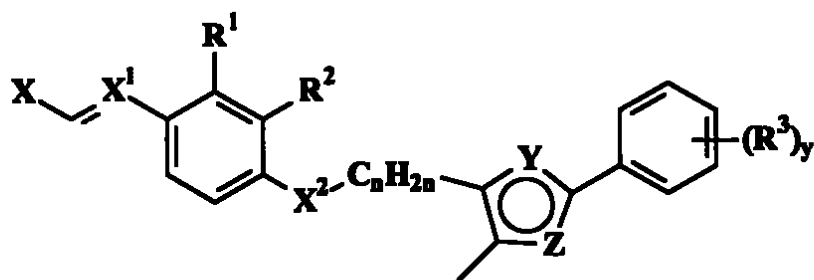


RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

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



(I)

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 13.957	☒
Recibo de la tasa respectiva \$608.000.00	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia dela primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción Simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐
Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería	☒

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSÉ ANTONIO LLOREDA C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 37,342
FECHA : JUNIO 15 DE 2000

Superintendencia de Industria y Comercio
Radicación : 82347291 00000000
Fecha (AFD): 2000-06-23 14:14:07
Trámite : CCE PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2920 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PASO	Vr. PASO
LLOPEDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2900409	5,491,000.00

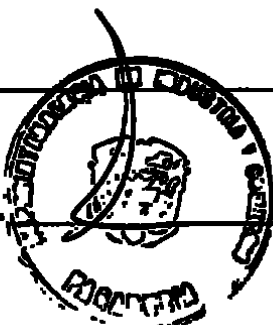
***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	608,000.00

SOM: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



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

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

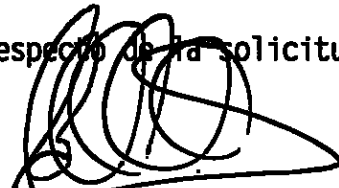
- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4—

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuyas prioridades ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLORED CAMACHO y/o ALFONSO LLORED CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLORED para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 13.957. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLORED

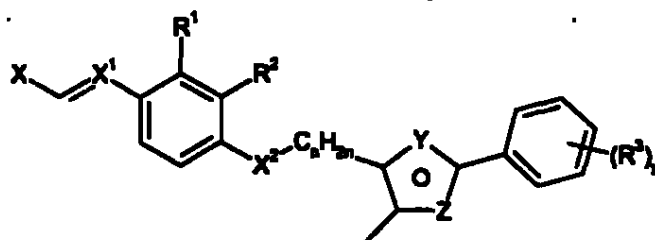
T.P. No. 10.784

CODIGO 231

5

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

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



(1)

10

15

20

COMPUESTOS QUÍMICOS

CAMPO DE LA INVENCION

5 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
10 a un método para preparar y usar los compuestos novedosos y métodos para usar los activadores del hPPAR δ .

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 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
20 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
25 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
5 mediante terapia con fármacos (es decir, actualmente no 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
10 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
15 plasminógeno (Pal-1), y niveles reducidos de HDL-c.

La NIDDM (diabetes mellitus tipo 2 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
20 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
25 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
5 identificados en los intensificadores de un número de genes 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
10 (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)),
15 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
20 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 2, ver, por ejemplo, D.E. Kelly et al., Curr. Opin.
25 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 los triglicéridos, parece incrementar predominantemente la 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), (1997).

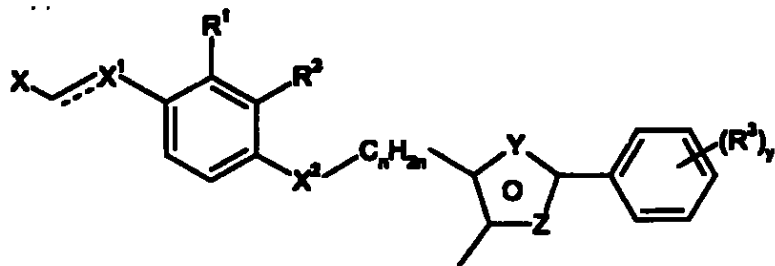
Los fibratos son una clase de fármacos que puede reducir los triglicéridos en el suero de 20 a 50%, reducir el LDLc de 10 a 15%, elevar el tamaño de partícula del LDL desde el tamaño poco denso más aterogénico hasta LDL denso normal, e incrementar el HDLc de 10 a 15%. Las evidencias experimentales indican 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 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 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).

5 Ciertos compuestos que interactúan de otra manera con uno o más de los PPAR, se han visto implicados en la regulación de los niveles de triglicéridos y del colesterol, en modelos animales. Ver, por ejemplo, las patentes norteamericanas 5,847,008 (Doebber et al.) y
10 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 (Bergér et al., J. Biol. Chem. 1999). vol. 274, pp. 6718-6725) se estableció que la
15 glucosa o de triglicéridos.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Brevemente, en un aspecto, la presente
20 invención proporciona compuestos de fórmula (I), y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde



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

X^1 representa NH , NCH_3 , O , S , un enlace, (es decir está ausente), CH_2 , o CH en donde la línea discontinua indica que cuando X^1 es CH , el enlace representado es un doble enlace;

X^2 representa O u S ;

R^1 y R^2 representan independientemente H , CH_3 , OCH_3 o halógeno;

n es 1 o 2;

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

y es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

Cada R^3 representa independientemente 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 2, 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 aterosclerosis, arterioesclerosis, hipertrigliceridemia, 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 .

5 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
10 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 2 y disminuir la resistencia a la insulina, el cual comprende
15 administrar un agonista del hPPAR δ . Preferentemente el agonista del hPPAR δ es un agonista selectivo.

En un aspecto adicional se proporciona el uso de un agonista del hPPAR δ para la fabricación de un medicamento, para tratar la diabetes tipo 2 y disminuir la
20 resistencia a la insulina. Preferentemente el agonista hPPAR δ es un agonista selectivo.

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

agonista selectivo.

En un aspecto adicional se proporciona el uso de un agonista del hPPAR δ , para la fabricación de un medicamento, para disminuir los niveles del fibrinógeno.

5 Preferentemente el agonista del hPPAR δ es un agonista selectivo.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un método para disminuir los niveles del LDLc, el cual comprende administrar un agonista del hPPAR δ .

10 Preferentemente el agonista del hPPAR δ es un agonista selectivo.

En un aspecto adicional la invención proporciona el uso de un agonista hPPAR δ para la fabricación de un medicamento para reducir los niveles del

15 LDLc. Preferentemente el agonista del hPPAR δ es un agonista selectivo.

En un aspecto adicional la invención proporciona un método para elevar el tamaño de partícula del LDL desde LDL poco denso hasta normal denso, el cual

20 comprende administrar un agonista del hPPAR δ . Preferentemente el agonista del hPPAR δ es un agonista selectivo.

En un aspecto adicional la invención proporciona el uso de un agonista del hPPAR δ , para la

25 fabricación de un medicamento para elevar el tamaño de

partículas del LDL, desde LDL poco denso hasta normal denso. Preferentemente el hPPAR δ es un agonista selectivo.

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

Aunque los ésteres hidrolizables y los derivados de tetrazol, se encuentran incluidos en el alcance de esta invención, se prefieren los ácidos porque los datos sugieren que aunque los ésteres son compuestos
10 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. Generalmente el ácido carboxílico es activo tanto en los
15 ensayos de enlazamiento como de transfección transciente, aunque el éster no se enlaza usualmente bien pero es activo en el ensayo de transfección transciente, preferentemente debido a la hidrólisis. Los ésteres hidrolizables, preferidos, son los ésteres de alquilo de 1 a 6 átomos de
20 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.

Por lo tanto, preferentemente X representa
COOH;

25 Preferentemente X¹ es O, S, o está ausente. Más

preferentemente X^1 representa O.

Preferentemente X^2 es S.

Preferentemente R^1 es H o CH_3 , más preferentemente CH_3 .

5 Preferentemente R_2 es H.

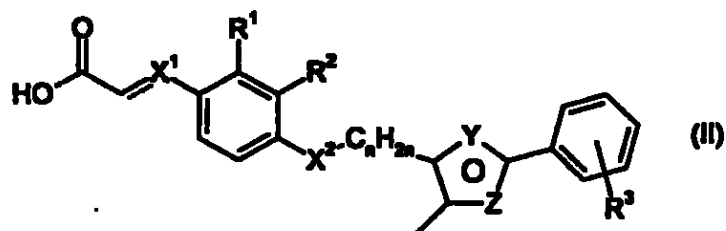
Preferentemente Z es N.

Preferentemente Y es S.

Preferentemente n es 1.

Preferentemente y es 1 o 2. Cuando y es 2,
10 preferentemente uno de los sustituyentes es halógeno; más preferentemente uno es halógeno y el otro es CF_3 . Más preferentemente y es 1. Cuando y es 1, preferentemente el sustituyente está en la posición para en el anillo, y es, de manera más preferente, CF_3 .

15 Un grupo particular de compuestos es el de los compuestos de fórmula (II), y sales, solvatos y ésteres hidrolizables, farmacéuticamente aceptables, de los mismos, en donde



20 X^1 es NH, NCH_3 , O, S, un enlace (es decir,

está ausente), CH₂, o CH, en donde la línea discontinua indica que cuando X¹ es CH, el enlace representado es un doble enlace;

X² es O u S;

5 R¹ es H, CH₃, OCH₃, o halógeno;

R² es H, OCH₃, o halógeno

n es 1 o 2;

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

R³ es H, CF₃ o halógeno.

10

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, preferentemente de al menos 7.0, para el PPAR relevante, por ejemplo el hPPAR δ , en el ensayo de

25

enlazamiento descrito 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 5 10^{-5} M o menos. Preferentemente el agonista de esta invención logra el 50% de activación del PPAR δ humano en el ensayo de transfección, a concentraciones de 10^{-7} M o menos, más preferentemente 10^{-9} M o menos.

De la manera más preferente, los compuestos de 10 fórmula (I) son agonistas selectivos del hPPAR δ . Como se 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 15 veces selectivos". La EC50 se define en el ensayo de 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 .

20 Los compuestos selectivos del PPAR δ de esta invención, elevan el HDL-c en ratones modelos de ratones db/db y de primates, y el reducen el fibrinógeno en modelos de primate. Estos agonistas selectivos del PPAR δ , inesperadamente disminuyen los niveles de triglicéridos y 25 de insulina en el primate.

Dado que la literatura sugiere que esos efectos 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
5 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
10 actividad del PPAR, incluyendo la actividad del PPAR alfa, podría dar como resultado beneficios en la reducción adicional de triglicéridos, LDLc o fibrinógeno, así como una disminución en la resistencia a la insulina.

15 Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen:

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

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

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

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

- Ácido 2-[2-metil-4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metoxi)fenoxi] acético
- Ácido 3-[4-({metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metoxi)fenil] propanoico
- 5 Ácido (E)-3-[2-metil-4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il}metoxi)fenil]-2-propenoico
- 3-[4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metoxi)fenil] propanoato de metilo
- 10 Ácido 2-{4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metil)sulfanil]fenil} acético
- 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
- 15 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
- 20 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
- 25

Ácido 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

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

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

2-{2-metil-4-[(4-metil-2-[4-bromofenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenoxi} acetato de etilo

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

2-{2-metil-4-[(4-metil-2-[4-clorofenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenoxi} acetato de etilo

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

2-{2-metil-4-[(4-metil-2-[4-fluorofenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenoxi} acetato de etilo

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

2-{2-metil-4-[(4-metil-2-[3,4-diclorofenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenoxi} acetato de etilo

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

- 2-{2-metil-4-[(4-metil-2-[3,4-diclorofenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenoxi}acetato de etilo
- Ácido 2-{2-metil-4-[(4-metil-2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenoxi} acético
- 5 Ácido 2-{2-metil-4-[(4-metil-2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenoxi} acético
- 2-{2-metil-4-[(4-metil-2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenoxi} acetato de etilo
- 10 5-{4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il)metoxi]fenoximetil]-2H-tetrazol
- 5-[4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il)metoxi]bencil]-2H-tetrazol
- 15 5-[4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)sulfanil]bencil]-2H-tetrazol
- 5-[4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il)sulfanil]bencil]-2H-tetrazol
- 20 5-[2-metil-4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metoxi]bencil]-2H-tetrazol
- 5-[2-metil-4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)sulfanil]bencil]-2H-tetrazol

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

20 Un compuesto particularmente preferido de la invención es:

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

25

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

Los experimentados en la técnica también
5 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 (I) incluyen las sales convencionales formadas a partir de
10 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, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, perclórico,
15 fumárico, acético, propiónico, succínico, glicólico, fórmico, láctico, maleico, tartárico, cítrico, palmoico, malónico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico, naftalen-2-sulfónico, bencensulfónico,
20 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 intermedios para obtener los compuestos de la invención y
25 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, dietanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaína.

- 5 Los experimentados en la técnica de la química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con solventes en los que se hacen reaccionar o en los que se precipitan o cristalizan. Estos complejos son conocidos como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con
10 agua es conocido como un "hidrato". Los solvatos del compuesto de fórmula (I) se encuentran dentro del alcance de la invención. Las referencias que se hacen posteriormente en la presente a un compuesto de conformidad con la invención, incluyen tanto compuestos de fórmula (I)
15 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

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
20 apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención 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.
25 Sin embargo, en general, las dosis empleadas para el

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, 5 administradas a intervalos apropiados, por ejemplo como 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 10 el ingrediente activo como una formulación farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención proporciona además 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 15 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 20 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 25 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 la técnica.

Alternativamente, los compuestos de la presente invención se pueden incorporar, por ejemplo, en preparaciones líquidas orales, tales como suspensiones acuosas o aceitosas, 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 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

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
5 conservadores tales como los p-hidroxibenzoatos de metilo o 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.

10 Adicionalmente, las formulaciones de la presente invención se pueden formular para la administración parenteral mediante inyección o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden tomar las formas de suspensiones, soluciones, o emulsiones en
15 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
20 ejemplo, agua estéril libre de pirógenos), antes de su uso.

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,
25 subcutáneamente, o intramuscularmente) o mediante inyección

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
5 derivados escasamente solubles tales como por ejemplo, una sal escasamente soluble.

Las formulaciones de conformidad con la invención pueden contener entre 0.1 y 99% del ingrediente activo, convenientemente de 30 a 95% para tabletas y
10 cápsulas y de 3 a 50% para preparaciones líquidas.

El compuesto de fórmula (I) para el uso en la presente invención, se puede usar en combinación con otros agentes terapéuticos tales como por ejemplo, estatinas y/u otros fármacos reductores de lípidos por
15 ejemplo los inhibidores MTP y los reguladores ascendentes LDLR. Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con agentes antidiabéticos, por ejemplo la metformina, sulfonilureas, o los agonistas PPAR gamma, PPAR alfa y PPAR alfa/gamma (por ejemplo las tiazolidindionas
20 tales como la Pioglitazona y la Rosiglitazona). Los compuestos se pueden usar en combinación con agentes antihipertensivos tales como los antagonistas de la angiotensina, por ejemplo, el telmisartano, antagonistas de los canales de calcio, por ejemplo, la lacidipina y los
25 inhibidores ACE, por ejemplo el enalapril. La invención

proporciona entonces en un aspecto adicional, el uso de una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) con un agente terapéutico adicional, en el tratamiento de una enfermedad mediada por el hPPAR delta.

5 Cuando los compuestos de fórmula (I), se usan en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos se pueden administrar ya sea secuencialmente o simultáneamente, a través de cualquier ruta conveniente.

 Las combinaciones a las que se hizo referencia
10 anteriormente, se pueden presentar convenientemente para el uso en la forma de una formulación farmacéutica y de ésta manera, las formulaciones farmacéuticas comprenden una formulación como se definió anteriormente, de manera
15 farmacéuticamente aceptable que comprende un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de esas combinaciones se pueden administrar, ya sea secuencialmente o simultáneamente, en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

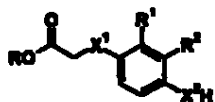
20 Cuando se combinan en la misma formulación, se apreciará que los dos compuestos deben de ser estables y compatibles entre sí, y con los otros componentes de la formulación y se pueden formular para su administración. Cuando se formulen de manera separada, se pueden
25 proporcionar en cualquier formulación conveniente, en una

manera como la conocida para esos compuestos en la técnica.

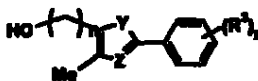
Cuando un compuesto de fórmula (I) se usa en combinación con un segundo agente terapéutico, activo contra la misma enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir de la dosis utilizada cuando el compuesto se usa sólo. Las dosis apropiadas podrán ser apreciadas fácilmente por los experimentados en la técnica.

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 Synthesis, p 1) o mediante la alquilación de A usando una base no nucleofílica adecuada tal como K_2CO_3 , CS_2CO_3 o 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.

