blanco: p.f. 181-182 °C.

Análisis calculado para $C_{21}H_{19}NO_3F_3S_2 \cdot 0.25 HCl$:

C, 54.52; H, 3.98; N, 3.03. Encontrado: C, 54.53; H, 4.23;

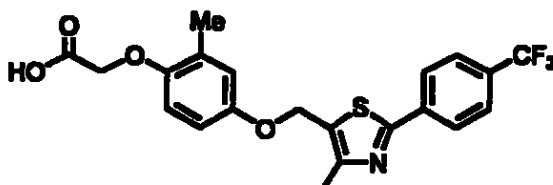
5 N, 2.79.

Ejemplo 53



El compuesto intermedio 2 y el compuesto intermedio 22 se acoplaron como se describe en el procedimiento general 2, para proporcionar el compuesto del título (74 %) como un sólido amarillo.

Ejemplo 54



15

Ácido 2-[2-metil-4-((4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metoxi)fenoxi]acético



84

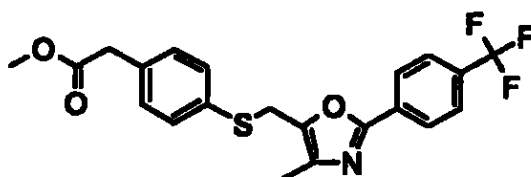


75" 258 252

El ejemplo 53 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3, para proporcionar el compuesto del título (64 %) como un sólido amarillo: p.f. 174-176 °C.

5 Análisis calculado para $C_{21}H_{18}NO_4F_3S$: C, 57.66; H, 4.15; N, 3.20; S, 7.33. Encontrado: C, 57.67; H, 4.18; N, 3.15; S, 7.30.

Ejemplo 55



10

2-{4-[[{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il)metil)sulfanil]fenil}acetato de metilo

Una solución del compuesto intermedio 23 (200 mg, 0.8 milimol) en MeOH seco (2 mL) y NaOMe 0.5 N en MeOH (1.6 mL, 0.8 milimol) se calentó a 70 °C durante 3 horas. Posteriormente se adicionó el compuesto intermedio 5 (184 mg, 0.63 milimol) y la reacción se agitó a 70 °C durante 1 hora más. Después de la evaporación del solvente el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (hexano: EtOAc, 4:1) para proporcionar el compuesto del

15

20

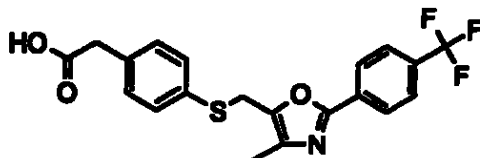


85



título (10 %) como un sólido amarillo.

Ejemplo 56



5

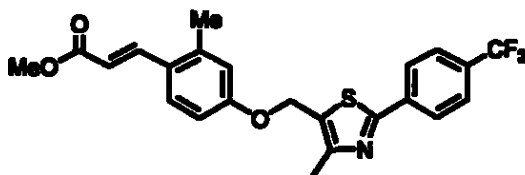
**Ácido 2-(4-(((4-metil-2-[4-(trifluoro-
metil)fenil]-1,3-oxazol-5-il)metil)sulfanil]fenil)acético**

El ejemplo 55 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3, para proporcionar el compuesto del título (92 %) como un sólido blanco: p.f. 135-136 °C.

Análisis calculado para $C_{20}H_{16}NO_3F_3S$ 0.50 HCl: C 56.44; H, 3.91; N, 3.29. Encontrado: C, 56.14; H, 3.85; N, 3.10.

15

Ejemplo 57



El compuesto intermedio 2 y el compuesto intermedio 14 se acoplaron como se describe en el



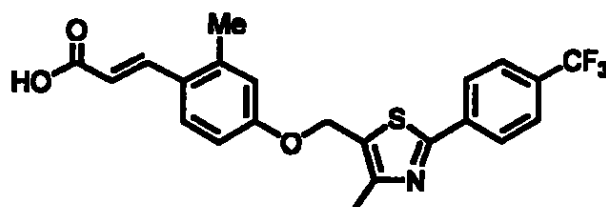
86



254 260

procedimiento general 2, para proporcionar el compuesto del título (100 %) como un sólido café.

Ejemplo 58



5

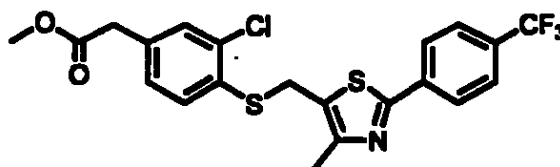
Ácido (E)-3-[2-metil-4-({4-metil-2-[4-(tri-fluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metoxi)fenil]propenoico

El ejemplo 57 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3. El material crudo se cristalizó en EtOAc:hexano para proporcionar el compuesto del título (25 %) como un sólido blanco: p.f. 200-203 °C.

Análisis calculado para $C_{22}H_{18}NO_3F_3S$: C 60.96; H, 4.19; N, 3.23. Encontrado: C, 60.74; H, 4.23; N, 3.20.

15

Ejemplo 59



37

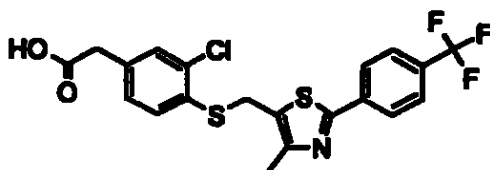


2-(3-cloro-4-[(4-metil-2-[4-(trifluoro-metil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenil)acetato de metilo

Una solución del compuesto intermedio 18 (200 mg, 0.8 milimol) en MeOH seco (2 mL) y NaOMe 0.5 N en MeOH (1.6 mL, 0.8 milimol) se calentó a 70 °C durante 3 horas. Posteriormente se adicionó el compuesto intermedio 2 (184 mg, 0.63 milimol) y la reacción se agitó a 70° C durante una hora más. Después de la evaporación del solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (hexano: EtOAc, 9:1) para obtener el compuesto del título (54 %) como un sólido amarillo.

15

Ejemplo 60



Ácido 2-(3-cloro-4-[(4-metil-2-[4-(trifluoro-metil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenil)acético

20

El ejemplo 59 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general. El material crudo se cristalizó





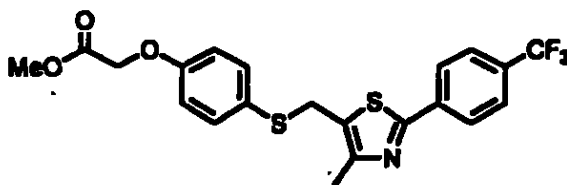
en acetona:hexano para proporcionar el compuesto del título (96 %) como un sólido blanco.

Análisis calculado para $C_{20}H_{15}NO_2F_3S_2Cl$ 32.46;

H, 3.30; N, 3.06; Cl, 7.74; S, 14.01. Encontrado: C, 32.44;

5 H, 3.35; N, 3.01; Cl, 7.83; S, 13.88

Ejemplo 61



10 2-(4-(((4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenoxi)acetato de metilo

Una solución del compuesto intermedio 19 (200 mg, 0.8 milimol) en MeOH seco (2 mL) y NaOMe 0.5N en MeOH (1.6 mL, 0.8 milimol) se calentó a 70 °C durante 3 horas.

15 Posteriormente se adicionó el compuesto intermedio 2 (184 mg, 0.63 milimol) y la reacción se agitó a 70 °C durante 1 hora más. Después de la evaporación del solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (hexano:EtOAc, 4:1) para proporcionar el

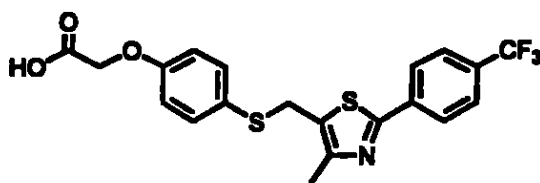
20 compuesto del título (15 %) como un sólido amarillo.



89



7

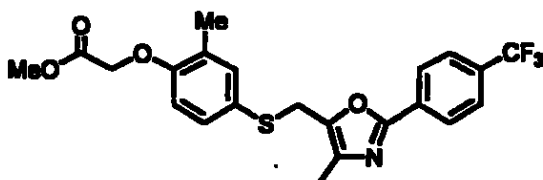
Ejemplo 62

5 **Ácido 2-{4-[[{(4-metil-2-[4-(trifluoro-**
metil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metil)sulfanil]fenoxy}acético

El ejemplo 61 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3. El material crudo se cristalizó en acetona:hexano para proporcionar el compuesto del título (50 %) como un sólido amarillo: p.f. 190°C.

Análisis calculado para $C_{20}H_{16}NO_3F_3S_2$: C 54.66; H, 3.67; N, 3.19; S, 14.59. Encontrado: C, 54.45; H, 3.71; N, 3.02; S, 14.83.

15

Ejemplo 63

El compuesto intermedio 5 y el compuesto

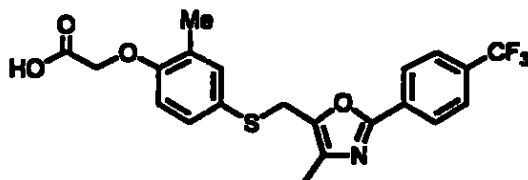


90



intermedio 25 se acoplaron como se describe en el procedimiento general 2, para proporcionar el compuesto del título (85 %) como un sólido café.

5

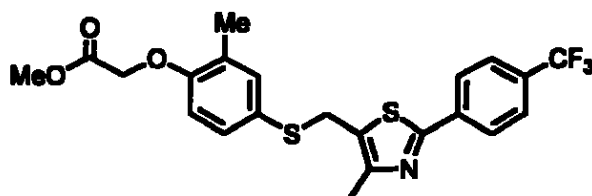
Ejemplo 64

Ácido 2-{2-metil-4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il)métil]sulfanil}fenoxi}acético

10

El ejemplo 63 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3. El material crudo se cristalizó en MeOH:agua para proporcionar el compuesto del título (67 %) como un sólido blanco: p.f. 156-157 °C.

Análisis calculado para $C_{21}H_{18}NO_4F_3S$: C, 57.66; H, 4.15; N, 3.20; S, 7.33. Encontrado: C, 57.47; H, 4.14; N, 3.13; S, 7.26.

Ejemplo 65

91

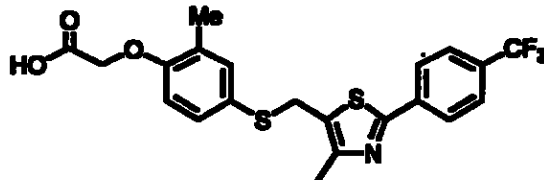


259

El compuesto intermedio 2 y el compuesto intermedio 25 se acoplaron como se describe en el procedimiento general 2, para proporcionar el compuesto del título (87 %) como un sólido café.

5

Ejemplo 66



Ácido 2-{2-metil-4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenoxi}acético

10

El ejemplo 65 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3. El material crudo se cristalizó en MeOH:agua para proporcionar el compuesto del título (60 %) como un sólido amarillo: p.f. 139-141 °C.

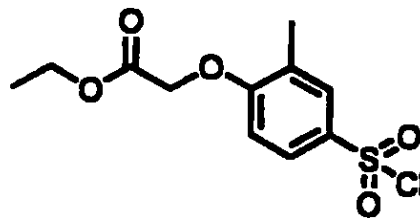
Análisis calculado para $C_{21}H_{18}NO_3F_3S_2$: C, 55.62; H, 4.00; N, 3.09; S, 14.14. Encontrado: C, 55.52; H, 4.11; N, 3.13; S, 14.29.

20



92

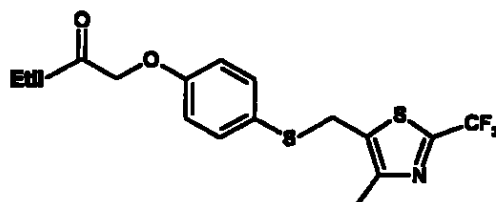


266
260Preparación alternativa del ejemplo 66COMPUESTO INTERMEDIO 26

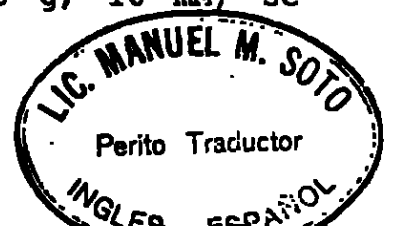
5

Se enfrió ácido clorosulfónico (15 mL) hasta 0 °C. Luego se adicionaron 10.0 g (0.05 M) de (2-metilfenoxiacetato de etilo, durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 0 a 5 °C durante 30 minutos, se retiró el baño y se continuó la agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo, formando un sólido blanco que se lavó con agua helada y se secó bajo alto vacío proporcionando el compuesto del título (12.846 g, 86%).

15

EJEMPLO 67

El compuesto intermedio 26 (4.68 g, 16 mM) se



93



767
267

sometió a reflujo con 9.6 g de polvo de estano en etanol (20 mL) y dioxano/HCl (20 mL). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se vertió en hielo y CH_2Cl_2 (200 mL) y se filtró. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo 2 X 50 mL con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron para producir 3.5 g (97%). Este material fácilmente forma disulfuros y por lo tanto se usó inmediatamente. Se disolvió en acetonitrilo (50 mL) con el compuesto intermedio 2 (4.0 g, 14.0 mM) y Cs_2CO_3 (10.1 g, 31.0 mM) y se agitó durante 1 hora y luego se diluyó con éter (200 mL) y agua (200 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó dos veces con solución de NaOH 0.1N (50 mL), se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo (6.57 g,) el cual se incorporó en una pasta líquida de hexano:éter (1:1) y se filtró para producir el compuesto del título (5.0 g, 74 %). Este material podría hidrolizarse como anteriormente (para producir el ejemplo 66).

20

Ensayo de Enlazamiento:

Los compuestos se analizaron respecto a su capacidad para enlazarse al $\text{hPPAR}\gamma$, $\text{hPPAR}\alpha$, o $\text{PPAR}\delta$, usando un Ensayo en la Proximidad de la Escintilación (SPA). El





dominio de enlazamiento del ligando del PPAR α se expresó en *E. coli* como proteínas de fusión marcadas con polyHis y purificadas. El LBD se marcó luego con biotina y se inmovilizó en perlas para la proximidad de escintilación 5 modificadas con estreptavidina. Las perlas se incubaron luego con una cantidad constante del radioligando (^3H -BRL 49653 por PPAR γ , ácido 2-(4-(2-(2,3-Ditritio-1-heptil-3-(2,4-difluorofenil)ureido)etil)fenoxi)-2-metilbutanoico para el hPPAR α y GW 2433 (ver, Brown, P. J et al. Chem. 10 Biol. 1997, 4, 909-918. Para la estructura y síntesis de este ligando) para el PPAR δ) y concentraciones variables del compuesto de prueba, y después del equilibrio se midió la radioactividad enlazada a las perlas, mediante un contador de escintilación. La cantidad de enlazamiento no 15 específico, evaluada mediante pozos de control que contenían 50 μM del ligando no marcado correspondiente, se substrajo de cada punto de los datos. Para cada compuesto analizado se construyeron gráficas de la concentración del ligando vs. CPM del radioligando enlazado y se estimaron 20 valores de K_1 aparente a partir del ajuste de mínimos cuadrados no lineal de los datos, asumiendo un enlazamiento simple competitivo. Los detalles de este ensayo han sido reportados en todas partes (ver Blanchard, S. G. et. al. Development of a Scintillation Proximity Assay for



91



Peroxisome Proliferator-Activated Receptor, gamma Ligand
Binding Domain. Anal. Biochem. 1998, 257, 112-119.

Los valores de pK_i aparente fueron mayores de 6.5 para todos los ejemplos de ácidos descritos anteriormente ($pK_i = -\log$ de la concentración del compuesto de prueba, requerida para lograr un valor de K_i aparente de acuerdo con la ecuación $K_i = IC_{50} / 1 + [L]/K_d$, en donde IC_{50} = la concentración del compuesto de prueba requerida para inhibir el 50% del enlazamiento específico del radioligando, $[L]$ es la concentración del radioligando usado y K_d es la constante de disociación para el radioligando en el receptor). Los precursores de éster de los ácidos carboxílicos (por ejemplo, del ejemplo 61) tuvieron valores de pK_i menores que 6.5, pero frecuentemente estos ésteres fueron activos en el ensayo de transfección transciente descrito posteriormente, presumiblemente debido a que se hidrolizan en ácidos activos bajo las condiciones del ensayo.

20

Ensayo de transfección:

Los compuestos se clasificaron selectivamente respecto a la potencia funcional en ensayos de transfección transciente en células CV-1, respecto a su capacidad para activar los subtipos de PPAR (ensayo de



96



7

transactivación). Se utilizó un sistema del receptor quimérico previamente establecido, para permitir la comparación de la actividad de transcripción relativa de los subtipos de receptores en los mismos genes blanco y para prevenir que la activación del receptor endógeno complique la interpretación de los resultados. Ver, por ejemplo, Lehmann, J. M.; Moore, L. B.; Simth-Oliver, T. A.; Wilkison, W. O.; Willson, T. M.; Kliewer, S. A., An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ), J. Biol. Chem., 1995, 270, 12953-6. Los dominios de enlazamiento del ligando para PPAR α , PPAR γ , y PPAR δ , de murino y humano se fusionaron cada uno al dominio de enlazamiento del DNA del factor de transcripción de levadura GAL4. Las células CV-1 se transfectaron trascientemente con vectores de expresión para la quimera del PPAR respectiva, junto con un constructo reportero que contiene cinco copias del sitio de enlazamiento del DNA del GAL4 que activa la expresión de la fosfatasa alcalina de placenta, secretada (SPAP) y β -galactosidasa. Después de 16 horas, el medio se intercambió por el medio DME complementado con 10% de suero de ternero fetal sin lípidos, y el compuesto de prueba a la concentración apropiada. Después de 24 horas adicionales, los extractos de células se prepararon y se sometieron a ensayo respecto



97



97
265

a la actividad de la fosfatasa alcalina y de la β -galactosidasa. La actividad de la fosfatasa alcalina se corrigió para la eficiencia de la transfección, usando la actividad de la β -galactosidasa como un estándar interno (ver, por ejemplo, Kliewer, S. A., et. al. Cell 83, 813-819 (1995)). Se usó Rosiglitasona (BRL 49653) como un control positivo en el ensayo hPPAR γ . El control positivo en los ensayos del hPPAR α y hPPAR δ fue el ácido 2-[4-(2-(3-(4-fluorofenil)-1-heptilureido)etil)-fenoxi]-2-metilpro-
10 piónico, que se puede preparar como se describe en Brown, Peter J., et. al. Synthesis Issue 7, 778 (1997), o en la publicación de patente WO 9736579.