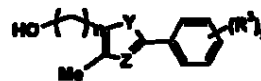
20



A

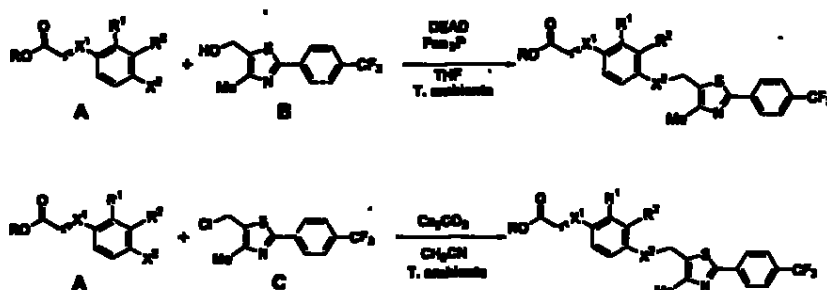


B



C

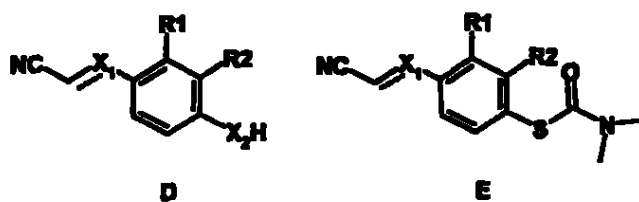
Por ejemplo, cuando n es 1, Y es S, Z es SN, y R^3 es para- CF_3 :



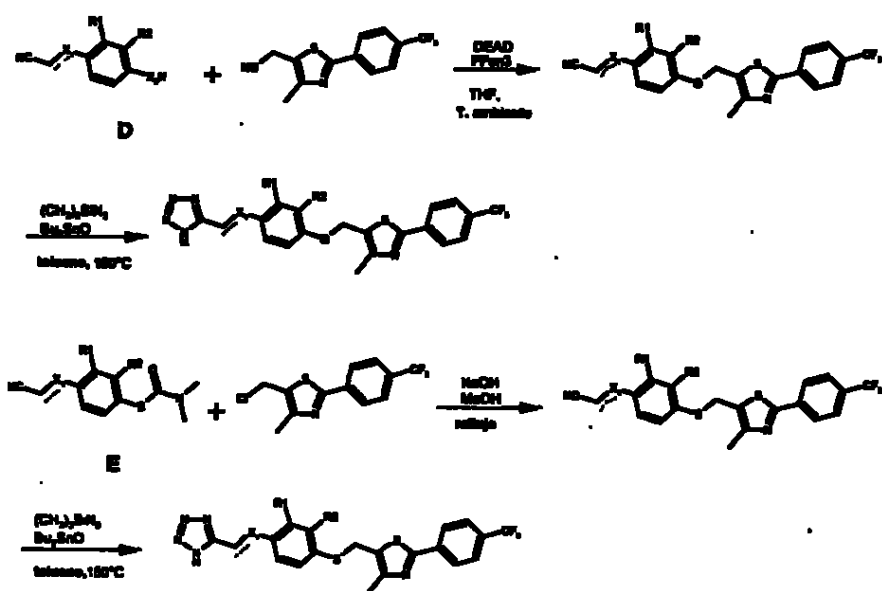
5

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

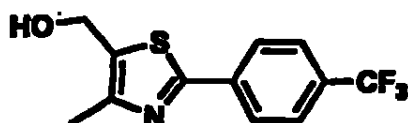
Además, los derivados de tetrazol se pueden preparar convenientemente a través de un proceso general en donde una porción como D se acopla a un alcohol (B) usando el protocolo de Mitsunobu (O. Mitsunobu, 1981 Synthesis, p 1), mediante la alquilación de D usando una base no nucleofílica, adecuada tal como K₂CO₃, Cs₂CO₃ o NaH, con un haluro de alquilo (C), o mediante el acoplamiento de una porción como E como un haluro de alquilo (C) usando una base no nucleofílica, adecuada, tal como NaOH.



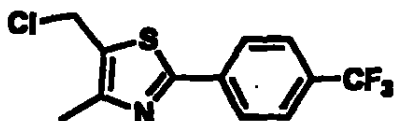
Por ejemplo cuando n es 1, Y es S, Z es N, y R³ es para-CF₃:



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

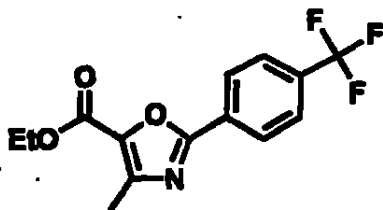
COMPUESTOS INTERMEDIOSCOMPUESTO INTERMEDIO 1

5 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 (50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante
10 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 amarillo el cual se cristalizó en MeOH-agua para
15 proporcionar el compuesto intermedio 1 descrito anteriormente (9.90 g, 36 milimol, 90%) como un sólido amarillo, p.f. 120-122 °C.

COMPUESTO INTERMEDIO 2

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 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 evaporó para proporcionar el compuesto intermedio 2 (8.0 g, 27 milimol, 90%) como un sólido amarillo.

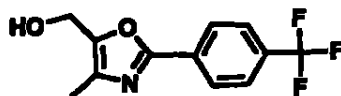
15

COMPUESTO INTERMEDIO 3

Una mezcla pura de 2-cloroacetoacetato de metilo (9.88g, 8.0 mL, 65.6 milimol) y ácido 4-

(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.

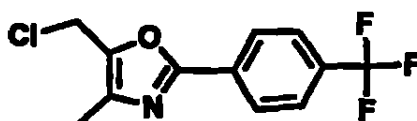
COMPUESTO INTERMEDIO 4



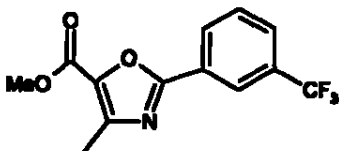
A una solución bien agitada de LiAlH₄ (213 mg, 5.6 milimol) en THF seco (7.0 mL) a 0 °C, se adicionó lentamente una solución del compuesto intermedio 3 (1.6 g, 5.6 milimol) en THF seco (7.0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se enfrió

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 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.

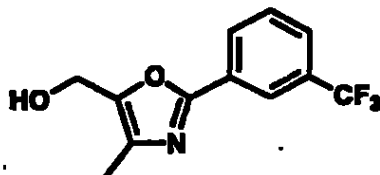
COMPUESTO INTERMEDIO 5



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 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 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.

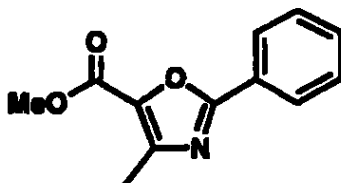
COMPUESTO INTERMEDIO 6

Una solución de ácido 3-(trifluorometil)benzoico (570 mg, 3.0 milimol) en DMF seca
5 (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 éter (50 mL). La capa orgánica se lavó adicionalmente con
10 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 posteriormente a reflujo durante toda la noche. Se vertió
15 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 instantánea (CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto
20 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
5 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
10 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

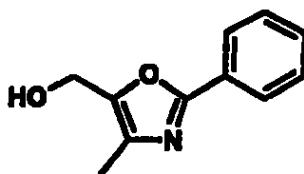
adicionó K_2CO_3 sólido (691 mg, 5.0 milimol) seguido por 2-cloroacetoacetato de metilo (1.50 g, 10.0 milimol). La suspensión se agitó durante 1.5 horas a 55 ° C. La reacción se dividió luego entre agua (150 mL) y éter (150 mL). La

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.

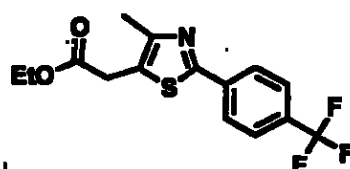
COMPUESTO INTERMEDIO 9



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

lentamente una solución del compuesto intermedio 8 (434 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 5 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.

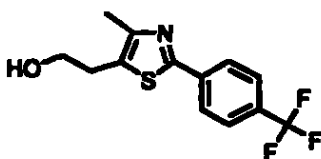
10

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 15 (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 20 milimol) como un sólido blanco. Los licores madre se evaporaron hasta un jarabe el cual se purificó mediante

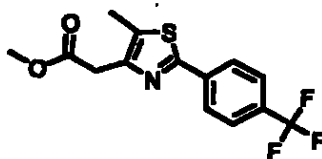
cromatografía en columna instantánea (hexano: EtOAc, 9:1) para proporcionar el compuesto intermedio 10 adicional (300 mg, 0.91 milimol). El rendimiento total fue de 60%.

5

COMPUESTO INTERMEDIO 11

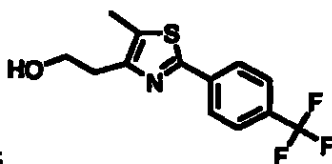
A una solución bien agitada de LiAlH_4 (31 mg, 0.8 milimol) en THF seco (1.0 mL) a 0 °C, se adicionó lentamente una solución del compuesto intermedio 10 (264 mg, 0.8 milimol) en THF seco (1.5 mL) y CH_2Cl_2 seco (1.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se enfrió 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

COMPUESTO 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.

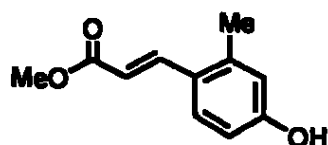
15

COMPUESTO INTERMEDIO 13

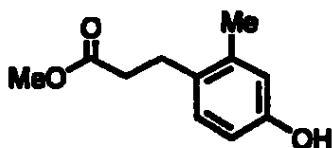
A una solución bien agitada de LiAlH₄ (76 mg,

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
5 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

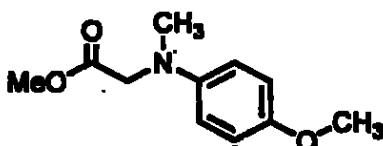
COMPUESTO INTERMEDIO 14

Se acoplaron acrilato de metilo y 4-bromo-3-metilfenol, usando las condiciones de Heck, como se
15 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

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.

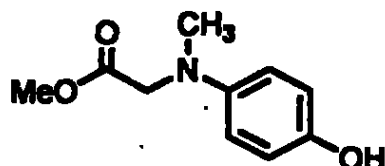
10

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)

20

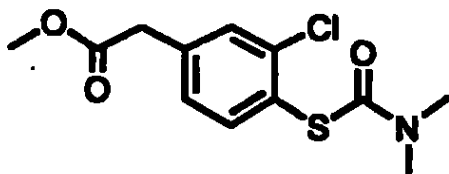
MS m/z 210 (M+1)-

COMPUESTO INTERMEDIO 17

Se adicionó el compuesto intermedio 16 (1.9 g, 9.0 milimol) en CH₂Cl₂ (10 mL) a BBr₃ 1M en CFH₂Cl₂ (28 mL) 5 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 evaporó. Una solución de este residuo y cloruro de acetilo 10 (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 (MeOH-d₄) delta 3.39 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 6.87 (d, 2H), 7.48 (d, 2H)

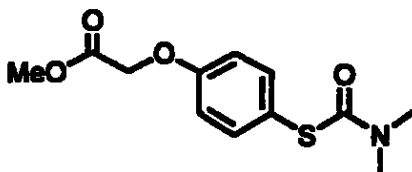
15

MS m/z 196 (M+1)-

COMPUESTO INTERMEDIO 18

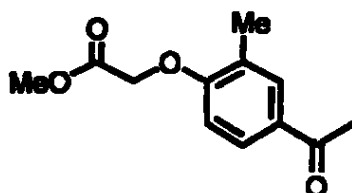
Se trató 3-cloro-4-hidroxifenilacetato de metilo con cloruro de dimetiltiocarbamoilo, como se describe en el procedimiento general 5, para proporcionar, después de la cromatografía en columna (hexano: EtOAc, 5 4:1), un aceite café (95%). El residuo se sometió a reflujo en tetradecano a fin de proporcionar,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

10

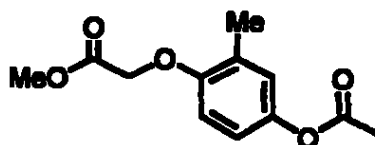
COMPUESTO INTERMEDIO 19

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

20

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.

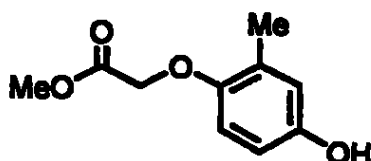
COMPUESTO INTERMEDIO 21

15

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

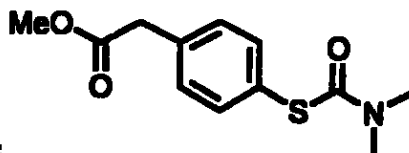
reflujo durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (120 mL), y se lavó sucesivamente con: solución acuosa de KI (2 x 200 mL), NaHSO₃ (2 x 200 mL), se secó, se filtró, y se evaporó para proporcionar el
5 compuesto del título (5.0 g, 21 milimol, 87%) como un jarabe.

COMPUESTO INTERMEDIO 22

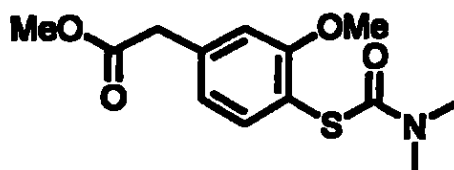


10

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
15 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,
20 84%) como un sólido café.

COMPUESTO INTERMEDIO 23

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

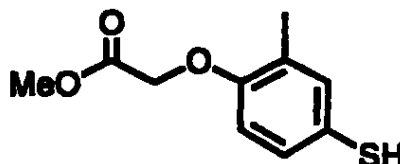
COMPUESTO INTERMEDIO 24

Se trató 3-metoxi-4-hidroxifenilacetato de
15 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 tetradecano, para proporcionar, después de la cromatografía en columna (hexano: EtOAc, 4:1) el compuesto del título (17%) como un aceite amarillo.

5

COMPUESTO INTERMEDIO 25



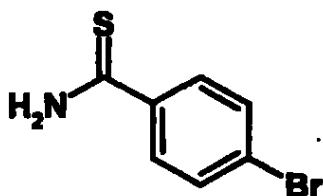
El compuesto intermedio 22 se trató con cloruro de dimetiltiocarbamoilo, como se describe en el
10 procedimiento general 5, para proporcionar un aceite obscuro (100%). El aceite obscuro se sometió a reflujo en tetradecano, para proporcionar, después de la cromatografía en columna (hexano: EtOAc, 2:1)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

20

**PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA PREPARACIÓN DE
TIOBENZAMIDAS SUSTITUIDAS**

A una solución de P_4S_{10} (0.2 milimol) en
5 tolueno (100 mL) se adicionó $NaHCO_3$ (2 milimol) y la mezcla
se calentó a reflujo durante un tiempo aproximado de 30
minutos. La benzamida sustituida (1 milimol) se adicionó, y
la reacción se agitó a $90^\circ C$ durante 1 hora. La reacción se
evaporó después a sequedad, se trató con salmuera (100 mL)
10 y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). La fase orgánica se
secó, se filtró, y se evaporó para proporcionar el producto
final.

COMPUESTO INTERMEDIO 26

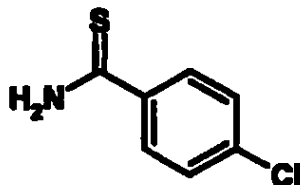


15

El compuesto del título se preparó como se
describe en el procedimiento general A, para proporcionar
un sólido anaranjado (88%).

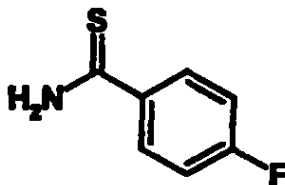
MS m/z 217 ($M + 1$)

20

COMPUESTO INTERMEDIO 27

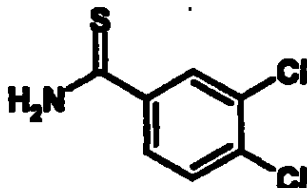
El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general A para proporcionar un sólido anaranjado (99%).

MS m/z 171

COMPUESTO INTERMEDIO 28

El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general A, para proporcionar un sólido anaranjado (58%).

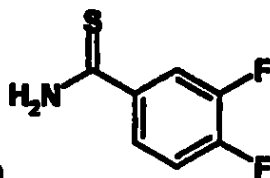
MS m/z 155

COMPUESTO INTERMEDIO 29

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general A, para proporcionar un sólido amarillo (87%).

MS m/z 207 (M + 1)

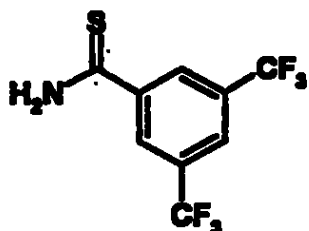
10

COMPUESTO INTERMEDIO 30

El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general A, para proporcionar
15 un sólido color anaranjado marrón (78%).

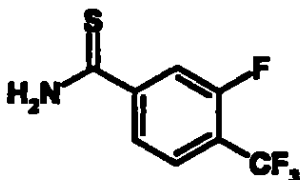
MS m/z 173

5

COMPUESTO INTERMEDIO 31

5 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el procedimiento general A para proporcionar un semisólido amarillo (55 %).

MS m/z 273

COMPUESTO INTERMEDIO 32

10

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el procedimiento general A para proporcionar un sólido amarillo (50 %) .

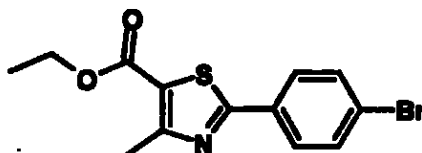
MS m/z 223

15

**PROCEDIMIENTO GENERAL B PARA LA PREPARACIÓN DE
ÉSTERES ETÍLICOS DEL ÁCIDO FENIL-4-METIL-1,3-TIAZOL-5-
CARBOXÍLICO 2-SUBSTITUIDOS**

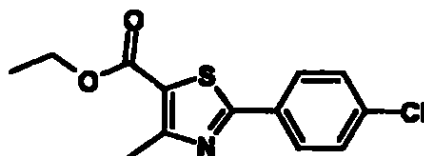
- 5 A una solución de la tiobenzamida substituida
(1 milimol) en EtOH (100 mL) se adicionó 2-
cloroacetoacetato de etilo (1.1 milimol) y la mezcla se
calentó a reflujo durante toda la noche. La reacción se
enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se evaporó.
10 El sólido se cristalizó en Et₂O o hexano para proporcionar
el producto final.

COMPUESTO INTERMEDIO 33



- 15 El compuesto intermedio 26 se hizo reaccionar
tal como se describe en el procedimiento general B para
proporcionar el compuesto del título como un sólido
blanquecino (41 %).

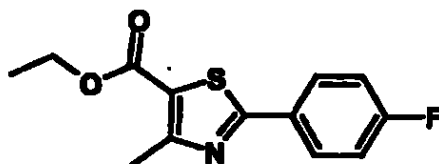
MS m/z 327 (M+1)

Compuesto Intermedio 34

El compuesto intermedio 27 se hizo reaccionar
5 como se describe en el procedimiento general B para
proporcionar el compuesto del título como un sólido
blanquecino (29 %).

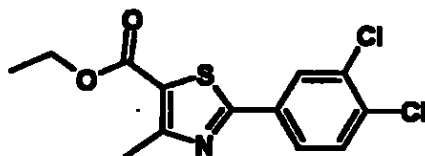
MS m/z 281

10

COMPUESTO INTERMEDIO 35

El compuesto intermedio 28 se hizo reaccionar
como se describió en el procedimiento general B, para
proporcionar el compuesto del título como un sólido
15 blanquecino (25 %).

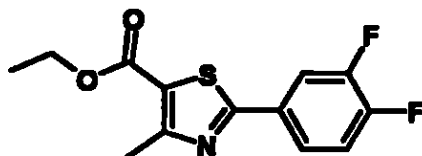
RMN-1H (CDCl₃) delta 1.35 (t, 3H), 2.75 (s,
3H), 4.35 (cuarteto, 2H), 7.15 (t, 2H) 7.95 (dd, 2H).

COMPUESTO INTERMEDIO 36

El compuesto intermedio 29 se hizo reaccionar
5 como se describe en el procedimiento general B, para
proporcionar el compuesto del título como un sólido
blanquecino (46 %).

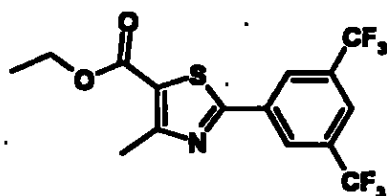
MS m/z 315

10

COMPUESTO INTERMEDIO 37

El compuesto intermedio 30 se hizo reaccionar
como se describe en el procedimiento general B, para
proporcionar el compuesto del título como un sólido
15 blanquecino (41 %).

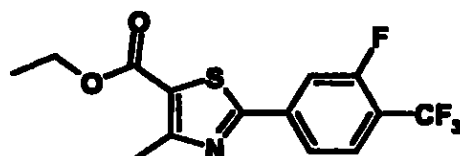
RMN-1H (CDCl₃) delta 1.35 (t, 3H), 2.75 (s,
3H), 4.35 (cuarteto, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.75
(ddd, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 38

El compuesto intermedio 31 se hizo reaccionar
5 como se describe en el procedimiento general B, para
proporcionar el compuesto del título como un sólido
blanquecino (58 %).

MS m/z 383

10

COMPUESTO INTERMEDIO 39

El compuesto intermedio 32 se hizo reaccionar
como se describe en el procedimiento general B, para
proporcionar el compuesto del título como un sólido
15 blanquecino (56 %).

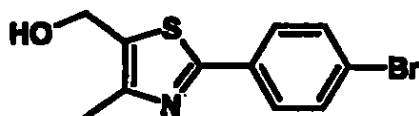
MS m/z 333

PROCEDIMIENTO GENERAL C PARA LA PREPARACIÓN DE
FENIL-5-HIDROXIMETIL-4-METIL-1,3-TIAZOLES 2-SUBSTITUIDOS

A una solución de LiAlH_4 (2 milimol) en THF
5 (100 mL) a 0 °C, se adicionó el éster etílico del ácido
fenil-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico 2-substituido. La
reacción se agitó hasta permitírsele calentar hasta
temperatura ambiente. Después de que desapareció todo el
material inicial, la reacción se trató cuidadosamente con
10 agua (5 mL) seguido por NaOH 1N (10 mL). La mezcla se
filtró a través de celita. El filtrado se extrajo con
 CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). La fase orgánica se secó, se filtró y
se evaporó para proporcionar el producto final.

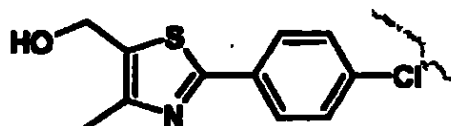
15

COMPUESTO INTERMEDIO 40



El compuesto intermedio 33 se hizo reaccionar
como se describe en el procedimiento general C, para
proporcionar el compuesto del título como un sólido
20 blanquecino (75 %).

MS m/z 285 (M+1)

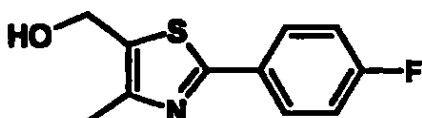
COMPUESTO INTERMEDIO 41

El compuesto intermedio 34 se hizo reaccionar como se describe en el procedimiento general C, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (87 %).

MS m/z 239

Compuesto Intermedio 42

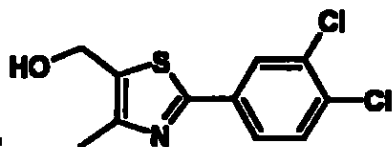
10



El compuesto intermedio 35 se hizo reaccionar tal como se describe en el procedimiento general C, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (89 %).

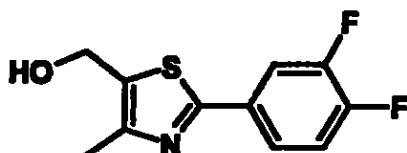
RMN-1H (CDCl₃) delta 1.7 (s.amplio, 1H), 2.35 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 7.05 (t, 2H) 7.80 (dd, 2H).

20

COMPUESTO INTERMEDIO 43

El compuesto intermedio 36 se hizo reaccionar como se describe en el procedimiento general C, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (56 %).

MS m/z 275 (M+1)

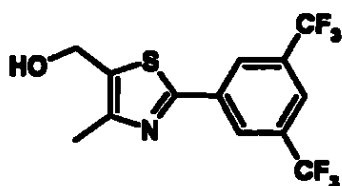
COMPUESTO INTERMEDIO 44

10

El compuesto intermedio 37 se hizo reaccionar como se describió en el procedimiento general C, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (52 %).

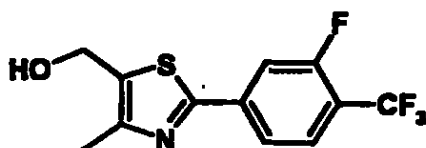
15

MS m/z 241

COMPUESTO INTERMEDIO 45

El compuesto intermedio 38 se hizo reaccionar como se describe en el procedimiento general C, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (27 %).

MS m/z 341

COMPUESTO INTERMEDIO 46

10

El compuesto intermedio 39 se hizo reaccionar como se describe en el procedimiento general C, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (63%).

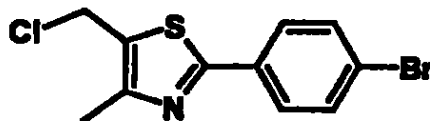
15

MS m/z 291

PROCEDIMIENTO GENERAL D PARA LA PREPARACIÓN DE
FENIL-5-CLOROMETIL-4-METIL-1,3-TIAZOLES 2-SUBSTITUIDOS

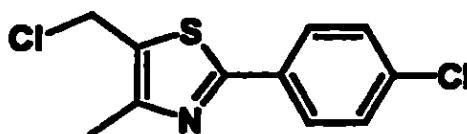
A una solución de fenil-5-hidroximetil-4-metil-
5 1,3-tiazol 2-substituido (1 milimol) y Et₃N (2 milimol) en
CH₂Cl₂ (100 mL) a 0 °C, se adicionó, gota a gota, cloruro
de metanosulfonilo (1.6 milimol). Después de un tiempo de
2 a 4 horas finalizó la reacción. Se adicionó CH₂Cl₂ (50
mL) y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de
10 NaHCO₃ (2 x 50 mL), agua (2 x 50 mL), se secó, se filtró y
luego se evaporó para proporcionar el producto final.

COMPUESTO INTERMEDIO 47



15 El compuesto intermedio 40 se hizo reaccionar
como se describe en el procedimiento general D, para
proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco
(40 %).

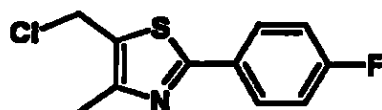
MS m/z 303

COMPUESTO INTERMEDIO 48

El compuesto intermedio 41 se hizo reaccionar
5 como se describe en el procedimiento general D, para
proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco
(80 %).

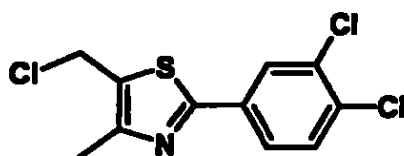
MS m/z 259(M+1)

10

COMPUESTO INTERMEDIO 49

El compuesto intermedio 42 se hizo reaccionar
como se describe en el procedimiento general D, para
proporcionar el compuesto del título como un sólido color
15 amarillo pálido (100 %).

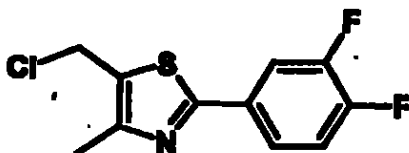
MS m/z 241

COMPUESTO INTERMEDIO 50

El compuesto intermedio 43 se hizo reaccionar
5 como se describe en el procedimiento general D, para
proporcionar el compuesto del título como un sólido color
amarillo pálido (74 %).

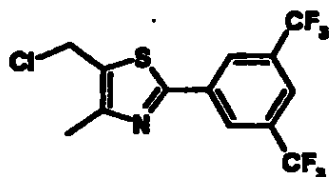
RMN-1H (CDCl₃) delta 2.40 (s, 3H), 4.70 (s,
2H), 7.40 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H).

10

COMPUESTO INTERMEDIO 51

El compuesto intermedio 44 se hizo reaccionar
como se describe en el procedimiento general D, para
15 proporcionar el compuesto del título como un sólido color
amarillo pálido (83 %).

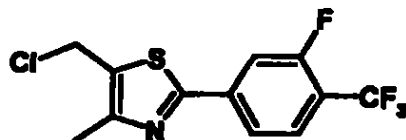
RMN-1H (CDCl₃) delta 2.30 (s, 3H), 4.60 (s,
2H), 7.00 (dd, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.50 (m, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 52

El compuesto intermedio 45 se hizo reaccionar como se describe en el procedimiento general D, para proporcionar el compuesto del título como un sólido color amarillo pálido (100 %).

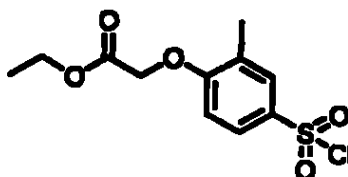
RMN-1H (CDCl₃) delta 2.40 (s, 3H), 4.70 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.30 (s, 2H).

10

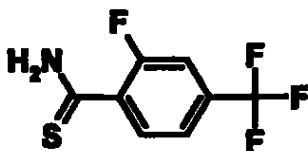
COMPUESTO INTERMEDIO 53

El compuesto intermedio 46 se hizo reaccionar como se describió en el procedimiento general D, para proporcionar el compuesto del título como un sólido color amarillo pálido (100 %).

RMN-1H (CDCl₃) delta 2.40 (s, 3H), 4.70 (s, 2H), 7.55-7.75 (m, 3H).

COMPUESTO INTERMEDIO 54

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

COMPUESTO INTERMEDIO 55

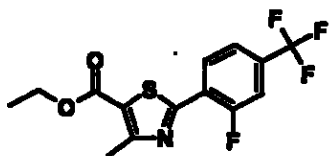
2-Fluoro-4-(trifluorometil)Bencencarbotio-
amida.

A una solución de 2-fluoro-4-(trifluorometil) benzonitrilo (5.2 g, 27.5 milímol) en 50 mL metanol, se

adicionaron 10 mL de agua y $\text{NaSH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (7.71 g, 137.5 milimol). Después de calentar a 50 °C durante 12 horas, se retiró el solvente in vacuo y el residuo se trató con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL).

5 Las capas orgánicas se secaron (MgSO_4) y el solvente se evaporó para dar un residuo crudo el cual se purificó mediante Biotage FlashElute con un cartucho de sílice 40 M y se eluyó con hexanos/acetato de etilo (4:1) para proporcionar 3.27 gramos (53 %) de 2-fluoro-4-(trifluorometil)-bencencarbotioamida, el compuesto
10 intermedio 55 como un sólido amarillo. MS m/z 223 (M+1)

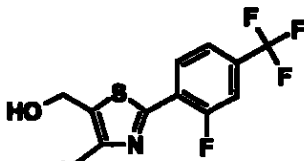
COMPUESTO INTERMEDIO 56



15 El compuesto intermedio 55 se hizo reaccionar como se describe en el procedimiento general B, para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (71 %).

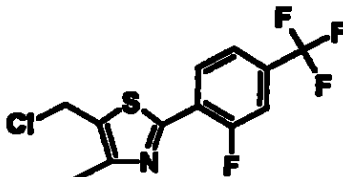
MS m/z 333 (M+1)

20

COMPUESTO INTERMEDIO 57

El compuesto intermedio 56 se hizo reaccionar como se describió en el procedimiento general C, para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (83 %).

MS m/z 291 (M+1).

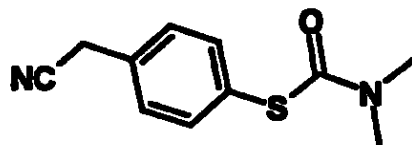
COMPUESTO INTERMEDIO 58

10

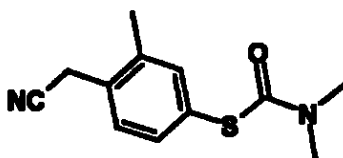
El compuesto intermedio 57 se hizo reaccionar como se describe en el procedimiento general D, para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (100 %).

15 El Rf del alcohol inicial en hexanos/acetato de etilo 3:1 es de 0.25.

El Rf del cloruro en hexanos/acetato de etilo 3:1 es de 0.75.

COMPUESTO INTERMEDIO 59

Se trató cianuro de 4-hidroxibencilo con
5 cloruro de dimetiltiocarbamoilo, tal como se describe en el
procedimiento general 5 para proporcionar, después de la
cromatografía en columna (DCM), un sólido amarillo (78 %).
El sólido se sometió a reflujo en tetradecano a fin de
proporcionar, después de la cromatografía en columna,
10 (DCM:MeOH) el compuesto del título (40 %) como un sólido
blanquecino.

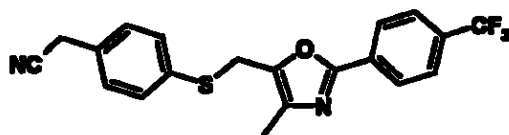
COMPUESTO INTERMEDIO 60

15

Se trató cianuro de 4-hidroxi-2-metilbencilo,
con cloruro de dimetiltiocarbamoilo, como se describe en el
procedimiento general 5, para proporcionar, después de la
cromatografía en columna (DCM), un sólido amarillo (48 %).
20 El sólido se sometió a reflujo en tetradecano a fin de

proporcionar, después de la cromatografía en columna (DCM) el compuesto del título (60 %) como un sólido blanquecino.

COMPUESTO INTERMEDIO 61

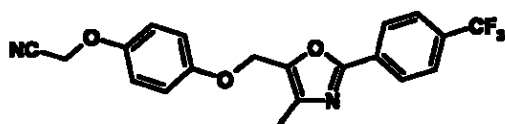


5

Una solución del compuesto intermedio 59 (1 g, 4.5 milimol) y NaOH (0.2 g, 5 milimol) en MeOH seco (20 mL) se calentó a 70 °C durante 5 horas. Después, el compuesto intermedio 5 (1.25 g, 4.5 milimol) se adicionó y la
10 reacción se agitó a 70 °C durante más de 1 hora y 18 horas a temperatura ambiente. Después de la evaporación del solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (DCM) para proporcionar el compuesto del título (71 %) como un aceite amarillo.

15

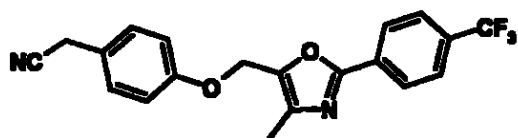
COMPUESTO INTERMEDIO 62



El compuesto intermedio 4 y el 4-hidroxifenil-acetonitrilo, se acoplaron como se describe en el

procedimiento general 1, para proporcionar el compuesto del título (56 %) como un aceite amarillo.

COMPUESTO INTERMEDIO 63

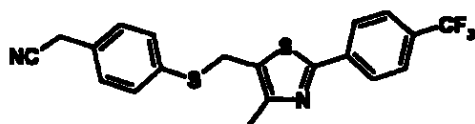


5

El compuesto intermedio 4 y cianuro de 4-hidroxibencilo, se acoplaron como se describe en el procedimiento general 1, para proporcionar el compuesto del título (39%) como un sólido de color amarillo pálido.

10

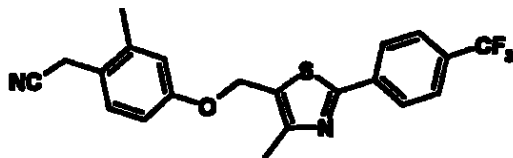
COMPUESTO INTERMEDIO 64



Una solución del compuesto intermedio 59 (1 g, 4.5 milimol) y NaOH (0.2 g, 5 milimol) en MeOH seco (20 mL) se calentó a 70 °C durante 5 horas. Después se adició el compuesto intermedio 2 (1.65 g, 4.5 milimol) y la reacción se agitó a 70° C durante más de 1 hora y 18 horas a temperatura ambiente. Después de la evaporación del solvente el residuo se purificó mediante cromatografía

en columna instantánea (DCM) para proporcionar el compuesto del título (75 %) como un aceite amarillo.

COMPUESTO INTERMEDIO 65

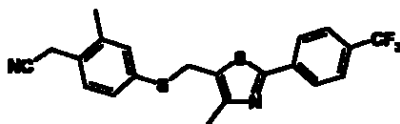


5

El compuesto intermedio 2 y cianuro de 4-hidroxi-2-metilbencilo, se acoplaron como se describe en el procedimiento general 1, para proporcionar el compuesto del título (26 %) como un sólido de color amarillo blanquecino.

10

COMPUESTO INTERMEDIO 66



Una solución del compuesto intermedio 60 (1.67 g, 7.1 milimol) y NaOH (0.32 g, 7.8 milimol) en MeOH seco (20 mL) se calentó a 85 ° C durante 5 horas. Después, el compuesto intermedio 2 (1.65 g, 4.5 milimol) se adicionó, y la reacción se agitó a 85 °C durante más de 1 hora y 18 horas a temperatura ambiente. Después de la evaporación del solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía

en columna instantánea (DCM) para proporcionar el compuesto del título (20 %) como un aceite amarillo.