Todos los Ejemplos de ácidos, anteriores, mostraron al menos el 50% de activación del hPPAR δ , con
15 relación al control positivo, en concentraciones de 10^{-7} M o menos. La mayoría de los ejemplos de ácidos, anteriores, fueron al menos 10 veces selectivos para el hPPAR δ respecto al hPPAR α y hPPAR γ .

20 **Evaluaciones In Vivo:**

Se llevaron a cabo experimentos in vivo en ratones db/db con una edad de aproximadamente 60 días. Los animales se seleccionaron aleatoriamente para recibir el
25 vehículo del compuesto (n/grupo) con la administración oral



98



7

222
266

mediante alimentación por sonda durante 7 días a un volumen de 5ml/kg. b.i.d. Después de 7 días del tratamiento, los animales se anestesiaron con gas isofluorano y se sangraron mediante punción cardiaca para el análisis de las concentraciones de glucosa, triglicérido, colesterol HDL y total, y ácidos grasos libres no esterificados, en suero.

El compuesto del ejemplo 66 se examinó en un modelo de Rhesus. Un estudio de escalamiento con 6 dosis mensuales, en monos rhesus obesos, elevó el HDLc con cada dosis (0.1, 0.3, 1, y 3 mg/kg b.i.d durante 28 días). El HDLc se incrementó por más del 40% en cada mono a la dosis de 3 mg/kg. El análisis por RMN de la composición de las partículas de lipoproteína, mostró un desplazamiento en la composición del LDLc a partículas de LDLc menores y mayores. Las concentraciones de TG en suero disminuyeron por más de 30% en cada mono. La insulina disminuyó por más de 20% en cada mono. Las concentraciones del fibrinógeno en suero disminuyeron de 10 a 20%, y la actividad pico se observó a dosis de 0.3 y 1 mg/kg.

La solicitud de la cual forman parte esta descripción y reivindicaciones, puede ser usada como una base para la prioridad respecto a cualquier solicitud subsecuente. Las reivindicaciones de esa solicitud subsecuente puede enfocarse a cualquier característica





272
267

novedosa o combinación de características descritas en la
presente. Estas pueden tomar la forma de reivindicaciones
de un producto, composición, proceso o uso, y



5

10

15

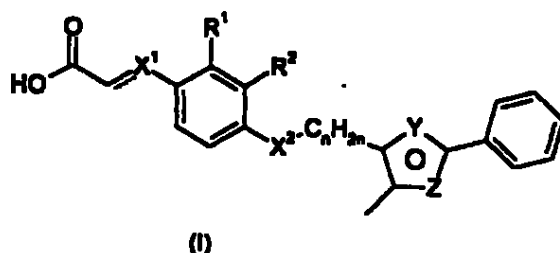
20

25



274
268REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) y sales, solvatos y ésteres hidrolizables, farmacéuticamente
5 aceptables del mismo;



en donde

X^1 es NH, NCH₃, O, S, un enlace (es decir esta ausente), CH₂, O CH en donde la línea discontinua indica
10 que cuando X^1 es CH, el enlace representado es un doble enlace;

X^2 es O, S;

R^1 es H, CH₃, OCH₃ o halógeno.

R^2 es H, OCH₃ o halógeno

15

n es 1 o 2.

uno de Y e Z es N y el otro es S u O;

R^3 es H, CF₃, o halógeno.

2. Un compuesto de fórmula (I), el cual es un
20 agonista del hPPAR δ .



101



275
269

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 2, el cual es un agonista selectivo del hPPAR δ .

5 4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, 2 o 3, en donde X^1 representa O, S o está ausente.

5. Un compuesto de conformidad con la
10 reivindicación 4, en donde X^1 representa O.

6. Un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 5, en donde R^1 es H o CH_3 .

15

7. Un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 6, en donde R^2 es H.

8. Un compuesto de conformidad con cualesquiera
20 de las reivindicaciones de la 1 a la 7, en donde R^3 está en la posición para.

9. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 8, en donde R^3 es CF_3 .

25





276
270

10. un compuesto seleccionado de:

- Ácido 2-[2-metil-4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il}metoxi)fenoxi] acético
- Ácido 3-[2-metil-4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metoxi)fenil] propanoico
- 5 1,3-tiazol-5-il}metoxi)fenil] propanoico
- Ácido 3-[2-metil-4-({4-metilo-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il}metoxi)fenil] propanoico
- Ácido 2-{4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il}metil)sulfanil]fenil} acético
- 10 Ácido 2-[2-metil-4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metoxi)fenoxi] acético
- Ácido 3-[4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metoxi)fenil] propanoico
- Ácido (E)-3-[2-metil-4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il}metoxi)fenil]-2-propenoico
- 15 3-[4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metoxi)fenil] propanoato de metilo
- Ácido 2-{4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metil)sulfanil]fenil} acético
- 20 Ácido 2-({4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il}metil)sulfanil]fenil)sulfanil} acético
- Ácido 2-[metil-4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metoxi)anilino] acético



103



277
271

- Ácido 2-{3-cloro-4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il)metil)sulfanil]fenil} acético
- Ácido 2-[2-cloro-4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il)metoxi]fenoxi] acético
- 5 Ácido 2-[3-cloro-4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metoxi]fenil] acético
- Ácido 2-[4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il)metil)sulfanil]fenoxi] acético
- Ácido (E)-3-[4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il)metoxi]fenil]-2-propenoico
- 10 2-[4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il)metoxi]fenoxi] acético
- Ácido 2-[3-fluoro-4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metoxi]fenil] acético
- 15 2-[3-cloro-4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il)metoxi]fenil] acetato de metilo

11. Un compuesto seleccionado de:

- Ácido 2-{2-metil-4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenoxi} acético
- 20 Ácido 2-{2-metil-4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il)metil)sulfanil]fenoxi} acético
- 2-{4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenoxi}acetato de metilo



109



Handwritten signature or mark.

Ácido 2-{4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenoxi} acético

Ácido (E)-3-{2-metil-4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metoxi]fenil}-2-

5 propenoico

Ácido 2-{3-cloro-4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenil} acético.

12. Una composición farmacéutica que comprende
10 un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 11.

13. Una composición farmacéutica de conformidad
con la reivindicación 12, que además comprende un diluyente
15 o portador farmacéuticamente aceptable.

14. Un compuesto de conformidad con
cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 11, para
el uso en terapia.

20

15. El uso de un compuesto de conformidad con
cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 11, para
la fabricación de un medicamento para la prevención o
tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el
25 hPPARδ.



105



~

16. El uso de conformidad con la reivindicación
15, en donde la enfermedad o condición mediada por el
hPPAR δ es la dislipidemia, síndrome X, ataque cardíaco,
hipercolesteremia, enfermedad cardiovascular, diabetes
5 mellitus tipo II, diabetes tipo 1, hiperlipidemia
resistente a la insulina, obesidad, anorexia, bulimia y
anorexia nerviosa.

17. un método para el tratamiento de una
10 enfermedad o condición mediada por el hPPAR δ , que comprende
administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un
compuesto de conformidad con cualesquiera de las
reivindicaciones de la 1 a la 11.

18. Un método de conformidad con la
15 reivindicación 17, en donde la enfermedad o condición
mediada por el hPPAR δ es la dislipidemia, síndrome X,
ataque cardíaco, hipercolesteremia, enfermedad
cardiovascular, diabetes mellitus tipo II, diabetes tipo 1,
20 hiperlipidemia resistente a la insulina, obesidad,
anorexia, bulimia y anorexia nerviosa.

19. El uso de un agonista del hPPAR δ para la
fabricación de un medicamento para reducir los
25 triglicéridos.





20. El uso de conformidad con la reivindicación 19, en donde el agonista del hPPARδ es un agonista selectivo del hPPARδ.

5 21. El uso de conformidad con la reivindicación 20, en donde el agonista selectivo del hPPARδ es un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

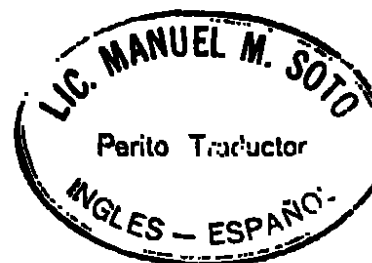
22. Un método para reducir los triglicéridos,
10 el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una agonista del hPPARδ.

23. Un método de conformidad con la reivindicación 22, en donde el agonista del hPPARδ es un
15 agonista selectivo del hPPARδ.

24. Un método de conformidad con la reivindicación 23, en donde el agonista del hPPARδ es un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

20

25

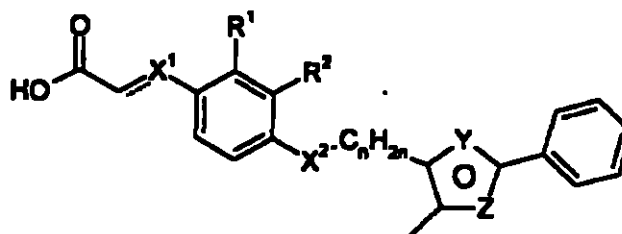


157



RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se describen compuestos de fórmula (1). Estos
compuestos incluyen activadores selectivos del PPAR delta
5 humano.



(I)



10

15

28



Handwritten mark resembling a stylized '7' or a signature.

276 282

----- CARLOS HERMOSILLO PEREZ, notario cuarenta y cuatro del Distrito Federal, C E R T I F I C A que la presente copia fotostática, que consta de ciento cuatro fojas es fiel reproducción de su original que tuvo a la vista y con el cual la cotejó, habiéndose anotado el día de hoy; en el libro de registro de cotejos, con el número TRES MIL OCHOCIENTOS CINCUENTA Y SEIS.-----

----- México, Distrito Federal, a doce de julio de dos mil.



[Handwritten signature]



Pagado US\$22.000
..... IMPUESTO DE TIMBRE
Y DERECHOS CONSULARES

No. *893/1957*

Fecha *24/Julio/2000*

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN MEXICO

Previa la confrontación correspondiente DA FE de que la firma que aparece en este documento es similar a la REGISTRADA aquí por

..... *Lic. Carlos Hermosillo Perez.*

..... *N. P 44 Mexico DF.*

[Signature]
JOSE MARTIN HERNANDEZ M.
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA
MEXICO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
30 JUL 2000
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2000 JUL 28 PM 3:00

El suscrito LIC. MANUEL MARTIN SOTO GUTIERREZ
perito traductor INGLES-ESPAÑOL, certifica que la
anterior es una traducción fiel y correcta al
idioma Español del documento adjunto.

México, D.F. a 3 de Julio, 2000



LIC. MANUEL MARTIN SOTO GUTIERREZ.





Blaxo Group
277 00-04777
INVESTOR IN PEOPLE

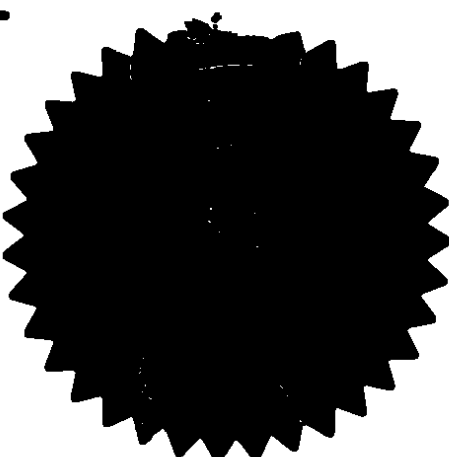
The Patent Office
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in connection with the patent application identified therein.

In accordance with the Patents (Companies Re-registration) Rules 1982, if a company named in this certificate and any accompanying documents has re-registered under the Companies Act 1980 with the same name as that with which it was registered immediately before re-registration save for the substitution as, or inclusion as, the last part of the name of the words "public limited company" or their equivalents in Welsh, references to the name of the company in this certificate and any accompanying documents shall be treated as references to the name with which it is so re-registered.

In accordance with the rules, the words "public limited company" may be replaced by p.l.c., plc, P.L.C. or PLC.

Re-registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules.



Signed *AWB*

Dated 9 June 2000

An Executive Agency of the Department of Trade and Industry

The
Patent
Office

298 204
1/77

Request for grant of a patent

(See the notes on the back of this form. You can also get an explanatory leaflet from the Patent Office to help you fill in this form)

The Patent Office

Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

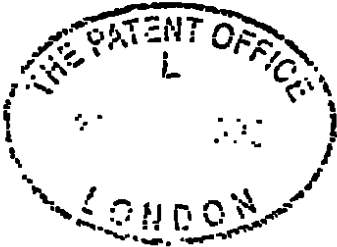
1. Your Reference SAL/PU3645

2. Patent application number 25 JUN 1999 9914977.5
(The Patent office will fill in this part)

3. Full name, address and postcode of the or of each applicant (underline all surnames)
GLAXO GROUP LIMITED
GLAXO WELLCOME HOUSE
BERKELEY AVENUE
GREENFORD
MIDDLESEX
UB6 0NN, GB

Patents ADP number (if you know it) 473587003 Notes

If the applicant is a corporate body, give the country/state of its corporation



4 Title of the invention CHEMICAL COMPOUNDS

5 Name of your agent (if you know one) STEPHANIE ANNE LEAROYD
(SEE CONTINUATION SHEET)
"Address for service" in the United Kingdom to which all correspondence should be sent (including the postcode)
GLAXO WELLCOME PLC
GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY AVENUE
GREENFORD, MIDDLESEX
UB6 0NN, GB
643570 300

Patents ADP number (if you know it)

6. If you are declaring priority from one or more earlier patent applications, give the country and date of filing of the or of each of these earlier applications and (if you know it) the or each application number	Country	Priority application number (if you know it)	Date of Filing (day / month / year)

7. If this application is divided or otherwise derived from an earlier UK application, give the number and the filing date of the earlier application	Number of earlier application	Date of filing (day / month / year)

8. Is a statement of inventorship and of right to grant a patent required in support of this request? (Answer yes if:
a) any applicant named in part 3 is not an inventor, or
b) there is an inventor who is not named as an applicant, or
c) any named applicant is a corporate body.

YES

See note (d))

Patents Form 1/77

9. Enter the number of sheets for any of the following items you are filing with this form. Do not count copies of the same document

Continuation sheets of this form 1

Description 46

Claim(s) 5

Abstract 1

Drawing(s) 0



10. If you are also filing any of the following, state how many against each item

Priority Documents

Translations of priority documents

Statement of inventorship and right to grant of a patent (Patents Form 7/77)

Request for preliminary examination and search (Patent Form 9/77)

Request for substantive examination (Patent Form 10/77)

Any other documents (please specify)

11. I/We request the grant of a patent on the basis of this application

Stephanie Anne Learoyd

Signature Stephanie Anne Learoyd
AGENT FOR THE APPLICANTS

24 June, 1999

12. Name and daytime telephone number of person to contact in the United Kingdom
Klm Allen
0181-966 5721

Warning

After an application for a patent has been filed, the Comptroller of the Patent Office will consider whether publication of communication of the invention should be prohibited or restricted under Section 22 of the Patents Act 1977. You will be informed if it is necessary to prohibit or restrict your invention in this way. Furthermore, if you live in the United Kingdom, Section 23 of the patent Act 1977 stops you from applying for a patent abroad without first getting written permission from the Patent Office unless an application has been filed at least 6 weeks beforehand in the United Kingdom for a patent for the same invention and either no direction prohibiting publication or communication has been given, or any such direction has been received

a) Notes

If you need help to fill in this form or you have any questions, please contact the Patent Office on 0645 500505.

b) Write your answers in capital letters using black ink or you may type them.

c) If there is not enough space for all the relevant details on any part of this form, please continue on a separate sheet of paper and write "see continuation sheet" in the relevant part(s). Any continuation sheet should be attached to this form

If you have answered "Yes" Patents Form 7/77 will need to be filed.

d) Once you have filled in the form you must remember to sign and date it.

e) For details of the fee and ways to pay please contact the Patent Office.

279 285

Additional Agents
(See Page 1 No. 5)

NAME(S)

Alan HESKETH
William Michael DADSON
Michael ATKINSON
Karen CRAWLEY
Peter I. DOLTON
Hugh B. DAWSON
Wendy Anne FILLER
Ruth Elizabeth HACKETT
Catriona MacLeod HAMMER
Audrey HAMMETT
Graham M.H. LANE
Stephanie Anne LEAROYD
Helen Kaye QUILLIN
Michael A REED
Marion REES
Michael John STOTT
Andrew J. TEUTEN
Rachel M. THORNLEY
Janis Florence VOLCKMAN

ADDRESS

Glaxo Wellcome plc
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex
UB6 ONN
Great Britain

Chemical Compounds

The present invention relates to certain novel compounds. In particular, the present invention relates to compounds that activate the delta subtype of the human peroxisome proliferator activated receptor ("hPPAR δ "). The present invention also relates to method for preparing and using the novel compounds and to methods for using activators of hPPAR δ .

Several independent risk factors have been associated with cardiovascular disease. These include hypertension, increased fibrinogen levels, high levels of triglycerides, elevated LDL cholesterol, elevated total cholesterol, and low levels of HDL cholesterol. HMG CoA reductase inhibitors ("statins") are useful for treating conditions characterized by high LDL-c levels. It has been shown that lowering LDL-c is not sufficient for reducing the risk of cardiovascular disease in some patients, particularly those with normal LDL-c levels. This population pool is identified by the independent risk factor of low HDL-c. The increased risk of cardiovascular disease associated with low HDL-c levels has not yet been successfully addressed by drug therapy (i.e. currently there are no drugs on the market that are useful for raising HDL-c) . (Bisgaier, C. L.; Pape, M. E. *Curr. Pharm. Des.* 1998, 4, 53-70).