EJEMPLOS

5

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

10 A una solución bien agitada de A (en donde X =0) (1.0 milimol), B (0.8 milimol) y PFen₃ (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
15 48 horas a temperatura ambiente. Después de la evaporación la mezcla cruda se purificó mediante cromatografía instantánea en columna, para proporcionar el producto deseado..

20

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

Una solución de A (1.1 milimol), C (1.0 milimol) y Cs₂CO₃ (2.2 milimol) en acetonitrilo seco (5.0
25 mL) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente.

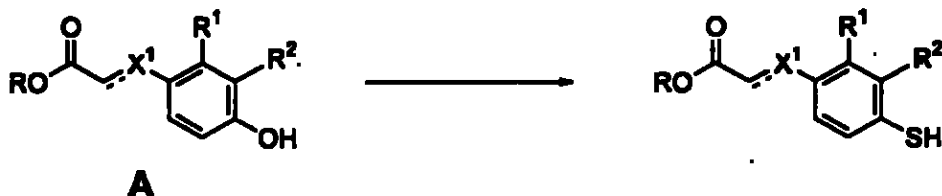
La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (50 mL) y agua (50 mL). La fase orgánica se separó y se lavó adicionalmente con NaOH 1N (2 x 50 mL), y agua (3 x 50 mL), se secó, se filtró, y se evaporó para proporcionar el
5 producto final.

**PROCEDIMIENTO GENERAL # 3 PARA LA HIDRÓLISIS DE
ÉSTERES**

10 Una solución del éster 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 ambiente (cuando las reacciones eran
15 lentas, la temperatura se elevó hasta 50° C). La solución se neutralizó con HCl 1N (2 mL, 2 milimol) y el solvente 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
20 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.

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

Una suspensión del éster α,β -insaturado
 5 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
 10 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
 15 filtró, y se evaporó. El residuo se purificó mediante
 cromatografía en columna instantánea y/o cristalización.



**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 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 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 tetradecano (45 mL) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, el 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.

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 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 se purificó mediante cromatografía en columna instantánea, para proporcionar el éster tiofenoxi.

10

PROCEDIMIENTO GENERAL # 6 PARA EL ACOPLAMIENTO DE 4-DIMETILCARBAMOILSULFANILFENILACETONITRILLO CON HALUROS DE ALQUILO (C) .

15 A una solución del 4-dimetilcarbamoilsulfanilfenilacetoneitrilo crudo (4.5 milimol) en MeOH seco (10 mL) se adicionó NaOH (0.2 g, 5 milimol). La mezcla se sometió a reflujo durante 5 horas. Luego se adicionó al haluro de alquilo y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 1 hora y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea para proporcionar el derivado de nitrilo.

25

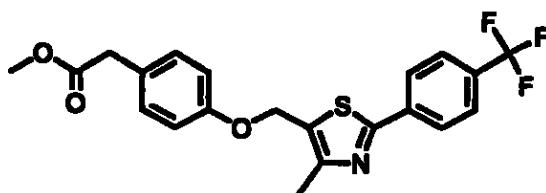
**PROCEDIMIENTO GENERAL # 7 PARA LA CONVERSIÓN DE
NITRILOS EN TETRAZOLES.**

Una mezcla del nitrilo correspondiente (1.14 g,
5 3.6 milimol, 1 equivalente), óxido de dibutilestaño (0.36
g, 1.44 milimol, 0.4 equivalente) y azida de trimetilsililo
(0.53 mL, 3.96 milimol, 1.1 equivalentes) en tolueno (30
mL) se agitó durante toda la noche a 150° C (baño de
aceite) durante 4 horas. El solvente se eliminó bajo
10 presión reducida y se recogió con metanol.

El residuo se lavó con éter dietílico para dar
un sólido, el cual se purificó mediante cromatografía en
columna instantánea y/o cristalización, para proporcionar
el producto final.

15

Ejemplo 1



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

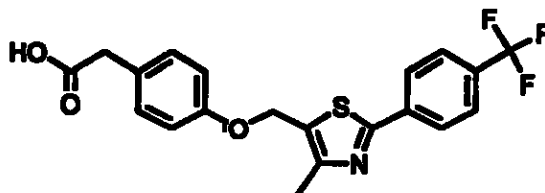
20

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.

5

Ejemplo 2



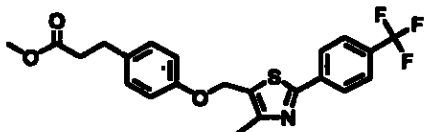
Ácido-2[4-((4-metil-2-[4-(trifluoro- metil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metoxi)fenil]acético

10

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;
 15 H, 3.96; N, 3.44; S, 7.87. Encontrado: C, 58.88; H, 4.04;
 N, 3.37; S, 7.94.

20

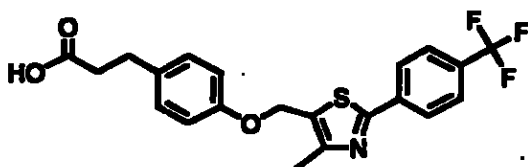
Ejemplo 3

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

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

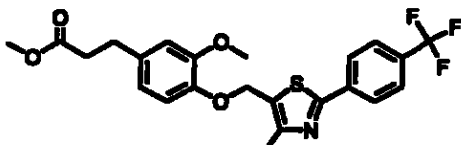
15

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

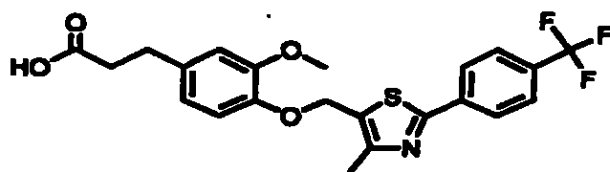
Ejemplo 5



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

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 %).

Ejemplo 6



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

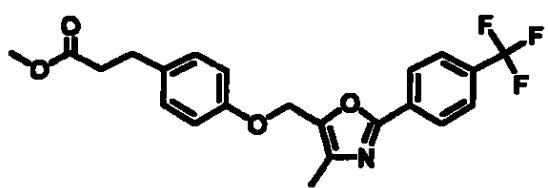
El ejemplo 5 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3, para proporcionar el compuesto

del título (73 %) como un sólido: p.f. 150-152 °C.

Análisis calculado para C₂₂H₂₀NO₄F₃S: C, 58.53; H, 4.47; N, 3.10; S, 7.10. Encontrado: C, 58.31; H, 4.45; S, 6.98.

5

Ejemplo 7



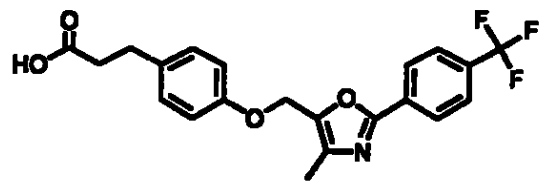
Ácido metil-3-[4-({4-metil-2-[4-(trifluoro-
metil)fenil]-1,3-oxazol-5-il}metoxi)fenil]propanoico

10

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

15

Ejemplo 8



Ácido 3-[4-({4-metil-2-[4-(trifluoro-

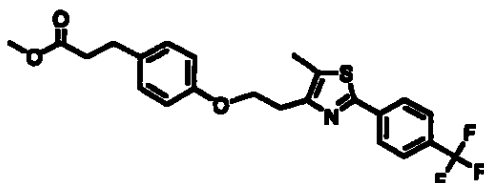
metil)fenil]-1,3-oxazol-5-il}metoxi)fenil]propanoico

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

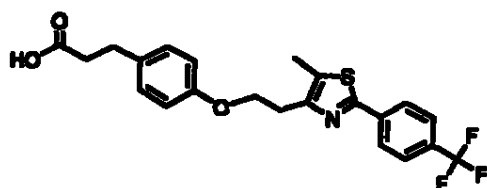
Ejemplo 9



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

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.

20

Ejemplo 10

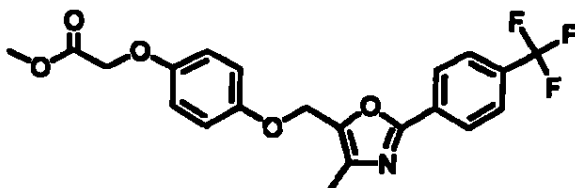
Ácido 3-[4-(2-{5-metil-2-[4-(trifluoro-
metil)fenil]-1,3-tiazol-4-il}etoxi)fenil]propanoico

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.

10

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

Ejemplo 11

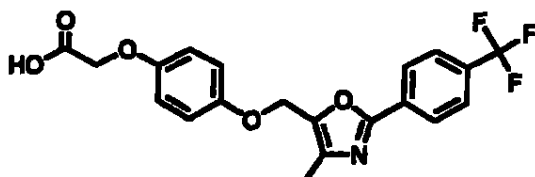
15

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

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

5

Ejemplo 12



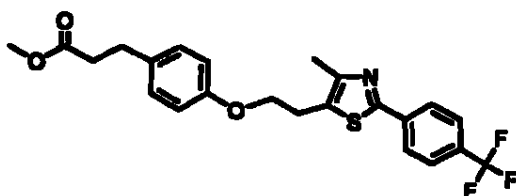
Ácido 2-[4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il}metoxi)fenoxi]acético

10

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

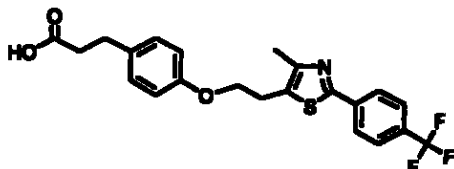


3-[4-(2-(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)etoxi)fenil]propanoato de metilo

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.

10

Ejemplo 14



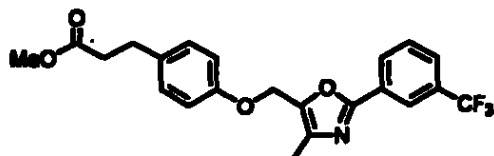
Ácido 3-[4-(2-(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)etoxi)fenil]propanoico

15

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.

20

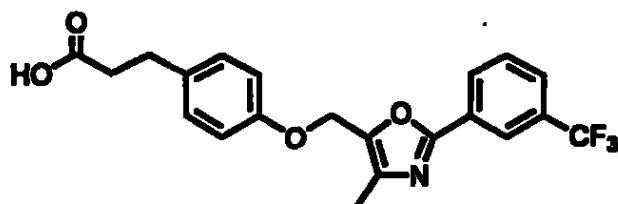
Análisis calculado para $C_{22}H_{20}NO_3F_3S$: C 60.68; H, 4.63; N, 3.22; S, 7.36. Encontrado: C, 60.56; H, 4.65; N, 3.22; S, 7.28.

Ejemplo 15

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

5

El compuesto intermedio 7 y 3-(4'-hidroxifenil)-propanoato, se acoplaron como se describe en el procedimiento general 1, para proporcionar después de cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 2:1), el compuesto
10 del título (45 %) como un aceite incoloro.

Ejemplo 16

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

15

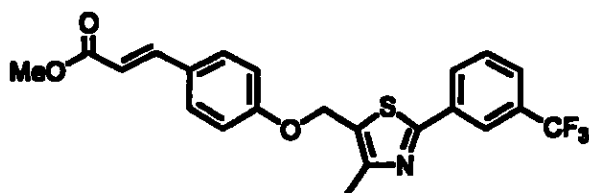
El ejemplo 15 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3, para proporcionar el compuesto

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.

5

Ejemplo 17



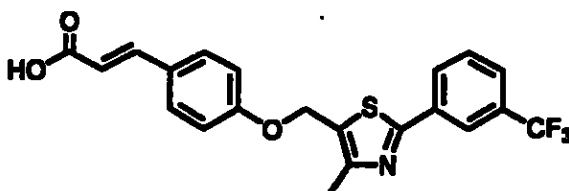
(E)-3-[4-({4-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metoxi)fenil]-2-propenoato de metilo

10

El compuesto intermedio 2 y 4-hidroxicinamato de metilo se acoplaron como se describe en el procedimiento general 2, para proporcionar el compuesto del título (92 %) como un sólido amarillo.

15

Ejemplo 18



Ácido (E)-3-[4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)-

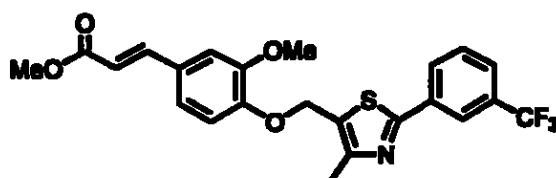
fenil]-1,3-tiazol-5-il)metoxi)fenil]propenoico

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.

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.

10

Ejemplo 19

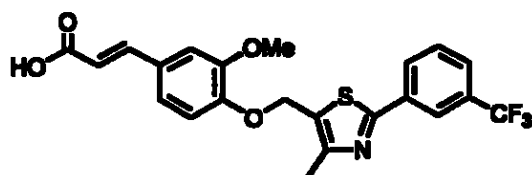


(E)-3-[3-metoxi-4-({4-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metoxi)fenil]-2-propenoato de metilo

15

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.

20

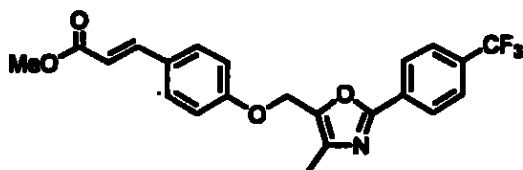
Ejemplo 20

**Ácido (E)-3-[3-metoxi-4-({4-metil-2-[4-(tri-
 5 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
 10 (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.

15

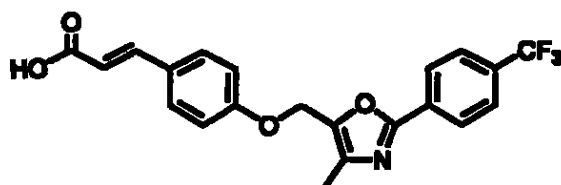
Ejemplo 21

**(E)-3-[4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-
 1,3-oxazol-5-il)metoxi)fenil]-2-propenoato de metilo**

El compuesto intermedio 5 y 4-hidroxycinamato

de metilo se acoplaron como se describe en el procedimiento general 2, para proporcionar el compuesto del título (60 %) como un sólido.

5

Ejemplo 22

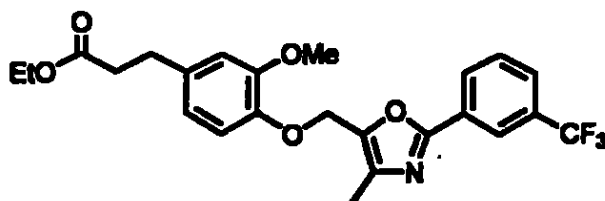
Ácido (E)-3-[4-((4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il)metoxi)fenil]-2-propenoico

10

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.

Masa calculada para $C_{21}H_{16}NO_4F_3$: $(M + 1)^+$:

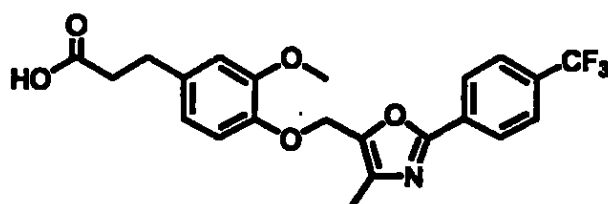
15 404.1110. Encontrada (H.R.M.S): 404.1098

Ejemplo 23

3-[3-metoxi-4-((4-metil-2-[3-(trifluoro-metil)fenil]-1,3-oxazol-5-il)metoxi)fenil]propanoato de etilo

- 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.

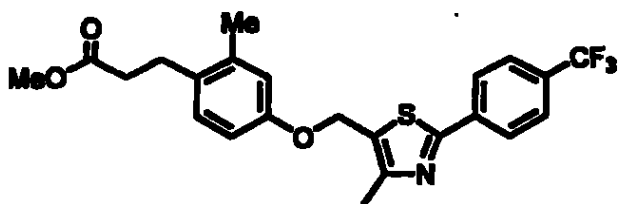
10 Ejemplo 24



Ácido 3-[3-metoxi-4-((4-metil-2-[4-trifluorometil)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 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.

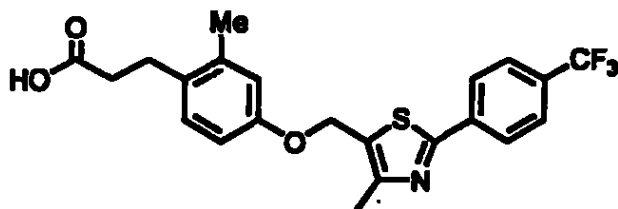
Ejemplo 25

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

5

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.

10

Ejemplo 26

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

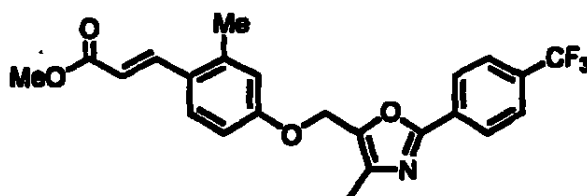
15

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.

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

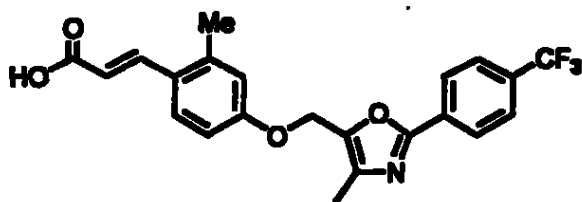


10

(E)-3-[2-metil-4-({4-metil-2-[4-(trifluoro-
metil)fenil]-1,3-oxazol-5-il)metoxi)fenil]propenoato de
metilo

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%).

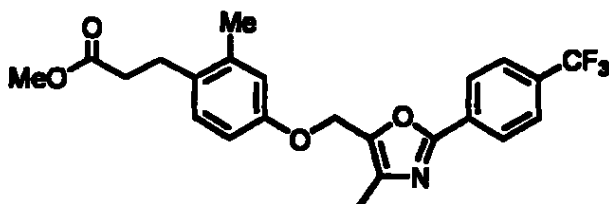
20

Ejemplo 28

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

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
10 HPLC mostró un pico en 3.579 minutos.

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

Ejemplo 29

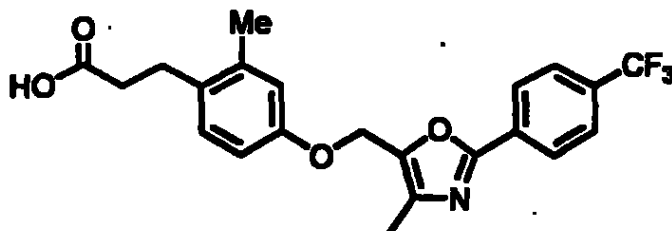
15

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

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.

5

Ejemplo 30



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

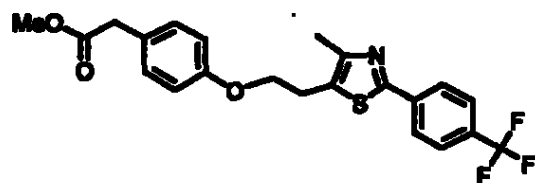
10

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.

15

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.

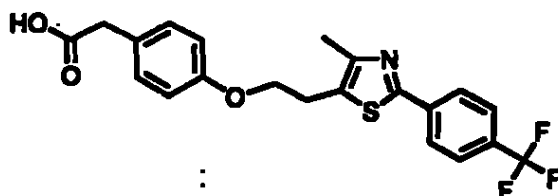
20

Ejemplo 31

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

5

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

Ejemplo 32

15

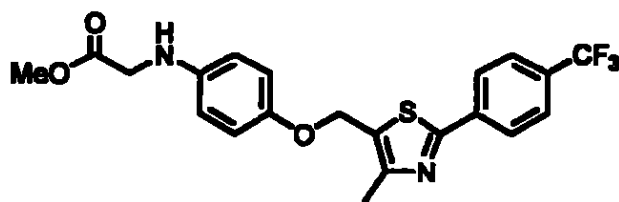
Ácido 2-[4-(2-(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)etoxi)fenil]acético

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.

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



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

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.

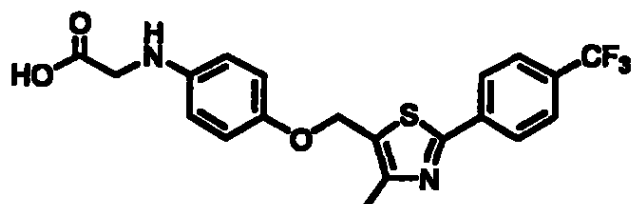
RMN- ^1H (acetona- d_6) delta = 2.32 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.43 (d, 2H), 6.72 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 8.02 (d, 2H). MS m/z 437 (M+1).

20

Ejemplo 34

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

5

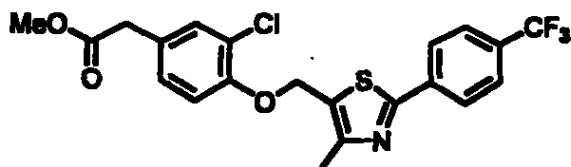


El ejemplo 33 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3, para proporcionar el compuesto del título (20 %) como un sólido amarillo.

10 RMN- H^1 (acetona- 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)-.

Ejemplo 35

15

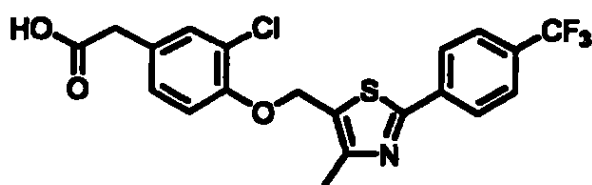


2-[3-cloro-4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)-

fenil]-1,3-tiazol-5-il)metoxi)fenil]acetato de metilo

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.

Ejemplo 36



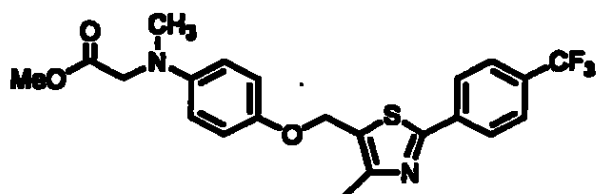
10

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

El ejemplo 35 se hidrolizó como se describe en 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.

20

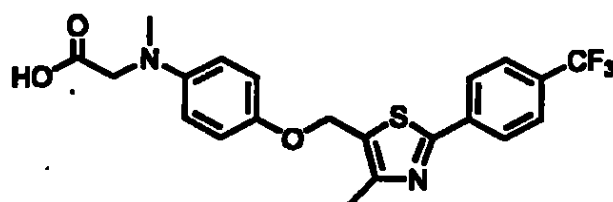
Ejemplo 37

5 **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
procedimiento general 2, para proporcionar el compuesto del
10 título (35 %) como un sólido amarillo: RMN-¹H (acetona-d₆)
delta = 2.46 (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)

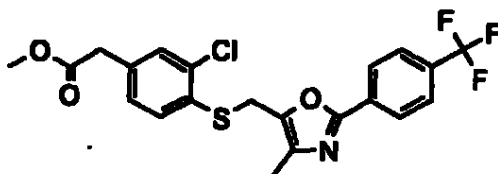
15

Ejemplo 38

Ácido N-metil-N-[4-(2-[4-(trifluorometilfenil)-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; 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.

Ejemplo 39

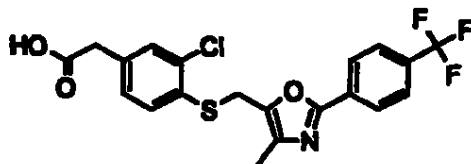


2-(3-cloro-4-(((4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il)metil)sulfanil)fenil]acetato de metilo

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).

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 compuesto del título (34 %) como un sólido amarillo.

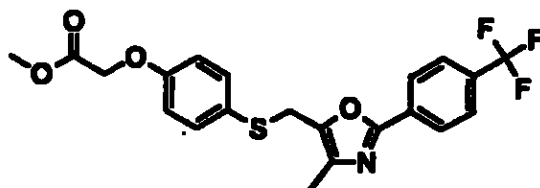
Ejemplo 40



10 Ácido 2-{3-cloro-4-[(4-metil-2-[4-(trifluoro-
metil)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.

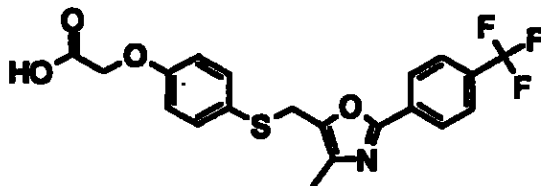
Análisis calculado para $C_{20}H_{15}NO_3F_3SCl$ 0.20 HCl: C, 53.48; H, 3.42; N, 3.12; S, 7.20. Encontrado: C, 53.55; H, 3.42; N, 3.08; S, 7.17.

Ejemplo 41**2-((4-((4-metil-2-((4-(trifluorometil)fenil)-1,3-oxazol-5-il)metil)sulfanil)fenoxi}acetato de metilo**

5

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

15

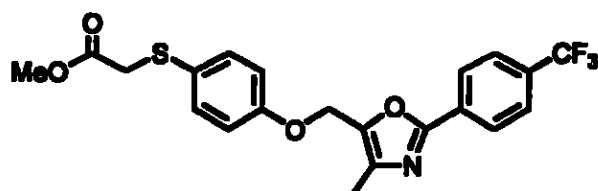
Ejemplo 42

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

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.

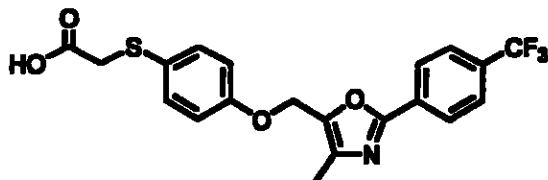
10 **Ejemplo 43**



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

15 El compuesto intermedio 5 y 2-(4-hidroxifeniltio)acetato de metilo se acoplaron como se describe en el procedimiento general 2, para proporcionar el compuesto del título (69 %) como un aceite.

20

Ejemplo 44

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

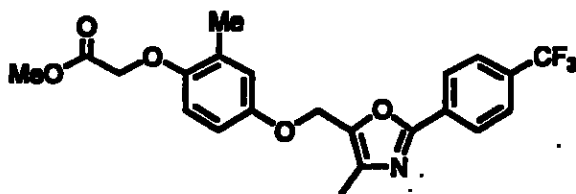
5

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 (CHCl₃:MeOH, 9:1) y luego se cristalizó en éter, para proporcionar el compuesto del título (50 %)

10 como un sólido blanco: p.f. 138-140 °C. La HPLC mostró un pico en 3.580 minutos.

Masa calculada para C₂₀H₁₆NO₄F₃S:
 (M + 1)⁺: 424.0830. Encontrada (H.R.M.S): 424.0821.

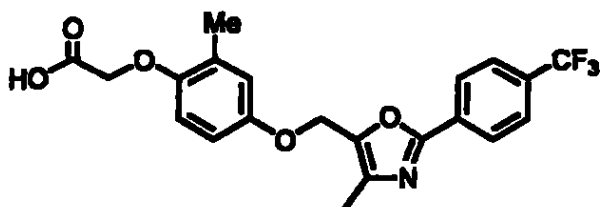
15

Ejemplo 45

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

5 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.

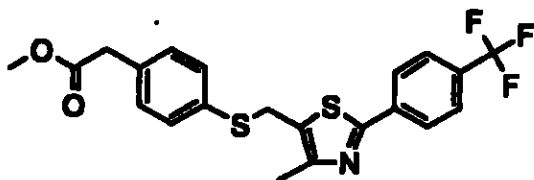
10 Ejemplo 46



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

15 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.

Análisis calculado para $C_{21}H_{18}NO_5F_3$: C 59.86; H, 4.31; N, 3.32. Encontrado: C, 59.77; H, 4.45; N, 3.32).

Ejemplo 47

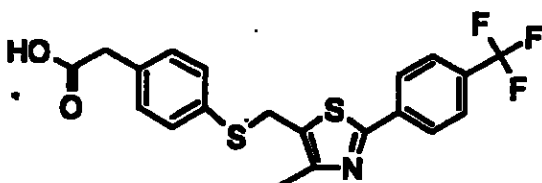
2-(4-(((4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenil)acetato de metilo

5

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

10 (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.

15

Ejemplo 48

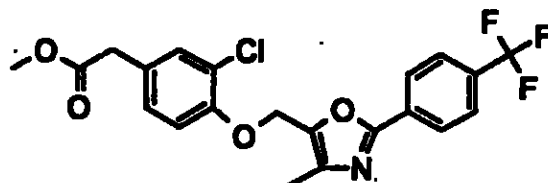
**Ácido 2-{4-[(4-metil-2-[4-(trifluoro-
metil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenil}acético**

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

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

10

Ejemplo 49

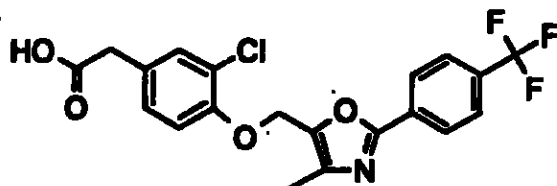


**2-[3-cloro-4-((4-metil-2-[4-(trifluoro-
metil)fenil]-1,3-oxazol-5-il)metoxi)acetato de metilo**

15

El compuesto intermedio 5 y 3-cloro-4-
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.

20

Ejemplo 50

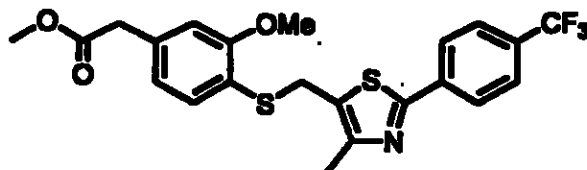
5 Ácido 2-[3-cloro-4-((4-metil-2-[4-(trifluoro-
metil)fenil]-1,3-oxazol-5-il)metoxi)acético

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.

10 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.

Ejemplo 51

15

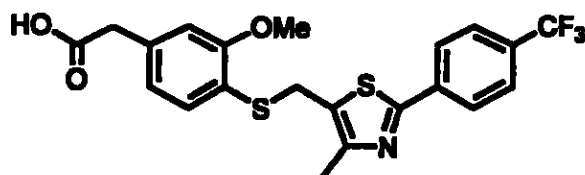


2-{3-metoxi-4-[(4-metil-2-[4-(trifluoro-
metil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenil} acetato
de metilo

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 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.

10

Ejemplo 52

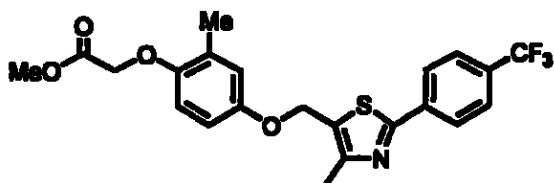


Ácido 2-(3-metoxi-4-[(4-metil-2-[4-(trifluoro-
15 metil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenil} acético

El ejemplo 51 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3, para proporcionar el compuesto del título (21 %) como un sólido blanco: p.f. 181-182 °C.

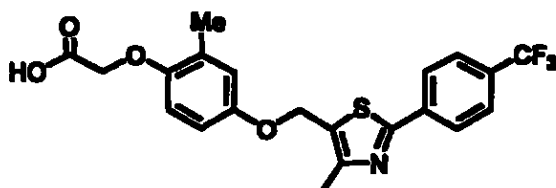
20

Análisis calculado para C₂₁H₁₈NO₃F₃S₂ 0.25 HCl: C, 54.52; H, 3.98; N, 3.03. Encontrado: C, 54.53; H, 4.23; N, 2.79.

Ejemplo 53

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

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

Ejemplo 54

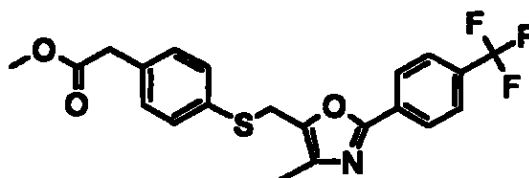
**Ácido 2-[2-metil-4-({4-metil-2-[4-(trifluoro-
 15 metil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metoxi)fenoxi]acético**

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.

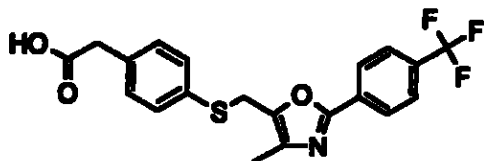
Análisis calculado para $C_{21}H_{19}NO_4F_3S$: C, 57.66; H, 4.15; N, 3.20; S, 7.33. Encontrado: C, 57.67; H, 4.18; N, 3.15; S, 7.30.

Ejemplo 55



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 título (10 %) como un sólido amarillo.

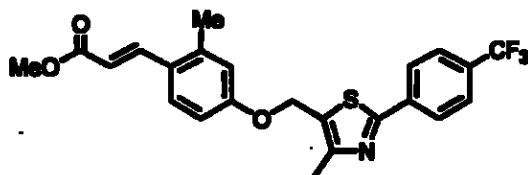
Ejemplo 56

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

5

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.

Ejemplo 57

15

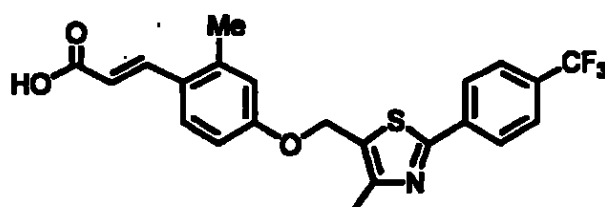
**(E)-3-[2-metil-4-((4-metil-2-[4-(trifluoro-
metil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metoxi)-2-propenoato de metilo**

El compuesto intermedio 2 y el compuesto

intermedio 14 se acoplaron como se describe en el procedimiento general 2, para proporcionar el compuesto del título (100 %) como un sólido café.

5

Ejemplo 58



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

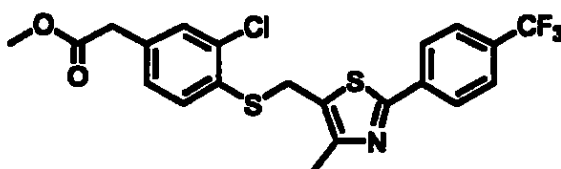
10

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;

15 H, 4.19; N, 3.23. Encontrado: C, 60.74; H, 4.23; N, 3.20.

Ejemplo 59

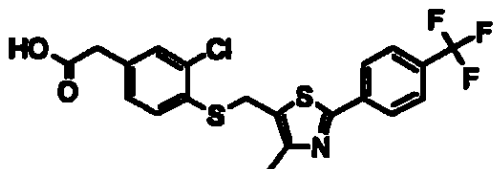


2-{3-cloro-4-[(4-metil-2-[4-(trifluoro-
metil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenil}acetato
de metilo

5 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
10 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



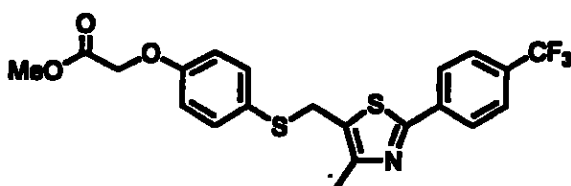
Ácido 2-{3-cloro-4-[(4-metil-2-[4-(trifluoro-
metil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenil}acético

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.

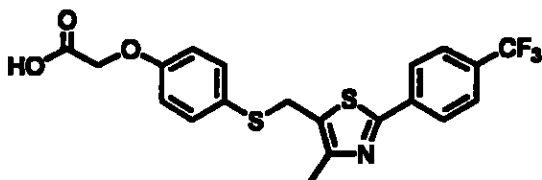
Análisis calculado para $C_{20}H_{15}NO_2F_3S_2Cl$ C, 52.46;
H, 3.30; N, 3.06; Cl, 7.74; S, 14.01. Encontrado: C, 52.44;
5 H, 3.35; N, 3.01; Cl, 7.83; S, 13.88

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.