Syndrome X (including metabolic syndrome) is loosely defined as a collection of abnormalities including hyperinsulemia, obesity, elevated levels of triglycerides, uric acid, fibrinogen, small dense LDL particles, and plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), and decreased levels of HDL-c.

NIDDM is described as insulin resistance which in turn causes anomalous glucose output and a decrease in glucose uptake by skeletal muscle. These factors eventually lead to impaired glucose tolerance (IGT) and hyperinsulinemia.

Three mammalian Peroxisome Proliferator-Activated Receptors have been isolated and termed PPAR-alpha, PPAR-gamma, and PPAR-delta (also known as NUC1 or PPAR-beta). These PPARs regulate expression of target genes by binding to DNA sequence elements, termed PPAR response elements (PPRE). To date, PPRE's have been identified in the enhancers of a number of genes encoding proteins that regulate lipid metabolism suggesting that PPARs play a pivotal role in the adipogenic signaling cascade and lipid homeostasis (H. Keller and W. Wahli, *Trends Endocrin. Met* 291-296, 4 (1993)).

It has now been reported that thiazolidinediones are potent and selective activators of PPAR-gamma and bind directly to the PPAR-gamma receptor (J. M. Lehmann et al., *J. Biol. Chem.* 12953-12956, 270 (1995)), providing evidence that PPAR-gamma is a possible target for the therapeutic actions of the thiazolidinediones.

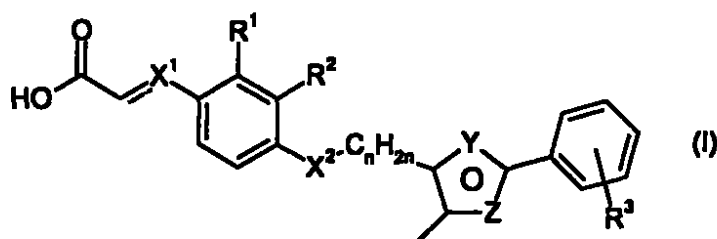
Activators of the nuclear receptor PPAR γ , for example troglitazone, have been shown in the clinic to enhance insulin-action, reduce serum glucose and have small but significant effects on reducing serum triglyceride levels in patients with Type 2 diabetes. See, for example, D. E. Kelly et al., *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes*, 90-96, 5 (2), (1998); M. D. Johnson et al., *Ann. Pharmacother.*, 337-348, 32 (3), (1997); and M. Leutenegger et al., *Curr. Ther. Res.*, 403-416, 58 (7), (1997).

The mechanism for this triglyceride lowering effect appears to be predominantly increased clearance of very low density lipoproteins (VLDL) through induction of lipoprotein lipase (LPL) gene expression. See, for example, B. Staels et al., *Arterioscler. Thromb., Vasc. Biol.*, 1756-1764, 17 (9), (1997).

Fibrates are a class of drugs which may lower serum triglycerides 20-50%, lower LDLc 10-15%, shift the LDL particle size from the more atherogenic small dense to normal dense LDL, and increase HDLc 10-15%. Experimental evidence indicates that the effects of fibrates on serum lipids are mediated through activation of PPAR α . See, for example, B. Staels et al., *Curr. Pharm. Des.*, 1-14, 3 (1), (1997). Activation of PPAR α results in transcription of enzymes that increase fatty acid catabolism and decrease de-novo fatty acid synthesis in the liver resulting in decreased triglyceride synthesis and VLDL production/secretion. In addition, PPAR α activation decreases production of apoC-III. Reduction in apoC-III, an inhibitor of LPL activity, increases clearance of VLDL. See, for example, J. Auwerx et al., *Atherosclerosis, (Shannon, Irel.)*, S29-S37, 124 (Suppl), (1996).

Certain compounds that activate or otherwise interact with one or more of the PPARs have been implicated in the regulation of triglyceride and cholesterol levels in animal models. See, for example, U.S. Patents 5,847,008 (Doebber et al.) and 5,859,051 (Adams et al.) and PCT publications WO 97/28149 (Leibowitz et al.) and WO99/04815 (Shimokawa et al.). In a recent report (Berger et al., *J. Biol. Chem.* 1999), vol. 274, pp. 6718-6725) it was stated that PPAR δ activation does not appear to modulate glucose or triglyceride levels.

Briefly, in one aspect, the present invention provides compounds of formula (I), and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and hydrolyzable esters thereof, wherein



X¹ is NH, NCH₃, O, S, a bond (i.e. is absent), CH₂, or CH where the dashed line indicates that when X¹ is CH the depicted bond is a double bond;

X² is O or S;

R¹ is H, CH₃, OCH₃, or halogen;

R² is H, OCH₃, or halogen

n is 1 or 2;

one of Y and Z is N and the other is S or O.

R³ is H, CF₃ or halogen.

In another aspect, the present invention discloses a method for prevention or treatment of a human PPAR δ ("hPPAR δ ") mediated disease or condition comprising administration of a therapeutically effective amount of a compound of this invention. hPPAR δ mediated diseases or conditions include dyslipidemia including associated diabetic dyslipidemia and mixed dyslipidemia, syndrome X (as defined in this application this embraces metabolic syndrome), heart failure, hypercholesteremia, cardiovascular disease including atherosclerosis, arteriosclerosis, and hypertriglyceridemia, type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulin resistance, hyperlipidemia, and regulation of appetite and food intake in subjects suffering from disorders such as obesity, anorexia bulimia, and anorexia nervosa. In particular, the compounds of this invention are useful in the treatment and prevention of cardiovascular diseases and conditions including atherosclerosis, arteriosclerosis, hypertriglyceridemia, and mixed dyslipidaemia.

In another aspect, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising a compound of the invention, preferably in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

20/20

In another aspect, the present invention provides a compound of the invention for use in therapy, and in particular, in human medicine.

In another aspect, the present invention provides the use of a compound of the invention for the manufacture of a medicament for the treatment of a hPPAR δ mediated disease or condition.

In another aspect, the present invention provides a method for lowering triglycerides by administration of a hPPAR δ agonist. Preferably the hPPAR δ agonist is a selective agonist.

In another aspect the present invention provides the use of a hPPAR δ agonist for the manufacture of a medicament for lowering triglyceride levels. Preferably the hPPAR δ agonist is a selective agonist.

In a further aspect the present invention provides a method for treating type II diabetes and insulin resistance comprising administering a hPPAR δ agonist. Preferably the hPPAR δ agonist is a selective agonist.

In a further aspect the invention provides a method for decreasing fibrinogen levels comprising administering a hPPAR δ agonist. Preferably the hPPAR δ agonist is a selective agonist.

As used herein, "a compound of the invention" means a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or hydrolyzable ester thereof.

While hydrolyzable esters are included in the scope of this invention, the acids are preferred because the data suggests that while the esters are useful compounds, it may actually be the acids to which they hydrolyze that are the active compounds. Esters that hydrolyze readily can produce the carboxylic acid in the assay conditions or in vivo. Generally the carboxylic acid is active in both the binding and transient transfection assays, while the ester does not usually bind well but is active in the transient transfection assay presumably due to hydrolysis. Preferred hydrolysable esters are C₁₋₆ alkyl esters wherein the alkyl group may be straight chain or branched chain. Methyl or ethyl esters are more preferred.

Preferably X¹ is O, S, or is absent. More preferably X¹ represents O.

Preferably R¹ is H or CH₃.

Preferably R² is H.

Preferably Z is N.

Preferably R³ is in the para position. More preferably R³ is CF₃ in the para position.

While the preferred groups for each variable have generally been listed above separately for each variable, preferred compounds of this invention include those in which several or each variable in Formula (I) is selected from the preferred, more preferred, or most preferred groups for each variable. Therefore, this invention is intended to include all combinations of preferred, more preferred, and most preferred groups.

Preferably, the compounds of formula (I) are hPPAR δ agonists. As used herein, by "agonist", or "activating compound", or "activator", or the like, is meant those compounds which have a pKi of at least 6.0 to the relevant PPAR, for example hPPAR δ , in the binding assay described below, and which achieve at least 50% activation of the relevant PPAR relative to the appropriate indicated positive control in the transfection assay described below at concentrations of 10⁻⁶ M or less. More preferably, the compounds of this invention achieve 50% activation of human PPAR δ in the transfection assay at concentrations of 10⁻⁷ M or less.

Most preferably, the compounds of formula (I) are selective hPPAR δ agonists. As used herein, a "selective hPPAR δ agonist" is a hPPAR δ agonist whose EC50 for PPAR δ is at least 10 fold lower than its EC50 for PPAR γ and PPAR α . Such selective compounds may be referred to as "10-fold selective." EC50 is defined in the transfection assay described below and is the concentration at which a compound achieves 50% of its maximum activity. Most preferred compounds are greater than 100-fold selective hPPAR δ agonists.

The PPAR δ selective compounds of this invention elevate HDL-c in db/db mice and primate models and lower fibrinogen in primate models. These PPAR δ selective agonists unexpectedly lower triglycerides and insulin levels in the primate.

Since the literature suggests that such triglyceride and fibrinogen lowering effects are due to PPAR alpha agonist activity, it would not be obvious that adding PPAR delta agonist activity to other PPAR activity such as alpha or gamma or alpha/gamma dual activity, would provide any additional triglyceride or fibrinogen lowering benefits. We have surprisingly found that adding PPAR delta activity to other PPAR activity, including PPAR alpha activity, will result in additional triglyceride or fibrinogen lowering benefits.

Preferred compounds of the present invention include:

2-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl}methoxy)phenoxy]acetic acid

3-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}methoxy)phenyl]propanoic acid

3-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl}methoxy)phenyl]propanoic acid

2-{4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl)methyl)sulfanyl]phenyl}acetic acid

2-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}methoxy)phenoxy]acetic acid

3-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}methoxy)phenyl]propanoic acid

(E)-3-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl}methoxy)phenyl]-2-propenoic acid

methyl 3-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}methoxy)phenyl]propanoate

2-{4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methyl)sulfanyl]phenyl}acetic acid

2-({4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl)methyl)sulfanyl]phenyl)sulfanyl}acetic acid

2-[methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}methoxy)anilino]acetic acid

2-{3-chloro-4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl)methyl)sulfanyl]phenyl}acetic acid

2-[2-chloro-4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl}methoxy)phenoxy]acetic acid

2-[3-chloro-4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}methoxy)phenyl]acetic acid

2-{4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl)methyl)sulfanyl]phenoxy}acetic acid

(E)-3-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl}methoxy)phenyl]-2-propenoic acid

2-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl}methoxy)phenoxy]acetic acid

2-[3-fluoro-4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methoxy}phenyl]acetic acid

methyl 2-[3-chloro-4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl)methoxy}phenyl]acetate

5

More preferred compounds of the invention are:

2-{2-methyl-4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methyl)sulfanyl]phenoxy}acetic acid

10

2-{2-methyl-4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl)methyl)sulfanyl]phenoxy}acetic acid

methyl 2-{4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methyl)sulfanyl]phenoxy}acetate

15

2-{4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methyl)sulfanyl]phenoxy}acetic acid

(E)-3-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methoxy}phenyl]-2-propenoic acid

2-{3-chloro-4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methyl)sulfanyl]phenyl}acetic acid

20

All the preferred and most preferred compounds listed above are selective hPPAR δ agonists.

It will also be appreciated by those skilled in the art that the compounds of the present invention may also be utilized in the form of a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof. The physiologically acceptable salts of the compounds of formula (I) include conventional salts formed from pharmaceutically acceptable inorganic or organic acids or bases as well as quaternary ammonium acid addition salts. More specific examples of suitable acid salts include hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, phosphoric, nitric, perchloric, fumaric, acetic, propionic, succinic, glycolic, formic, lactic, maleic, tartaric, citric, palmoic, malonic, hydroxymaleic, phenylacetic, glutamic, benzoic, salicylic, fumaric, toluenesulfonic, methanesulfonic, naphthalene-2-sulfonic, benzenesulfonic hydroxynaphthoic, hydroiodic, malic, steroic, tannic and the like. Other acids such as oxalic, while not in themselves pharmaceutically

25

30

35

acceptable, may be useful in the preparation of salts useful as intermediates in obtaining the compounds of the invention and their pharmaceutically acceptable salts. More specific examples of suitable basic salts include sodium, lithium, potassium, magnesium, aluminium, calcium, zinc, N,N'-dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, N-methylglucamine and procaine salts. References hereinafter to a compound according to the invention include both compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts and solvates.

It will be appreciated by those skilled in the art that reference herein to treatment extends to prophylaxis as well as the treatment of established diseases or symptoms. Moreover, it will be appreciated that the amount of a compound of the invention required for use in treatment will vary with the nature of the condition being treated and the age and the condition of the patient and will be ultimately at the discretion of the attendant physician or veterinarian. In general, however, doses employed for adult human treatment will typically be in the range of 0.02-5000 mg per day, preferably 1-1500 mg per day. The desired dose may conveniently be presented in a single dose or as divided doses administered at appropriate intervals, for example as two, three, four or more sub-doses per day.

While it is possible that compounds of the present invention may be therapeutically administered as the raw chemical, it is preferable to present the active ingredient as a pharmaceutical formulation. Accordingly, the present invention further provides for a pharmaceutical formulation comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof together with one or more pharmaceutically acceptable carriers therefor and, optionally, other therapeutic and/or prophylactic ingredients.

Formulations of the present invention include those especially formulated for oral, buccal, parenteral, transdermal, inhalation, intranasal, transmucosal, implant, or rectal administration, however, oral administration is preferred. For buccal administration, the formulation may take the form of tablets or lozenges formulated in conventional manner. Tablets and capsules for oral administration may contain conventional excipients such as binding agents, (for example, syrup, acacia, gelatin, sorbitol, tragacanth, mucilage of starch or polyvinylpyrrolidone), fillers (for example, lactose, sugar, microcrystalline cellulose, maize-starch, calcium phosphate or sorbitol), lubricants (for example,

magnesium stearate, stearic acid, talc, polyethylene glycol or silica), disintegrants (for example, potato starch or sodium starch glycollate) or wetting agents, such as sodium lauryl sulfate. The tablets may be coated according to methods well-known in the art.

5 Alternatively, the compounds of the present invention may be incorporated into oral liquid preparations such as aqueous or oily suspensions, solutions, emulsions, syrups or elixirs, for example. Moreover, formulations containing these compounds may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may
10 contain conventional additives such as suspending agents such as sorbitol syrup, methyl cellulose, glucose/sugar syrup, gelatin, hydroxyethylcellulose, carboxymethyl cellulose, aluminum stearate gel or hydrogenated edible fats; emulsifying agents such as lecithin, sorbitan mono-oleate or acacia; non-aqueous vehicles (which may include edible oils) such as almond oil,
15 fractionated coconut oil, oily esters, propylene glycol or ethyl alcohol; and preservatives such as methyl or propyl p-hydroxybenzoates or sorbic acid. Such preparations may also be formulated as suppositories, e.g., containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

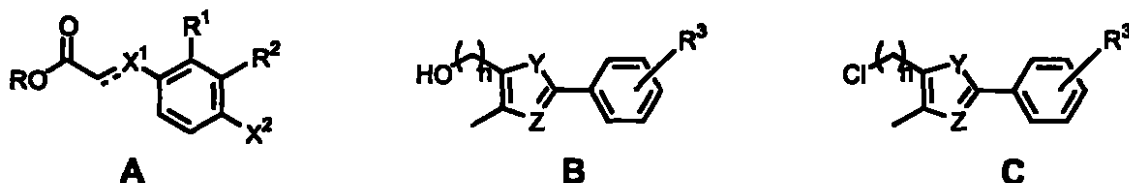
20 Additionally, formulations of the present invention may be formulated for parenteral administration by injection or continuous infusion. Formulations for injection may take such forms as suspensions, solutions, or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulatory agents such as suspending, stabilizing and/or dispersing agents. Alternatively, the active ingredient may be in powder form for constitution with a suitable vehicle (e.g., sterile, pyrogen-free
25 water) before use.

The formulations according to the invention may also be formulated as a depot preparation. Such long acting formulations may be administered by implantation (for example, subcutaneously or intramuscularly) or by intramuscular injection. Accordingly, the compounds of the invention may be
30 formulated with suitable polymeric or hydrophobic materials (as an emulsion in an acceptable oil, for example), ion exchange resins or as sparingly soluble derivatives as a sparingly soluble salt, for example.

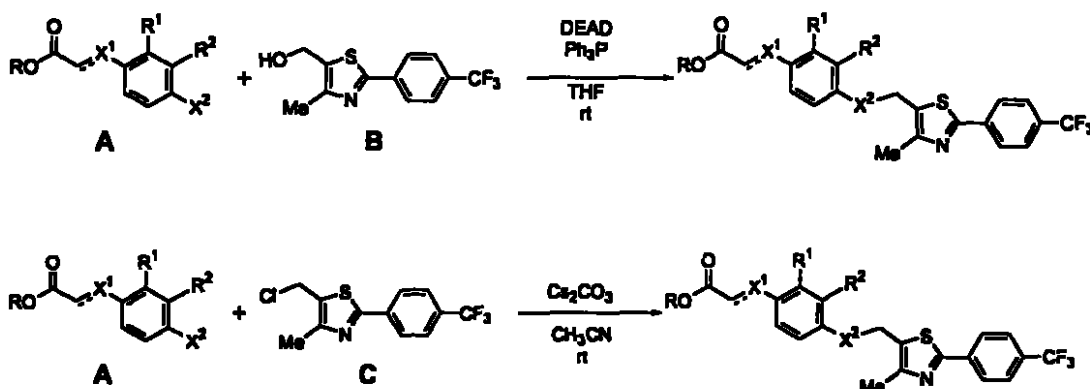
The formulations according to the invention may contain between 0.1-99% of the active ingredient, conveniently from 30-95% for tablets and capsules
35 and 3-50% for liquid preparations.

280
284

Compounds of this invention may be conveniently prepared by a general process wherein a moiety like A is coupled to an alcohol (B) using the Mitsunobu protocol (O. Mitsunobu, 1981 Synthesis, p 1) or by alkylation of A using a suitable non nucleophilic base such as K_2CO_3 , Cs_2CO_3 or NaH, with an alkyl halide (C). Note that this synthesis is preferably carried out with the acid group protected by R. Preferably, R is 1-6 alkyl which can be hydrolyzed off to give an acid of Formula (I), or if readily hydrolyzable, the resulting ester can be administered.

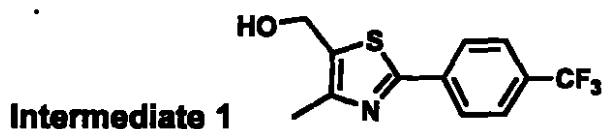


For example, when n is 1, Y is S, Z is N, and R^3 is para- CF_3 :



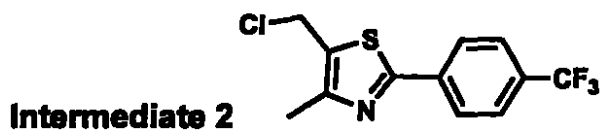
Some of the intermediates of type A are commercially available while others can be synthesized as outlined below. The synthesis of intermediates of type B is also illustrated below.

The invention is further illustrated by the following examples which should not be construed as constituting a limitation thereto.

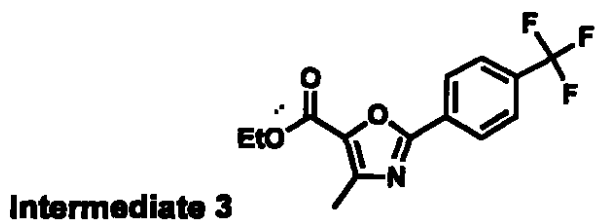


To a well stirred solution of $LiAlH_4$ (1.52 g, 40 mmol) in dry THF (50 mL) at 0 °C, was slowly added a solution of ethyl 4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-thiazole-5-carboxylate (12.6 g, 40 mmol) in dry THF (50

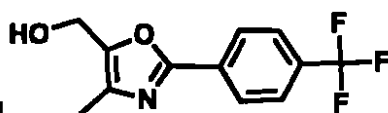
mL). The mixture was stirred at room temperature for 2 hs. The reaction was quenched by slow addition at 0 °C of water (2 mL), 5N NaOH (2 mL) and water (6 mL). The precipitate was filtered, washed with EtOAc, MeOH, CH₂Cl₂ and THF. After evaporation, a yellow solid was obtained, that was crystallized from MeOH-water to afford intermediate 1 depicted above (9.90 g, 36 mmol, 90%) as a yellow solid mp 120-122 °C.



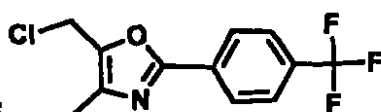
To a cold (0°C) stirred solution of intermediate 1 (8.2g, 30 mmol) and Et₃N (6.07 g, 8.36 mL, 60 mmol), in dry CH₂Cl₂ (120 mL) was slowly added MeSO₂Cl (5.49 g, 3.71mL, 48 mmol). After 2 hs at 0°C more Et₃N (6 mmol) and MeSO₂Cl (4.8 mmol) were added. After 2 more h a tlc (hexane:EtOAc, 1:1) showed complete reaction. The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ (120 mL) and washed with NaHCO₃ (sat.) (2 x 240 mL) and water (2 x 240 mL), dried, filtered and evaporated to afford intermediate 2 (8.0 g, 27 mmol, 90%) as a yellow solid.



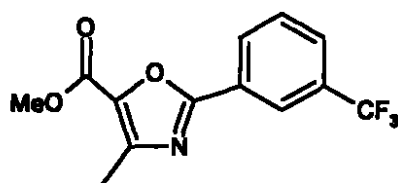
A neat mixture of methyl 2-chloroacetoacetate (9.88 g, 8.0 mL, 65.6 mmol) and 4-(trifluoromethyl)benzamide acid (5.67 g, 30 mmol), was heated in an oil bath at 120 °C for 48 h. The dark mixture was cooled down to room temperature and diluted with EtOAc (100 mL) and successively washed with : NaHCO₃ (sat.) (3 x 100 mL) and water (3 x 100 mL), dried, filtered and evaporated to a syrup. The syrup was dissolved in acetone and precipitated with hexane. The solids (unreacted 4-(trifluoromethyl)benzamide acid were filtered and washed with more hexane. The solution was evaporated under vacuum at 60 °C to eliminate traces of methyl 2-chloroacetoacetate. The resulting mixture was purified by flash column chromatography (hexane:EtOAc, 95:5), to afford intermediate 3 (2.2 g, 7.7 mmol, 25%) as a white solid.

201
285**Intermediate 4**

To a well stirred solution of LiAlH_4 (213 mg, 5.6 mmol) in dry THF (7.0 mL) at 0°C , was slowly added a solution of intermediate 3 (1.6 g, 5.6 mmol) in dry THF (7.0 mL). The mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction was quenched by slow addition at 0°C of water (0.3 mL), 5N NaOH (0.3 mL) and water (0.9 mL). The precipitate was filtered, washed with EtOAc, MeOH, CH_2Cl_2 and THF. After evaporation, intermediate 4 (1.1 g, 4.3 mmol, 77%) was obtained as a yellow solid.

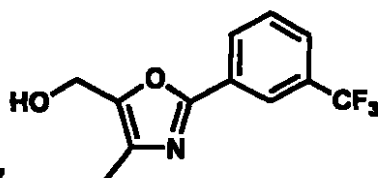
**Intermediate 5**

To a cold (0°C) stirred solution of intermediate 4 (2.57 g, 10 mmol) and Et_3N (2.02 g, 2.78 mL, 20 mmol), in dry CH_2Cl_2 (40 mL) was slowly added MeSO_2Cl (1.83 g, 1.24 mL, 16 mmol). After 2 h at 0°C more Et_3N (4 mmol) and MeSO_2Cl (3.2 mmol) were added. After 2 more h a tlc (hexane:EtOAc, 1:1), showed complete reaction. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 (40 mL) and washed with NaHCO_3 (sat.) (2 x 80 mL) and water (2 x 80 mL), dried, filtered and evaporated to afford intermediate 5 (2.8 g, 10 mmol, 100%) as a yellow solid.

**Intermediate 6**

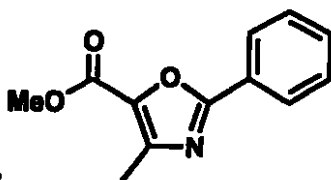
A solution of 3-(trifluoromethyl)benzoic acid (570 mg, 3.0 mmol) in dry DMF (10 mL) was heated at 55°C . Solid K_2CO_3 (220 mg, 1.53 mmol) was added, followed by methyl 2-chloroacetoacetate (452 mg, 3.0 mmol). The suspension was stirred for 1.5 h at 55°C . The reaction was then partitioned between water (40 mL) and ether (50 mL). The organic layer was further washed with brine (2 x 40 mL), dried, filtered and evaporated to a yellow oil. A solution of this oil in AcOH (10 mL), was added to a suspension of NH_4OAc (0.64 g, 8.3 mmol) in dry toluene (10 mL). The reaction was then refluxed overnight. It was poured into ice/water (60 mL) and extracted with ether (4 x 30

mL). The organic layer was washed with brine (2 x 60 mL), dried, filtered and evaporated to give crude material that was purified by flash column chromatography (CH₂Cl₂) to afford intermediate 6 (320 mg, 1.12 mmol, 37 %) as a white solid.



Intermediate 7

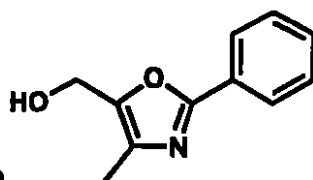
To a well stirred solution of LiAlH₄ (38 mg, 1.0 mmol) in dry THF (1.5 mL) at 0°C, was slowly added a solution of intermediate 6 (285 mg, 1.0 mmol) in dry THF (1.5 mL). The mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction was quenched by slow addition at 0°C of water (100 µL), 5N NaOH (100 µL) and water (300 µL). The precipitate was filtered, washed with EtOAc, MeOH, CH₂Cl₂ and THF to afford intermediate 7 (210 mg, 0.82 mmol, 82 %) as a white solid.



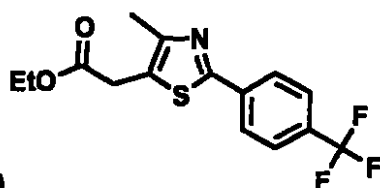
Intermediate 8

A solution of benzoic acid (1.22 g, 10.0 mmol) in dry DMF (20 mL) was heated at 55°C. Solid K₂CO₃ (691 mg, 5.0 mmol) was added, followed by methyl 2-chloroacetoacetate (1.50 g, 10.0 mmol). The suspension was stirred for 1.5 h at 55°C. The reaction was then partitioned between water (150 mL) and ether (150 mL). The organic layer was further washed with brine (2 x 150 mL), dried, filtered and evaporated to a yellow oil. A solution of this oil in AcOH (20 mL), was added to a suspension of NH₄OAc (2.13 g, 28 mmol) in dry toluene (20 mL). The reaction was then refluxed overnight. It was poured into ice/water (200 mL) and extracted with ether (4 x 100 mL). The organic layer was washed with brine (2 x 200 mL), dried, filtered and evaporated to give crude material that was purified by flash column chromatography (hexane:EtOAc, 4:1) to afford intermediate 8 (720mg, 3.13 mmol, 32 %) as a white solid.

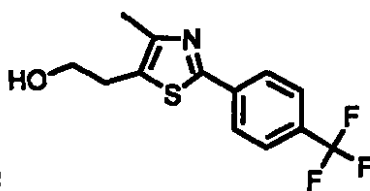
14

**Intermediate 9**

To a well stirred solution of LiAlH_4 (76 mg, 2.0 mmol) in dry THF (2.5 mL) at 0 °C, was slowly added a solution of intermediate 8 (434 mg, 2.0 mmol) in dry THF (2.5 mL). The mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction was quenched by slow addition at 0°C of water (100 μL), 5N NaOH (100 μL) and water (300 μL). The precipitate was filtered, washed with EtOAc, MeOH, CH_2Cl_2 and THF to afford intermediate 9 (349 mg, 0.92 mmol, 46 %). Which was used without further purification.

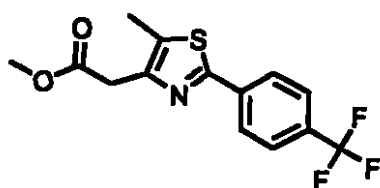
**Intermediate 10**

A solution of ethyl-3-bromo-4-oxopentanoate (670 mg, 3.0 mmol) and 4-(trifluoromethyl)thiobenzamide (677 mg, 3.3 mmol) in EtOH (5 mL) was refluxed overnight. After cooling to room temperature the solution was diluted with AcOEt. After adding hexane a precipitate appeared. It was filtered and washed with hexane to afford intermediate 10 (300 mg, 0.91 mmol) as a white solid. The mother liquors were evaporated to a syrup that was purified by flash column chromatography (hexane:EtOAc, 9:1) to afford additional intermediate 10 (300 mg, 0.91 mmol). Total yield was 60 %.

**Intermediate 11**

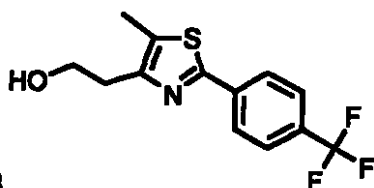
To a well stirred solution of LiAlH_4 (31 mg, 0.8 mmol) in dry THF (1.0 mL) at 0°C, was slowly added a solution of intermediate 10 (264 mg, 0.8 mmol) in dry THF (1.5 mL) and dry CH_2Cl_2 (1.5 mL). The mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction was quenched by slow addition at 0°C of water (50.0 μL), 5N NaOH (50.0 μL) and water (150 μL). The precipitate was filtered, washed with EtOAc, MeOH, CH_2Cl_2 and THF. After evaporation

compound intermediate 11 (133 mg, 0.46 mmol, 57 %) was obtained as a yellow solid.



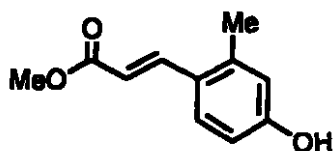
Intermediate 12

A solution of methyl-4-bromo-3-oxopentanoate (890 mg, 4.0 mmol) and 4-(trifluoromethyl)thiobenzamide (820 mg, 4.0 mmol) in EtOH (10 mL) was refluxed overnight. After cooling to room temperature the solution was diluted with AcOEt and successively washed with (sat.) NaHCO₃ (3 x 50 mL) and brine (2 x 50 mL), dried, filtered, and evaporated to dryness. A yellow solid was obtained, that was purified by flash column chromatography (hexane:EtOAc, 1:1) to afford the title compound (1.32 g, 4.0 mmol, 100 %) as a white solid.



Intermediate 13

To a well stirred solution of LiAlH₄ (76 mg, 2.0 mmol) in dry THF (2.5 mL) at 0°C, was slowly added a solution of Intermediate 12 (659 mg, 2.0 mmol) in dry THF (2.5 mL). The mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction was quenched by slow addition at 0°C of water (100 µL), 5N NaOH (100 µL) and water (300 µL). The precipitate was filtered, washed with EtOAc, MeOH, CH₂Cl₂ and THF. After evaporation compound the title compound was obtained as a yellow solid (472 mg, 1.64 mmol, 82 %).

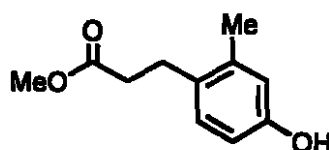


Intermediate 14

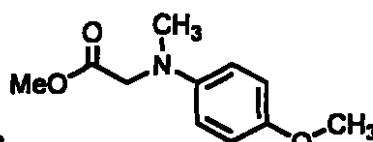
Methyl acrylate and 4-bromo-3-methylphenol were coupled using Heck conditions as described in the general procedure 4. The crude material was crystallized from acetone:hexane to afford the title compound (40 %) as an amorphous solid.

287. 203

16

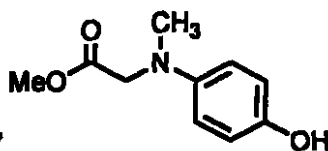
**Intermediate 15**

A solution of intermediate 14 (1.92 g, 10 mmol) in EtOAc (50 mL) was hydrogenated at 50-60 psi at room temperature, in the presence of Pd/C 10% (500 mg). After 15 min., the mixture was filtered through celite, washed with additional EtOAc and evaporated to afford the title compound (1.94 g, 10 mmol, 100 %) as a colorless syrup.

**Intermediate 16**

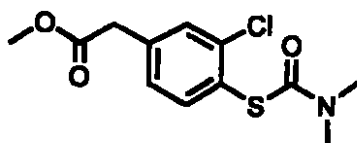
N-Methylanisidine (2.0 g, 15 mmol), methyl bromoacetate (2.25 g, 15 mmol), DMAP (0.04 g, 2% by wt), and Net_3 (2.25 g, 15 mmol) in EtOH (50 mL) was refluxed for 1 h. The solvents were evaporated. The remaining residue was chromatographed on a silica gel column with 10% EtOAc in hexanes to afford the title compound (70%) as a yellow oil: NMR (DMSO- d_6) δ 2.97 (s, 3H), 3.66(s, 3H), 3.72 (s,3H), 4.18 (s,2H), 6.68(d, 2H), 6.85(d, 2H)

MS m/z 210 (M+1)-

**Intermediate 17**

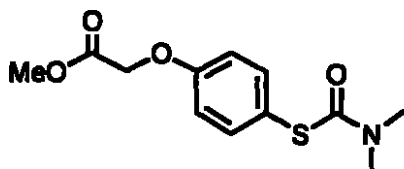
Intermediate 16 (1.9 g, 9.0 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added to 1M BBr_3 in CH_2Cl_2 (28 mL) slowly at 0 °C. The resulting solution was stirred at low temperature for 2 h, and poured onto ice-water. The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (2x50 mL), dried, and evaporated. A solution of this residue and acetyl chloride(1.4 g, 18 mmol) in MeOH was refluxed for 18h. The solvents were evaporated. The residue was chromatographed over silica gel to afford the title compound (45%) as a yellow oil: NMR (MeOH- d_4) δ 3.39 (s, 3H), 3.72(s, 3H), 4.51 (s,2H),6.87(d, 2H), 7.48 (d, 2H)

MS m/z 196(M+1)-



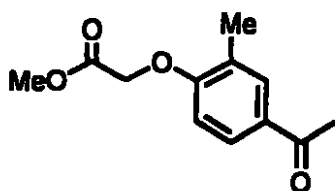
Intermediate 18

Methyl 3-Chloro-4-hydroxyphenylacetate was treated with dimethyl thiocarbamoyl chloride as described in general procedure 5 to afford, after column chromatography (hexane:EtOAc, 4:1), a brown oil (95 %). The residue was refluxed in tetradecane as to afford after column chromatography (hexane:EtOAc, 4:1) the title compound (77 %) as a yellow oil.



Intermediate 19

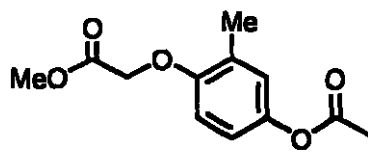
Methyl 2-(4-hydroxyphenoxy)acetate was treated with dimethyl thiocarbamoyl chloride as described in general procedure 5 to afford, after column chromatography (hexane:EtOAc, 4:1), (84 %) as a yellow oil. The oil was refluxed in tetradecane as to afford after column chromatography (hexane:EtOAc, 4:1) the title compound (53 %) as a yellow oil.