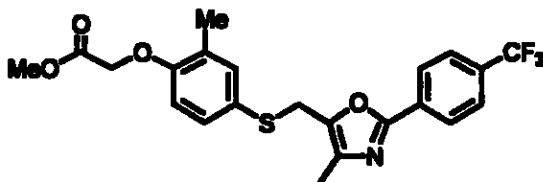
Ejemplo 62

5 Ácido 2-{4-[(4-metil-2-[4-(trifluoro-
metil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenoxi}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
 10 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.

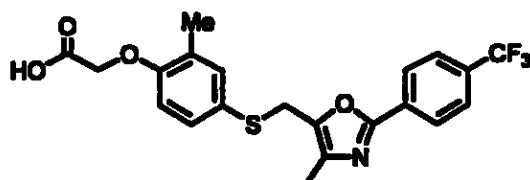
15

Ejemplo 63

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

5 El compuesto intermedio 5 y el compuesto intermedio 25 se acoplaron como se describe en el procedimiento general 2, para proporcionar el compuesto del título (85 %) como un sólido café.

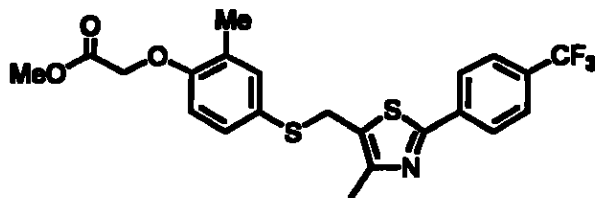
10 Ejemplo 64



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

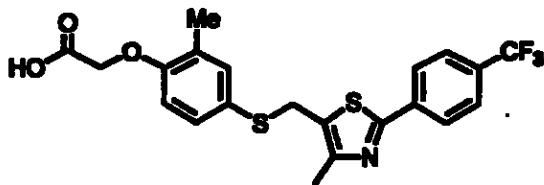
15 El ejemplo 63 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3. El material crudo se cristalizó en MeOH:agua para proporcionar el compuesto del título (67 %) como un sólido blanco: p.f. 156-157 °C.

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

Ejemplo 65

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

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

Ejemplo 66

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

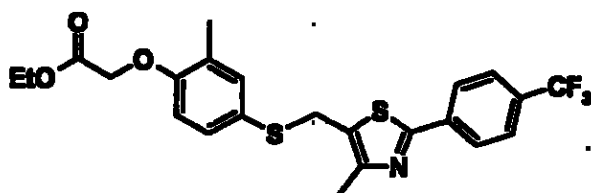
El ejemplo 65 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3. El material crudo se cristalizó en MeOH:agua para proporcionar el compuesto del título (60 %) como un sólido amarillo: p.f. 139-141 °C.

5 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.

Preparación alternativa del ejemplo 66

10

Ejemplo 67



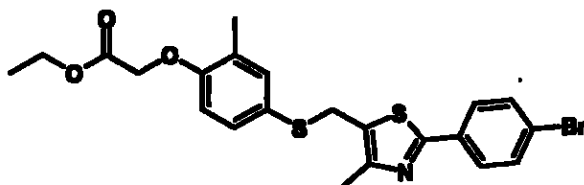
Ácido 2-((2-metil-4-((4-metil-2-[4-(trifluoro-
metil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenoxi)acético

15

El compuesto intermedio 54 (4.68 g, 16 mM) se sometió a reflujo con 9.6 g de polvo de estaño 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
20 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 forma fácilmente 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) 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).

15

Ejemplo 68

2-(2-metil-4-(((4-metil-2-[4-(bromofenil)]-1,3-tiazol-5-il)methyl)sulfanil]fenozi)acetato de etilo

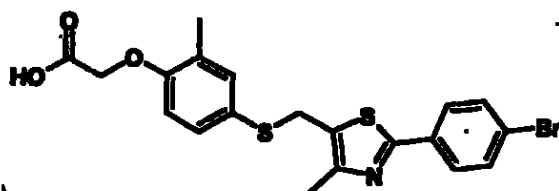
20

El compuesto intermedio 47 y el compuesto intermedio 54 se acoplaron como se describe para el ejemplo

67. El material crudo se sometió a cromatografía en ciclohexano/EtOAc (85:15) para proporcionar el compuesto del título (61 %) como un aceite claro.

RMN-¹H (CDCl₃) delta = 1.45 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 4.45 (cuarteto, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.75 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.95 (d, 2H).

Ejemplo 69



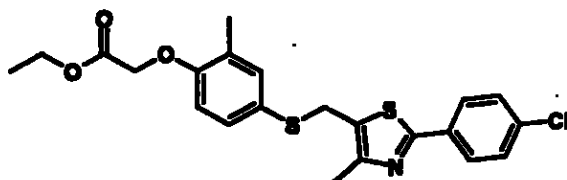
10

Ácido 2-(2-metil-4-[(4-metil-2-[4-bromofenil]-1,3-tiazol-5-il)métil)sulfanil]fenoxi)acético

El ejemplo 68 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3. El material crudo se sometió a cromatografía con CH₂Cl₂/MeOH (85:15) para proporcionar el compuesto del título (59 %) como un sólido blanco: p.f. > 250 °C.

MS m/z 465 (M+1)

20

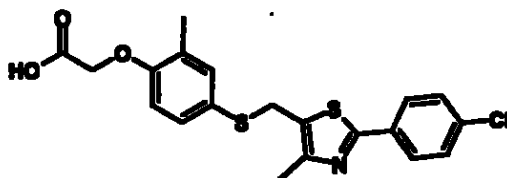
Ejemplo 70

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

El compuesto intermedio 48 y el compuesto intermedio 54 se acoplaron como se describe para el ejemplo
 10 67. El material crudo se sometió a cromatografía con éter de petróleo/EtOAc (90:10) para proporcionar el compuesto del título (53 %) como un aceite transparente el cual se solidificó al dejarse en reposo.

RMN-¹H (CDCl₃) delta = 1.15 (t, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.05 (cuarteto, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.45 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.65 (d, 2H).

MS m/z 447

Ejemplo 71

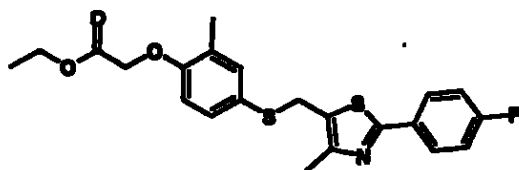
Ácido 2-(2-metil-4-[(4-metil-2-[4-clorofenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenoxi)acético

5

El ejemplo 70 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3. El material crudo se cristalizó en acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (73 %) como un sólido de color amarillo pálido: p.f. 109 °C

10

MS m/z 420

Ejemplo 72

15

2-(2-metil-4-[(4-metil-2-[4-fluorofenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenoxi)acetato de etilo

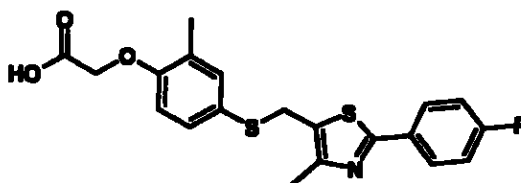
El compuesto intermedio 49 y el compuesto

intermedio 54 se acoplaron como se describe para el ejemplo 67. El material crudo se sometió a cromatografía con CH_2Cl_2 (100 %) para proporcionar el compuesto del título (72 %) como un aceite transparente el cual se solidificó al dejarse en reposo.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ = 1.45 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 4.35 (cuarteto, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.75 (d, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 8.05 (m, 2H).

MS m/z 431

Ejemplo 73



Ácido 2-(2-metil-4-[(4-metil-2-[4-fluorofenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenoxy)acético

El ejemplo 72 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3 para proporcionar el compuesto del título (73 %), como una espuma amarilla: p.f. 45-46 °C

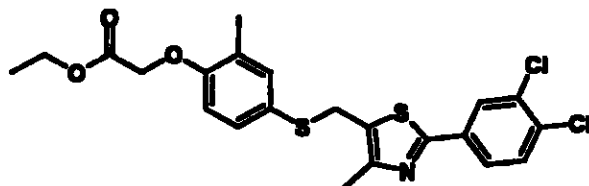
Análisis Calculado para: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FNO}_3\text{S}_2$: C, 59.53; H, 4.50; N, 3.47; S, 15.89. Encontrado: C, 59.67; H, 5.11;

N, 3.38; S, 15.96.

MS m/z 404 (M+1)

Ejemplo 74

5

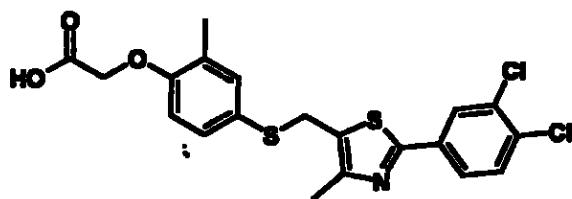


2-(2-metil-4-(((4-metil-2-[3,4-diclorofenil]-1,3-tiazol-5-il)methyl)sulfanil)fenoxi) acetato de etil

10 El compuesto intermedio 50 y el compuesto intermedio 54 se acoplaron como se describe para el ejemplo 67. El material crudo se sometió a cromatografía con CH₂Cl₂ (100 %) para proporcionar el compuesto del título (49 %) como un aceite transparente el cual se solidificó al
15 dejarse en reposo.

RMN-¹H (CDCl₃) delta = 1.25 (t, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 4.15 (cuarteto, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.50 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H).

20

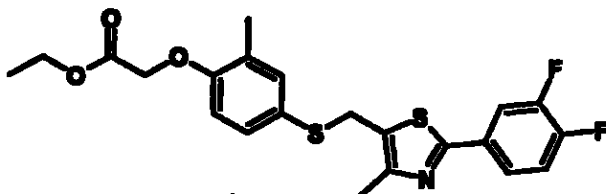
Ejemplo 75

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

El ejemplo 74 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3. El material crudo se precipitó en éter, para proporcionar el compuesto del título (75 %),
 10 como un sólido blanco: p.f. 143 °C

Análisis Calculado para: C₂₀H₁₇Cl₂NO₃S₂0.2H₂O: C, 52.03; H, 3.75; N, 3.03; S, 13.89. Encontrado: C, 52.00; H, 3.321; N, 2.96; S, 12.76.

15

Ejemplo 76

2-{2-metil-4-[(4-metil-2-[3,4-difluorofenil]-
1,3-tiazol-5-il) metil)sulfanil]fenoxi}acetato de etilo

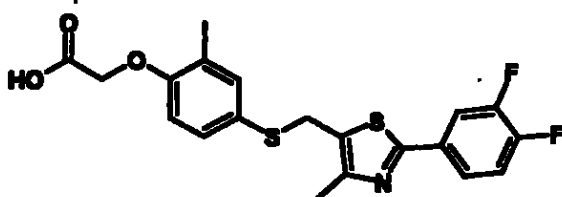
El compuesto intermedio 51 y el compuesto intermedio 54 se acoplaron como se describe para el ejemplo 67. El material crudo se sometió a cromatografía en heptano/EtOAc (8/2) para proporcionar el compuesto del título (79 %) como un sólido amarillo.

RMN-¹H (CDCl₃) delta = 1.05 (t, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 4.05 (cuarteto, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.40 (d, 1H), 6.85-7.05 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 7.55 (dd, 1H).

10

MS m/z 449

Ejemplo 77



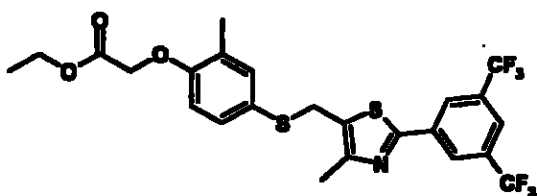
15

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

El ejemplo 76 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3. El material crudo se cristalizó en acetonitrilo, para proporcionar el compuesto del título (77 %), como un sólido amarillo: p.f. 119 °C

20

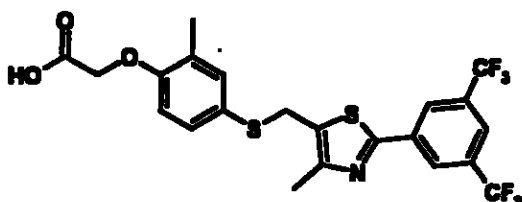
MS m/z 422 (M+1)

Ejemplo 78

5 **2-{2-metil-4[({4-metil-2-[3,5-bis(trifluoro-
metil)fenil]-1,3-tiazol-5-il} metil)sulfanil]fenoxi}acetato
de etilo**

El compuesto intermedio 52 y el compuesto
10 intermedio 54 se acoplaron como se describe para el ejemplo
67. El material crudo se sometió a cromatografía con
ciclohexano/EtOAc (8/2) para proporcionar el compuesto del
título (70 %) como un aceite transparente el cual se
solidifico al dejarse en reposo.

15 RMN-¹H (CDCl₃) delta = 1.20 (t, 3H), 2.15 (s,
3H), 2.20 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 4.15 (cuarteto, 2H), 4.55
(s, 2H), 6.50 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.80
(s, 1H), 8.20 (s, 2H).

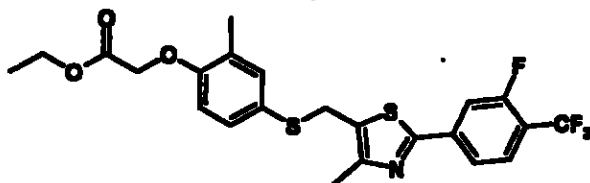
Ejemplo 79

5 Ácido 2-(2-metil-4-[(4-metil-2-[3,5-bis(tri-
fluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il]
metil)sulfanil]fenoxi)acético

El ejemplo 78 se hidrolizó como se describe en
el procedimiento general 3. El material crudo se precipitó
10 en éter, para proporcionar el compuesto del título (89 %),
como un sólido blanco: p.f. 178 °C

Análisis Calculado para: $C_{22}H_{17}F_6NO_3S_2$: C, 50.67;
H, 3.29; N, 2.69; S, 12.30. Encontrado: C, 50.88; H, 3.68;
N, 2.64; S, 10.40.

15

Ejemplo 80

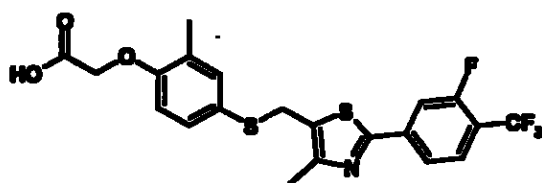
2-(2-metil-4-[(4-metil-2-[3-fluoro-4-(tri-
fluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il) metil)sulfanil]feno-
xi)acetato de etilo

5 El compuesto intermedio 53 y el compuesto intermedio 54 se acoplaron como se describe para el ejemplo 67. El material crudo se sometió a cromatografía con CH_2Cl_2 (100 %) para proporcionar el compuesto del título (50 %) como un aceite transparente el cual solidificó al
10 dejarse en reposo.

RMN- ^1H (CDCl_3) delta = 1.20 (t, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 4.15 (cuarteto, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.55 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.65 (m, 2H).

15 MS m/z 500 (M+1)

Ejemplo 81



20 Ácido 2-(2-metil-4-[(4-metil-2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]feno-
xi)acético

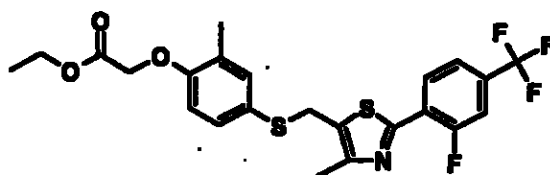
El ejemplo 80 se hidrolizó como se describe en el procedimiento general 3. El material crudo se precipitó en éter, para proporcionar el compuesto del título (81 %), como una espuma amarilla: p.f. <50 °C

5 Análisis Calculado para: C₂₁H₁₇F₄NO₃S₂: C, 53.50; H, 3.63; N, 2.97; S, 13.60. Encontrado: C53.86; H, 3.63; N, 2.87; S, 13.82.

MS m/z 499 (M+1)

10

Ejemplo 82



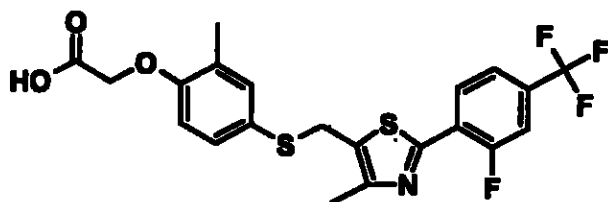
{4-[(2-[2-fluoro-4[4-(trifluorometil)
fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-il)metilfenoxi)acetato de etilo

15

El compuesto intermedio 58 se hizo reaccionar con el compuesto intermedio 25 como se describe en el procedimiento general 2, para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (100 %)

20

MS m/z 499 (M+1)

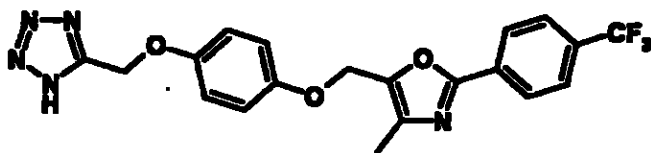
Ejemplo 83

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

El ejemplo 82 se hizo reaccionar como se describe en el procedimiento general 3, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (9 %).

MS m/z 471 (M+1)

RMN-¹H (CD₃OD) delta = 2.19 (s, CH₃), 2.22 (s, CH₃), 4.24 (s, CH₂), 4.70 (s, CH₂), 6.75, (d, 1Harom) 7.21
 15 (m, 2Harom), 7.65 (m, 2Harom), 8.35 (t, 1Harom).

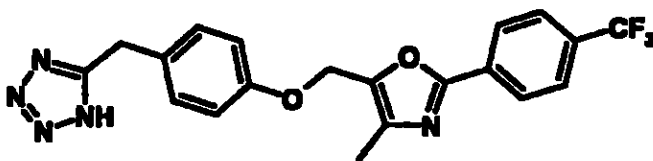
Ejemplo 84

5-[4-((4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il)metoxi)fenoximetil]-2H-tetrazol

El compuesto intermedio 62 se hizo reaccionar con óxido de dibutilestaño y azida de trimetilsililo, como se describe en el procedimiento general, para proporcionar el compuesto del título (40.6 %) como un sólido blanco: p.f. 156 °C.