Intermediate 20

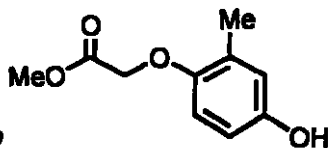
A mixture of methyl bromoacetate (3.80 g, 2.35 mL, 25.0 mmol), 4-hydroxy-3-methylacetophenone (4.13 g, 27.5 mmol), and Cs₂CO₃ (17.9 g, 55 mmol) in dry acetonitrile (125 mL) was stirred overnight at r.t. The mixture was filtered, washed with acetonitrile, and the solvent evaporated. The remaining syrup was redissolved in EtOAc (400mL), washed with 1N NaOH (3 x 400 mL) and water (2 x 400 mL), dried, filtered, and evaporated to afford the pure title compound (5.50 g, 24.7 mmol, 99%) as a white solid.

278 294



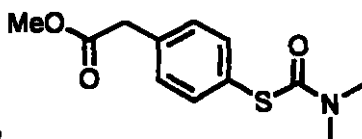
Intermediate 21

A solution of Intermediate 20 (5.33 g, 24 mmol), mCPBA (7.25 g, 42 mmol) and p-TsOH (480 mg) in dry dichloromethane (120 mL) was refluxed for 48 h. The reaction mixture was diluted with dichloromethane (120 mL), and successively washed with: aq. KI (2 x 200 mL), NaHSO₃ (2 x 200 mL), dried, filtered and evaporated to afford the title compound (5.0 g, 21 mmol, 87%) as a syrup.



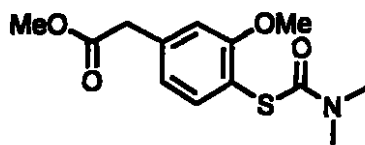
Intermediate 22

A solution of intermediate 21 (4.76 g, 20 mmol) in dry methanol (180 mL) was treated with a 0.5 N solution of NaOCH₃ in MeOH (40 mL, 20 mmol). After 1 h at r.t., the solution was neutralized with 1 N HCl (20 mL). The solvent was evaporated, and the residue partitioned between dichloromethane (300 mL) and water (300 mL). The organic solution was separated, washed with water (300 mL), dried, filtered, and evaporated to afford the title compound (3.3 g, 16.8 mmol, 84%) as a brown solid.

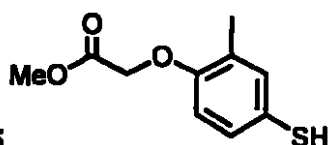


Intermediate 23

Methyl 4-hydroxyphenylacetate was treated with dimethyl thiocarbamoyl chloride as described in general procedure 5 to afford, after column chromatography (hexane:EtOAc, 4:1) (90 %) a yellow solid. The solid was refluxed in tetradecane to afford after column chromatography (hexane:EtOAc, 4:1) the title compound (74 %) as a brown oil.

**Intermediate 24**

Methyl 3-methoxy-4-hydroxyphenylacetate was treated with dimethyl thiocarbamoyl chloride as described in general procedure 5 to afford, after column chromatography (hexane:EtOAc, 4:1), a brown oil (95 %). The oil was refluxed in tetradecane to afford after column chromatography (hexane:EtOAc, 4:1) compound the title compound (17 %) as a yellow oil.

**Intermediate 25**

Intermediate 22 was treated with dimethyl thiocarbamoyl chloride as described in general procedure 5 to afford a dark oil (100 %). The dark oil was refluxed in tetradecane to afford after column chromatography (hexane:EtOAc, 2:1) compound a brown solid (47%). The brown solid was treated with NaOMe/HOMe to afford, after column chromatography (hexane:EtOAc, 4:1), compound the title compound (34%) as a colorless syrup.

General Procedure #1 for the Mitsunobu coupling of compounds of structure A with B

To a well stirred solution of A (where X = O) (1.0 mmol), B (0.8 mmol) and PPh₃ (262 mg, 1.0 mmol) in dry THF (8.0 mL) at 0°C, was slowly added Diethylazodicarboxylate (DEAD) (174 mg, 157 µl, 1.0 mmol). The reaction was then stirred 48 h at room temperature. After evaporation the crude mixture was purified by flash column chromatography to afford the desired product.

General procedure #2 for coupling of A with alkyl halides like B

A solution of the A (1.1 mmol), B (1.0 mmol) and Cs₂CO₃ (2.2mmol) in dry acetonitrile (5.0 mL) was stirred overnight at room temperature. The reaction

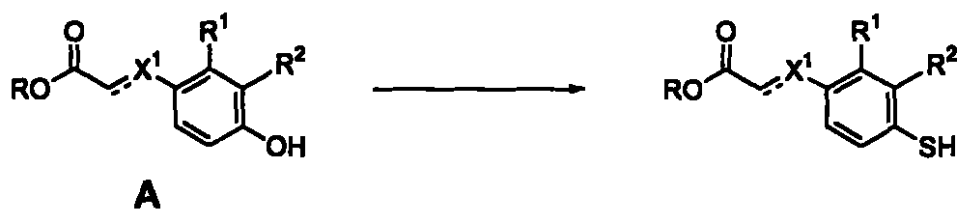
mixture was diluted with CH_2Cl_2 - (50 mL) and water (50mL). The organic phase was separated and further washed with 1N NaOH (2 x 50 mL), and water (3 x 50 mL), dried, filtered, and evaporated to afford the final product.

General procedure #3 for hydrolysis of esters.

A solution of the corresponding ester (1 mmol) in THF (10 mL) (in some cases few drops of MeOH were added to help solubility), was treated with 1N LiOH in water (2 mL, 2 mmol), and stirred 16 h at room temperature (when reactions were slow, the temperature was elevated to 50°C). The solution was neutralized with 1N HCl (2 mL, 2 mmol) and the organic solvent evaporated to afford an aqueous solution with an insoluble product. If the insoluble was a solid, it was filtered and dried to afford the final product. If the insoluble was an oil, it was extracted with EtOAc (30 mL). The organic solution was separated, washed with water (2 x 30 mL), dried, filtered, and evaporated to afford the final product.

General procedure #4 for Heck coupling reactions.

A suspension of the corresponding α,β -unsaturated ester (44.0 mmol, 1.75 eq.), the corresponding halophenol (25.0 mmol, 1.0 eq.), P(o-Tol)_3 (0.76 g, 2.5 mmol, 0.1 eq.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.57 g, 0.63 mmol, 0.025 eq.) and Et_3N (2.78 g, 3.83 mL, 27.5 mmol, 1.1 eq.) in dry DMF (10 mL) was stirred overnight at 110°C (oil bath). After cooling to room temperature, it was partitioned between EtOAc (100 mL) and 2 N HCl (100 mL), filtered through celite, washed with more EtOAc. The organic phase was separated and further washed with water (2 x 100 mL), dried, filtered and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography and/or crystallization.

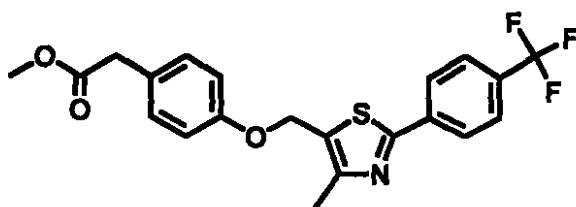


General procedure #5 for the conversion of phenoxyesters to thiophenoxyesters.

A solution of the corresponding phenoxyacid ester (15 mmol), Et₃N (3.04 g, 4.18 mL, 30 mmol), 4-dimethylamino pyridine (184 mg, 1.5 mmol) and dimethyl thiocarbamoyl chloride (2.22 g, 18 mmol) in dry dioxane (22.5 mL) was refluxed for 16 h. After cooling down to room temp the mixture was partitioned between EtOAc (300 mL) and water (300 mL). The organic layer was separated, washed with water (2 x 300 mL), dried, filtered and evaporated to afford crude 4-dimethylthiocarbamoyloxy-phenyl ester, that was used in the next step without any further purification.

A suspension of the corresponding crude 4-dimethylthiocarbamoyloxy-phenyl ester (15 mmol) in tetradecane (45 mL) was refluxed for 16 h. After cooling down to room temp., the solvent was decanted and the remaining oil washed several times with hexane. It was purified by flash column chromatography, to afford crude 4-dimethylcarbamoylsulfanyl-phenyl ester.

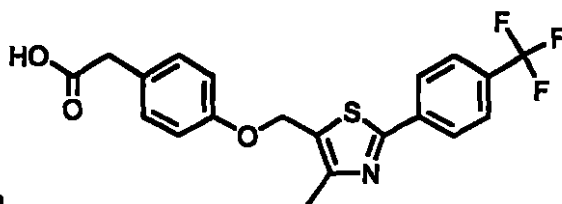
A solution of the corresponding crude 4-dimethylcarbamoylsulfanyl-phenyl ester (5.0 mmol) in dry MeOH (10 mL) and 0.5 N NaOMe in MeOH (11 mL, 5.5 mmol) was refluxed for 16 h. After cooling down to room temp., the solution was either used without any further purification in the next step or, purified as follows: it was neutralized with 1 N HCl (5.5 mL), and partitioned between EtOAc (200 mL) and water (200 mL). The organic layer was washed with water (2 x 200 mL), dried, filtered, and evaporated to afford crude material. The mixture was purified by flash column chromatography to afford the thiophenoxy ester.



Example 1

methyl 2-[4-((4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methoxy)phenyl]acetate

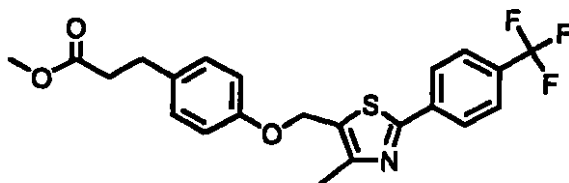
Intermediate 2 and Methyl 4-hydroxyphenylacetate were coupled as described in the general procedure 2 to afford the title compound (52 %) as a white solid.

**Example 2**

2-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}methoxy)phenyl]acetic acid

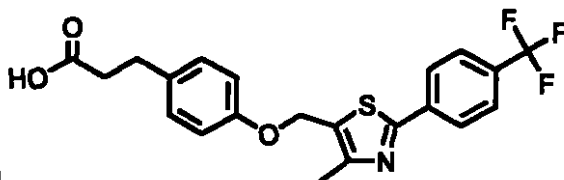
Example 1 was hydrolyzed as described in the general procedure 3 to afford the title compound (74 %) as a solid: mp 149 -150°C.

Anal. Calcd. for $C_{20}H_{16}NO_3F_3S$: C, 58.96; H, 3.96; N, 3.44; S, 7.87. Found: C, 58.88; H, 4.04; N, 3.37; S, 7.94.

**Example 3**

methyl 3-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}methoxy)phenyl]propanoate

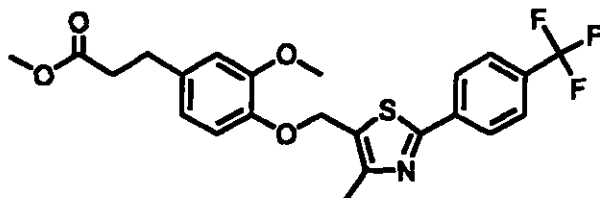
Intermediate 1 and methyl 3-(4'-hydroxyphenyl)-propanoate were coupled as described in the general procedure 1 to afford the title compound (23 %).

**Example 4**

3-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}methoxy)phenyl]propanoic acid

Example 3 was hydrolyzed as described in the general procedure 3 to afford the title compound (72 %) as a solid: mp 172 -174°C.

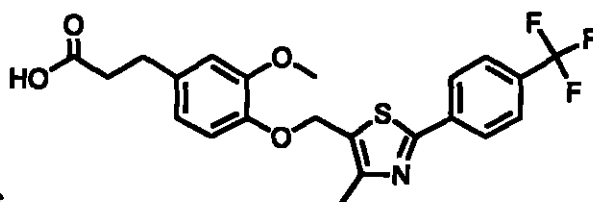
Anal. Calcd. for $C_{21}H_{18}NO_3F_3S$: C, 59.85; H, 4.31; N, 3.32. Found: C, 59.79; H, 4.38; N, 3.36.



Example 5

methyl 3-[3-methoxy-4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}methoxy)phenyl]propanoate

Intermediate 1 and methyl 3-(3'-methoxy-4'-hydroxyphenyl)-propanoate were coupled as described in the general procedure 1 to afford the title compound (22 %)

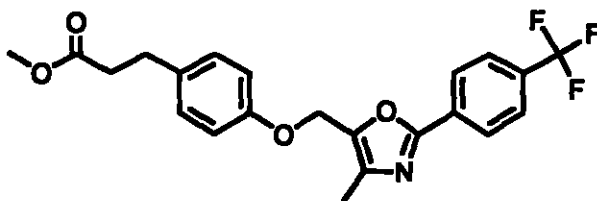


Example 6

3-[3-methoxy-4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}methoxy)phenyl]propanoic acid

Example 5 was hydrolyzed as described in the general procedure 3 to afford the title compound (73 %) as a solid: mp 150-152°C.

Anal. Calcd. for $C_{22}H_{20}NO_4F_3S$: C, 58.53; H, 4.47; N, 3.10; S, 7.10. Found: C, 58.31; H, 4.45; N, 3.07; S, 8.98.

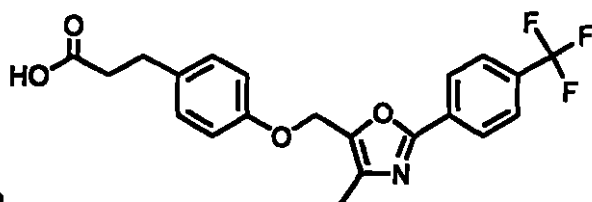


Example 7

Methyl-3-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl}methoxy)phenyl]propanoic acid

Intermediate 4 and methyl-3-(4-hydroxyphenyl)-propanoate were coupled as described in the general procedure 1 to afford the title compound (60 %) as a yellow solid.

291

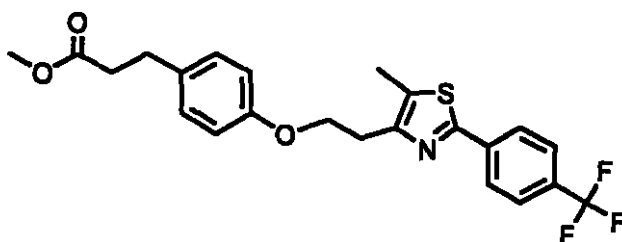


Example 8

3-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl}methoxy)phenyl]propanoic acid

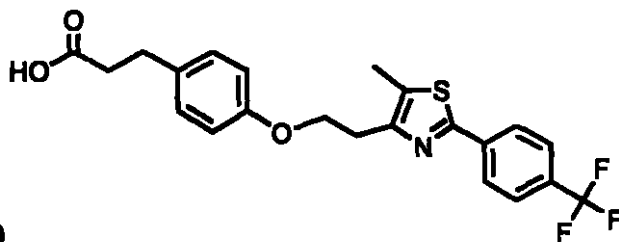
Example 7 was hydrolyzed as described in the general procedure 3. The crude material was crystallized from acetone:hexane to afford the title compound (85 %) as a white solid: mp 98-100°C.

Anal. Calcd. for $C_{21}H_{18}NO_4F_3$: C, 62.22; H, 4.48; N, 3.46. Found: C, 62.03; H, 4.51; N, 3.46.



Example 9

Intermediate 13 and methyl 3-(4'-hydroxyphenyl)-propanoate were coupled as described in the general procedure 1 to afford after column chromatography (hexane:EtOAc, 4:1) compound the title compound (20 %) as a white solid.

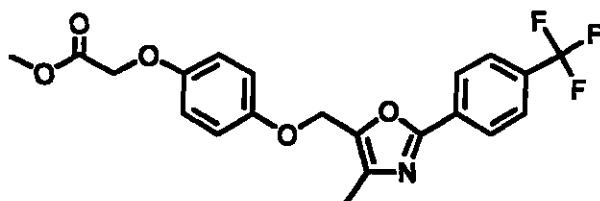


Example 10

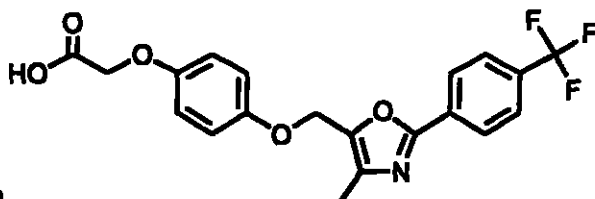
3-[4-({5-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-4-yl}ethoxy)phenyl]propanoic acid

Example 9 was hydrolyzed as described in the general procedure to afford the title compound (45 %) as a white solid: mp 142-147°C. HPLC showed one peak at 3.942 min.

Calcd. Mass for $C_{22}H_{20}NO_3F_3S$: (M + 1)⁺: 436.1194. Found (H.R.M.S): 436.1173.

**Example 11**

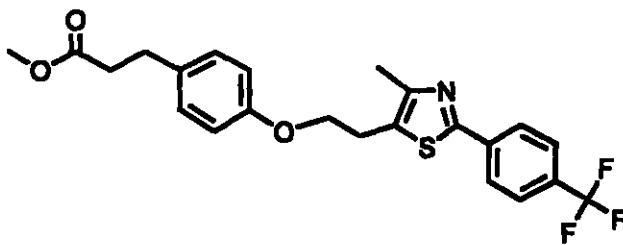
Intermediate 4 and methyl 4-hydroxyphenoxyacetate were coupled as described in the general procedure 1 to afford the title compound (33 %).

**Example 12**

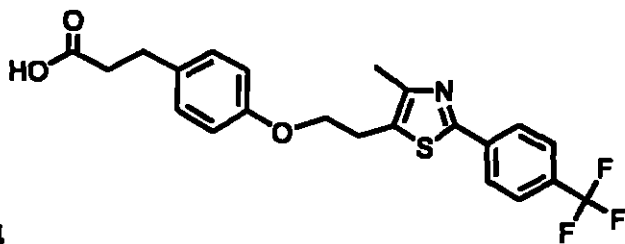
2-[(4-((4-methyl-2-[(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3-oxazol-5-yl)methoxy]phenoxy)acetic acid

Example 11 was hydrolyzed as described in the general procedure 3 to afford the title compound (43 %) as a white solid: mp 136-138°C.

Anal. Calcd. for $C_{20}H_{18}NO_5F_3$: C, 58.87; H, 3.96; N, 3.44. Found: C, 58.88; H, 4.00; N, 3.37.

**Example 13**

Intermediate 11 and methyl 3-(4'-hydroxyphenyl)propanoate were coupled as described in the general procedure 1 to afford after flash column chromatography (hexane: EtOAc, 4:1) the title compound (40 %) as a white solid.

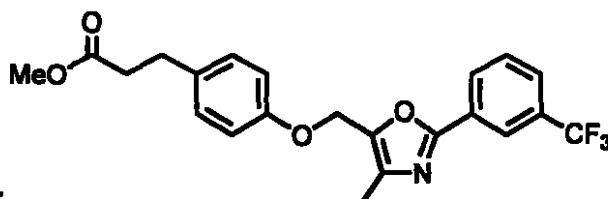
**Example 14**

3-[4-(2-[(4-methyl-2-[(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3-thiazol-5-yl)ethoxy]phenyl)propanoic acid

292

Example 13 was hydrolyzed as described in general procedure 3 to afford the title compound (85 %) as a white solid: mp 128-130°C.

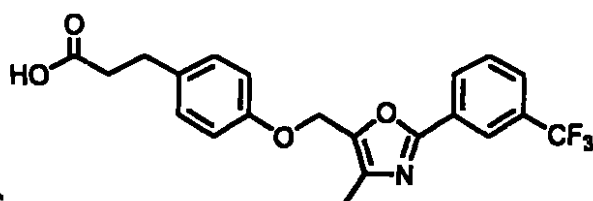
Anal. Calcd. for $C_{22}H_{20}NO_3F_3S$: C, 60.68; H, 4.63; N, 3.22; S, 7.36. Found: C, 60.56; H, 4.65; N, 3.22; S, 7.28.



5

Example 15

Intermediate 7 and 3-(4'-hydroxyphenyl)-propanoate were coupled as described in the general procedure 1 to afford after column chromatography (hexane:AcOEt, 2:1) the title compound (45%) as a colorless oil.



10

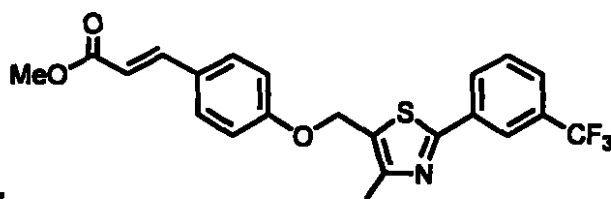
Example 16

3-[4-({4-methyl-2-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl}methoxy)phenyl]propanoic acid

Example 15 was hydrolyzed as described in the general procedure 3 to afford the title compound (82 %) as a white solid: mp 134-135°C.

Anal. Calcd. for $C_{21}H_{18}NO_4F_3$: C, 62.22; H, 4.48; N, 3.46. Found: C, 62.31; H, 4.55; N, 3.41.

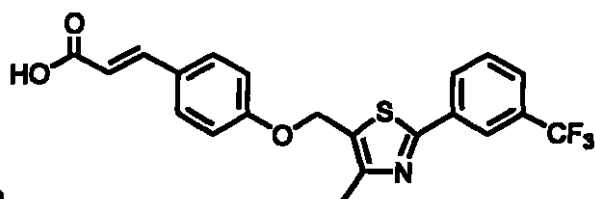
15



Example 17

Intermediate 2 and methyl 4-hydroxycinnamate were coupled as described in the general procedure 2 to afford the title compound (92 %) as a yellow solid.

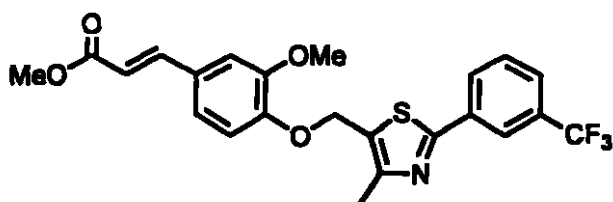
20

**Example 18**

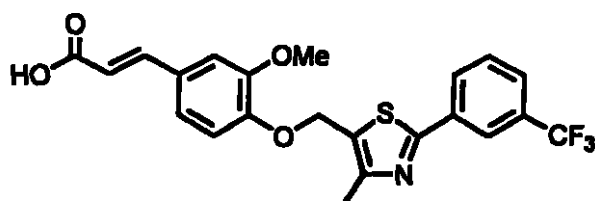
(E)-3-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}methoxy)phenyl]-2-propenoic acid

Example 17 was hydrolyzed as described in the general procedure. The crude material was crystallized from acetone:water to afford the title compound (85 %) as a white solid: mp 226 -228°C.

Anal. Calcd. for $C_{21}H_{18}NO_3F_3S$: C, 60.14; H, 3.85; N, 3.34; S, 7.65. Found: C, 60.07; H, 3.75; N, 3.39; S, 7.65.

**Example 19**

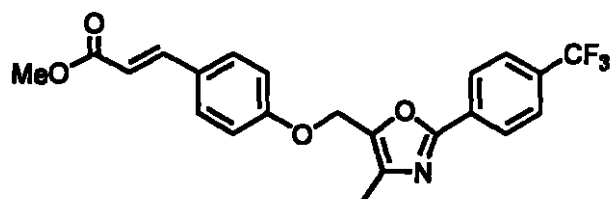
Intermediate 2 and methyl 4-hydroxy-3-methoxycinnamate were coupled as described in the general procedure 2 to afford the title compound (100 %) as a yellow solid.

**Example 20**

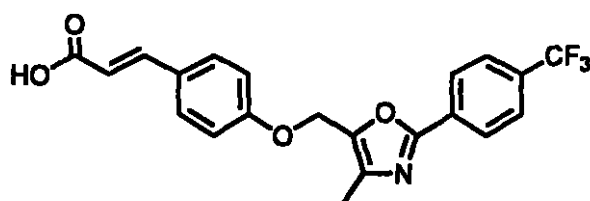
(E)-3-[3-methoxy-4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}methoxy)phenyl]-2-propenoic acid

Example 19 was hydrolyzed as described in general procedure 3. The crude material was crystallized from acetone:water to afford the title compound (62 %) as a white solid: mp 235 -237°C.

Anal. Calcd. for $C_{22}H_{18}NO_4F_3S$: C, 58.79; H, 4.04; N, 3.12; S, 7.13. Found: C, 59.03; H, 4.09; N, 3.13; S, 7.03.

**Example 21**

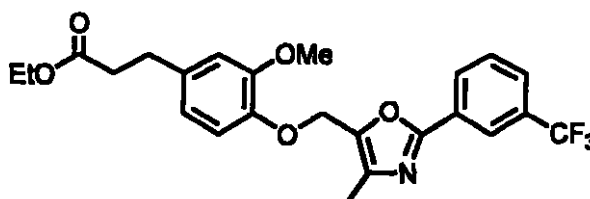
Intermediate 5 and methyl 4-hydroxycinnamate were coupled as described in the general procedure 2 to afford the title compound (60 %) as a solid.

**Example 22**

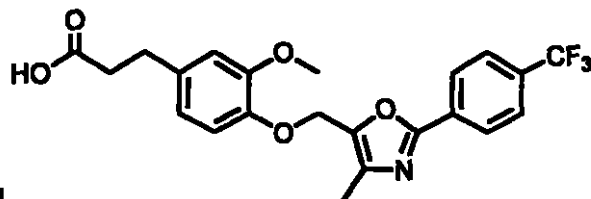
(E)-3-[4-((4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl)methoxy)phenyl]-2-propenoic acid

Example 21 was hydrolyzed as described in the general procedure 3 to afford the title compound (92 %) as a white solid: mp 193°C. HPLC showed one peak at 3.689 min.

Calcd. Mass for $C_{21}H_{16}NO_4F_3$: $(M + 1)^+$: 404.1110. Found (H.R.M.S): 404.1098.

**Example 23**

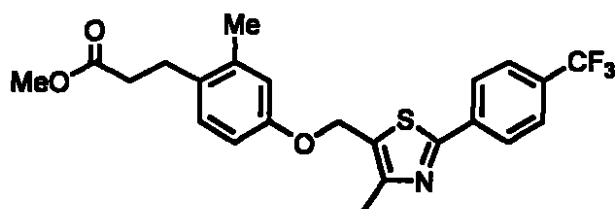
Intermediate 5 and ethyl 3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)propanoate were coupled as described in the general procedure 2 to afford the title compound (89 %) as an oil.

**Example 24**

3-[3-methoxy-4-((4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl)methoxy)phenyl]propanoic acid

Example 23 was hydrolyzed as described in general procedure 3 to afford the title compound (67 %) as a solid: mp 162 -163°C.

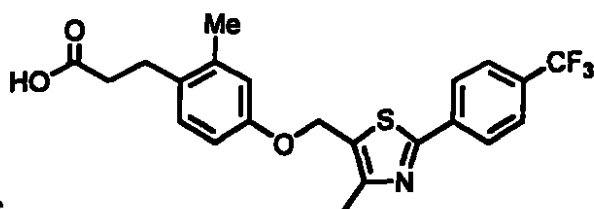
Anal. Calcd. for $C_{22}H_{20}NO_5F_3$: C, 60.69; H, 4.63; N, 3.22. Found: C, 60.52; H, 4.71; N, 3.21.



5

Example 25

Intermediate 2 and intermediate 15 were coupled as described in the general procedure 2 to afford the title compound (94 %) as a brown solid.



Example 26

3-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}methoxy)phenyl]propanoic acid

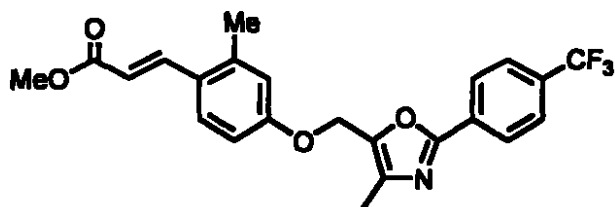
10

Example 25 was hydrolyzed as described in general procedure 3. The crude material was crystallized from EtOAc:hexane to afford the title compound (40 %) as yellow solid: mp 141-143 °C.

Anal. Calcd. for $C_{22}H_{20}NO_3F_3S$: C, 60.68; H, 4.63; N, 3.22; S, 7.36.

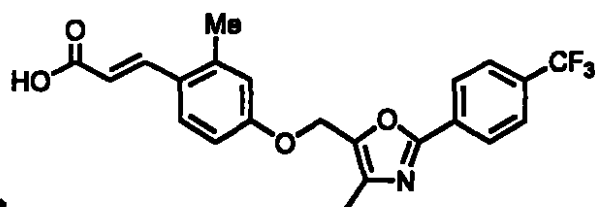
15

Found: C, 60.44; H, 4.78; N, 3.17; S, 7.25.



Example 27

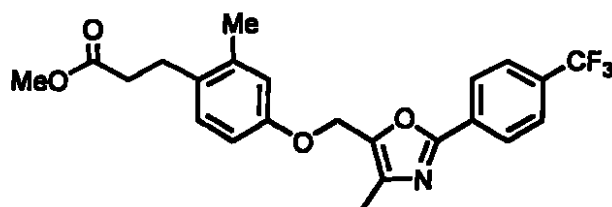
Intermediate 5 and intermediate 14 were coupled as described in the general procedure 2 to afford the title compound as a white solid: mp 124-126°C. (72 %).

**Example 28**

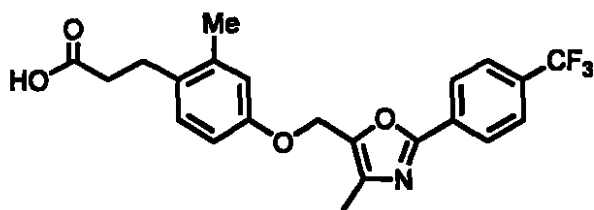
(E)-3-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl}methoxy)phenyl]-2-propenoic acid

Example 27 was hydrolyzed as described in the general procedure to afford the title compound (97 %) as white solid: mp 155–165°C. HPLC showed one peak at 3.579 min.

Calcd. Mass for $C_{22}H_{18}NO_4F_3$: $(M + 1)^+$: 418.1266. Found (H.R.M.S): 418.1278.

**Example 29**

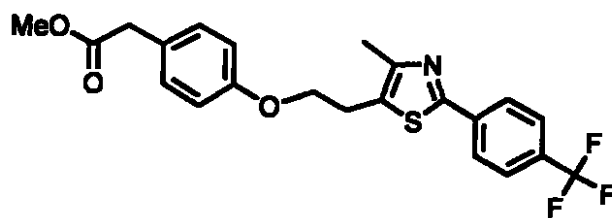
Intermediate 5 and intermediate 15 were coupled as described in the general procedure 2 to afford the title compound (80 %) as an oil.

**Example 30**

3-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl}methoxy)phenyl]propanoic acid

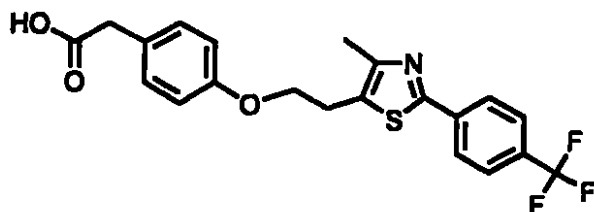
Example 29 was hydrolyzed as described in the general procedure 3. The crude material was crystallized from acetone:hexane to afford the title compound (50 %) as yellow solid: mp 113 – 115 °C.

Anal. Calcd. for $C_{22}H_{20}NO_4F_3$: C, 63.00; H, 4.81; N, 3.34. Found: C, 63.07; H, 4.83; N, 3.43.



Example 31

Intermediate 11 and methyl 4-hydroxyphenylacetate were coupled as described in the general procedure 1 to afford after flash column chromatography (hexane: EtOAc, 4:1) compound the title compound (42 %) as a white solid.

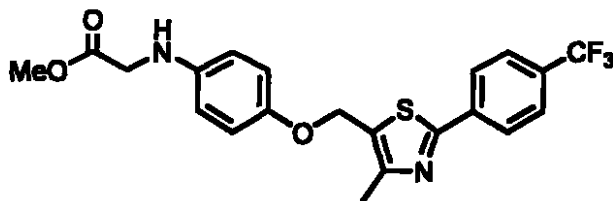


Example 32

2-[4-(2-[4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl]ethoxy)phenyl]acetic acid

Example 31 was hydrolyzed as described in general procedure 3. The crude material was crystallized from acetone:water to afford the title compound (97 %) as a white solid: mp 128-130°C

Anal. Calcd. for $C_{21}H_{18}NO_3F_3S$: C, 59.85; H, 4.31; N, 3.32; S, 7.61. Found: C, 59.92; H, 4.41; N, 3.26; S, 7.52.

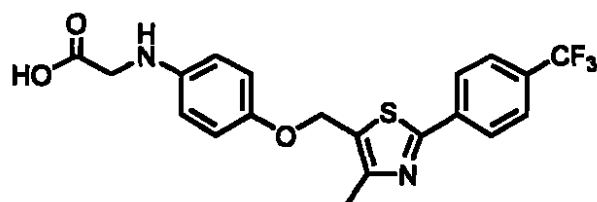


Example 33

Methyl-N-[4-(2-[4-trifluoromethylphenyl]-4-methyl-thiazol-5-yl)methoxy]anilino]-acetate

Methyl N-(4-hydroxyphenyl)glycinate and intermediate 2 were coupled as described in general procedure 2 to afford the title compound (25%) as a yellow solid.

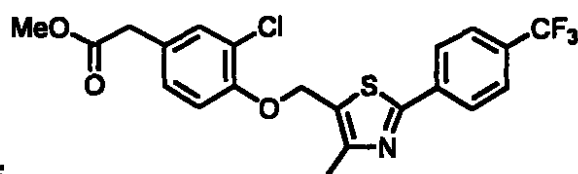
$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6) δ 2.32(s, 3H), 3.53(s, 3H), 3.75 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.43(d, 2H), 6.72(d, 2H), 7.68 (d, 2H), 8.02(d, 2H). MS m/z 437 (M+1)

**Example 34**

2-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}methoxy)anilino]acetic acid

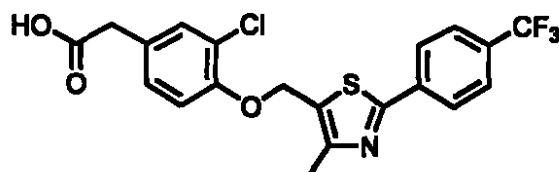
Example 33 was hydrolyzed as described in the general procedure 3 to afford the title compound (20%) as a yellow solid.

$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6) δ 2.47 (s, 3H), 3.89(s, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.51(d, 2H), 6.73 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.06(d,2H). MS m/z 437(M+1)-. Compound 10d gradually decomposed at ambient temperature.

**Example 35**

methyl 2-[3-chloro-4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}methoxy)phenyl]acetate

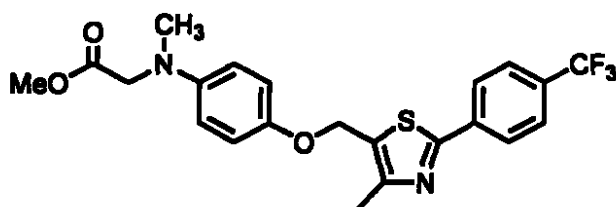
Intermediate 2 and methyl-3-chloro-4-hydroxy phenylacetate were coupled as described in general procedure 2 to afford the title compound (70 %) as a yellow solid.

**Example 36**

2-[3-chloro-4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}methoxy)phenyl]acetic acid

Example 35 was hydrolyzed as described in general procedure 3 to afford the title compound (90 %) as a white solid: mp 126-127°C

Anal. Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{F}_3\text{SCl}$: C, 54.37; H, 3.42; N, 3.17. Found: C, 54.41; H, 3.41; N, 3.24.