10

Ejemplo 85

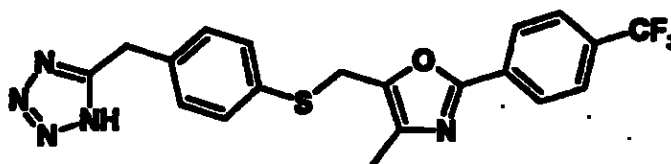


5-[4-((4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il)metoxi)bencil]-2H-tetrazol

15

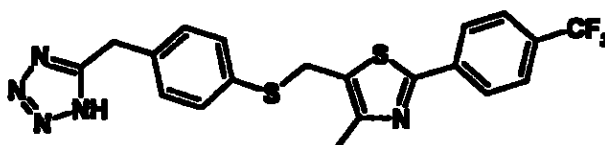
El compuesto intermedio 63 se hizo reaccionar con óxido de dibutilestaño y azida de trimetilsililo, como se describe en el procedimiento general, para proporcionar el compuesto del título (73 %) como un sólido blanco: p.f.

20 208 °C.

Ejemplo 86

5 5-[4-((4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-
oxazol-5-il)sulfanil)bencil]-2H-tetrazol

El compuesto intermedio 61 se hizo reaccionar con óxido de dibutilestaño y azida de trimetilsililo, como se describe en el procedimiento general #7, para
10 proporcionar el compuesto del título (87 %) como un sólido blanco: p.f. 214 °C.

Ejemplo 87

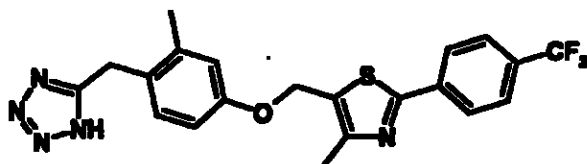
15

5-[4-((4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-
tiazol-5-il)sulfanil)bencil]-2H-tetrazol

El compuesto intermedio 64 se hizo reaccionar

con óxido de dibutilestaño y azida de trimetilsililo, como se describe en el procedimiento general #7, para proporcionar el compuesto del título (80 %) como un sólido blanco: p.f. 177 °C.

5

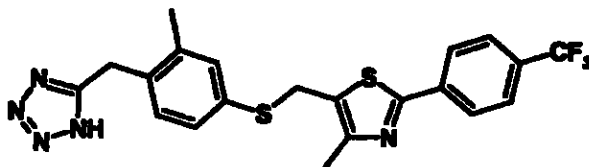
Ejemplo 88

5-[2-metil-4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metoxi)bencil]-2H-tetrazol

10

El compuesto intermedio 65 se hizo reaccionar con óxido de dibutilestaño y azida de trimetilsililo, como se describe en el procedimiento general #7, para proporcionar el compuesto del título (44 %) como un sólido

15 blanco: p.f. 165 °C.

Ejemplo 89

5-[2-metil-4-({4-metil-2-[4-

(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)sulfanil)bencil]-2H-tetrazol

El compuesto intermedio 62 se hizo reaccionar con óxido de dibutilestaño y azida de trimetilsililo, como se describe en el procedimiento general #7, para proporcionar el compuesto del título (5 %) como un sólido blanco: p.f. 248 °C.

10 Ensayo de Enlazamiento.

Los compuestos se analizaron respecto a su capacidad para enlazarse al hPPAR γ , hPPAR α , o PPAR δ , usando un Ensayo en la Proximidad de la Escintilación (SPA). El dominio de enlazamiento del ligando del PPAR (LBD) 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 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 (descrito en la WO/008002) para la hPPAR α y la GW 2433 (ver Brown, P. J et al. *Chem. 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 específico, evaluada mediante 5 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 valores de K_1 aparente a partir del 10 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 Peroxisome Proliferator-Activated 15 Receptor, gamma Ligand Binding Domain. Anal. Biochem. 1998, 257, 112-119).

Los valores de pK_1 aparente fueron mayores de 6.5 para todos los ejemplos de ácidos descritos anteriormente ($pK_1 = -\log$ de la concentración del compuesto 20 de prueba, requerida para lograr un valor de K_1 aparente de acuerdo con la ecuación $K_1 = \text{IC}_{50} / 1 + [L]/K_d$, 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 25 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.

Ensayo de transfección.

10

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 transactivación). Se utilizó un sistema de 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.; 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. Los dominios de

25

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

5 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

10 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

15 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

20 (1995)). Se usó Rosiglitazona (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-metilpropiónico, 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
5 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 .

10 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
15 vehículo del compuesto (n/grupo) con la administración oral 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
20 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
25 mensuales, en monos rhesus obesos, elevó el HDLc con cada

dosís (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 dosís de 3 mg/kg. El análisis por RMN de la composición de las partículas de lipoproteína, mostró un desplazamiento en la
5 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
10 observó a dosís de 0.3 y 1 mg/kg.

15

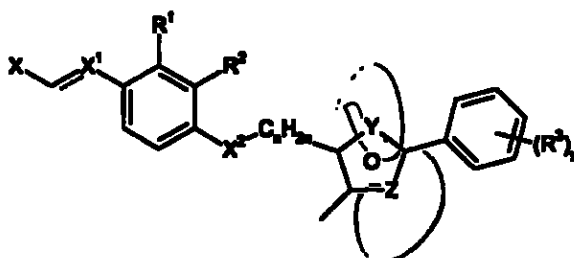
20

25

REIVINDICACIONES

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

5



caracterizado porque

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

10

X^1 es NH, NCH_3 , O, S, un enlace (es decir esta ausente), CH_2 , O CH en donde la línea discontinua indica que cuando X^1 es CH, el enlace representado es un doble enlace;

15

X^2 representa O, S;

R^1 y R^2 representan independientemente H, CH_3 , OCH_3 o halógeno.

n es 1 o 2;

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

20

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

cada R^3 representa independientemente CF_3 o halógeno.

2. Un compuesto de fórmula (I), caracterizado porque es un agonista del hPPAR δ . ✓

3. un compuesto de conformidad de la reivindicación 2, caracterizado porque es una agonista selectivo del hPPAR δ . ✓

4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, 2 o 3, caracterizado porque X es COOH. ✓

10

5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, 2, 3, o 4, caracterizado porque X¹ representa O, S o está ausente.

15

6. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque X¹ representa O. ✓

20

7. Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones de la 1 a la 5, caracterizado porque X² representa S. ✓

25

8. Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones de la 1 a la 6, caracterizado porque R¹ es CH₃. ✓

9. Un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8, caracterizado porque R^2 es H.

5 10. Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones de la 1 a la 9, caracterizado porque Z representa N. ✓

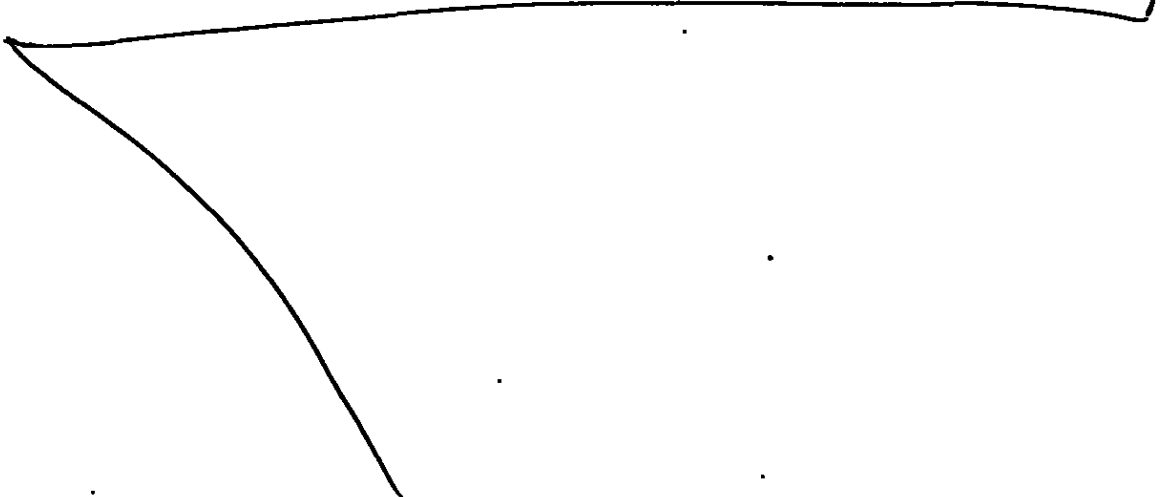
10 11. Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones de la 1 a la 10, caracterizado porque Y representa S. ✓

15 12. Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones de la 1 a la 11, caracterizado porque n representa 1. ✓

20 13. Un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 12, caracterizado porque y representa 1 o 2. ✓

14. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque y representa 2. ✓

25 15. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque el único de los ✓



sustituyentes R^3 es halógeno.

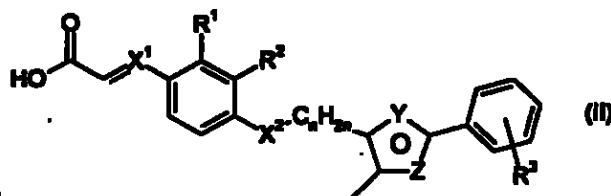
16. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque uno de los 5 sustituyentes R^3 es halógeno y el otro CF_3 .

17. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque y representa 1.

10 18. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque el sustituyente R^3 esta en la posición para.

15 19. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque R^3 es CF_3 .

20 20. Un compuesto de fórmula (II) y sales, solvatos y ésteres hidrolizables, farmacéuticamente aceptables del mismo, caracterizado porque



X^1 es NH, CCH_3 , O, S, un enlace (es decir está ausente), CH_2 , o CH, en donde la línea discontinua indica que cuando X^1 es CH el enlace representado es un doble enlace;

5

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;

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

10

R^3 es H, CF_3 o halógeno.

21. un compuesto seleccionado de:

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

15

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

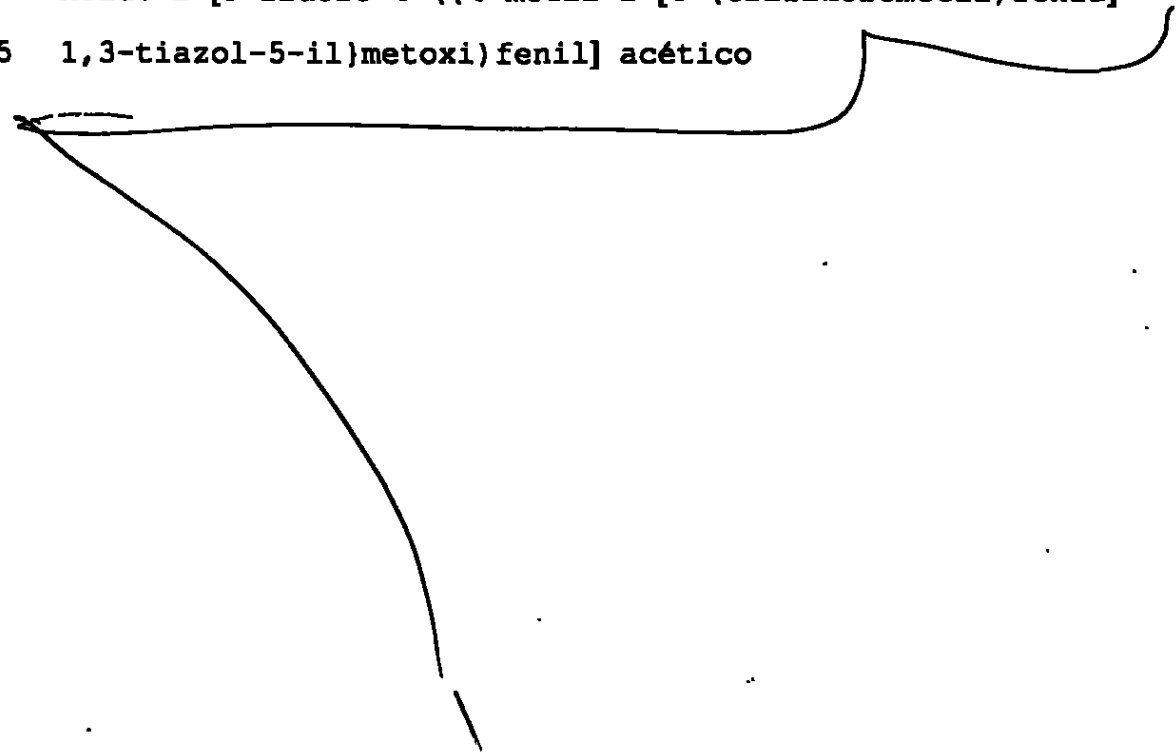
Ácido 3-[2-metil-4-({4-metilo-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il}metoxi)fenil] propanoico

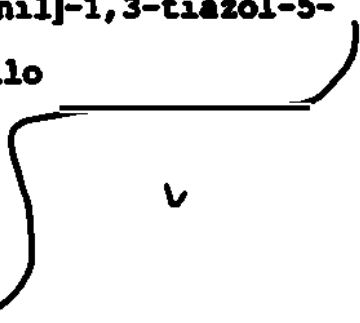
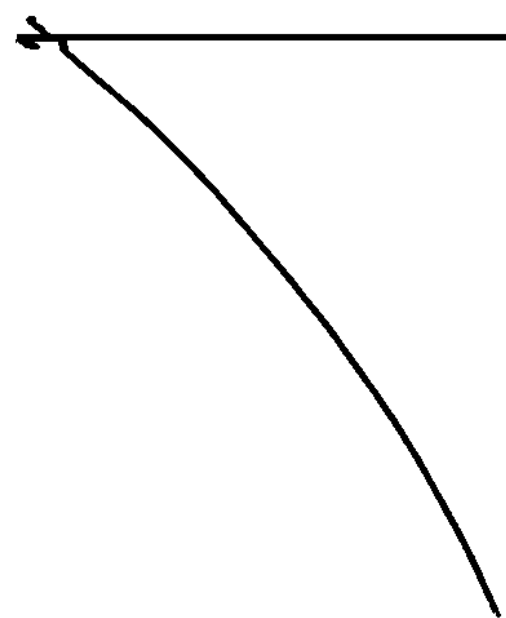
20

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

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
- 3-[4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metoxi)fenil] propanoato de metilo
- 5 Ácido 2-{4-[({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metil)sulfanil]fenil} acético
- Ácido 2-({4-[({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il}metil)sulfanil]fenil}sulfanil} acético
- 10 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
- Ácido 2-[2-cloro-4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il}metoxi)fenoxi] acético
- 15 Ácido 2-[3-cloro-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
- 20 Ácido (E)-3-[4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il}metoxi)fenil]-2-propenoico
- 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
- 25
- 

- 2-[3-cloro-4-((4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-5-il)metoxi)fenil] acetato de metilo
- Ácido 2-(2-metil-4-(((4-metil-2-[4-bromofenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenoxi) acético
- 5 2-(2-metil-4-(((4-metil-4-[4-bromofenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenoxi)acetato de etilo
- Ácido 2-(2-metil-4-(((4-metil-2-[4-clorofenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenoxi) acético
- 2-(2-metil-4-(((4-metil-2-[4-clorofenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenoxi) acetato de etilo
- 10 Ácido 2-(2-metil-4-(((4-metil-2-[4-fluorofenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenoxi) acético
- 2-(2-metil-4-(((4-metil-2-[4-fluorofenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenoxi)acetato de etilo
- 15 Ácido 2-(2-metil-4-(((4-metil-2-[3,4-diclorofenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenoxi) acético
- 2-(2-metil-4-(((4-metil-2-[3,4-difluorofenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenoxi)acetato de etilo
- Ácido 2-(2-metil-4-(((4-metil-2-[3,4-diclorofenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenoxi) acético
- 20 2-(2-metil-4-(((4-metil-2-[3,4-diclorofenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenoxi) acetato de etilo
- Ácido 2-(2-metil-4-(((4-metil-2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenoxi) acético
- 25
- 
- 

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

22. Un compuesto, caracterizado porque se
selecciona de:

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

25

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

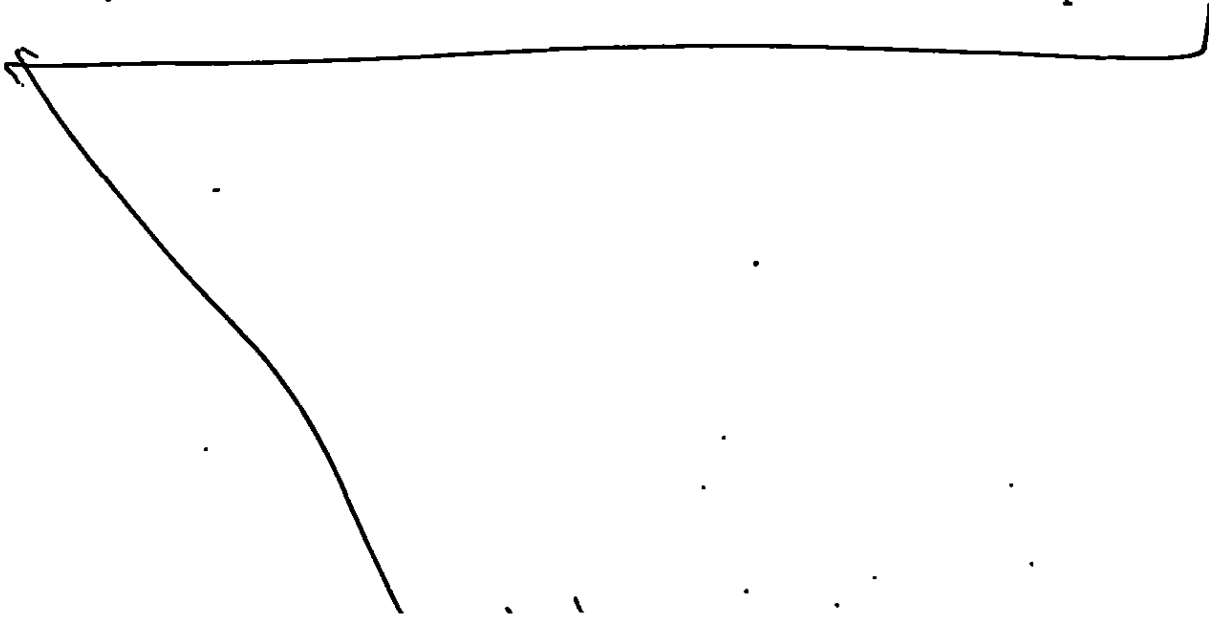
5 24. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 23.