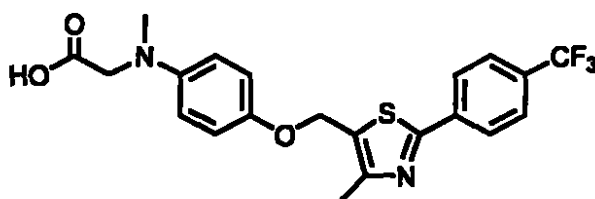


Example 37

Methyl-N-methyl-N-[4-(2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-methyl-thiazol-5-ylmethoxy)anilino]-acetate

Intermediate 17 and intermediate 2 were coupled as described in general procedure 2 to afford the title compound (35%) as a yellow solid: ¹H-NMR (acetone-d₆) δ2.46(s, 3H), 3.01(s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.10 (s,3H), 5.25(s, 2H), 6.80(d, 2H), 6.92 (d,2H),7.82(d, 2H),8.18 (d,2H).

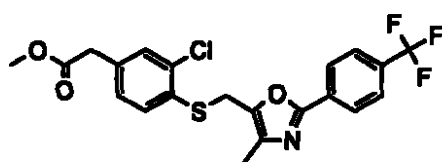
MS m/z 451 (M+1)



Example 38

N-Methyl-N-[4-(2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-methyl-thiazole-5-ylmethoxy)phenyl]-acetic Acid

Example 37 was hydrolyzed as described in general procedure 3 to afford the title compound (45%) as a yellow solid: mp 124-126 C; ¹H-NMR (acetone-d₆) δ2.47 (s, 3H), 3.09(s, 3H), 4.08(s, 2H),5.25 (s, 2H), 6.70(d, 2H), 6.91(d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.16(d,2H); MS m/z 437(M+1)⁻. This compound was unstable and gradually decomposed at ambient temperature.



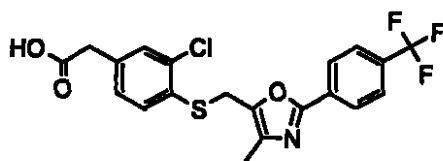
Example 39

methyl 2-{3-chloro-4-[[[4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl]methyl)sulfanyl]phenyl}acetate

A solution of intermediate 18 (200 mg, 0.8 mmol) in dry MeOH (2 mL) and 0.5N NaOMe in MeOH (1.6 mL, 0.8 mmol) was heated at 70°C for 3 h. Then, intermediate 5 (184 mg, 0.63 mmol) was added and the reaction was stirred at

296

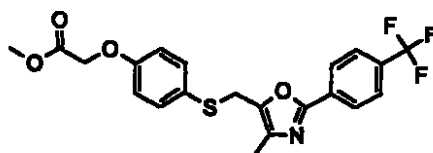
70°C for one more hour. After evaporation of the solvent, the residue was purified by flash column chromatography (hexane:EtOAc, 9:1) to afford the title compound (34%) as a yellow solid.

**Example 40**

5 2-(3-chloro-4-((4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl)methyl)sulfanyl)phenyl)acetic acid

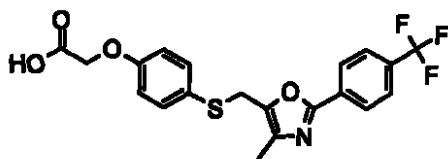
Example 39 was hydrolyzed as described in general procedure 3 to afford the title compound (46 %) as white solid: mp 158-160°C

10 *Anal.* Calcd. for $C_{20}H_{15}NO_3F_3SCl \cdot 0.20 \text{ HCl}$: C, 53.48; H, 3.42; N, 3.12; S, 7.20. Found: C, 53.55; H, 3.42; N, 3.08; S, 7.17.

**Example 41**

methyl 2-(4-((4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl)methyl)sulfanyl)phenoxy}acetate

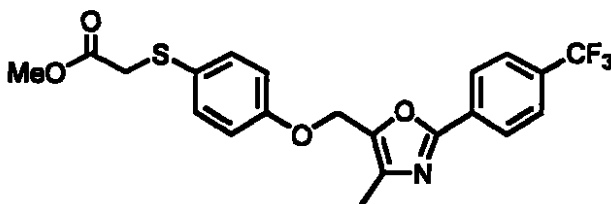
15 A solution of intermediate 19 (200 mg, 0.8 mmol) in dry MeOH (2 mL) and 0.5 N NaOMe in MeOH (1.6 mL, 0.8 mmol) was heated at 70°C for 3 h. Then, intermediate 5 (184 mg, 0.63 mmol) was added and the reaction was stirred at 70°C for one more hour. After evaporation of the solvent, the residue was purified by flash column chromatography (hexane:EtOAc, (9:1) to afford the title compound (14%) as a yellow solid.

**Example 42**

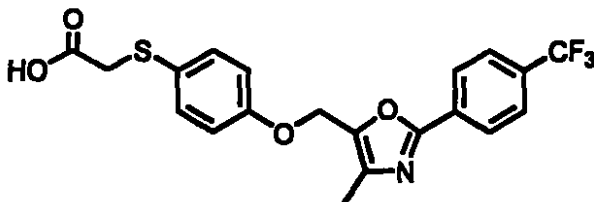
2-[[4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl)methyl]sulfanyl]phenoxy]acetic acid

Example 41 was hydrolyzed as described in general procedure 3 to afford the title compound (68 %) as yellow solid: mp 131-133°C

Anal. Calcd. for $C_{20}H_{18}NO_4F_3S$: C, 56.73; H, 3.81; N, 3.31. Found: C, 57.03; H, 4.05; N, 3.28.

**Example 43**

Intermediate 5 and methyl 2-(4-hydroxyphenylthio)acetate were coupled as described in the general procedure 2 to afford the title compound (69 %) as an oil.

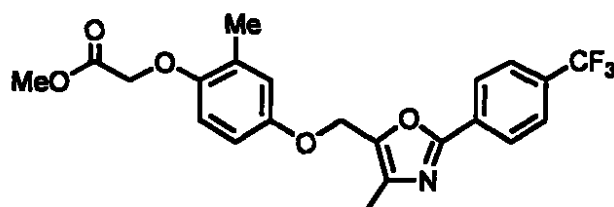
**Example 44**

2-[[4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl)methoxy]phenyl]sulfanyl]acetic acid

Example 43 was hydrolyzed as described in general procedure 3 to give crude material, that was purified by flash column chromatography ($CHCl_3$:MeOH, 9:1) and then crystallized from ether to afford the title compound (50 %) as a white solid: mp 138-140°C. HPLC showed one peak at 3.580 min.

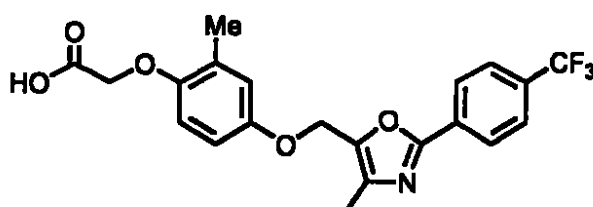
297

Calcd. Mass for $C_{20}H_{18}NO_4F_3S$: $(M + 1)^+$: 424.0830. Found (H.R.M.S): 424.0821.



Example 45

Intermediate 5 and intermediate 22 were coupled as described in general procedure 1 to afford the title compound (70%) as a brown solid.

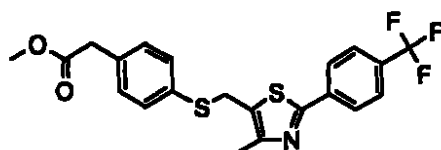


Example 46

2-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl)methoxy}phenoxy]acetic acid

Example 45 was hydrolyzed as described in general procedure 3. The crude material was crystallized from MeOH:water to afford the title compound (90%) as a yellow solid: mp 136-137°C

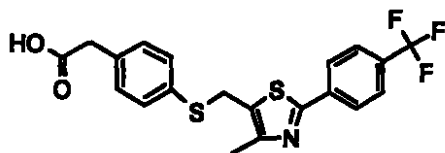
Anal. Calcd. for $C_{21}H_{18}NO_5F_3$: C, 59.86; H, 4.31; N, 3.32. Found: C, 59.77; H, 4.45; N, 3.32.)



Example 47

methyl 2-[4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methyl]sulfanyl]phenyl]acetate

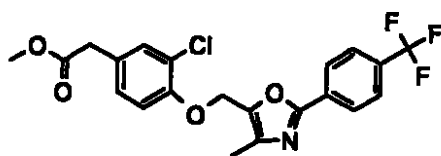
A solution of intermediate 23 (200 mg, 0.8 mmol) in dry MeOH (2 mL) and 0.5N NaOMe in MeOH (1.6 mL, 0.8 mmol) was heated at 70°C for 3 h. Then, intermediate 2 (184 mg, 0.63 mmol) was added and the reaction was stirred at 70°C for one more hour. After evaporation of the solvent, the residue was purified by flash column chromatography (hexane:EtOAc, 9:1) to afford the title compound (36%) as a yellow solid.

**Example 48**

2-[4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methyl]sulfanyl]phenyl]acetic acid

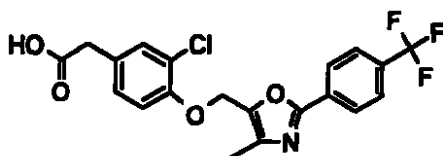
Example 47 was hydrolyzed as described in general procedure 3 to afford the title compound (78 %) as white solid: mp 202-203°C

Anal. Calcd. for $C_{20}H_{16}NO_2F_3S_2$ 0.85 HCl: C, 52.86; H, 3.74; N, 3.08. Found: C, 52.85; H, 3.93; N, 3.11.

**Example 49**

methyl 2-[3-chloro-4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl)methoxy]phenyl]acetate

Intermediate 5 and methyl-3-chloro-4-hydroxyphenylacetate were coupled as described in general procedure 2 to afford the title compound (65 %) as a yellow solid.

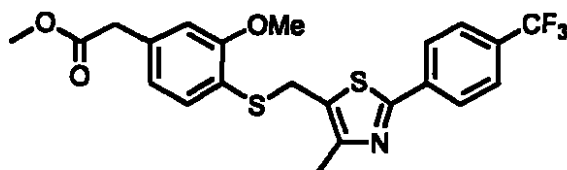
**Example 50**

2-[3-chloro-4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl)methoxy]phenyl]acetic acid

Example 49 was hydrolyzed as described in general procedure 3 to afford the title compound (73 %) as a white solid: mp 189-191°C

Anal. Calcd. for $C_{20}H_{15}NO_4F_3Cl$ 1.0 HCl: C, 51.96; H, 3.49; N, 3.03. Found: C, 51.67; H, 3.65; N, 3.03.

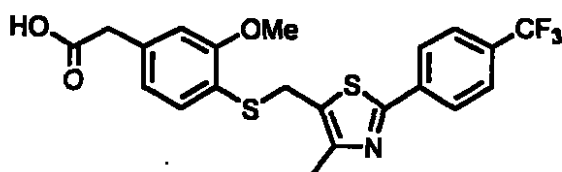
301
298



Example 51

methyl 2-{3-methoxy-4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methyl]sulfanyl}phenyl}acetate

A solution of intermediate 24 (200 mg, 0.8 mmol) in dry MeOH (2 mL) and 0.5 N NaOMe in MeOH (1.6 mL, 0.8 mmol) was heated at 70°C for 3 h. Then, intermediate 2 (184 mg, 0.63 mmol) was added and the reaction was stirred at 70°C for one more hour. After evaporation of the solvent, the residue was purified by flash column chromatography (hexane:EtOAc, 4:1) to afford the title compound (32%) as a yellow solid.

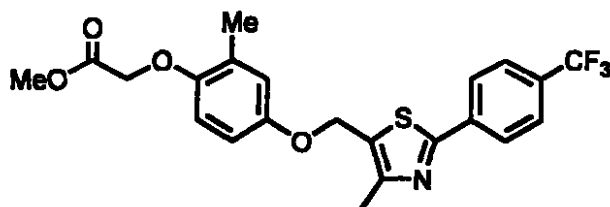


Example 52

2-{3-methoxy-4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methyl]sulfanyl}phenyl}acetic acid

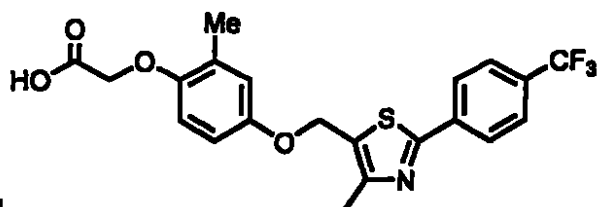
Example 51 was hydrolyzed as described in general procedure 3 to afford the title compound (21 %) as white solid: mp 181-182°C

Anal. Calcd. for $C_{21}H_{18}NO_3F_3S_2$ 0.25 HCl: C, 54.52; H, 3.98; N, 3.03. Found: C, 54.53; H, 4.23; N, 2.79.



Example 53

Intermediate 2 and intermediate 22 were coupled as described in the general procedure 2 to afford the title compound (74%) as a yellow solid.

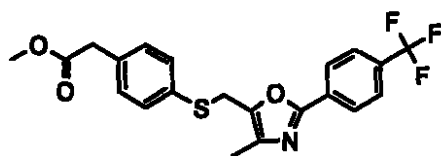

Example 54

2-[2-methyl-4-((4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methoxy)phenoxy]acetic acid

Example 53 was hydrolyzed as described in general procedure 3 to afford the title compound (64%) as a yellow solid: mp 174-176°C

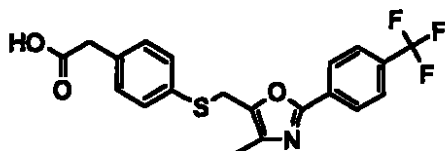
Anal. Calcd. for $C_{21}H_{18}NO_4F_3S$: C, 57.66; H, 4.15; N, 3.20; S, 7.33.

Found: C, 57.67; H, 4.18; N, 3.15; S, 7.30.


Example 55

methyl 2-[4-((4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl)methyl)sulfanyl]phenyl]acetate

A solution of intermediate 23 (200 mg, 0.8 mmol) in dry MeOH (2 mL) and 0.5N NaOMe in MeOH (1.6 mL, 0.8 mmol) was heated at 70°C for 3 h. Then, intermediate 5 (184 mg, 0.63 mmol) was added and the reaction was stirred at 70°C for one more hour. After evaporation of the solvent, the residue was purified by flash column chromatography (hexane:EtOAc, 4:1) to afford the title compound (10%) as a yellow solid.


Example 56

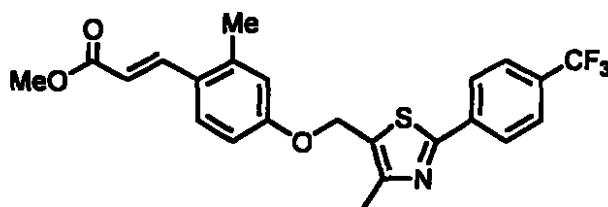
2-[4-((4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl)methyl)sulfanyl]phenyl]acetic acid

Example 55 was hydrolyzed as described in general procedure 3 to afford the title compound (92 %) as white solid: mp 135-136°C

Anal. Calcd. for $C_{20}H_{16}NO_3F_3S$ 0.50 HCl: C, 56.44; H, 3.91; N, 3.29.

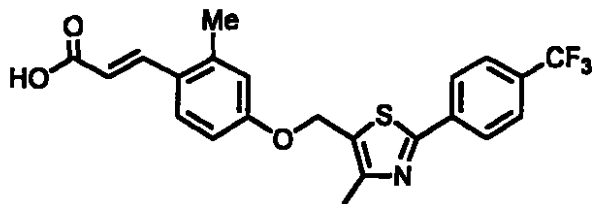
Found: C, 56.14; H, 3.85; N, 3.10.

300
299



Example 57

Intermediate 2 and intermediate 14 were coupled as described in the general procedure 2 to afford the title compound (100 %) as a brown solid.

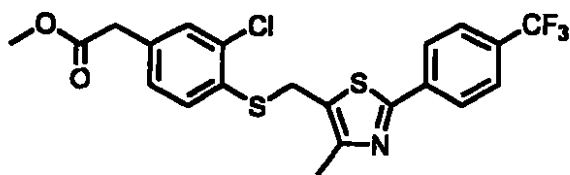


Example 58

(E)-3-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}methoxy)phenyl]-2-propenoic acid

Example 57 was hydrolyzed as described in general procedure 3. The crude material was crystallized from EtOAc:hexane to afford the title compound (25%) as a white solid: mp 200–203 °C.

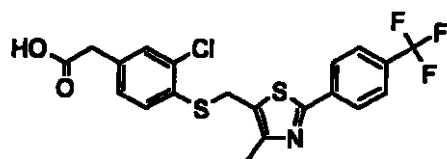
Anal. Calcd. for $C_{22}H_{18}NO_3F_3S$: C, 60.96; H, 4.19; N, 3.23. Found: C, 60.74; H, 4.23; N, 3.20.



Example 59

methyl 2-{3-chloro-4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methyl]sulfanyl}phenyl}acetate

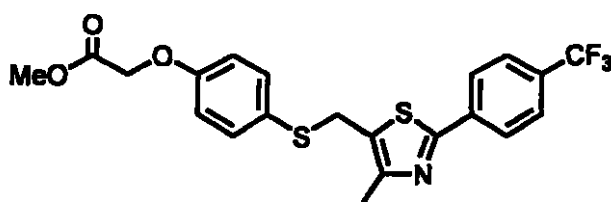
A solution of intermediate 18 (200 mg, 0.8 mmol) in dry MeOH (2 mL) and 0.5N NaOMe in MeOH (1.6 mL, 0.8 mmol) was heated at 70°C for 3 h. Then, intermediate 2 (184 mg, 0.63 mmol) was added and the reaction was stirred at 70°C for one more hour. After evaporation of the solvent, the residue was purified by flash column chromatography (hexane:EtOAc, 9:1) to the title compound (54%) as a yellow solid.

**Example 60**

2-{3-chloro-4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methyl]sulfanyl}phenyl}acetic acid

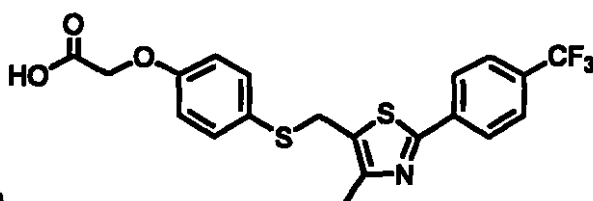
Example 59 was hydrolyzed as described in the general procedure. The crude material was crystallized from acetone:hexane to afford the title compound (96%) as white solid:

Anal. Calcd. for $C_{20}H_{16}NO_2F_3S_2Cl$: C, 52.46; H, 3.30; N, 3.06; Cl, 7.74; S, 14.01. Found: C, 52.44; H, 3.35; N, 3.01; Cl, 7.83; S, 13.88.

**Example 61**

methyl 2-{4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methyl]sulfanyl}phenoxy}acetate

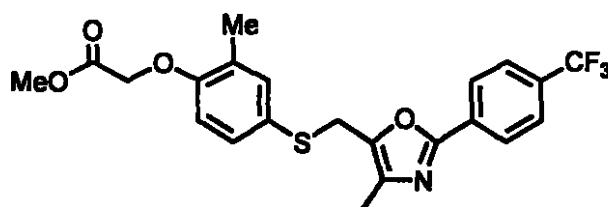
A solution of intermediate 19 (200 mg, 0.8 mmol) in dry MeOH (2 mL) and 0.5N NaOMe in MeOH (1.6 mL, 0.8 mmol) was heated at 70°C for 3 h. Then, intermediate 2 (184 mg, 0.63 mmol) was added and the reaction was stirred at 70°C for one more hour. After evaporation of the solvent, the residue was purified by flash column chromatography (hexane:EtOAc, 4:1) to afford the title compound (15%) as a yellow solid.

**Example 62**

2-{4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methyl]sulfanyl}phenoxy}acetic acid

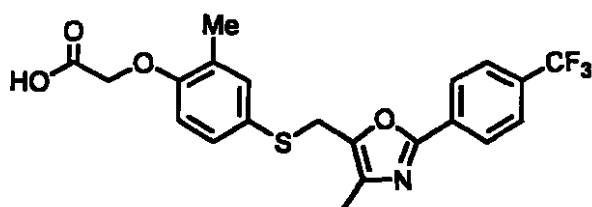
Example 61 was hydrolyzed as described in general procedure 3. The crude material was crystallized from acetone:hexane to afford the title compound (50 %) as yellow solid: mp 190°C.

Anal. Calcd. for $C_{20}H_{18}NO_3F_3S_2$: C, 54.66; H, 3.67; N, 3.19; S, 14.59.
Found: C, 54.45; H, 3.71; N, 3.02; S, 14.83.



Example 63

5 Intermediate 5 and intermediate 25 were coupled as described in general procedure 2 to afford the title compound (85 %) as brown solid.

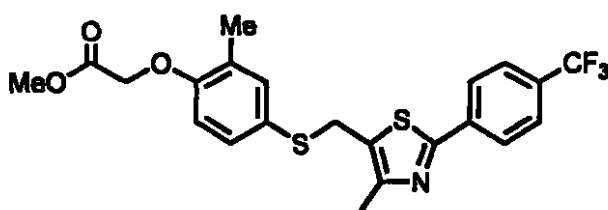


Example 64

2-{2-methyl-4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl)methyl)sulfanylmethyl]phenoxy}acetic acid

10 Example 63 was hydrolyzed as described in general procedure 3. The crude material was crystallized from MeOH:water to afford the title compound (67 %) as white solid: mp 156-157°C

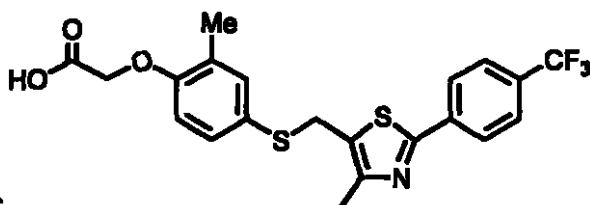
Anal. Calcd. for $C_{21}H_{18}NO_4F_3S$: C, 57.66; H, 4.15; N, 3.20; S, 7.33.
Found: C, 57.47; H, 4.14; N, 3.13; S, 7.26.



Example 65

15 Intermediate 2 and intermediate 25 were coupled as described in general procedure 2 to afford the title compound (87 %) as brown solid.

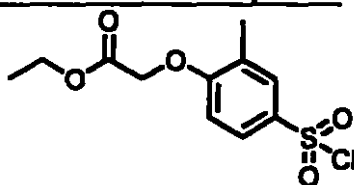
43

**Example 66**

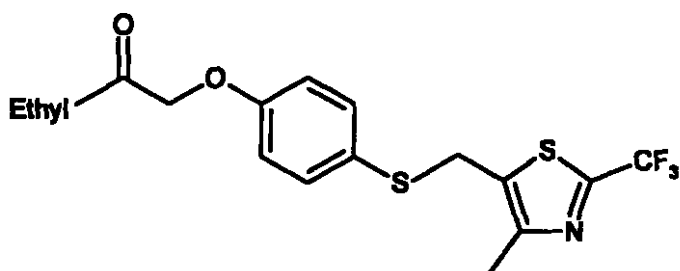
2-{2-methyl-4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methyl)sulfany]phenoxy}acetic acid

Example 65 was hydrolyzed as described in general procedure 3. The crude material was crystallized from MeOH:water to afford the title compound (60 %) as yellow solid: mp 139-141°C

Anal. Calcd. for $C_{21}H_{18}NO_3F_3S_2$: C, 55.62; H, 4.00; N, 3.09; S, 14.14. Found: C, 55.52; H, 4.11; N, 3.13; S, 14.29.

Alternative preparation of Example 66**Intermediate 26**

Chlorosulfonic acid (15mL) was cooled to 0°C. then 10.0 g (0.05M) of ethyl (2-methylphenoxysulfonyl)acetate was added over 10 m. The reaction mixture was stirred at 0-5°C for 30m, the bath was removed and stirring continued for 2 h. The reaction mixture was poured into ice, forming a white solid which was washed with ice water and dried under high vacuum affording the title compound (12.846 g ,86%).

**Example 67**

Intermediate 26 (4.68g, 16mM) was refluxed with 9.6 g of tin powder in ethanol (20mL) and dioxane/HCl (20 mL). After 3 h the reaction mixture was poured into ice and CH_2Cl_2 (200mL) and filtered. The phases were separated and the aqueous layer was extracted 2X 50 mL CH_2Cl_2 . The combined organic

layers were dried (MgSO_4), filtered and evaporated to yield 3.5g (97%). This material readily forms disulfides and therefore was used immediately. It was dissolved in acetonitrile (50mL) with intermediate 2 (4.0 g, 14.0mM) and Cs_2CO_3 (10.1 g, 31.0 mM) and stirred for 1 h then diluted with ether (200mL) and water (200mL). The phases were separated and the organic phase was washed 2X NaOH 0.1N (50mL), dried (MgSO_4), filtered and evaporated to afford crude product (6.57 g,) which was slurried in hexane:ether (1:1) and filtered to yield pure intermediate 59 (5.0g, 74%). This material could be hydrolyzed as above (to yield example 66).

Binding Assay:

Compounds were tested for their ability to bind to hPPAR γ , hPPAR α , or PPAR δ using a Scintillation Proximity Assay (SPA). The PPAR ligand binding domain (LBD) was expressed in *E. coli* as polyHis tagged fusion proteins and purified. The LBD was then labeled with biotin and immobilized on streptavidin-modified scintillation proximity beads. The beads were then incubated with a constant amount of the appropriate radioligand (^3H -BRL 49653 for PPAR γ , 2-(4-(2-(2,3-Ditritio-1-heptyl-3-(2,4-difluorophenyl)ureido)ethyl)phenoxy)-2-methylbutanoic acid for hPPAR α and GW 2433 (see Brown, P. J et al. *Chem. Biol.* 1997, 4, 909-918. For the structure and synthesis of this ligand) for PPAR δ) and variable concentrations of test compound, and after equilibration the radioactivity bound to the beads was measured by a scintillation counter. The amount of nonspecific binding, as assessed by control wells containing 50 μM of the corresponding unlabeled ligand, was subtracted from each data point. For each compound tested, plots of ligand concentration vs. CPM of radioligand bound were constructed and apparent K_i values were estimated from nonlinear least squares fit of the data assuming simple competitive binding. The details of this assay have been reported elsewhere (see, Blanchard, S. G. et. al. Development of a Scintillation Proximity Assay for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma Ligand Binding Domain. *Anal. Biochem.* 1998, 257, 112-119).

Apparent $\text{p}K_i$ values were >6.5 for all of the acid Examples described above ($\text{p}K_i = -\log$ of the concentration of test compound required to achieve an apparent K_i value according to the equation $K_i = \text{IC}_{50} / 1 + [\text{L}]/K_d$, where IC_{50} = the concentration of test compound required to inhibit 50% of the specific binding of the radioligand, $[\text{L}]$ is the concentration of the radioligand used, and

K_d is the dissociation constant for the radioligand at the receptor). The ester precursors of the carboxylic acids (e.g. Example 61) had pK_i's of less than 6.5 but frequently these esters were active in the transient transfection assay described below, presumably because they hydrolyzed to active acids under the assay conditions.

Transfection assay:

Compounds were screened for functional potency in transient transfection assays in CV-1 cells for their ability to activate the PPAR subtypes (transactivation assay). A previously established chimeric receptor system was utilized to allow comparison of the relative transcriptional activity of the receptor subtypes on the same target gene and to prevent endogenous receptor activation from complicating the interpretation of results. See, for example, Lehmann, J. M.; Moore, L. B.; Smith-Oliver, T. A.; Wilkison, W. O.; Willson, T. M.; Kliewer, S. A., An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ), *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 12953-6. The ligand binding domains for murine and human PPAR α , PPAR γ , and PPAR δ were each fused to the yeast transcription factor GAL4 DNA binding domain. CV-1 cells were transiently transfected with expression vectors for the respective PPAR chimera along with a reporter construct containing five copies of the GAL4 DNA binding site driving expression of secreted placental alkaline phosphatase (SPAP) and β -galactosidase. After 16 h, the medium was exchanged to DME medium supplemented with 10% delipidated fetal calf serum and the test compound at the appropriate concentration. After an additional 24 h, cell extracts were prepared and assayed for alkaline phosphatase and β -galactosidase activity. Alkaline phosphatase activity was corrected for transfection efficiency using the β -galactosidase activity as an internal standard (see, for example, Kliewer, S. A., et. al. *Cell* 83, 813-819 (1995)). Rosiglitazone (BRL 49653) was used as a positive control in the hPPAR γ assay. The positive control in the hPPAR α and hPPAR δ assays was 2-[4-(2-(3-(4-fluorophenyl)-1-heptylureido)ethyl)-phenoxy]-2-methylpropionic acid, which can be prepared as described in Brown, Peter J., et. al. *Synthesis* Issue 7, 778-782 (1997), or patent publication WO 9736579.

All of the above acid Examples showed at least 50% activation hPPAR δ relative to the positive control at concentrations of 10^{-7} M or less. Most of the

above acid Examples were at least 10-fold selective for hPPAR δ over hPPAR α and hPPAR γ .

In vivo evaluations:

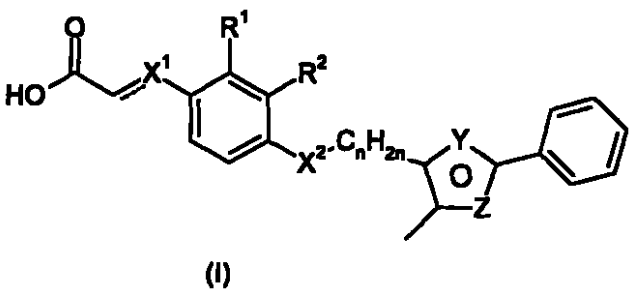
5 In vivo experiments were performed in db/db mice approximately 60 days old. Animals were randomized into vehicle or compound (n /group) with administration by oral gavage for 7 days, at a volume of 5 ml/kg, b.i.d. After 7 days of treatment animals were anesthetized with isofluorane gas and bled by cardiac puncture for analysis of serum glucose, triglyceride, total and HDL
10 cholesterol, and non-esterified free fatty acid concentrations.

The compound of Example 66 was examined in a Rhesus model. A 6-month dose escalation study in obese rhesus monkeys raised HDLc with each dose (0.1, 0.3, 1, and 3 mg/kg bid for 28 days). HDLc increased by more than 40% in each monkey at the 3 mg/kg dose. NMR analysis of lipoprotein particle
15 composition showed a shift in the LDLc composition to fewer and larger LDLc particles. Serum TG concentrations decreased by more than 30% in each monkey. Fasting insulin decreased by more than 20% in each monkey. Serum fibrinogen concentrations decreased by 10-20%, with peak activity observed at doses of 0.3 and 1 mg/kg.

20 The application of which this description and claims forms part may be used as a basis for priority in respect of any subsequent application. The claims of such subsequent application may be directed to any novel feature or combination of features described herein. This may take the form of product,
25 composition, process or use claims and may include, by way of example and without limitation, one or more of the following claims.

What is claimed is:

1. A compound of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrolyzable esters thereof;



Wherein

X¹ is NH, NCH₃, O, S, a bond (i.e. is absent), CH₂, or CH where the dashed line indicates that when X¹ is CH the depicted bond is a double bond;

X² is O, S

R¹ is H, CH₃, OCH₃ or halogen.

R² is H, OCH₃ or halogen

n is 1 or 2.

one of Y and Z is N and the other is S or O;

R³ is H, CF₃ or halogen.

2. A compound of formula (I) which is a hPPAR δ agonist.
3. A compound according to claim 2 which is a selective hPPAR δ agonist.

4. A compound according to claim 1, 2 or 3 wherein X¹ represents O, S or is absent.

5. A compound according to claim 4 wherein X¹ represents O.

6. A compound according to any of claims 1-5 wherein R¹ is H or CH₃.

7. A compound according to any of claims 1-6 wherein R² is H.

8. A compound according to any of claims 1-7 wherein R³ is in the para position.

9. A compound according to claim 8 wherein R³ is CF₃.

10. A compound selected from:

2-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl}methoxy)phenoxy]acetic acid

3-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}methoxy)phenyl]propanoic acid

3-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl}methoxy)phenyl]propanoic acid

2-[4-({[4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl]methyl)sulfanyl}phenyl]acetic acid

2-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}methoxy)phenoxy]acetic acid

3-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}methoxy)phenyl]propanoic acid

(E)-3-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl}methoxy)phenyl]-2-propenoic acid

methyl 3-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}methoxy)phenyl]propanoate

2-[4-({[4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl]methyl)sulfanyl}phenyl]acetic acid

2-({4-([4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl]methyl)sulfanyl}phenyl)sulfanyl]acetic acid

- 5

2-[methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methoxy}anilino]acetic acid

2-{3-chloro-4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl)methyl)sulfanyl]phenyl}acetic acid

2-[2-chloro-4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl)methoxy}phenoxy]acetic acid

2-[3-chloro-4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methoxy}phenyl]acetic acid

2-{4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl)methyl)sulfanyl]phenoxy}acetic acid

(E)-3-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl)methoxy}phenyl]-2-propenoic acid

2-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl)methoxy}phenoxy]acetic acid

2-[3-fluoro-4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methoxy}phenyl]acetic acid

methyl 2-[3-chloro-4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl)methoxy}phenyl]acetate
- 20

11. A compound selected from:

2-{2-methyl-4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methyl)sulfanyl]phenoxy}acetic acid

2-{2-methyl-4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl)methyl)sulfanyl]phenoxy}acetic acid

25methyl 2-{4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methyl)sulfanyl]phenoxy}acetate

2-{4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methyl)sulfanyl]phenoxy}acetic acid

(E)-3-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methoxy}phenyl]-2-propenoic acid

302-{3-chloro-4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methyl)sulfanyl]phenyl}acetic acid

306

12. A pharmaceutical composition comprising a compound of any of claims 1-11.
- 5 13. A pharmaceutical composition according to claim 12 further comprising a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.
14. A compound according to any of claims 1-11 for use in therapy.
- 10 15. Use of a compound according to any of claims 1-11 for the manufacture of a medicament for the prevention or treatment of a hPPAR δ mediated disease or condition.
- 15 16. Use according to claim 15 wherein the hPPAR δ mediated disease or condition is dyslipidemia, syndrome X, heart failure, hypercholesteremia, cardiovascular disease, type II diabetes mellitus, type 1 diabetes, insulin resistance hyperlipidemia, obesity, anorexia bulimia, and anorexia nervosa.
- 20 17. A method of treatment of a hPPAR δ mediated disease or condition comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to any of claims 1-11.
- 25 18. A method according to claim 17 wherein the hPPAR δ mediated disease or condition is dyslipidemia, syndrome X, heart failure, hypercholesteremia, cardiovascular disease, type II diabetes mellitus, type 1 diabetes, insulin resistance hyperlipidemia, obesity, anorexia bulimia, and anorexia nervosa.
- 30 19. Use of a hPPAR δ agonist for the manufacture of a medicament for lowering triglycerides.
20. Use according to claim 19 wherein the hPPAR δ agonist is a hPPAR δ selective agonist.

21. Use according to claim 20 wherein the hPPAR δ selective agonist is a compound according to claim 1.
- 5 22. A method for lowering triglycerides which comprises the administration of a therapeutically effective amount of a hPPAR δ agonist.
23. A method according to claim 22 wherein the hPPAR δ agonist is a selective hPPAR δ agonist.
- 10 24. A method according to Claim 23 wherein the hPPAR δ agonist is a compound according to claim 1.

305

ABSTRACT

5

Compounds of Formula (1) are disclosed. These compounds include selective activators of human PPAR delta.