25. Una composición farmacéutica de conformidad
10 con la reivindicación 24, caracterizada porque además comprende un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. ✓

(26. Un compuesto de conformidad con
15 cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 23, para el uso en terapia.

27. El uso de un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 23, para
20 la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el hPPARδ.

28. El uso de conformidad con la reivindicación
25 27, en donde la enfermedad o condición mediada por el



hPPAR δ es la dislipidemia, síndrome X, ataque cardiaco, hipercolesteremia, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, diabetes tipo 1, hiperlipidemia resistente a la insulina, obesidad, anorexia, bulimia y anorexia nerviosa.

29. un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el hPPAR δ , caracterizado porque comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 23.

30. Un método de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado porque la enfermedad o condición mediada por el hPPAR δ es la dislipidemia, síndrome X, ataque cardiaco, hipercolesteremia, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, diabetes tipo 1, hiperlipidemia resistente a la insulina, obesidad, anorexia, bulimia y anorexia nerviosa.

20

31. Un método para reducir los triglicéridos en un sujeto, caracterizado porque comprende la administración de una cantidad terapéutica de una agonista del hPPAR delta.

25

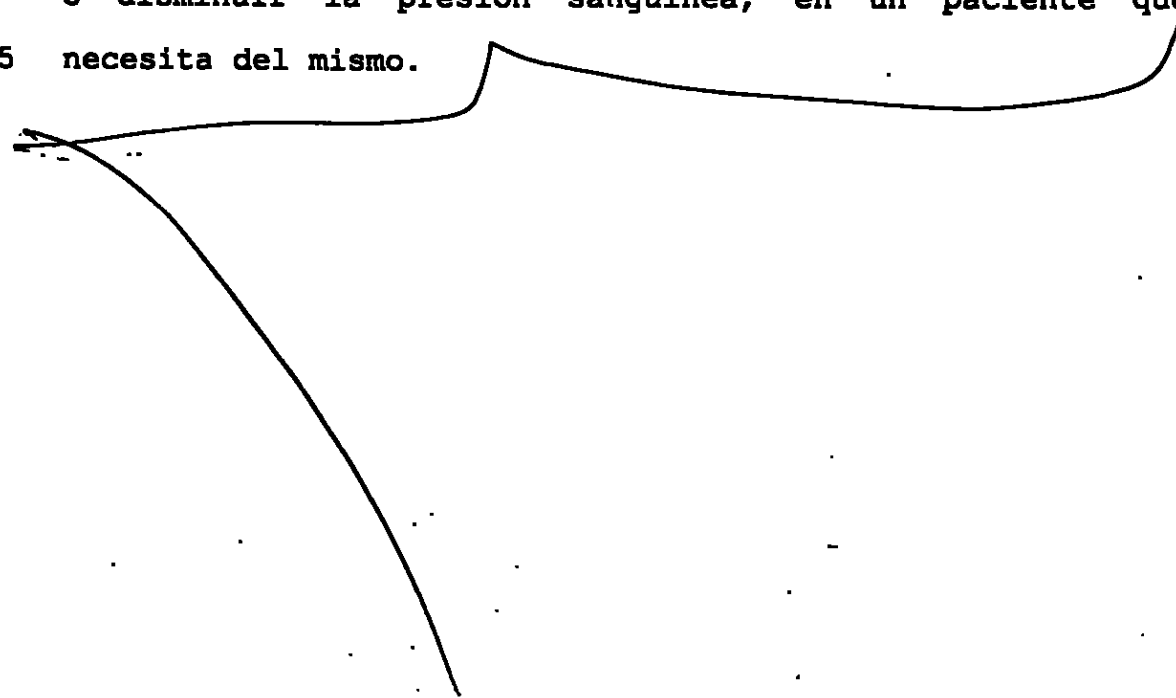
32. El uso de una agonista del hPPAR δ , para la fabricación de un medicamento, para reducir los triglicéridos en un paciente que necesita del mismo.

5 33. El uso de conformidad con la reivindicación 32, o un método de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado porque el agonista del hPPAR δ es un agonista selectivo.

10 34. El uso o un método de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado porque el agonista es un compuesto de conformidad con las reivindicaciones de la 1 a la 23.

15 35. Un método para el tratamiento de la diabetes tipo 2, para disminuir la resistencia a la insulina o para disminuir la presión sanguínea, en un sujeto, caracterizado porque comprende la administración de una cantidad terapéutica de un agonista del hPPAR δ . *

20 36. El uso de un agonista del hPPAR δ , para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes tipo 2, para reducir la resistencia a la insulina o disminuir la presión sanguínea, en un paciente que
25 necesita del mismo. *



37. El uso de conformidad con la reivindicación 36 o un método de conformidad con la reivindicación 35, caracterizado porque el agonista del hPPARδ es un agonista selectivo.

5

38. El uso o un método de conformidad con la reivindicación 37, caracterizado porque el agonista es un compuesto de conformidad con las reivindicaciones de la 1 a la 23.

10

39. Un método para reducir los niveles de fibrógeno, en sujeto, caracterizado porque comprende la administración de una cantidad terapéutica de un agonista del hPPARδ.

15

40. El uso de un agonista del hPPARδ, para la fabricación de un medicamento para reducir los niveles de fibrógeno en un paciente que necesita del mismo.

20

41. El uso de conformidad con la reivindicación 40, o un método de conformidad con la reivindicación 39, en donde el agonista del hPPARδ, es un agonista selectivo.

42. El uso o un método de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado porque el agonista es un

25

compuesto de conformidad con las reivindicaciones de la 1 a la 23.

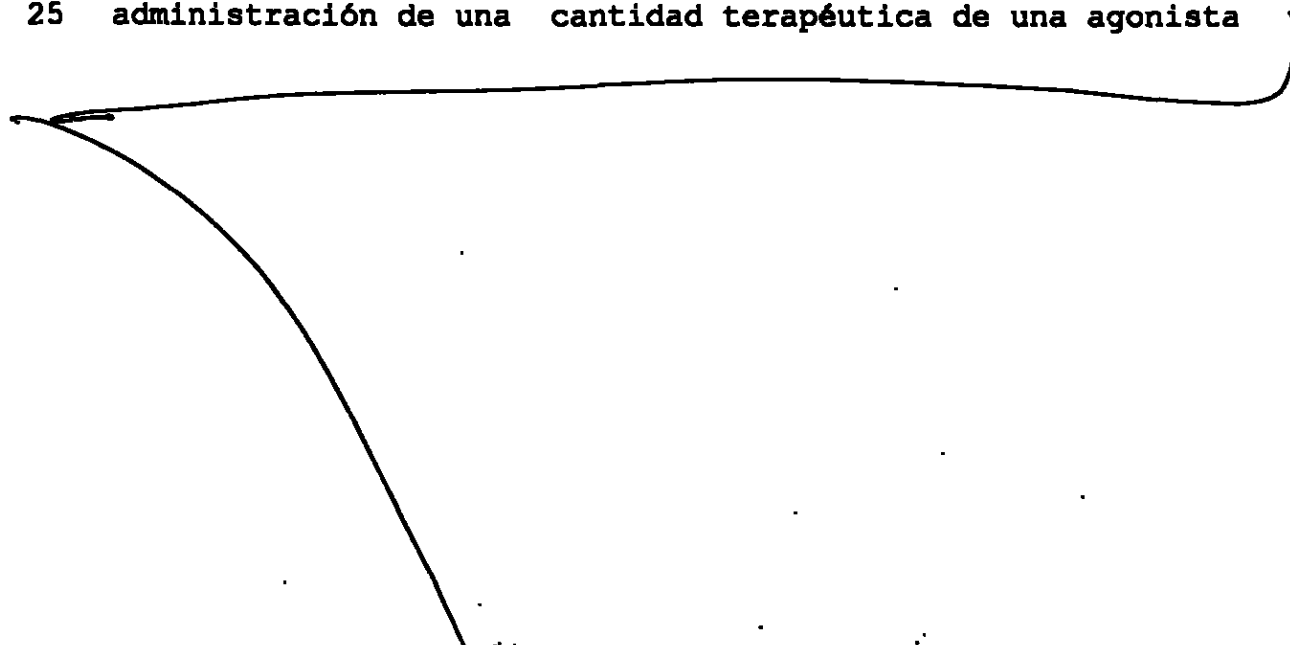
43. Un método para reducir el LDLc, en un *
5 sujeto, caracterizado porque comprende la administración de una cantidad terapéutica de un agonista del hPPARδ.

44. El uso de un agonista del hPPARδ para la
fabricación de un medicamento, para reducir el LDLc en un
10 paciente que necesita del mismo.

45. El uso de conformidad con la reivindicación
44, o un método de conformidad con la reivindicación 43,
caracterizado porque el agonista del hPPARδ es un agonista
15 selectivo.

46. El uso o un método de conformidad con la
reivindicación 45, caracterizado porque el agonista es un
compuesto de conformidad con las reivindicaciones de la 1 a
20 la 23.

47. Un método para desplazar el tamaño de *
partícula del LDL desde LDL pequeño denso hasta normal
denso, en un sujeto, caracterizado porque comprende la
25 administración de una cantidad terapéutica de una agonista

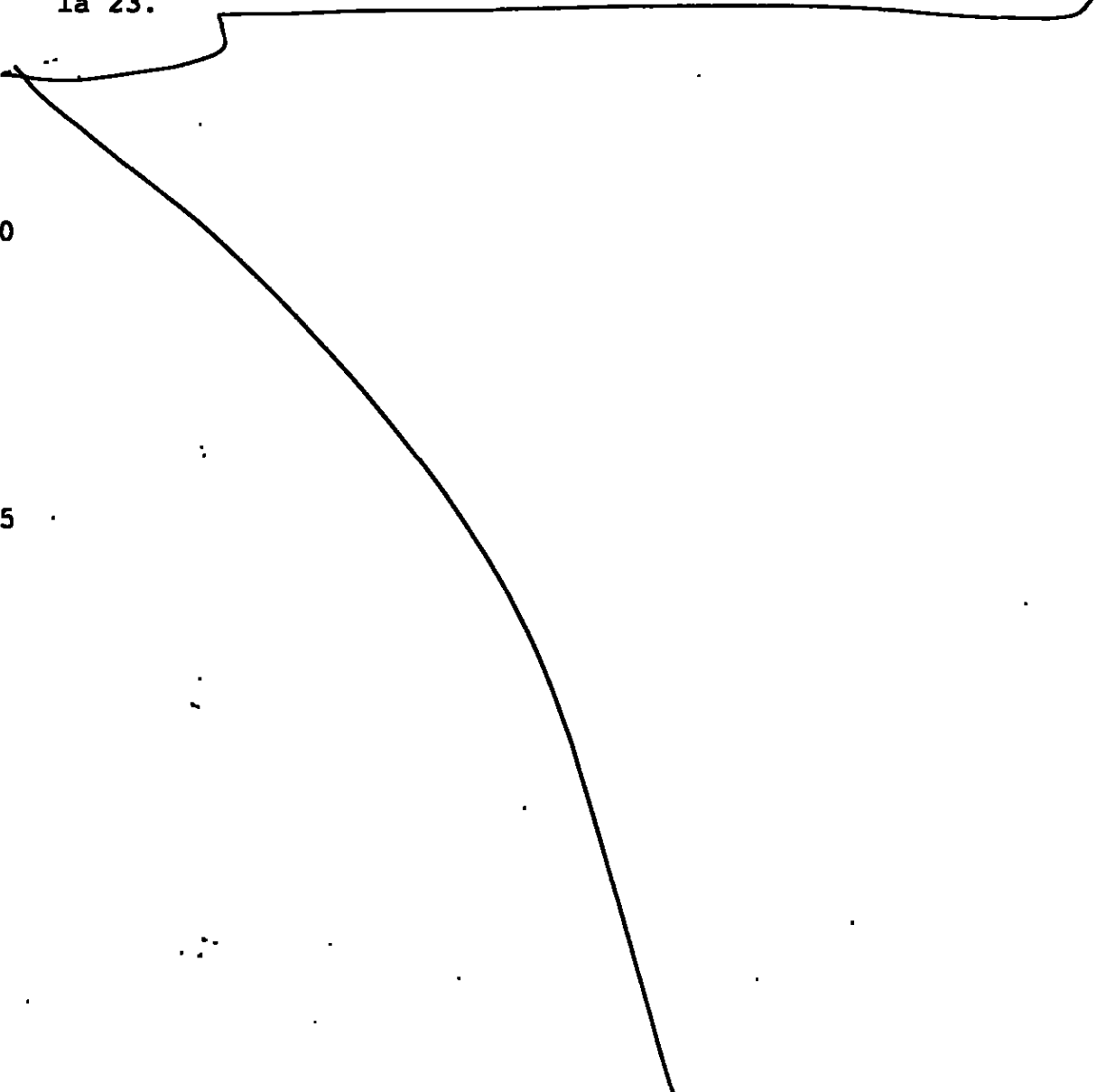


del hPPAR δ .

48. El uso de una agonista del hPPAR δ , para la ~~la~~
 fabricación de un medicamento, para el desplazamiento del
 5 tamaño de partícula del LDL, desde LDL pequeño denso hasta
 normal denso, en un paciente que necesite del mismo.

49. El uso de conformidad con la reivindicación
 48, o un método de conformidad con la reivindicación 47,
 10 caracterizado porque el agonista del hPPAR δ es un agonista
 selectivo.

50. El uso o un método, de conformidad con la
 reivindicación 49, caracterizado porque el agonista es un
 15 compuesto de conformidad con las reivindicaciones de la 1 a
 la 23.



20

25

Nota:

Los folios

160 Tarjeta archivo temático

161 " " propietarios,

fueron reordenados para archivo.

Agosto 8 del 2000



EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

NO PUBLICAR

ANTES DE

25 DIC. 2000

(21) No. SOLICITUD:

(51) INT. CL.:

(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 Sznaidman y
Timothy Mark Willson.

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN: 25-06-99

(33) PAÍS: GB

(74) APODERADO: JOSE ANTONIO LLOREDA

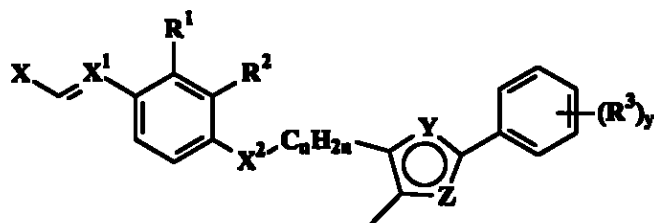
(54) TÍTULO:

"COMPUESTOS QUIMICOS"

(57) RESUMEN:

Relvindicación número 1.-

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



(I)

caracterizado porque

X representa un COOOH (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.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

- Nombre e identificación del Solicitante (1)
- Nombre e identificación del Inventor (1)
- Título o nombre de la Invención (1)
- Descripción (6)
- Reivindicaciones (145)
- Resumen (5)
- Comprobante de Pago (2)

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ☒
- ☒
- ☒
- ☒
- ☒
- ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

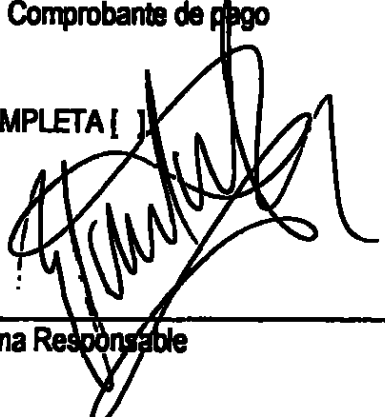
DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Nombre e identificación del peticionario ☐
- Nombre e identificación del inventor o diseñador ☐
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse ☐
- Representación gráfica ☐
- Comprobante de pago ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable


Radicación : 3304729: 00000000 Folios: 161
Fecha (MM): 2009-05-23 14:14:37
Fect Trmite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE ALEVIS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-47291

Fecha: 27 de Junio del 2000.

Se certifica qué:

Desde fecha 7 de julio de 1992,
del folio 68007 **al folio** 68011 **del**
libro de Protocolo NO 224 **, obra el poder**
NO 13957 **conferido por** GLAXO GROUP
LIMITED

domiciliado(a) en Greenford, Middlesex -
GRAN BRETAÑA

al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO
LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Facultad para desistir SI.

Revisado _____.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-47291

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21. de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI ☒ **NO** ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI ☒ **NO** ☐ **NO APLICABLE** ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI ☒ **NO** ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI ☒ **NO** ☐ **EXTEMPORANEAMENTE** ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París.

SI ☐ **NO** ☒ **NO APLICABLE** ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI ☐ **NO** ☒ **NO APLICABLE** ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI ☐ **NO** ☒ **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐ **NO** ☒ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ **NO** ☒ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 27 de Junio del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1237
00 047.291
A 61K 31/41 II 31/075
31/10 II 31/05

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
 SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
 SI ☐ NO ☒ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
 SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
 SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
 SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Agosto 8 del 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 1237
EXPEDIENTE 00 047.291
IPC A 61 K 31/41 // 31/075 // 31/10 // 31/185

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. El título debe mencionar el tipo químico que caracteriza a los compuestos químicos inventados. Hacer la aclaración necesaria.
2. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Agosto 8 del 2000
--	--	---

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-47291

AUT 2225

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor JOSE ANTONIO LLOREDA, como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

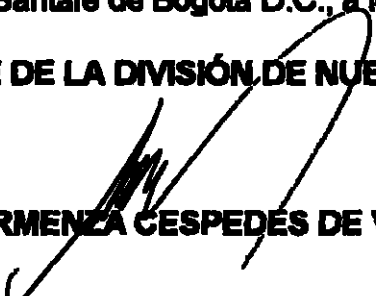
ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 15 AGO. 2000

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMONA CESPEDÉS DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 17 AGO 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.


VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ☐ NO ☐

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA