



DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social GLAXO GROUP LIMITED sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Inglaterra.

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLORED A

País de Domicilio Gran Bretaña

Departamento o Estado Middlesex

Dirección Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Gran Bretaña

Ciudad Greenford Teléfono 44 181 966 8330

(74) DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL

Nombre JOSE ANTONIO LLORED A

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad _____ Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Michael Lawrence Sierra.

Identificación _____

Dirección c/o Laboratoire Glaxo Wellcome, Centre de Recherches Z A de Courtabouf, 25 avenue de Quebec, 91940 Les Ulis, Francia

Ciudad _____ Teléfono 44 181 966 8330

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención "COMPUESTOS QUIMICOS".

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

(33) País GB (32) Fecha 02-12-99 (31) No. Solicitud 9928561.1
GB 15-02-00 0003500.6

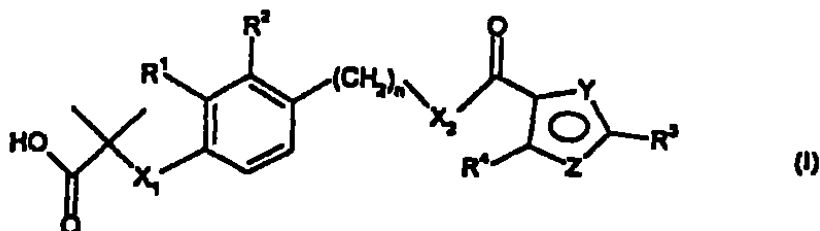
Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

02 JUN. 2000

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A.61k 31/41 : 339 D 291 102

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Se describe un compuesto de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y ésteres hidrolisables del mismo



en donde

X₁ representa O ó S;

R¹ y R², independientemente representan H, halógeno, -CH₃ y -OCH₃;

n representa 1 ó 2;

X₂ representa NH, NCH₃ u O;

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

R³ representa fenilo o piridilo (en donde el N está en la posición 2 ó 3) y está opcionalmente sustituido por uno o

más de halógeno, NO₂, NH₂, CF₃, OCF₃, alquilo OC₁₋₆ recto o

ramificado, alquilo C₁₋₆ recto o ramificado, alquenilo o

alquinilo con la condición de que cuando R³ es piridilo,

el N está no sustituido;

R⁴ representa CF₃ ó CH₃.

Certificado

El documen

Recibo de:

Recibo de:

Si se reivir

Copia dela

Traducción

Si se reivir

Copia cert

Nota: Deb

Traducción

Capítulo d

Dibujos, p

Capítulo n

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

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

FIRMA

NOMBRE

JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica ☐

El documento de representación legal debidamente otorgado, 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  JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.691 de Bogotá TP No. 10.784

REGISTRO Y OTORGAMIENTO
Radicación : 00001770
Fecha (RCO) : 2000-11-30 17:03:25
Trámite : C22 PATENTES D 1 REGISTRO/ 41: PRESENTE
Deposición: 8320 DIVISION DE NEGOS CIENTIFICOS

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 72,304
FECHA : NOVIEMBRE 23 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	3037345	6,156,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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:

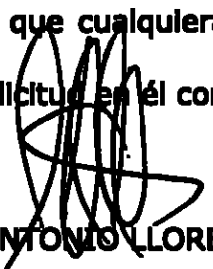
- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante 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.



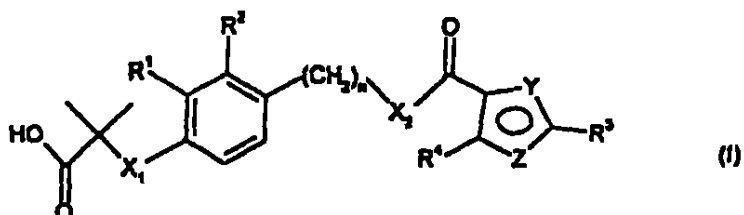
JOSE ANTONIO LLORED

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

Resumen Objeto Finalidad de la Invención

Se describe un compuesto de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y ésteres hidrolisables del mismo



en donde

X₁ representa O ó S;

R¹ y R², independientemente representan H, halógeno, -CH₃ y -OCH₃;

n representa 1 ó 2;

X₂ representa NH, NCH₃ u O;

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

R³ representa fenilo o piridilo (en donde el N está en la posición 2 ó 3) y está opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, NO₂, NH₂, CF₃, OCF₃, alquilo OC₁₋₆ recto o ramificado, alquilo C₁₋₆ recto o ramificado, alquenoilo o alquinoilo con la condición de que cuando R³ es piridilo, el N está no sustituido;

R⁴ representa CF₃ o CH₃.

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 alfa del receptor activado por
el proliferador de peroxisomas humano ("hPPAR
10 alfa"). La presente invención se refiere también a
métodos para preparar los compuestos y métodos para
la prevención o tratamiento de enfermedades o
condiciones mediadas por el PPAR alfa.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Varios factores de riesgo
independientes han sido asociados con la enfermedad
cardiovascular. Estos incluyen la hipertensión,
20 niveles incrementados de fibrinógeno, altos niveles
de triglicéridos, colesterol LDL elevado,
colesterol total elevado, y bajos niveles de
colesterol HDL. Los inhibidores de HMG CoA
reductasa ("estatinas") son útiles para el
25 tratamiento de condiciones caracterizadas por altos

niveles de colesterol LDL. Se ha demostrado que reducir el colesterol LDL no es suficiente para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en ciertos pacientes, particularmente aquellos con
5 niveles normales de colesterol LDL. Este fondo de población se identifica por el factor de riesgo independiente de niveles bajos de colesterol HDL. El riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular asociada con bajos niveles de colesterol HDL no ha
10 sido abordado exitosamente mediante la terapia con fármacos, (es decir, actualmente no existen fármacos en el mercado que sean útiles para elevar el colesterol HDL por encima de 40%). (Bisgaier, C. L.; Pape, M. E. *Curr. Pharm. Des.* 1998, 4, 53-
15 70).

El síndrome X (incluyendo el síndrome metabólico) se define vagamente como una reunión de anormalidades que incluyen la hiperinsulinemia, la obesidad, niveles elevados de triglicéridos, ácido
20 úrico, fibrinógeno, pequeñas partículas densas de colesterol LDL y el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) y niveles reducidos de colesterol HDL.

La NIDDM se describe como la
25 resistencia a la insulina, la cual a su vez causa

una producción anómala de glucosa y una disminución en la captación de glucosa por el músculo esquelético. Estos factores conducen eventualmente a una tolerancia deteriorada a la glucosa (IGT) y ha hiperinsulinemia.

Los Receptores Activados por el Proliferador de las Peroxisomas (los PPAR) son receptores de huérfano que pertenecen a la superfamilia de receptores esteroides/retinoides, de factores de transcripción activados por ligandos. ver, por ejemplo, Willson, T.M y Wahli, W., Curr. Opin. Chem. Biol., (1997), Vol. 1, pp 235-241.

Tres receptores activados por el proliferador de peroxisomas, de mamíferos, han sido aislados y denominados PPAR-alfa, PPAR-gama, PPAR-delta (también conocido como NUC1 o PPAR-beta). Estos PPAR regulan la expresión de genes blanco, enlazándose a elementos de la secuencia de ADN, denominados elementos de respuesta PPAR (PPRE). Hasta la fecha los PPRE se han identificados en los intensificadores de cierto 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 señalización

adipogénica y en la homeostasis de lípidos (H. Keller y W. Wahli, *Trends Endocrin. Met.* 291-296, 4 (1993)).

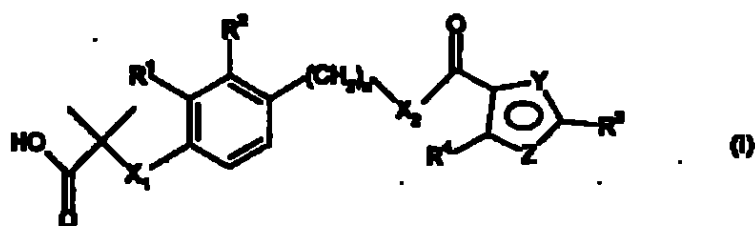
Ciertos compuestos que activan o de
5 otra manera que interactúan con uno o más de los PPAR, han sido implicados en la regulación de los niveles de triglicéridos y colesterol en modelos animales. Ver, por ejemplo, las Patentes Norteamericanas 5,847,008 (Doebber et al) y
10 5,859,051 (Adams et al.) y las publicaciones PCT WO 97/28149 (Leibowitz et al.) y WO99/04815 (Shimokawa et al).

Los fibratos son una clase de fármacos que pueden reducir los triglicéridos en el suero
15 de 20 a 50 %, reducir el colesterol LDL de 10 a 15 %, cambiar el tamaño de partícula del LDL, desde denso pequeño más aterogénico hasta colesterol LDL denso normal, e incrementar el colesterol HDL del 10 al 15 %. Evidencias experimentales indican que
20 los efectos de los fibratos en los lípidos del suero son mediados a través de la activación del PPAR-alfa. Ver, por ejemplo B. Staels et al., *Curr. Pharm. Des.*, 1-14, 3 (1), (1997). La activación del PPAR-alfa da por resultado la
25 transcripción de enzimas lo cual incrementa el

catabolismo de ácidos grasos y disminuye de novo la síntesis de ácidos grasos en el hígado, lo cual da por resultado la síntesis reducida de triglicéridos y la producción/secreción de colesterol VLDL. Además, la activación del PPAR alfa disminuye la producción de apoC-III. La reducción del apoC-III, un inhibidor de la actividad LPL, incrementa la eliminación del colesterol VLDL. Ver, por ejemplo, J. Auwerx et al., *Atherosclerosis*, (Shannon, Irel.), S29-s37, 124 (Suppl), (1996). Los ligandos del PPAR alfa pueden ser útiles para el tratamiento de la dislipidemia y trastornos cardiovasculares, ver Fruchart, J.C., Duriez, P., y Staels, B., Curr. Opin. Lipidol. (1999), Vol 10, pp 245-257.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, y sales, solvatos y ésteres hidrolizables, farmacéuticamente aceptables, del mismo:



en donde

X_1 representa O o S;

5 R^1 y R^2 representan independientemente H, halógeno, $-CH_3$ y $-OCH_3$;

n representa 1 o 2

X_2 representa NH, NCH_3 u O;

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

10 R^3 representa fenilo o piridilo (en donde N está en la posición 2 o 3) y está opcionalmente substituido por uno o más halógeno, NO_2 , NH_2 , CF_3 , OCF_3 , O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, de cadena recta o ramificada, alquilo de 1
15 a 6 átomos de carbono, de cadena recta o ramificada, alquenilo o alquinilo, con la condición de que cuando R^3 sea piridilo, el N no esté substituido;

R^4 representa CF_3 o CH_3 .

20 En otro aspecto, la presente invención describe un método para la prevención o tratamiento

de la enfermedad o condición mediada por el PPAR alfa humano ("hPPAR alfa"), el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de esta invención. Las

5 enfermedades o condiciones mediadas por el hPPAR alfa incluyen la dislipidemia, incluyendo la dislipidemia diabética asociada y la dislipidemia mixta, el síndrome X (tal como se definió en esta solicitud y abarca el síndrome metabólico), paro

10 cardíaco, hipercolesteremia, enfermedad cardiovascular incluyendo la aterosclerosis, arteriosclerosis y la hipertrigliceridemia, diabetes mellitus tipo II, diabetes tipo I, resistencia a la insulina, hiperlipidemia y la

15 regulación del apetito y ingestión de alimentos en sujetos que sufren de trastornos tales como obesidad, anorexia bulimia y anorexia nerviosa. Otras enfermedades o condiciones incluyen inflamación. En particular, los compuestos de esta

20 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 con asociación con un diluyente o
5 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
10 proporciona el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el hPPAR alfa.

En otro aspecto, la presente invención
15 proporciona un método de tratamiento de un paciente que sufra de una enfermedad o condición mediada por el hPPAR alfa, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

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

Aunque en el alcance de esta invención se incluyen ésteres hidrolizables, se prefieren los ácidos debido a que los datos sugieren que aunque los ésteres son compuestos útiles, realmente pueden ser los ácidos a los cuales se hidrolizan, los que son los compuestos activos. Los ésteres que se hidrolizan fácilmente, pueden producir el ácido carboxílico en condiciones de ensayo o in vivo. Generalmente el ácido carboxílico es activo, tanto en ensayos de enlazamiento como en ensayos de transfección transiente, aunque el éster usualmente no se enlaza bien pero es activo en ensayo de transfección transiente, presumiblemente debido a la hidrólisis. Los ésteres hidrolizables preferidos son ésteres de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde el grupo alquilo puede ser de cadena recta o ramificada. Los ésteres de metilo o etilo son los más preferidos.

Preferentemente X_1 representa O
Preferentemente uno de R^1 y R^2 representan H en donde R^1 y R^2 representan ambos H todos los demás preferidos.

Preferentemente n representa 1.
Preferentemente X_2 representa NH.
Preferentemente Z representa N.

Preferentemente Y representa S.

Preferentemente R^3 es fenilo, opcionalmente substituido. Preferentemente R^3 es monosubstituido o disubstituido. Preferentemente, cuando R^3 es piridilo el N está en la posición 2. R^3 preferentemente está monosubstituido en la posición para y más preferentemente es fenilo. Un substituyente diferente es CF_3 .

Preferentemente R^4 representa CH_3 .

Aunque los grupos preferidos para cada variable se han listado en general, anteriormente, de manera separada para cada variable, los compuestos preferidos de esta invención incluyen aquellos en los que varias de cada variable en la Fórmula (I) se seleccionan a partir de los grupos preferidos, más preferidos, o de los más preferidos, para cada variable. Por lo tanto, esta invención pretende incluir todas las combinaciones de los grupos preferidos, más preferidos, y de los más preferidos.

Preferentemente, los compuestos de Fórmula (I) son agonistas del hPPAR alfa. Como se usan en la presente, se entiende por "agonista" o "compuesto activador" o "activador" o similar, aquellos compuestos que tengan un pK_i de al menos

6.0 para el PPAR relevante, por ejemplo el hPPAR alfa, en el ensayo de enlazamiento descrito, anteriormente, y que consigan al menos 50 % de activación del PPAR relevante, con relación al control positivo indicado, apropiado, en el ensayo de transfección descrito posteriormente a concentraciones de 10^{-5} M o menores. De manera más preferente, los compuestos de esta invención consiguen 50 % de activación del PPAR alfa en el ensayo de transfección, a concentraciones de 10^{-7} M o menores.

De la manera más preferente, los compuestos de la Fórmula (I) son agonistas selectivos del hPPAR alfa. Como se usa en la presente, un "agonista selectivo del hPPAR alfa" es un agonista del hPPAR alfa cuya EC_{50} para el PPAR alfa es al menos 10 veces menor que su EC_{50} para el PPAR gamma y PPAR delta. A esos compuestos selectivos se puede hacer referencia como "10 veces selectivos". La EC_{50} se define, en el ensayo de transfección descrito posteriormente y es la concentración a la cual un compuesto consigue el 50 % de su actividad máxima. Los compuestos más preferidos son agonistas del hPPAR alfa más de 100 veces selectivos.

Los compuestos preferidos de la
invención incluyen:

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-
5 {[(4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-
ilcarbonil)amino]etil}fenoxi]propiónico

Éster etílico del ácido N-metil-2-
metil-2-[4-{[(4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-
10 tiazol-5-ilcarbonil)amino]etil}fenoxi]propiónico

Éster 4-(1-tertbutiloxycarbonil-1-
metiletoxi) bencílico del ácido 4-metil-2-[4-
trifluorometilfenil]-tiazol-5-carboxílico
15

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-
{[(4-metil-2-[4-tertbutilfenil]-tiazol-5-
ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-
20 {[(4-metil-2-[4-isopropilfenil]-tiazol-5-
ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-
25 {[(4-metil-2-[4-nitrofenil]-tiazol-5-

ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-
 {[(4-metil-2-[4-aminofenil]-tiazol-5-
 5 ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

Ácido 2-metil-2-[4-{[(4-metil-2-[4-
 aminofenil]-tiazol-5-
 ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico
 10

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-
 {[(4-metil-2-[3,4-diclorofenil]-tiazol-5-
 ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-
 15 {[(4-metil-2-[3-fluoro-4-trifluorometilfenil]-
 tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-
 {[(4-metil-2-[4-bromofenil]-tiazol-5-
 20 ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-
 {[(4-metil-2-[4-etilfenil]-tiazol-5-
 ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico
 25

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-
{[(4-metil-2-feniltiazol-5-ilcarbonil)amino]-
metil}fenoxi]propiónico

5 Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-
{[(4-metil-2-[4-fluorofenil]-tiazol-5-
ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-
10 {[(4-metil-2-[4-clorofenil]-tiazol-5-
ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-
{[(4-metil-2-[4-trifluorometoxifenil]-tiazol-5-
15 ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-
{[(4-metil-2-[4-metoxifenil]-tiazol-5-
ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

20

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-
{[(4-metil-2-[4-acetilenilfenil]-tiazol-5-
ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

25 Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-

{[(4-trifluorometil-2-[4-trifluorometilfenil]-
tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-
5 {[(4-trifluorometil-2-[4-tertbutilfenil]-tiazol-5-
ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

Ácido 2-metil-2-[4-{[(4-trifluorometil-
2-[4-tertbutilfenil]-tiazol-5-
10 ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-
{[(4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-oxazol-5-
ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico
15

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-
{[(4-metil-2-[4-trifluorometil-2-piridil]-tiazol-5-
ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

20 Éster etílico del ácido 2-metil-2-[2-
metoxi-4-{[4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-
5-ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[2-
25 metil-4-{[(4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-

5-ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

Ácido 2-metil-2-[2-metil-4-{{(4-metil-
2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-

5 ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[2-
metil-4-{{(4-metil-2-[4-isopropilfenil]-tiazol-5-
ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

10

Ácido 2-metil-2-[2-metil-4-{{(4-metil-
2-[4-isopropilfenil]-tiazol-5-
ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

15 Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-
{{(5-metil-2-[4-trifluorometilfenil]tiazol-4-
ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

Ácido 2-metil-2-[4-{{(5-metil-2-[4-
20 trifluorometilfenil]-tiazol-4-
ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-
{{(5-metil-2-[3-trifluorometilfenil]tiazol-4-
25 ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

Ácido 2-metil-2-[4-[[[5-metil-2-[3-trifluorometilfenil]-tiazol-4-ilcarbonil)amino]metil]fenoxi]propiónico

5 Los compuestos más preferidos de la invención incluyen:

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]tiazol-5-ilcarbonil)amino]etil]fenoxi]propiónico

10

Ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]tiazol-5-ilcarbonil)amino]etil]fenoxi]propiónico

15

Ácido N-metil-2-metil-2-[4-[[[4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]etil]fenoxi]propiónico

20 Ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-2-[4-tertbutilfenil]tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil]fenoxi]propiónico

Ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-2-[4-isopropilfenil]tiazol-5-

25

ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

Ácido 2-metil-2-[4-{[(4-metil-2-[4-nitrofenil]tiazol-5-

5 ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

Ácido 2-metil-2-[4-{[(4-metil-2-[3,4-diclorofenil]tiazol-5-

ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

10

Ácido 2-metil-2-[4-{[(4-metil-2-[3-fluoro-4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-

ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

15 Ácido 2-metil-2-[4-{[(4-metil-2-[4-bromofenil]tiazol-5-

ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

20 Ácido 2-metil-2-[4-{[(4-metil-2-[4-etilfenil]-tiazol-5-

ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

Ácido 2-metil-2-[4-{[(4-metil-2-feniltiazol-5-ilcarbonil)amino]-

25 metil}fenoxi]propiónico

- Ácido 2-metil-2-[4-{{(4-metil-2-[4-fluorofenil]tiazol-5-ilcarbonil)amino}metil}fenoxi]propiónico
- 5 Ácido 2-metil-2-[4-{{(4-metil-2-[4-clorofenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino}metil}fenoxi]propiónico
- 10 Ácido 2-metil-2-[4-{{(4-metil-2-[4-trifluorometoxifenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino}metil}fenoxi]propiónico
- 15 Ácido 2-metil-2-[4-{{(4-metil-2-[4-metoxifenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino}metil}fenoxi]propiónico
- 20 Ácido 2-metil-2-[4-{{(4-metil-2-[4-acetilenilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino}metil}fenoxi]propiónico
- 25 Ácido 2-metil-2-[4-{{(4-trifluorometil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino}metil}fenoxi]propiónico

25

trifluorometilfenil]-oxazol-5-
ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

Ácido 2-metil-2-[4-{{{4-metil-2-[4-
5 trifluorometil-2-piridil]-tiazol-5-
ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

Ácido 2-metil-2-[2-metoxi-4-{{{4-metil-2-[4-
trifluorometilfenil]-tiazol-5-
10 ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

Un compuesto particularmente preferido
de la invención es el:

15 Ácido 2-metil-2-[4-{{{4-metil-2-[4-
trifluorometilfenil]tiazol-5-il-
carbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

El compuesto preferido listado
20 anteriormente, es un agonista selectivo del hPPAR
alfa.

Los experimentados en la técnica
apreciarán también que los compuestos de la
presente invención se pueden utilizar también en la
25 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 ácidos o bases, inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, así como las sales de adición de ácido de amonio cuaternario. Ejemplos más específicos de sales de ácido adecuadas incluyen las del ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, perclórico, 5 fumárico, acético, propiónico, succínico, glicólico, fórmico, láctico, maleico, tartárico, cítrico, palmoico, malónico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico, 10 naftalen-2-sulfónico, bencensulfónico, hidroxinaftoico, hidroyódico, málico, esteroico, tánico y similares. Otros ácidos tales como oxálico, aunque como tales no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de 20 sales útiles como compuestos intermedios para obtener los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos más específicos de sales básicas adecuadas, incluyen las sales de sodio, litio, sodio, potasio, 25 magnesio, aluminio, calcio, zinc, N,N'-

dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaína. Las referencias posteriores que se hacen en la presente a un compuesto de acuerdo con la
5 invención, incluyen tanto los compuestos de Fórmula (I) como sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención y sus derivados farmacéuticamente aceptables, se
10 administran convenientemente en la forma de composiciones farmacéuticas. Esas composiciones se pueden presentar convenientemente para el uso, en una manera convencional, en mezcla con uno o más portadores o excipientes fisiológicamente
15 aceptables.

Aunque es posible que los compuestos de la presente invención se puedan administrar terapéuticamente como el producto químico en bruto, es preferente presentar el ingrediente activo como
20 una formulación farmacéutica. El (los) portador (es) debe (n) ser "aceptable(s)" en el sentido de que sea (n) (n) con los otros ingredientes de la formulación y que no sea (n) dañino (s) para el que reciba el (los) mismo(s).

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, 5 junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables para el mismo, y opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para la administración oral, parenteral 10 (incluyendo la subcutánea, por ejemplo, mediante inyección o mediante tableta de depósito, intradérmica, intratecal, intramuscular, por ejemplo, mediante depósito o intravenosa), rectal y tópica (incluyendo dérmica, bucal y sublingual) 15 aunque la ruta más adecuada puede depender, por ejemplo, de la condición y trastorno del paciente que la reciba. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar a través de 20 cualesquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de poner en asociación los compuestos ("ingrediente activo") con el portador que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En 25 general, las formulaciones se preparan poniendo en

asociación, de manera uniforme e íntima, el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores finamente divididos, o ambos, y luego si es necesario, dando forma al producto hasta obtener la formulación deseada.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, saquitos o tabletas (por ejemplo, tabletas masticables en particular para la administración pediátrica) cada una de las cuales contenga una cantidad determinada del ingrediente activo; o como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o en un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo puede presentarse también como un bolo, electuario o pasta.

Una tableta se puede fabricar mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada, el ingrediente activo, en una forma que fluya libremente, tal como un polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con otros excipientes

convencionales tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de 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 moldeadas se pueden fabricar moldeando, en una máquina adecuada, una mezcla del compuesto en polvo, humedecida con un diluyente líquido inerte.

15 Las tabletas se pueden recubrir o ranurar opcionalmente y se pueden formular de manera tal que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo que se encuentre en las mismas. Las tabletas se pueden recubrir de acuerdo

20 con métodos bien conocidos en la técnica.

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

25 soluciones, emulsiones, jarabes o elixires. Además

las formulaciones que contienen estos compuestos se pueden presentar como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Esas preparaciones líquidas pueden
5 contener aditivos convencionales tales como agentes suspendentes tales como el jarabe de sorbitol, metilcelulosa, glucosa/jarabe de azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de esterato de aluminio o grasas comestibles
10 hidrogenadas; agentes emulsificantes tales como la lecitina, monooleato de sorbitano o acacia; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles) tales como el aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres aceitosos,
15 propilenglicol o alcohol etílico; y 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
20 supositorio tales como la manteca de cacao u otros glicéridos.

Las formulaciones para la administración parenteral incluyen las soluciones estériles para inyección, acuosas y no acuosas, que
25 pueden contener antioxidantes, reguladores,

bacteriostáticos y solutos que hagan isotónica la formulación con la sangre del paciente recipiente; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes suspendentes y agentes
5 espesantes.

Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitarias o de dosis múltiples, por ejemplo ampolletas y frasquitos sellados, y se pueden almacenar en una condición
10 deshidratada por congelación (líoofilizada) que requiera únicamente de la adición de un portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección, extemporáneas, se
15 pueden preparar a partir de polvos, gránulos y tabletas, estériles, del tipo descrito previamente.

Las formulaciones para la administración rectal se pueden presentar como un supositorio con los portadores usuales tales como
20 la manteca de cacao, grasa dura o polietilenglicol.

Las formulaciones para la administración tópica en la boca, por ejemplo bucalmente o sublingüalmente, incluyen pastillas que contienen el ingrediente activo en una base con
25 saborizante, tal como sucrosa y acacia o

tragacanto, y pastillas que contienen el ingrediente activo en una base tal como gelatina y glicerina o sucrosa y acacia.

Los compuestos se pueden formular también como preparaciones de depósito. Esas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implantación (por ejemplo subcutánea o intramuscularmente) o mediante inyección intramuscular. De esta manera, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o como resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

Además de los ingredientes mencionados particularmente anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica, teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

Los experimentados en la técnica apreciarán que la referencia, que se hace en la presente, a tratamiento, se extiende a la

profilaxis así como al tratamiento de enfermedades o síntomas bien establecidos. Además se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención, requerida para el uso en el tratamiento, variará
5 dependiendo de la condición que se trate y de la edad y condición del paciente y estará finalmente a la discreción del médico o veterinario que atienda el caso. No obstante, en general, las dosis empleadas para el tratamiento de un humano adulto,
10 se encontrarán típicamente en el intervalo de 0.02 a 5000 miligramos por día, preferentemente de 1 a 1500 miligramos por día. La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis única o como dosis divididas administradas a intervalos
15 apropiados, por ejemplo, dos, tres, cuatro o más dosis secundarias por día. Las formulaciones de conformidad con la invención pueden contener de 0.1 a 99% del ingrediente activo, convenientemente de 30 a 95% para tabletas y cápsulas y de 3 a 50% para
20 preparaciones líquidas.

El compuesto de fórmula (I) para el uso en la presente invención, se puede usar en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, estatinas y/u otros fármacos reductores de
25 lípidos, por ejemplos los inhibidores MTP y los

reguladores ascendentes LDLR. Los compuestos de la invención se pueden usar también en combinación con agentes antidiabéticos, por ejemplo, la metformina, sulfonilureas y/o los agonistas gamma PPAR (por ejemplo las tiazolidindionas, tales como por ejemplo la Pioglitazona y la Rosiglitazona). Los compuestos se pueden usar también en combinación con agentes antihipertensivos tales como los antagonistas de los canales de calcio y los inhibidores ACE. La invención proporciona de esta manera, en un aspecto adicional, el uso de una combinación que contiene un compuesto de fórmula (I) con un agente terapéutico adicional, en el tratamiento de una enfermedad mediada por el hPPAR alfa.

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

Las combinaciones a las que se hizo referencia anteriormente, se pueden presentar convenientemente para el uso en la forma de una formulación farmacéutica y de esta manera, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una

combinación como la que se definió anteriormente, de manera óptima junto con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, comprenden un aspecto adicional de la invención. Los componentes
5 individuales de esas combinaciones se pueden administrar ya sea secuencial o simultáneamente, en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

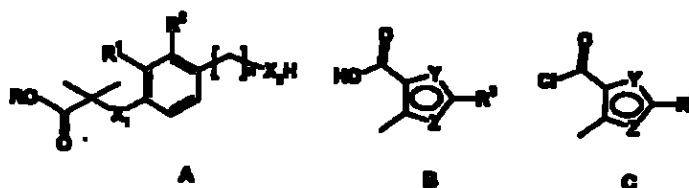
Cuando se combinan en la misma formulación, se apreciará que los dos compuestos
10 deben de ser estables y compatibles entre sí y con los otros componentes de la formulación y que se pueden formular para la administración. Cuando se formulan de manera separada se pueden proporcionar en cualquier formulación conveniente, de manera
15 conveniente en una forma tal como la que se conoce para esos compuestos en la técnica.

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

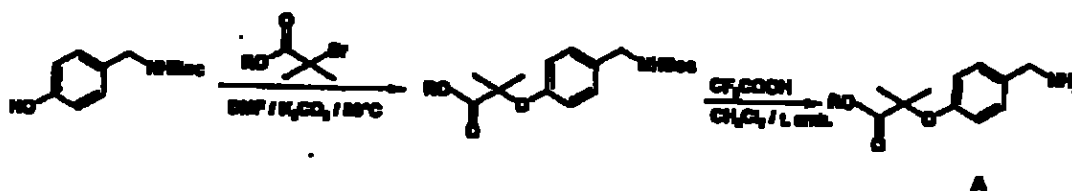
25 Los compuestos de esta invención pueden

prepararse convenientemente a través de un proceso general en donde una porción como (A) se acopla a un ácido (B) usando una reacción de acoplamiento peptídico o mediante alquilación de (A) usando una amina no nucleofílica adecuada, como un cloruro de ácido (C). Preferentemente, R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que se puede hidrolizar para dar un ácido de fórmula (I), o si se puede hidrolizar fácilmente, se puede administrar el éster

10 resultante.



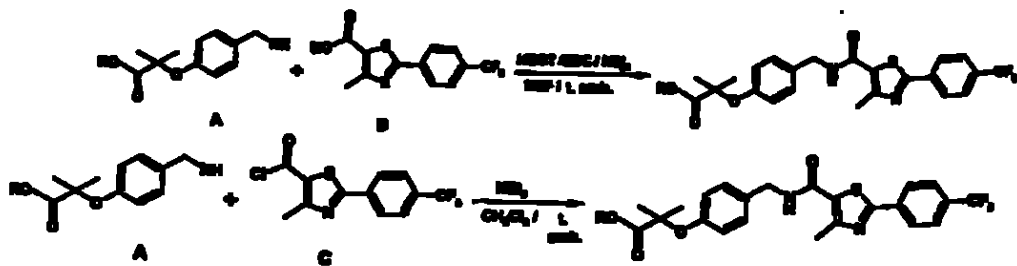
Una síntesis preferida de (A) cuando X_1 es O y X_2 es NH (y R^1 y R^2 son H) es:



15

Obsérvese que esta síntesis se lleva a

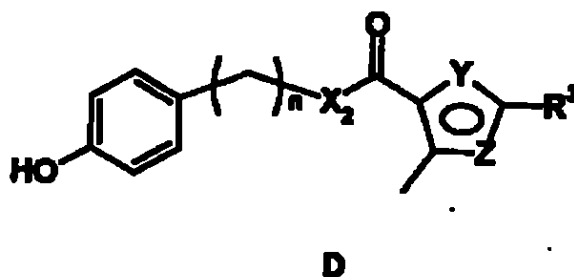
cabo preferentemente con la amina en donde la función alcohol está ya alquilada con la cadena lateral ácido protegida por R. Por ejemplo, cuando n es 1, X₁ es O, X₂ es NH, Y es S, Z es N, R¹ y R² son H, y R³ es 4-FC₃-fenilo:



Algunos de los compuestos intermedios del tipo A se encuentran disponibles comercialmente, mientras que otros se pueden sintetizar a través de técnicas evidentes para una persona experimentada en la técnica. La síntesis de los compuestos intermedios de tipo B y C se ilustra posteriormente.

Los compuestos de la invención se pueden producir a través de un método alternativo en el que los compuestos de fórmula (D) se hacen reaccionar con propionato de etil-2-bromo-2-metilo,

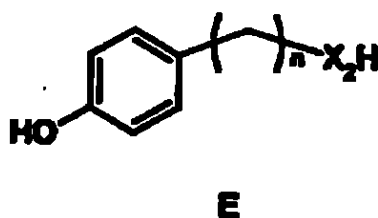
para producir el éster etílico del compuesto de fórmula (I) que se puede hidrolizar para producir el ácido libre.



5

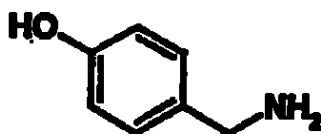
Los compuestos de fórmula (D) se pueden preparar a partir de la reacción entre los compuestos de fórmula (B) y los compuestos de fórmula (E) con HOBT / EDC / NEt_3 cuando X_2 es NH o

10 NCH_3 o DIC / DMAP / NEt_3 cuando X_2 es O.



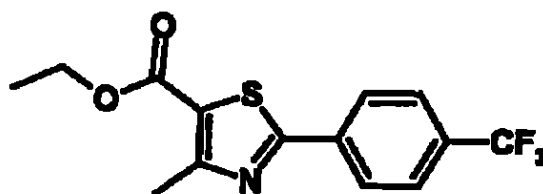
La invención se ilustra adicionalmente a través de los siguientes ejemplos que no deberán

15 considerarse como limitantes de la misma.

Compuesto Intermedio I:

El procedimiento es el que se describe
5 en Stout, D. M. *J. Med. Chem.* 1983, 26(6), 808-13.
A 4-metoxibencilamina (25 g, 0.18 moles; Aldrich)
se adiciona HBr al 46% en H₂O (106 ml, 0.9 moles;
Aldrich). La reacción se somete a reflujo durante
toda la noche, luego la reacción se enfría hasta
10 0°C y se neutraliza hasta pH 7 lentamente con
KOH(s). La reacción se deja agitar durante
aproximadamente 30 minutos, luego el sólido se
filtra y se seca. El sólido se vuelve a disolver en
MeOH caliente, se filtra y la solución se enfría
15 para proporcionar 19 g (85%) del compuesto
intermedio 1. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 8.0 (s. amplio,
1H), 7.2 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.50
(s. amplio, 2H).

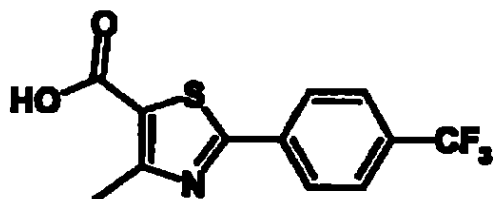
Compuesto Intermedio 2:



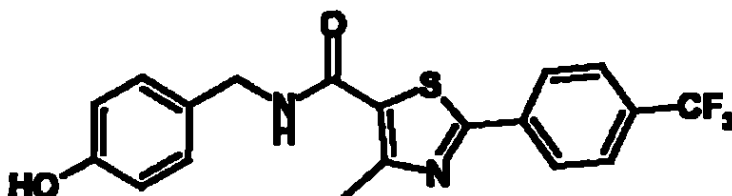
5

Se somete a reflujo, durante toda la noche, una solución de 2-cloroacetoacetato de etilo (35.3 g, 29.7 mL, 0.21 moles) y 4-(trifluorometil)tiobenzamida (44 g, 0.21 moles) en EtOH (300 mL) después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, se retira el solvente in vacuo. El producto final (producto intermedio 2) se recristaliza en una cantidad mínima de MeOH para proporcionar 40 g (59%) del producto final como un sólido blanco. RMN ^1H (CDCl_3): δ 8.10 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 4.40 (cuarteto, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.4 (t, 3H).

20

Compuesto Intermedio 3:

El compuesto intermedio 2 (1.84 g, 5.8
5 mmoles) en THF se adiciona LiOH 1N (6mL, 6 mmoles) y la
reacción se agita a temperatura ambiente. Después de
aproximadamente 3 horas la reacción se neutraliza con HCl
1N, se extrae con 3 x 100 mL de EtOAc, se seca sobre
Na₂SO₄, se filtra y el solvente se retira bajo vacío par
10 proporcionar 1.5 g (89 %) del compuesto intermedio 3 como
un sólido blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 13.55 (s. amplio,
1H), 8.25 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 2.75 (s, 3H).

Compuesto Intermedio 4:

15

Al compuesto intermedio 3 (1 g, 7 mmoles) en
CH₂Cl₂/DMF (1:1) se adiciona HOBt (565 mg, 4.2 momoles;

Al compuesto intermedio 3 (1 g, 7 mmoles) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (1:1) se adiciona HOBT (565 mg, 4.2 mmoles; Aldrich), EDC (800 mg, 4.2 mmoles; Aldrich) y el compuesto intermedio 1 ((860 mg, 7 mmoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se retira in vacuo, se trata con H_2O y se extrae 3 x 100 mL con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se combinan y se lavan con HCl 1N, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se evaporan para producir una mezcla (N-substituida y N,O-substituida). La mezcla se disuelve en MeOH y se trata con NaOH 1N. La reacción se agita 18 horas a 50°C . El solvente se retira in vacuo, y el residuo se disuelve en CH_2Cl_2 , se lava con H_2O y se seca sobre Na_2SO_4 . El solvente se evapora y el residuo se somete a cromatografía ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 99/1) para proporcionar 610 mg (47%) del compuesto intermedio 4 como un sólido blanco. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9.30 (s, 1H), 8.80 (t, 1H), 8.20 (d, 2H), 6.70 (d, 2H), 4.35 (d, 2H), 2.6 (s, 3H).

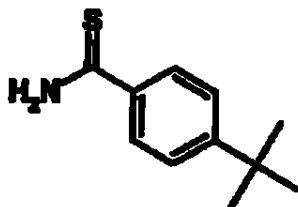
Procedimiento General 1 para la preparación de tiobenzamidas substituidas

A una solución de P_4S_{10} (0.2 mmoles) en tolueno (100 mL) se adiciona NaHCO_3 (2 mmoles) y la mezcla se calienta a reflujo por aproximadamente 30 minutos. La benzamida substituida (1 mmol) se adiciona y la reacción se

con CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). La fase orgánica se seca, se filtra y se evapora para proporcionar el producto final.

Compuesto Intermedio 5:

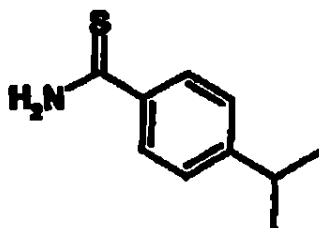
5



El compuesto del título se prepara como se describe en el procedimiento general 1 para proporcionar un sólido anaranjado (49 %). RMN ^1H (CDCl_3): δ 7.7 (d, 2H), 7.4 (s. amplio, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.0 (s. amplio, 1H), 1.2 (s, 9H).

10

Compuesto Intermedio 6:



El compuesto del título se prepara como se describe en el procedimiento general 1 para proporcionar un sólido anaranjado (26 %).

15

Punto de fusión: 150°C

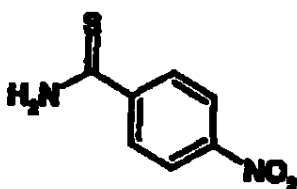
Procedimiento general 2 para la preparación de tiobenzamidas substituidas

5

Al benzonitrilo substituido (1 mmol) en DMF (30 mL) se adiciona, gota a gota DMF (21 mL) saturado con HCl_(g) durante 1 minuto. Luego se adiciona tioacetamida (2 mmoles) y la reacción se calienta hasta 100°C durante 1
10 hora. Se burbujea HCl_(g) durante aproximadamente 1 minuto y se continua la agitación a 100°C por otras 18 horas. La reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se trata con hielo y se extrae con Et₂O (3 x 250 mL). La fase orgánica se lava con H₂O (3 x 300 mL), se seca sobre Na₂SO₄,
15 se filtra y se evapora a sequedad. el residuo se lava con una mezcla de éter isopropílico/pentano (1:3) para proporcionar el producto final.

Compuesto Intermedio 7:

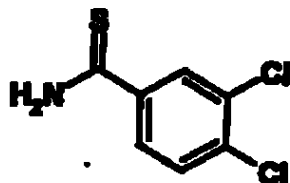
20



El compuesto del título se prepara como se describe en el procedimiento general 2 para proporcionar un sólido anaranjado (83 %). RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 10.1 (s. amplio, 1H), 8.1 (d, 2H), 7.9 (d, 2H).

5

Compuesto Intermedio 8:

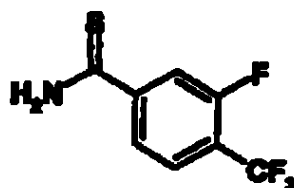


El compuesto del título se prepara como se describe en el procedimiento general 2 para proporcionar un sólido amarillo (45 %).

10

MS m/z 207 (M+1)

Compuesto Intermedio 9:

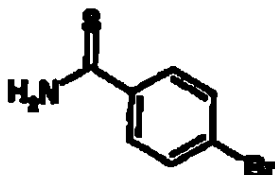


15

El compuesto del título se prepara como se describe en el procedimiento general 2 para proporcionar un sólido anaranjado (84 %). RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 10.5 (s. amplio, 1H), 10.05 (s. amplio, 1H), 8.1 (m, 3H).

5

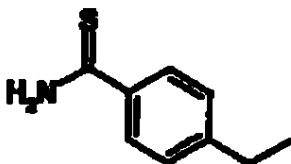
Compuesto Intermedio 10:



A 4-bromobenzonitrilo (1 mmol) se adiciona el
10 ditiofosfato de dietilo (1.2 equivalentes). A la suspensión se adiciona H_2O (aproximadamente 100 mL) y la reacción se calienta hasta 80°C por aproximadamente 2 horas. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se extrae con Et_2O (3 x 100 mL). la fase orgánica se lava con solución
15 saturada de NaHCO_3 , se seca sobre NaSO_4 y se evapora a sequedad dejando un sólido amarillo. El sólido se enjuaga con éter isopropílico y se recolecta por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (55 %).

20

MS m/z. 214

Compuesto Intermedio 11:

A la 4-etilbenzamida (1 mmol) en tolueno
5 calentado a reflujo, se adiciona reactivo de Laweson (1
equivalente). Después de finalizar la adición, la reacción
se somete a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfría
hasta temperatura ambiente, se trata con Et₂O, se lava con
H₂O y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄. La solución se
10 filtra, se evapora a sequedad y el residuo se somete a
cromatografía con CH₂Cl₂/meOH (98:2) para proporcionar 3 g
del compuesto del título como un sólido amarillo (55 %).
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9.8 (s. amplio, 1H), 9.4 (s. amplio,
1H), 7.8 (md 2H), 7.2 (d, 2H), 2.6 (cuarteto, 2H), 1.2 (t,
15 3H).

Procedimiento general 3 para la preparación
de ésteres etílicos del ácido fenil-4-metil-1,3-tiazol-5-
carboxílico, substituidos en la posición 2.

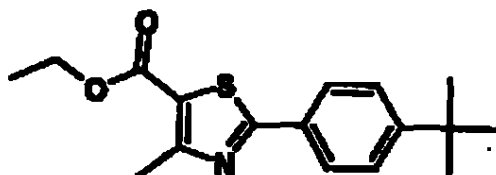
20

A una solución de la tiobenzamida substituida
(1mmol) en EtOH (100 mL) se adiciona 2-cloroacetoacetato de

etilo (1.1 mmoles) y la mezcla se calienta a reflujo durante toda la noche. La reacción se enfría hasta temperatura ambiente y el solvente se evapora. El sólido se cristaliza en Et₂O o hexano, para proporcionar el

5 producto final.

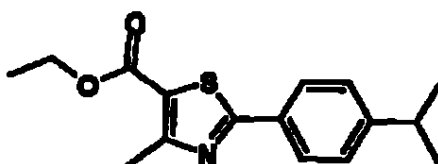
Compuesto Intermedio 12:



10 El compuesto intermedio 5 se hace reaccionar como se describe en el procedimiento general 3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (95%). RMN ¹H (CDCl₃) δ. 8.0 (d, 2H), 7.55(d, 2H), 4.45(cuarteto, 2H), 3.85(s, 3H), 2.5 (t, 3H), 1.45(s,

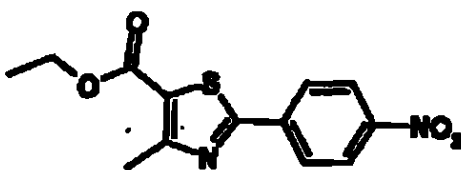
15 9H).

Compuesto Intermedio 13:



El compuesto intermedio 6 se hace reaccionar como se describe en el procedimiento general 3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (97%). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.85(d, 2H), 7.25(d, 2H), 4.30(cuarteto, 2H), 2.90(ts, 1H), 2.70(s, 3H), 1.30(t, 3H), 1.20(d, 6H).

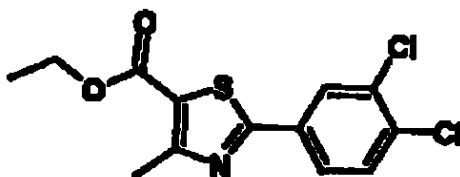
Compuesto Intermedio 14:



10

El compuesto intermedio 7 se hace reaccionar como se describe en el procedimiento general 3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (74%). RMN ^1H (CDCl_3): δ 8.25 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), 4.30(cuarteto, 2H), 2.70(s, 3H), 1.30(t, 3H).

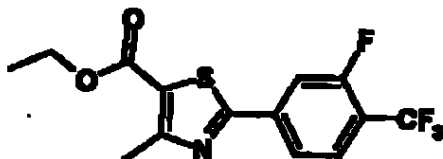
Compuesto Intermedio 15:



El compuesto intermedio 8 se hace reaccionar como se describe en el procedimiento general 3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (77%). RMN ^1H (CDCl_3): δ 8.0 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 4.30 (cuarteto, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.3 (s, 3H).

Compuesto Intermedio 16:

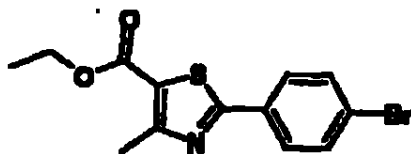
10



El compuesto intermedio 9 se hace reaccionar como se describe en el procedimiento general 3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (40%). RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.95 (m, 3H), 4.30 (cuarteto, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.3 (s, 3H).

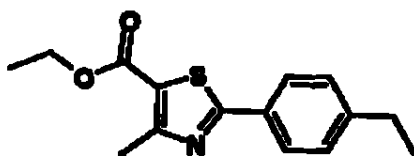
20

Compuesto Intermedio 17:



5 El compuesto intermedio 10 se hace
reaccionar como se describe en el procedimiento
general 3 para proporcionar el compuesto del título
como un sólido blanquecino (61%). RMN ¹H (CDCl₃) δ
7.70 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 4.25 (cuarteto, 2H),
10 2.70 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).

Compuesto Intermedio 18:

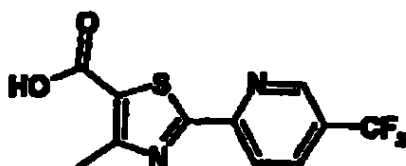


15

El compuesto intermedio 11 se hace
reaccionar como se describe en el procedimiento
general 3 para proporcionar el compuesto del título

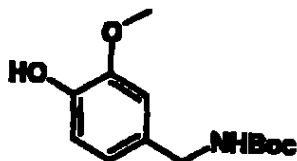
Se hace reaccionar el (4-trifluorometil-2-piridil)tioamida (Lancaster) como se describe en el procedimiento general 3, para proporcionar el compuesto del título como un sólido de blanco (48%).

Compuesto Intermedio 54:



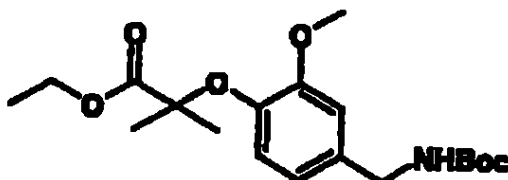
10 El compuesto intermedio 53 se hace reaccionar como se describe en el procedimiento general 4, para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris (84%). RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 9.13(d, 1H), 8.43(dd, 1H), 8.35(d, 1H), 2.75(s, 3H).
15

Compuesto Intermedio 55:



A clorhidrato de 4-hidroxi-3-metoxibencilamina (1 equivalente, Aldrich) en CH_2Cl_2 (300 mL) a 0 °C, se adiciona Et_3N (3 equivalentes). Se adiciona, gota a gota, anhídrido de Boc (0.95 equivalentes) en CH_2Cl_2 (50 mL). La reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y se continúa la agitación durante 18 horas. La reacción se vierte luego en NaOH (1N) y la mezcla se extrae con NaOH (3 x 50 mL). Las fases acuosas se combinan, se acidifican con HCl (1N) y se extraen con CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se lavan con H_2O , se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y el solvente se retira bajo vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente (97%). RMN ^1H (CDCl_3): δ 6.75(m, 3H), 5.55(s. amplio, 1H), 4.75(s. amplio, 1H), 4.15(d, 2H), 3.80(s, 3H), 1.40(s, 9H).

Compuesto Intermedio 56:



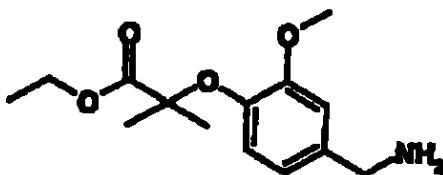
20

Al compuesto intermedio 55 (1 equivalente) en DMSO (100 mL) se adiciona K_2CO_3 (3

equivalentes) y 2-bromo-2-metilpropionato de etilo (1.3 equivalentes). La reacción se agita mientras se calienta a 100 °C durante 3 horas. La reacción se vierte sobre hielo y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con NaHo (1N), luego con H₂O y se secan sobre Na₂SO₄. La solución se filtra, se evapora a sequedad y el producto crudo se cristaliza en hexano caliente para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color café (63%).

Punto de fusión: 107-109 °C

Compuesto Intermedio 57:



15

Al compuesto intermedio 56 (1 equivalente) en CH₂Cl₂ (10 mL) a temperatura ambiente, se adiciona, gota a gota CF₃COOH (7 equivalentes) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se evapora hasta sequedad, se trata con solución saturada de K₂CO₃ y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 150 mL). Las capas

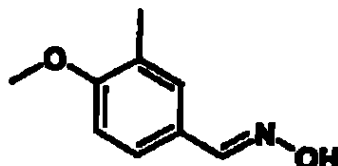
20

orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se evaporan a sequedad para proporcionar el compuesto del título como un aceite (100 %).

MS m/z 267

5

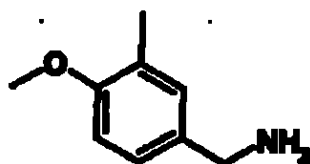
Compuesto Intermedio 58:



Al 4-metoxi-3-metilbenzaldehído (1
10 equivalente, Acros) en EtOH (150 mL) a temperatura ambiente, se adiciona clorhidrato de H_2NOH (1.6 equivalentes), (3 equivalentes) NaOAc en 150 mL de H_2O y la reacción se agita durante 2 horas. El EtOH se evapora, y el residuo se extrae con CH_2Cl_2 (3 x
15 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con H_2O , se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se evaporan a sequedad para proporcionar compuestos del título como un sólido blanco (93%).

Punto de fusión: 71-73 °C

20

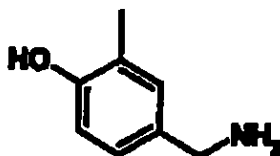
Compuesto Intermedio 59:

Al compuesto intermedio 58 (1
5 equivalente) en MeOH (200 mL) a temperatura
ambiente, se adiciona [MeCO₂]NH₄ (6 equivalentes)
Pd/C (0.01 equivalentes) y tamices moleculares. La
reacción se calienta posteriormente a reflujo
durante 18 horas. La reacción se filtra a través de
10 celita, se evapora hasta sequedad y se trata con
HCl (1N). La capa acuosa se lava con CH₂Cl₂, se
filtra, se basifica hasta pH >14 y se extrae con
CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas
se lavan con H₂O, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran
15 y se evaporan a sequedad para producir el compuesto
del título como un aceite (46%).

MS m/z 151

Compuesto Intermedio 60:

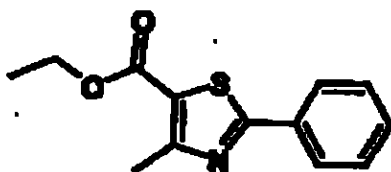
20



como un sólido de color verde pálido (35%). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.70(d, 2H), 7.15 (d, 2H), 4.15 (cuarteto, 2H), 2.50(s, 3H), 2.50(cuarteto, 2H), 1.15(t, 3H), 1.05(t, 3H).

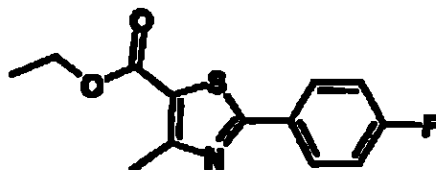
5

Compuesto Intermedio 19:



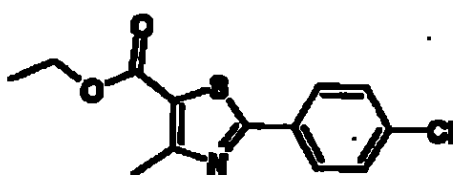
10 La tiobenzamida (Aldrich) se hace reaccionar como se describe en el procedimiento general 3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (28%). RMN ^1H (CDCl_3): δ 8.35 (d, 2H), 7.60 (m, 3H), 4.45(cuarteto, 2H),
15 3.05(s, 3H), 1.30(t, 3H).

Compuesto Intermedio 20:



La 4-fluorotiobenzamida (Maydridge) se hace reaccionar como se describe en el procedimiento general 3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (100%). RMN ^1H (CDCl_3): δ 7.75(dd, 2H), 6.95(t, 2H), 4.15(cuarteto, 2H), 2.60(s, 3H), 1.20(t, 3H).

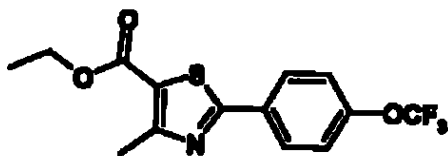
Compuesto Intermedio 21:



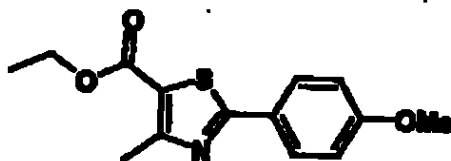
10

El 4-clorotiobenzamida (Lancaster) se hace reaccionar como se describe en el procedimiento general 3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color anaranjado pálido (54%). RMN ^1H (CDCl_3): δ 7.60 (d, 2H), 7.10(d, 2H), 4.15(cuarteto, 2H), 2.55(s, 3H), 1.20(t, 3H).

20

Compuesto Intermedio 22:

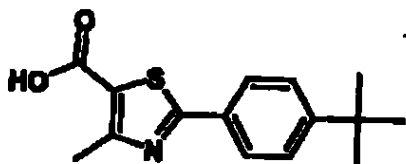
5 La 4-trifluorometoxitiobenzamida
(Interchim) se hace reaccionar como se describe en
el procedimiento general 3 para proporcionar el
compuesto del título como un sólido blanquecino
(100%). RMN ¹H (CDCl₃): δ 7.90 (d, 2H), 7.15(d, 2H),
10 4.25(cuarteto, 2H), 2.65(s, 3H), 1.30(t, 3H).

Compuesto Intermedio 23:

15 La 4-metoxitiobenzamida (Lancaster) se
hace reaccionar como se describe en el
procedimiento general 3 para proporcionar el
compuesto del título como un sólido blanquecino

5 Procedimiento general 4 para la
preparación de ácidos fenil-4-metil-1,3-tiazol-5-
carboxílicos substituidos en la posición 2

Compuesto Intermedio 24:

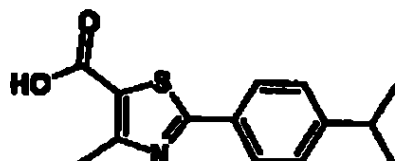


20 El compuesto intermedio 12 se hace reaccionar como se describe en el procedimiento

general 4 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (64%). RMN ^1H (CDCl_3): δ 7.70 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 4.25 (d, 2H), 2.60 (t, 3H), 1.15 (s, 9H).

5

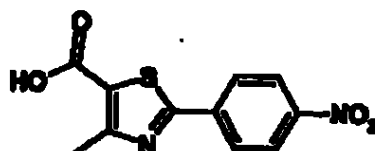
Compuesto Intermedio 25:



El compuesto intermedio 13 se hace reaccionar como se describe en el procedimiento general 4 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (100%). RMN ^1H (CDCl_3): δ 7.75 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 2.85 (ts, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.15 (d, 6H).

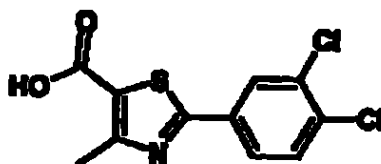
15

Compuesto Intermedio 26:



El compuesto intermedio 14 se hace reaccionar como se describe en el procedimiento general 4 para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color beige (99%). RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 8.15 (d, 2H), 8.05(d, 2H), 2.50(s, 3H).

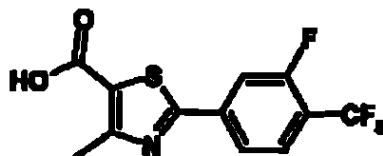
Compuesto Intermedio 27:



El compuesto intermedio 15 se hace reaccionar como se describe en el procedimiento general 4 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (91%). RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 8.35(d, 1H), 8.05(dd, 1H), 7.90(d, 1H), 2.80(s, 3H).

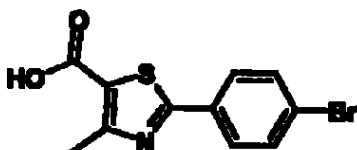
15

Compuesto Intermedio 28:



El compuesto intermedio 16 se hace reaccionar como se describe en el procedimiento general 4 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (82%). RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 8.05(m, 3H), 2.75(s, 3H).

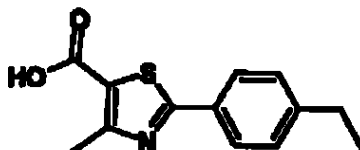
Compuesto Intermedio 29:



10 El compuesto intermedio 17 se hace reaccionar como se describe en el procedimiento general 4 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (87%). RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 7.70(d, 2H), 7.45(d, 2H), 2.45(s, 3H).

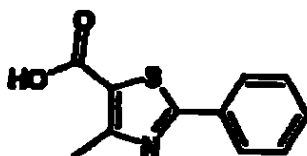
15

Compuesto Intermedio 30:



El compuesto intermedio 18 se hace reaccionar como se describe en el procedimiento general 4 para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color verde pálido (79%). RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 8.05(d, 2H), 7.50(d, 2H), 2.75(cuarteto, 2H), 2.75(s, 3H), 1.30(t, 3H).

Compuesto Intermedio 31:



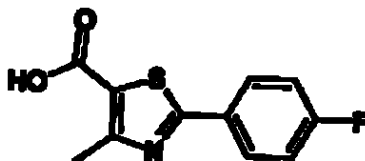
10

El compuesto intermedio 19 se hace reaccionar como se describe en el procedimiento general 4 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (93%).

15

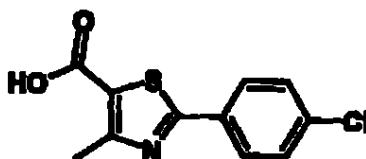
Punto de fusión: 215 $^{\circ}\text{C}$.

Compuesto Intermedio 32:



El compuesto intermedio 20 se hace reaccionar como se describe en el procedimiento general 4 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (85%). RMN ^1H (DMSO- d_6):
5 δ 8.0 (dd, 2H), 7.30 (t, 2H), 2.60 (s, 3H).

Compuesto Intermedio 33:



10 El compuesto intermedio 21 se hace reaccionar como se describe en el procedimiento general 4 para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color anaranjado pálido (92%).
RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 7.95 (d, 2H), 7.55 (d, 2H),
15 2.60 (s, 3H).

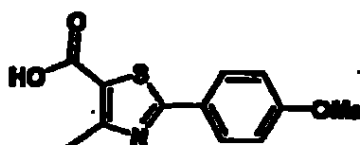
Compuesto Intermedio 34:



El compuesto intermedio 22 se hace reaccionar como se describe en el procedimiento general 4 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (66%).

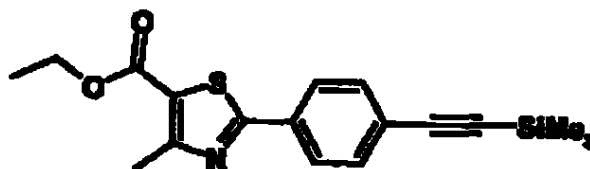
5 MS m/z 304 (M+1)

Compuesto Intermedio 35:



10 El compuesto intermedio 23 se hace reaccionar como se describe en el procedimiento general 3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (98%). RMN ^1H (DMSO- d_6):
15 δ 7.95(d, 2H), 7.10(d, 2H), 3.90(s, 3H), 2.70(s, 3H).

Compuesto Intermedio 36:

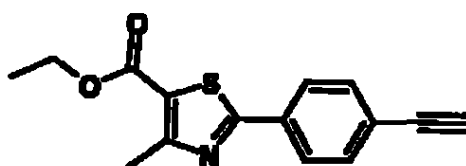


El compuesto intermedio 17 (1 mmol) se diluye en una mezcla de MeCN/dioxano (100 mL) y después se adicionan CuI (0.05 equivalentes) y 1,1,3,3-tetrametilguanidina (10 equivalentes) y la
5 reacción se agita 15 minutos bajo una atmósfera de N₂. La reacción se purgó bajo vacío y luego se adicionan trimetilsililacetileno (1.1 equivalentes) y Pd(PFen₃)₂Cl₂ (0.1 equivalentes) y la reacción se agita a 80 °C durante 2 horas. El solvente se
10 evapora, el residuo se disuelve en CH₂Cl₂, se lava con solución saturada de NH₄Cl, luego con NH₄OH y finalmente con salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora. El producto crudo se somete a cromatografía eluyendo con CH₂Cl₂
15 para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (100%).

MS m/z 344 (M+1).

Compuesto Intermedio 37:

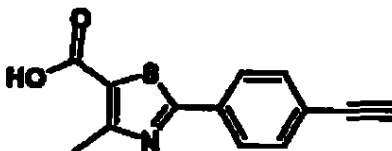
20



Al compuesto intermedio 36 (1 mmol) en THF se adiciona Bu_4NF y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El THF se evapora, el residuo se disuelve en CH_2Cl_2 , se lava con solución saturada de NH_4Cl , luego con NH_4OH y finalmente con salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora. El producto crudo se somete a cromatografía eluyendo con CH_2Cl_2 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (44%).

MS m/z 272 (M+1)

Compuesto Intermedio 38:



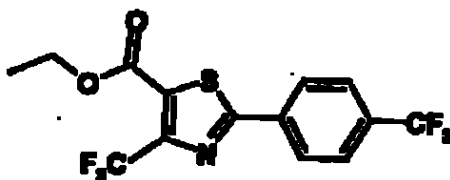
15

El compuesto intermedio 37 se hace reaccionar como se describe en el procedimiento general 4 para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (79%).

20

MS m/z 244 (M+1)

70

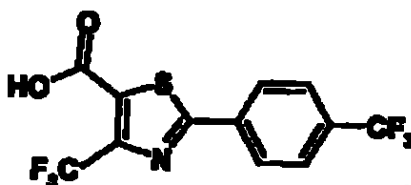
Compuesto Intermedio 39:

A la 4-trifluorometiltiobenzamida (1
5 equivalente, Lancaster) en DMF (150 mL) se adiciona
2-cloro-4,4,4-trifluoroacetoacetato de etilo (1.5
equivalentes, Lancaster) y la reacción se agita a
100 °C durante 18 horas. La reacción se enfría, se
concentra y el residuo se somete a cromatografía
10 eluyendo con CH₂Cl₂. El aceite amarillo que se
recolecta, se titula con hexano para proporcionar
el compuesto del título como un sólido de color
blanco. (13%).

MS m/z 369

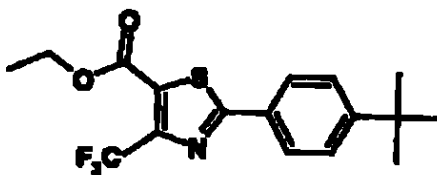
15

20

Compuesto Intermedio 40:

El compuesto intermedio 39 se hace
 5 reaccionar como se describe en el procedimiento
 general 4 para proporcionar el compuesto del título
 como un sólido blanco (94%). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ
 8.1(d, 2H), 7.7(d, 2H).

10

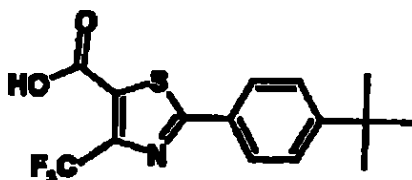
Compuesto Intermedio 41:

Al compuesto intermedio 5 (1
 equivalente) en EtOH (25 mL) se adiciona 2-cloro-
 15 4,4,4-trifluoroacetoacetato de etilo (1
 equivalente, Lancaster) y la reacción se agita a
 reflujo durante 91 horas. La reacción se enfría, se
 concentra, el residuo se disuelve en pentano y se
 filtra. El solvente se retira bajo vacío para

proporcionar el compuesto del título como un aceite
café que contiene 2 compuestos que se usan sin
purificación adicional.

5

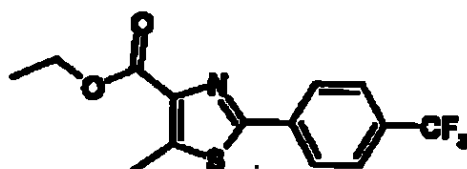
Compuesto Intermedio 42:



El compuesto intermedio 41 se hace
reaccionar como se describe en el procedimiento
10 general 4 para proporcionar el compuesto del título
como una mezcla de 2 compuestos. La mezcla se
somete a cromatografía con ciclohexano/acetato de
etilo (7/3) para recuperar la impureza y luego con
CH₂Cl₂/MeOH (98/2) para recuperar el compuesto del
15 título como un sólido blanco (9.7%).

MS m/z 329 (M+1)

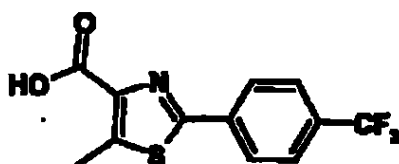
Compuesto Intermedio 43:



A la 4-trifluorometiltiobenzamida (1 equivalente, Lancaster) en EtOH (100 mL) se adiciona el 3-bromo-2-oxobutirato de etilo (1.1 equivalentes) y la reacción se agita a reflujo durante 18 horas. La reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se concentra y el residuo se disuelve en CH₂Cl₂. La capa orgánica se lava con solución saturada de NaHCO₃, seguida de H₂O, se seca sobre Na₂HCO₄, se filtra y el solvente se evapora a sequedad. El producto crudo se somete a cromatografía eluyendo con CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (60%).

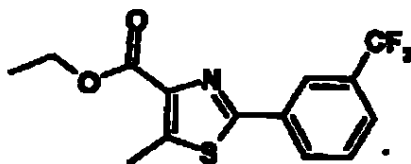
15

Compuesto Intermedio 44:



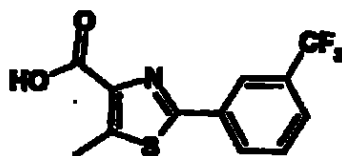
El compuesto intermedio 43 se hace reaccionar como se describe en el procedimiento general 4, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (74%).

MS m/z 287

Compuesto Intermedio 45:

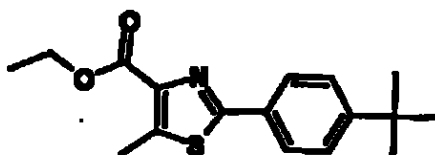
A la 3-trifluorometiltiobenzamida (1
5 equivalente, Lancaster) en EtOH (100 mL) se
adiciona el 3-bromo-2-oxobutirato de etilo (1.1
equivalentes) y la reacción se agita a reflujo
durante 18 horas. La reacción se enfría hasta
temperatura ambiente, se concentra y el residuo se
10 disuelve en CH₂Cl₂. La capa orgánica se lava con
solución saturada de NaHCO₃, seguida de H₂O, se seca
sobre Na₂HCO₄, se filtra y el solvente se evapora a
sequedad. El producto crudo se somete a
cromatografía eluyendo con CH₂Cl₂ para proporcionar
15 el compuesto del título como un aceite amarillo
(81%).

MS m/z 315

Compuesto Intermedio 46:

El compuesto intermedio 45 se hace reaccionar como se describe en el procedimiento general 3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido de blanco (92%).

MS m/z 288 (M+1)

Compuesto Intermedio 47:

10

Al compuesto intermedio 5 (1 equivalente) en EtOH (100 mL) se adiciona el 3-bromo-2-oxobutirato de etilo (1.1 equivalentes) y la reacción se agita a reflujo durante 18 horas. La reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se concentra y el residuo se disuelve en CH₂Cl₂. La capa orgánica se lava con solución saturada de

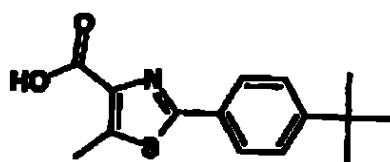
15

76

NaHCO₃, seguida de H₂O, se seca sobre Na₂HCO₄, se filtra y el solvente se evapora a sequedad. El producto crudo se somete a cromatografía eluyendo con CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (56%).

Punto de fusión: 108 °C

Compuesto Intermedio 48:



10

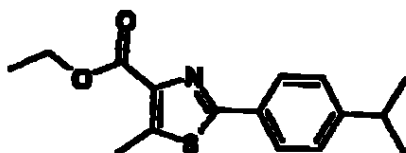
El compuesto intermedio 47 se hace reaccionar como se describe en el procedimiento general 4, para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (99%).

15

Punto de fusión 155 °C.

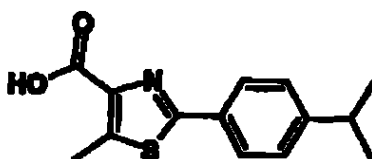
20

Compuesto Intermedio 49:



Al compuesto intermedio 6 (1
5 equivalente) en EtOH (100 mL) se adiciona el 3-
bromo-2-oxobutirato de etilo (1.1 equivalentes) y
la reacción se agita a reflujo durante 18 horas. La
reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se
concentra y el residuo se disuelve en CH₂Cl₂. La
10 capa orgánica se lava con solución saturada de
NaHCO₃, seguida de H₂O, se seca sobre Na₂HCO₄, se
filtra y el solvente se evapora a sequedad. El
producto crudo se somete a cromatografía eluyendo
con CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto del título
15 como un aceite amarillo (48%).

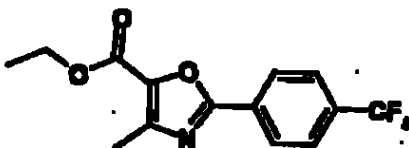
MS m/z 289 (M+1)

Compuesto Intermedio 50:

El compuesto intermedio 49 se hace reaccionar como se describe en el procedimiento general 4, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (73%).

MS m/z 262 (M+1)

10

Compuesto Intermedio 51:

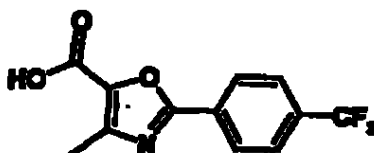
A la 4-(trifluorometil)benzamida (1 equivalente) en tolueno (150 mL) se adiciona gota a gota, el 3-bromo-2-oxobutirato de metilo (1 equivalente) y la reacción se agita a reflujo durante 20 horas. La reacción se diluye con EtOAc (100 mL) y se lava sucesivamente con: NaOH (1N), HCl (1N) y agua (3 x 100 mL), se seca, se filtra y

se evapora hasta producir un jarabe. La mezcla resultante se purifica mediante cromatografía instantánea en columna [CH_2Cl_2 luego $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99.5:0.5)] para proporcionar el compuesto del

5 título como un sólido blanco (9%).

MS m/z 285

Compuesto Intermedio 52:



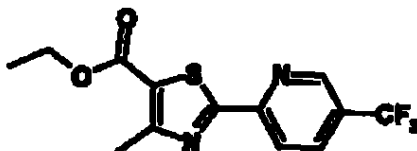
10 El compuesto intermedio 51 se hace reaccionar como se describe en el procedimiento general 4, para proporcionar el compuesto del

título como un sólido blanco (86%).

Punto de fusión: 189

15

Compuesto Intermedio 53:

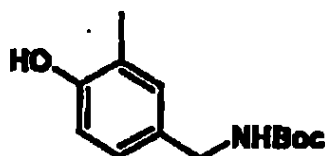


El compuesto intermedio 59 (1 equivalente) con más de 40% de HBr/H₂O (Aldrich) se somete a reflujo durante 18 horas. Luego se evapora la reacción a sequedad para proporcionar el compuesto del título, la sal bromhidrato, como un sólido gris (97%).

Punto de fusión: 235-237 °C

Compuesto Intermedio 61:

10



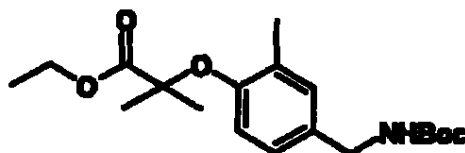
Al compuesto intermedio 60 (1 equivalente) en CH₂Cl₂ (300 mL) a 0 °C se adiciona Et₃N (3 equivalentes). Se adiciona, gota a gota, anhídrido de Boc (0.95 equivalentes) en CH₂Cl₂ (50 mL). La reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y se continúa la agitación durante 18 horas. Se adiciona HCl (1N) y la reacción se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se lavan con H₂O, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y el solvente se retira bajo vacío para

proporcionar el compuesto de título como un sólido blanco (96%).

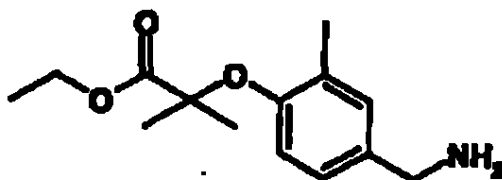
Punto de fusión 105-107 °C

5

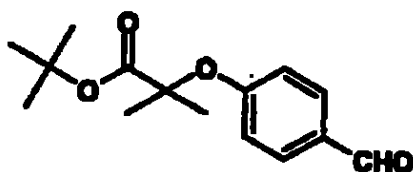
Compuesto Intermedio 62:



Al compuesto intermedio 61 (1
equivalente) en DMF (150 mL) se adiciona K₂CO₃ (3
10 equivalentes) y la reacción se calienta hasta 70 °C.
Se adiciona gota a gota, 2-bromo-2-metilpropionato
de etilo (1.3 equivalentes) y la reacción se agita
durante 72 horas a 70 °C. La reacción se vierte
sobre hielo y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 150 mL). Las
15 capas orgánicas combinadas se lavan con NaOH
(0.5N), luego con H₂O y se secan sobre Na₂SO₄. La
solución se filtra, se evapora a sequedad para
proporcionar el compuesto del título como un aceite
(69%). RMN ¹H (CDCl₃): δ 7.05(d, 1H), 6.90(dd, 1H),
20 6.60(d, 1H), 4.80(s. amplio, 1H), 4.25(cuarteto,
2H), 4.20(d, 2H), 2.20(s, 3H), 1.60(s, 6H), 1.45(s,
9H), 1.25(t, 3H).

Compuesto Intermedio 63:

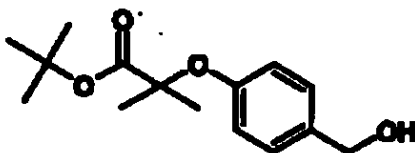
Al compuesto intermedio 62 (1
5 equivalente) en CH_2Cl_2 (10 mL), a temperatura
ambiente, se adiciona, gota a gota, CF_3COOH (7
equivalentes) y la reacción se agita a temperatura
ambiente durante 18 horas. La reacción se evapora a
sequedad, se trata con una solución saturada de
10 K_2CO_3 , se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 150 mL). Las capas
orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se
filtran y se evaporan a sequedad para proporcionar
el compuesto del título como un aceite (82%). RMN ^1H
(CDCl_3): δ 7.00(d, 1H), 6.90(dd, 1H), 6.55(d, 1H),
15 4.20(cuarteto, 2H), 3.70(s, 2H), 2.15(s, 3H),
1.85(s. amplio, 2H), 1.50(s, 6H), 1.20(t, 3H).

Compuesto Intermedio 64:

A 4-hidroxibnezaldehyde (1 equivalente)
5 en DMF (150 mL) se adiciona NaH (1.5 equivalentes)
y la reacción se agita a 80 °C durante 30 minutos.
Se adiciona 2-bromo-2-metilpropionato de etilo
(1.2 equivalentes) y la reacción se agita durante 24
horas a 80 0C. La reacción se evapora a sequedad,
10 el residuo se trata con NaOH y se extrae con CH₂Cl₂
(5 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se
secan sobre Na₂SO₄, se filtran y el solvente se
evapora para proporcionar el compuesto intermedio
crudo 64. Después de la cromatografía, eluyendo con
15 CH₂Cl₂/MeOH (98:2) se obtiene el compuesto del título
como un aceite (20%). RMN ¹H (CDCl₃): δ 9.80(s, 1H),
7.75(d, 2H), 6.80(d, 2H), 1.55(s, 6H), 1.3(s, 9H).

Compuesto Intermedio 65:

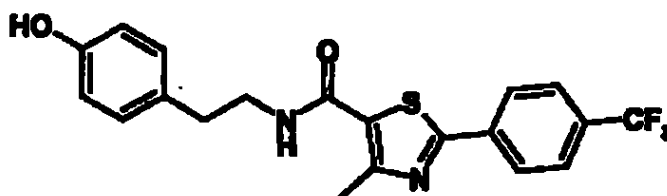
20



Al compuesto intermedio 64 (1
equivalente) en MeOH (50 mL), a temperatura
ambiente, se adiciona NaBH₄ (1 equivalente) y la
reacción se agita a temperatura ambiente mientras
5 prosigue al cromatografía en capa fina [CH₂Cl₂/MeOH
(98:2); Rf= 0.45]. Cuando todo el material de
partida ha desaparecido, el solvente se evapora a
sequedad, el residuo se trata con H₂O y se extrae
con CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). Las capas orgánicas
10 combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se
evaporan a sequedad para proporcionar el compuesto
del título como un semisólido (100%). RMN ¹H
(CDCl₃): δ 7.20(d, 2H), 6.80(d, 2H), 4.55(s, 2H),
1.50(s, 6H), 1.35(s, 9H).

15

Compuesto Intermedio 66:



A la 4-hidroxifenetilamina (1
20 equivalente) en DMF (75 mL) a temperatura
ambiente, se adiciona HOBT (1.1 equivalentes) EDC

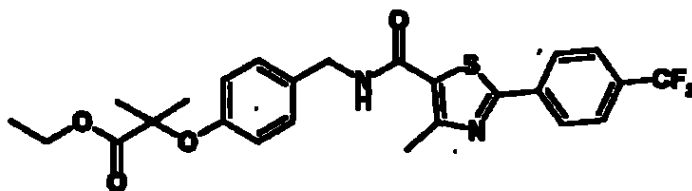
(1.1 equivalentes) y Et_3N (1.5 equivalentes). A la mezcla se adiciona, gota a gota, el compuesto intermedio 3 en DMF y la reacción se agita a temperatura durante 18 horas. La reacción se
 5 evapora a sequedad, se trata con HCl (1N) y se extrae con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y evaporan a sequedad. El compuesto intermedio crudo
 66 se somete a cromatografía eluyendo con
 10 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (64%). RMN ^1H (CDCl_3):
 δ 9.2(s, 1H), 8.40(t, 3H), 8.10(d, 2H), 7.85(d, 2H), 7.05(d, 2H), 6.70(d, 2H), 3.40(m, 2H), 2.70(m, 2H), 2.60(s, 3H).

15

Ejemplo 1:

**Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-
 {[(4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]tiazol-5-
 ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico.**

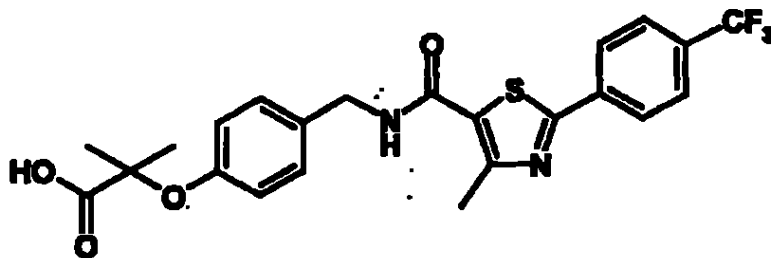
20



Al compuesto intermedio 4 (710 mg, 1.81 mmol) en DMF (50 mL) se adiciona el K_2CO_3 (275 mg, 1.99 mmol) seguido por 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (280 μ L, 1.91 mmol; Aldrich) y la reacción se calienta hasta 80 $^{\circ}C$. Después de 18 horas la reacción se enfría hasta temperatura ambiente y el solvente se retira in vacuo. El residuo se trata con agua (200 mL), se extrae 3 x 50 mL de CH_2Cl_2 , se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y el solvente se retira bajo vacío. El residuo se somete a cromatografía ($CH_2Cl_2/MeOH$: 99/1) para proporcionar 680 mg (77%) del ejemplo 1 como un aceite transparente. RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 7.95(d, 2H), 7.60(d, 2H), 7.15(d, 2H), 6.75(d, 2H), 6.05(t, 1H), 4.45(d, 2H), 4.15(cuarteto, 2H), 2.65(s, 3H), 1.50(s, 6H), 1.20(t, 3H).

Ejemplo 2:

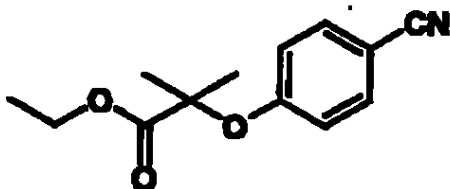
20 Ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico.



Al ejemplo 1 (680 mg, 1.39 mmoles) en MeOH, se adiciona NaOH 1N (1.6 mL, 1.6 mmoles) y la reacción se agita a 60 °C. Después de 18 horas, la reacción se enfría hasta temperatura ambiente y el solvente se evapora. El residuo se trata con HCl 1N, se extrae 3 x 20 mL con THF y el solvente se retira bajo vacío. 500 mg. (75%). El compuesto del título se precipita como un sólido blanco, a partir de un volumen mínimo de CH₂Cl₂ y pentano. Punto de fusión: cambia forma entre 60 y 70 °C; LC/MS (m/z): 477.22(100%, AP-), 479.12(100%, AP+); anal. C₂₃H₂₁F₃N₂O₄S: C 5.71 (57.73), H 4.56(4.42), N 5.77(5.85), S 6.15(6.70).

Una síntesis mejorada del ácido 2-metil-2-[4-[[4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico es:

Compuesto Intermedio 67:



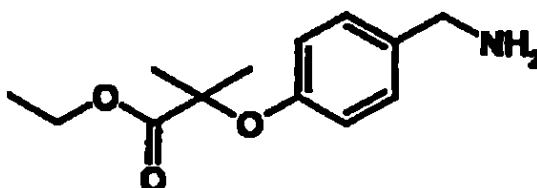
28

A una solución de 212.8 g. (1.79 m.) de para hidroxibenzonitrilo en 1.7L de DMF (8 volúmenes) enfriada hasta 15 °C, se adicionan, por porciones, 121 gramos (3.04 moles, 1.7 5 equivalentes) de NaH dispersado en parafina (60%) en 35 minutos. Después de alcanzar nuevamente la temperatura ambiente, la mezcla se agita durante 30 minutos y se adicionan lentamente, en una hora, 393 mL (2.68 moles, 1.5 equivalentes) de 10 bromoisobutirato de etilo. Durante la adición, la temperatura inerte se mantiene por debajo de 25 °C mediante enfriamiento, debido a que ocurre un efecto ligeramente exotérmico. La mezcla se agita durante toda la noche a temperatura ambiente y se 15 calienta a 80 °C durante 2 horas. Después de enfriar a una temperatura por debajo de 20 °C, el exceso de hidruro de sodio se destruye mediante la adición de 600 mL de solución 1N de hidróxido de sodio. La solución acuosa se extrae tres veces con un litro 20 de éter etílico. Las capas orgánicas combinadas se lavan dos veces con 200 mL de solución 1N de hidróxido de sodio (para eliminar trazas del parahidroxibenzonitrilo) y 500 mL de salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio, filtrar 25 y concentrar hasta sequedad, el residuo aceitoso se

decanta y se retiran 33.5 g. del aceite de parafina (la capa superior). Se estimó que los 189.9 g. del residuo aceitoso estaban mezclados con 14.9 g. del aceite de parafina residual. El compuesto 5 intermedio crudo 67 se usa sin purificación adicional. Se estima que el rendimiento es de aproximadamente 42% (aproximadamente 175 g).

Compuesto Intermedio 68:

10

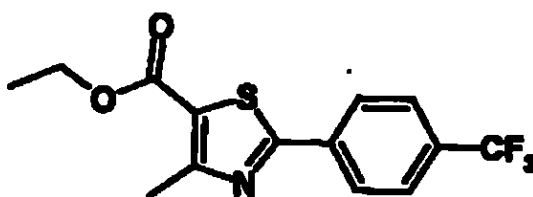


En un hidrogenador de 1L, se hidrogenó un mezcla de 59.3 g. dl compuesto intermedio 67 (0.254 moles) (máximo), 43.6 mL (0.762 moles, 3 15 equivalentes) de ácido acético glacial y 6 g. ((10% p/p) de Pd/C al 10% en 250 mL de alcohol etílico, a una presión por encima de 2 baríos de hidrógeno, a temperatura ambiente. La reacción se detuvo después de 8 horas cuando se absorbieron 8.7 litros de 20 hidrógeno (volumen teórico: 11.4 L). Después de la filtración del catalizador, la solución se evapora

a sequedad para dar la sal acética del compuesto intermedio 68 (residuo aceitoso). El residuo se vierte en 300 mL de agua (pH=5) y se extrae la capa acuosa dos veces con 200 mL de ciclohexano. Durante
5 esta operación aparece un sólido gomoso que se deja en la capa acuosa (probablemente una parte de la sal acética). Después de la adición de 400 mL de acetato de etilo, la mezcla bifásica se enfría hasta 15 °C y se trata con 500 mL de solución 1N de
10 NaOH (hasta pH=12). Después de la decantación, la capa acuosa se extrae dos veces con 400 mL de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lava con 200 mL de salmuera.

Después de secar sobre sulfato de
15 magnesio, la capa orgánica se filtra y se concentra a sequedad para dar 35.5 g. del compuesto intermedio crudo 68 (aceite amarillo, rendimiento = 58.9%) que se usan en la próxima etapa sin purificación adicional (pureza LC-MS =
20 aproximadamente 90%).

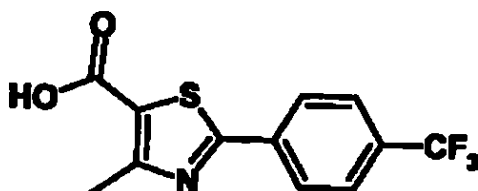
Compuesto Intermedio 69:



A una suspensión de 302.4 g. (1.47 moles) de 4-(trifluorometil)tiobenzamida en 1.5 L (5 volúmenes) de alcohol etílico, se adicionan, a temperatura ambiente, de una sola vez, 203.8 mL (1 5 equivalente) de 2-cloroacetoacetato de etilo. La solución se somete a reflujo durante 24 horas. La reacción es seguida de la cromatografía en capa fina (CH₂Cl₂) y por la cromatografía de líquidos de alta resolución. Después de finalizar la reacción, 10 el solvente se retira bajo presión reducida. El material sólido se agita con 500 mL de hexano enfriado durante 30 minutos, se filtra y se lava dos veces con 150 mL de hexano. Después de secar, se obtienen 352.9 g. del compuesto intermedio crudo 15 69. Una segunda recolección de 25.7 g. se obtiene mediante la concentración del hexano hasta 50 mL. El rendimiento total es de 81.5% (378.6 g.).

Compuesto Intermedio 70:

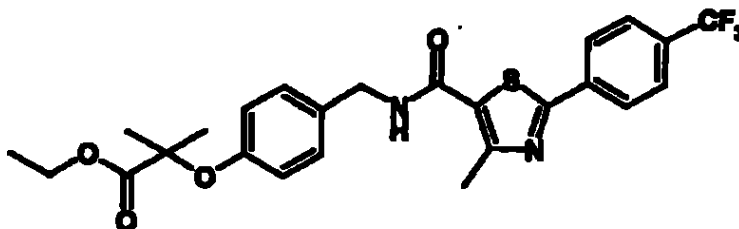
20



A una solución enfriada de 378.6 gramos (1.2 moles) del compuesto intermedio 69 en dos litros (5 volúmenes) de alcohol etílico, se adicionan 96.15 g. (2 equivalentes) de hidróxido de sodio en dos litros de agua. La solución se calienta a 85 °C durante 1.5 horas. Después de la evaporación del alcohol etílico, la solución acuosa se diluye con dos litros de agua y se acidifica hasta pH = 1 con solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico. El material sólido se filtra, se lava dos veces con un litro de agua y un litro de diclorometano. Después de secar en un horno con vacío se obtienen 267.2 g. de un polvo blanquecino. Una segunda recolección de 25.7 g. se obtiene por la concentración del diclorometano y por la trituración con pentano. El rendimiento total es de 85% (292.9 g.).

Ejemplo 3:

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-
{[(4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]tiazol-5-
ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico.

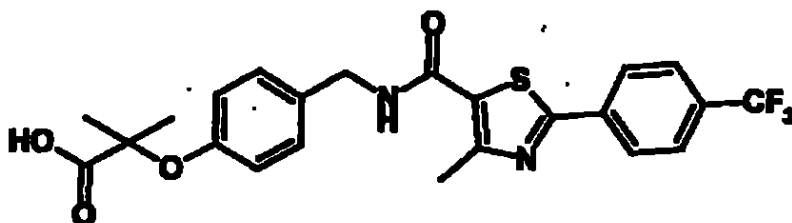


Se somete a reflujo, durante 3 horas, una suspensión de 38.7 gramos (0.13 moles) del compuesto intermedio crudo 70 en 200 mL (5 volúmenes) de cloruro de tionilo. Después de alcanzar nuevamente la temperatura ambiente, se retira el cloruro de tionilo bajo presión reducida, el residuo se suspende dos veces en tolueno (100 mL) y se evapora a sequedad. El cloruro de ácido crudo obtenido (sólido blanquecino) se usa sin purificación. A una solución de 35.5 g. (1 equivalente/pureza LC-MS: 90%) del compuesto intermedio crudo 68 y 20.62 mL (1.1 equivalentes) de trietilamina en 350 mL de diclorometano (10 volúmenes) mantenida a 10 °C, se adiciona porciones, el cloruro de ácido, en 20 minutos. La mezcla se agita luego a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se enfría súbitamente mediante la adición de 200 mL de agua y agitación durante 5 minutos. La mezcla bifásica se decanta y la capa acuosa se extrae dos veces con 200 mL de diclorometano. La capa orgánica total se lava respectivamente con 200 mL de ácido clorhídrico (1N), 200 mL de agua, 200 mL de solución acuosa saturada de carbonato de sodio y 200 mL de

salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio, de la filtración y concentración a sequedad, el material crudo se suspende en 200 mL de éter isopropílico, se tritura, se filtra y se
 5 seca para dar 47.6 g. del ejemplo 3 (polvo blanco, rendimiento = 69.7%).

Ejemplo 4:

Ácido-2-metil-2-[4-[[[4-metil-2-[4-
 10 trifluorometilfenil]tiazol-5-
ilcarbonil)amino]metil]fenoxi]propiónico.

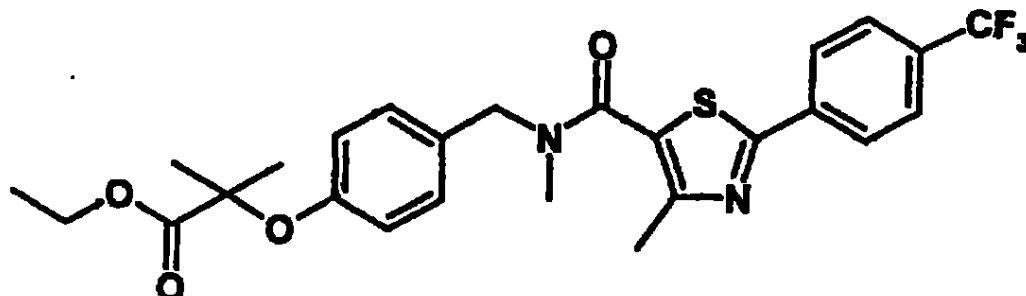


A una solución de 230.8 gramos (0.46
 15 moles) del ejemplo 3 en 1.2 L (5 volúmenes) de tetrahidrofurano, se adicionan 480 mL (1.05 equivalentes) de sodio acuoso (1N). La solución se agita a reflujo durante 18 horas. Después de retirar el THF bajo presión reducida, se
 20 adicionan 500 mL de NaOH 1N y 100 mL de alcohol metílico. La capa acuosa se extrae dos veces con

400 mL de diclorometano y se acidifica hasta pH = 1 con solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico. El residuo aceitoso se extrae con diclorometano (3 x 400 mL). La capa orgánica total se lava con 600 mL de salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio, de la filtración y concentración a sequedad, el residuo aceitoso se hace orgánica con 500 mL de pentano, se filtra, se lava dos veces con 250 mL de pentano, para dar después del secado, 207.2 g. del ejemplo crudo 4 (polvo blanco). El material sólido se disuelve en 310 mL (1.5 volúmenes) del tolueno refluído. Después de la filtración de la solución caliente y de regresar hasta la temperatura ambiente, el material cristalizado se filtra, se lava dos veces con 200 mL de tolueno y se seca en un horno con vacío, para dar 196.3 g. de polvo blanco del ejemplo 4 (rendimiento = 90%), punto de fusión = 130-131 °C; cromatografía en capa fina (CH₂Cl₂/MeOH = 9/1): mancha única, análisis de cromatografía de líquidos de alta resolución: 99.5% (detección a 310 nm).

5 Ejemplo 5:

Ester etílico del ácido N-metil-2-metil-2-[4-((4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino)metil}fenoxi]propiónico

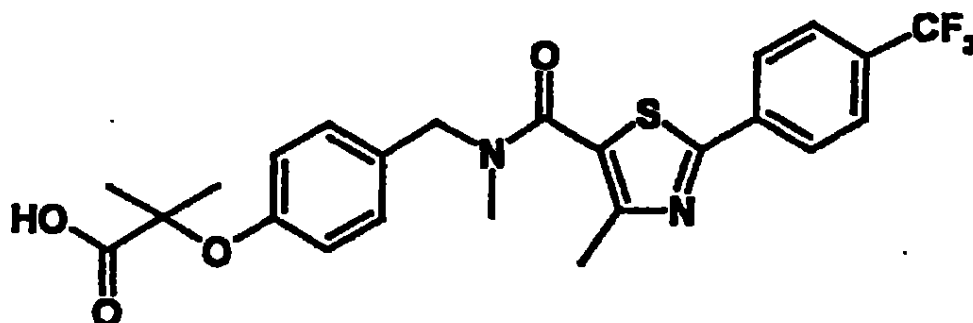


10 A una solución del ejemplo 4 (600 mg, 1.2 mmoles) en 50 mL de DMF se le agregó 32 mg (1.1 equivalentes) de NaH y la mezcla se agitó a 40°C por 30 minutos. Se agregó entonces 85 µL (1.1 equivalentes) de MeI y la reacción se agitó a 40°C por 18 horas. Después de remover el DMF bajo
15 presión reducida, el residuo se lavó con H₂O y se extrajo con Et₂O (3 x 50 mL). La capa orgánica se combinó y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó hasta secarse y se cromatografió con CH₂Cl₂ al 100% y entonces CH₂Cl₂/MeOH 99:1 para proporcionar 300 mg del ejemplo 5 como un
20 aceite claro (rendimiento = 49%).

MS m/z 521 (M+1).

Ejemplo 6:

Ácido N-metil-2-metil-2-[4-{[4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino}metil]fenoxi]propiónico



5

A una solución del ejemplo 5 (300 mg, 0.6 mmol) en 50 mL de EtOH se le agregó 692 μ L (1.2 equivalentes) de NaOH (1N) y la mezcla se agitó a 60°C por 18 horas. Después de remover el EtOH bajo presión reducida, el residuo se trató con HCl y el sólido se colectó, se secó
 10 bajo vacío y se volvió a cristalizar a partir de i Pr₂O para proporcionar 230 mg del ejemplo 6 como un sólido blanco (rendimiento = 49%).

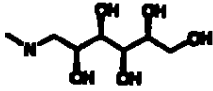
15

MS m/z 493 (M+1).

Procedimiento general 5 para la preparación de sales de ácido 2-metil-2-[4-([(4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)-amino]metil)fenoxi]propiónico

5 A una solución, a temperatura ambiente, de 500 mg del ejemplo 2 en 25 ml de acetonitrilo, se le agregó 1 equivalente de la base*. Después de agitar por 3 ó 24 horas*, la mezcla se filtró y el material sólido se lavó con pentano y se secó en un horno al vacío*. (*Ver tabla 10 1 de resultados, a continuación).

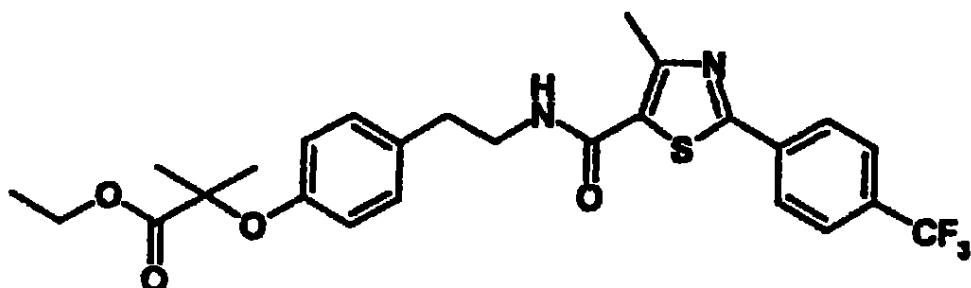
Tabla 1:

	Base	Cantidad de Base	Tiempo de Agitación	Cantidades de sal	rendimiento
Ejemplo 5	NaOH (solución 1N)	1.05 ml	24h	0.37 g	71%
Ejemplo 6		58 µl	3h	0.38 g	68%
Ejemplo 7		100.2 µl	3h	0.55 g	90%
Ejemplo 8		0.204 g	24h	0.69 g	98%

Ejemplo 9:

Ester etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[4-metil-2-[4-
trifluorometilfenil]-tiazol-5-

5 ilcarbonil)amino]etil)fenoxi]propiónico.



Al intermediario 66 (1 equivalente) en DMF (150 mL) se le agregó K_2CO_3 (1.2 equivalentes), 2-bromo-2-metilpropionato de etilo (1.1 equivalente) y la reacción se agitó a 80°C por 18 horas. La reacción se evaporó hasta secarse, el residuo se trató con NaOH (1N) y se extrajo con EtOAc (4 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el solvente se evaporó para proporcionar el ejemplo 9 crudo.

Después de la cromatografía eluyendo con $CH_2Cl_2/MeOH$ (95:5) se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (86%). ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 7.95 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 5.70 (t, 1H), 4.20 (q, 2H), 3.60 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.20 (t, 3H).

Procedimiento general 6 para la reacción de acoplamiento de péptido entre los intermediarios del tipo A y B.

5 Al intermediario B (1 equivalente) en CH_2Cl_2 (75 mL) a temperatura ambiente, se le agregó HOBT (1.1 equivalente), EDC (1.1 equivalente) y Et_3N (3 equivalentes). A la mezcla se le agregó el intermediario A y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 18
10 horas. La reacción se lavó con HCl (1N=, NaOH (1N) y 2 x H_2O . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta secarse. El compuesto crudo se cromatografió o se cristalizó, como sea necesario, para proporcionar el producto final.

15

Procedimiento general 7 para la reacción de alquilación entre los intermediarios del tipo A y C.

 Al intermediario B (1 equivalente) en tolueno (25
20 mL) se le agregó SOCl_2 y la reacción se calentó a 80°C por 18 horas. La reacción se evaporó hasta secarse para proporcionar el intermediario crudo C que se volvió a disolver en 10 mL de tolueno y se volvió a evaporar hasta secarse. Al intermediario A y Et_3N (3 equivalentes) en
25 CH_2Cl_2 (50 mL) a temperatura ambiente se le agregó el

intermediario C (1 equivalente) en CH_2Cl_2 y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La reacción se lavó con HCl (1N), NaOH (1N) y H_2O . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta secarse.

5 El compuesto crudo se cromatografió o se volvió a cristalizar, como sea necesario, para proporcionar el producto final.

Procedimiento general 8 para la hidrólisis de los ésteres

10 **de etilo.**

A una solución del éster de etilo (1 mmol) en MeOH (50 mL) se le agregó (3 equivalentes) NaOH (1N) y la mezcla se calentó hasta 60°C durante la noche. La

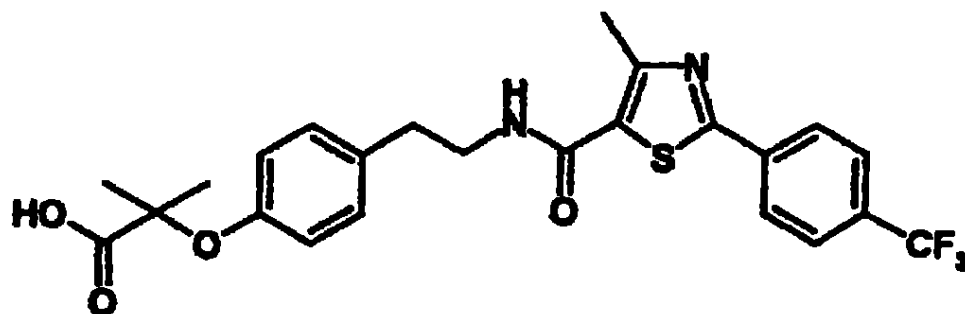
15 reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la solución se acidificó con HCl (1N) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O , se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El sólido se valoró con Et_2O ,

20 se colectó y se secó bajo vacío para proporcionar el producto final.

Ejemplo 10:

Ácido 2-metil-2-[4-([(4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-

25 **tiazol-5-ilcarbonil)amino]etil]fenoxi]propiónico**



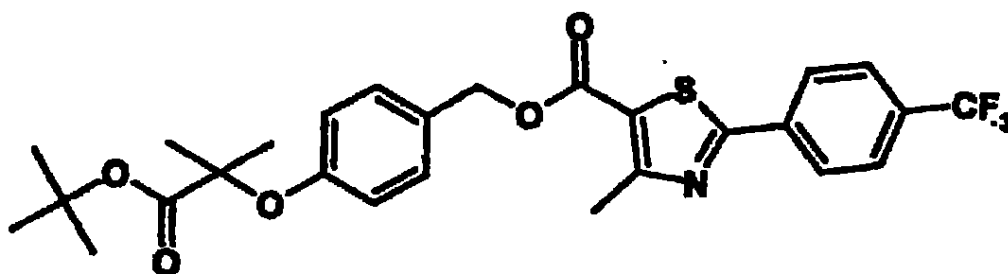
El ejemplo 9 se reaccionó como se describió en un procedimiento general 8 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (74%).

5

MS m/z 493 (M+1)

Ejemplo 11:

Ester 4-(1-tertbutiloxicarbonil-1-metiletoxi)bencílico
 10 del ácido 4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-
carboxílico



Al Intermediario 65 (1 equivalente) en DMF (150 mL)
 se le agregó el Intermediario 3 (1 equivalente), DMAP
 15 (0.1 equivalente) y DIC (1.1 equivalente). La reacción se

5 agitó a temperatura ambiente mientras se siguió por tlc
[CH₂Cl₂/MeOH (98:2); R_f= 0.85]. La reacción se evaporó
hasta secarse, el residuo se trató con NaOH (1N) y se
extrajo con CH₂Cl₂ (5x 100 mL). Las capas orgánicas
combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el
10 solvente se evaporó para proporcionar el ejemplo 11
crudo. Después de la cromatografía eluyendo con
CH₂Cl₂/MeOH (80:20) se obtuvo el compuesto del título como
un aceite claro que se solidificó durante reposo (44%).

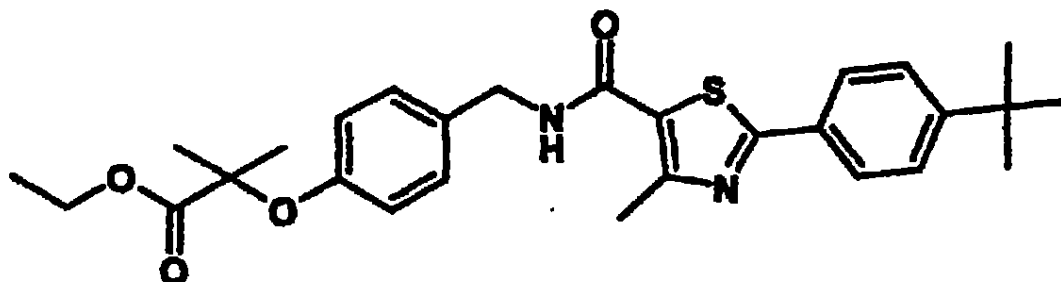
Mp 72°C

15

Ejemplo 12:

Ester etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[[(4-metil-2-[4-
tertbutilfenil]-tiazol-5-
ilcarbonil)amino]metil]fenoxy]propiónico

20



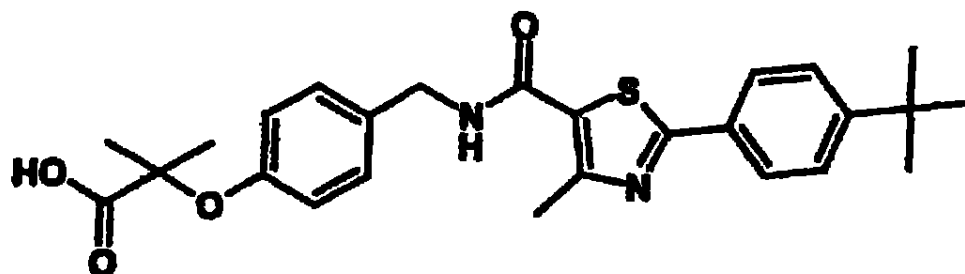
El Intermediario 24 y el Intermediario 68 se
reaccionaron como se describió en el procedimiento
general 6 para proporcionar el compuesto del título como

5 un sólido blanco (72%). Cromatografiado: CH₂Cl₂, entonces CH₂Cl₂/MeOH (99:1), entonces CH₂Cl₂/MeOH (98:2).

MS m/z 495 (M+1).

10 Ejemplo 13:

Ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-2-[4-tertbutilfenil]-
tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil]fenoxi]propiónico



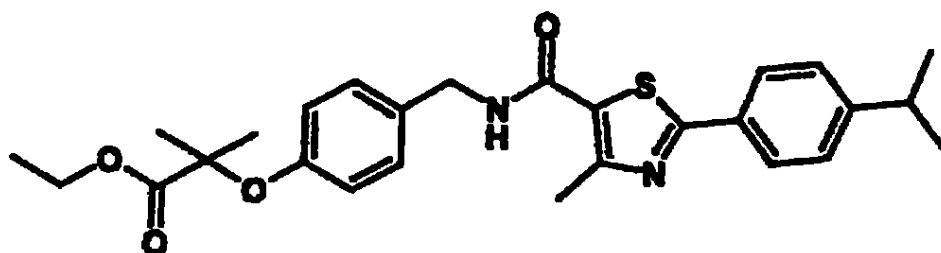
15 El ejemplo 12 reaccionó como se describió en el procedimiento general 8 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (22%).

MS m/z 466 (M+1).

20

Ejemplo 14

Ester etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-2-[4-
isopropilfenil]-tiazol-5-
ilcarbonil)amino]metil]fenoxi]propiónico

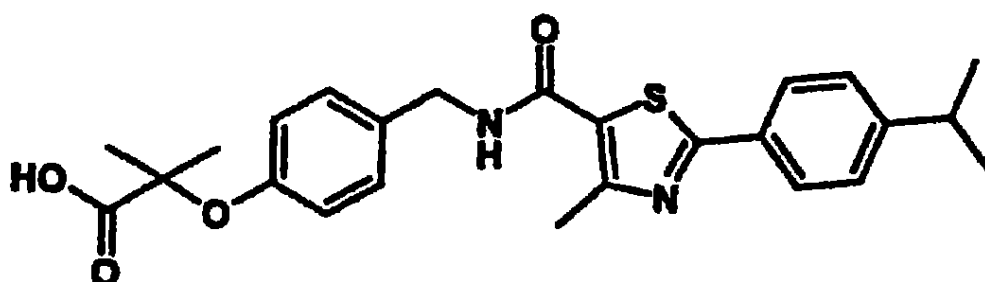


El Intermediario 25 y el Intermediario 68 reaccionaron como se describió en el procedimiento general 6 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (54%). Cromatografiado: CH₂Cl₂, entonces CH₂Cl₂/MeOH (99:1), entonces CH₂Cl₂/MeOH (98:2).

MS m/z 481 (M+1).

10 Ejemplo 15:

Ácido 2-metil-2-[4-([(4-metil-2-[4-isopropilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil)fenoxi]propiónico

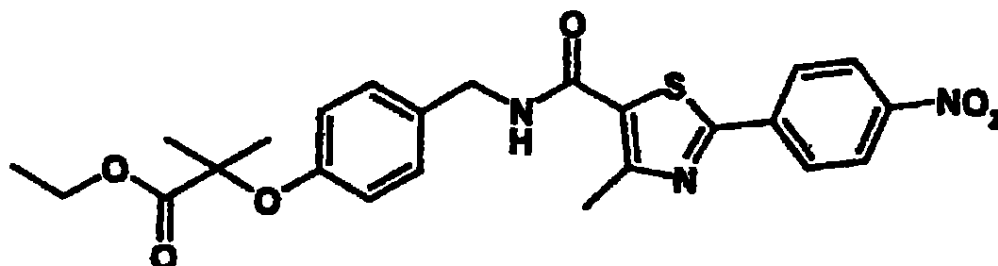


El ejemplo 14 reaccionó como se describió en el procedimiento general 8 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (100%).

MS m/z 453 (M+1).

Ejemplo 16

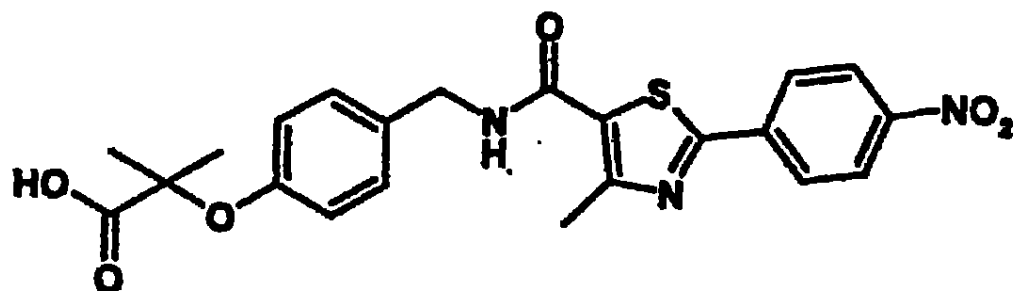
5 Ester etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-2-[4-nitrofenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil]fenoxi]propiónico



El Intermediario 26 y el Intermediario 68
 10 reaccionaron como se describió en el procedimiento
 general 7 para proporcionar el compuesto del título como
 un aceite amarillo marrón (71%). Cromatografiado:
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99.5:0.5). ^1H RMN (CDCl_3): δ 8.15 (d, 2H),
 7.95 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.15 (t, 1H),
 15 4.45 (d, 2H), 4.15 (q, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.50 (s, 6H),
 1.15 (t, 3H).

Ejemplo 17:

Ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-2-[4-nitrofenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil]fenoxi]propiónico
 20



El ejemplo 16 reaccionó como se describió en el procedimiento general 8 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (34%).

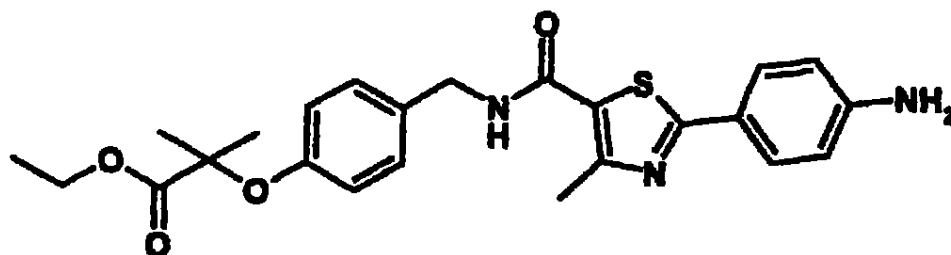
5

Pf 164°C

Ejemplo 18:

Ester etílico del ácido 2-metil-2-[4-([(4-metil-2-[4-
aminofenil]-tiazol-5-
ilcarbonil)amino]metil)fenoxi]propiónico

10



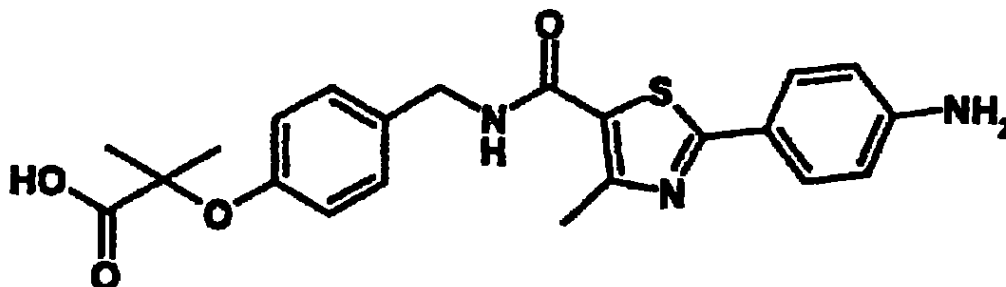
Al Intermediario 16 en EtOH (75 mL) se le agregó Pd/C al 10% (0.01 equivalente). La reacción se
 15 desgasificó y se colocó bajo una atmósfera de H₂ a temperatura ambiente por 18 horas. La reacción se filtró

a través de celita y el solvente se removió bajo un vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (100%).

5 MS m/z 454 (M+1)

Ejemplo 19:

Ácido 2-metil-2-[4-{[(4-metil-2-[4-aminofenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico



10

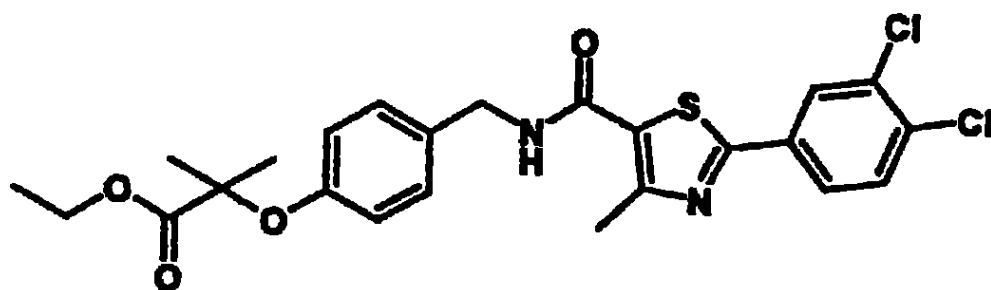
El ejemplo 18 reaccionó como se describió en el procedimiento general 8 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (80%).

15 MS m/z 426 (M+1)

Ejemplo 20

Ester etílico del ácido 2-metil-2-[4-{[(4-metil-2-[3,4-diclorofenil]-tiazol-5-

20 il carbonil) amino] metil) fenoxi] propiónico

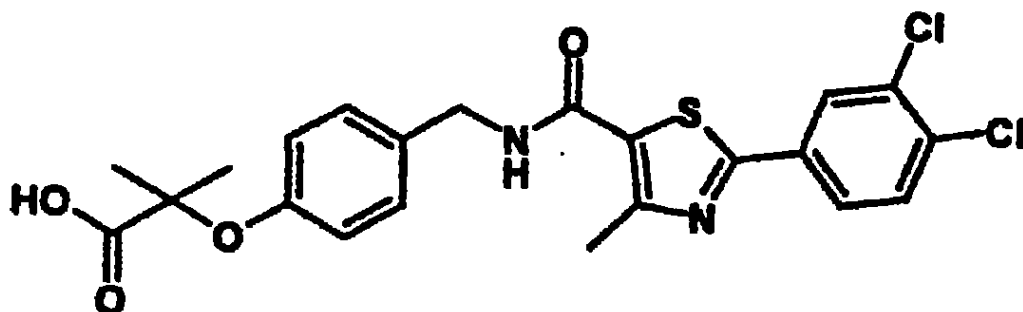


El Intermediario 27 y el Intermediario 68 reaccionaron como se describió en el procedimiento general 7 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (55%). Cromatografiado: CH₂Cl₂, entonces CH₂Cl₂/MeOH (99.5:0.5).

MS m/z 507

10 Ejemplo 21:

Ácido 2-metil-2-[4-([(4-metil-2-[3,4-diclorofenil]-
tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil)fenoxi]propiónico



El ejemplo 20 reaccionó como se describió en el procedimiento general 8 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (84%).

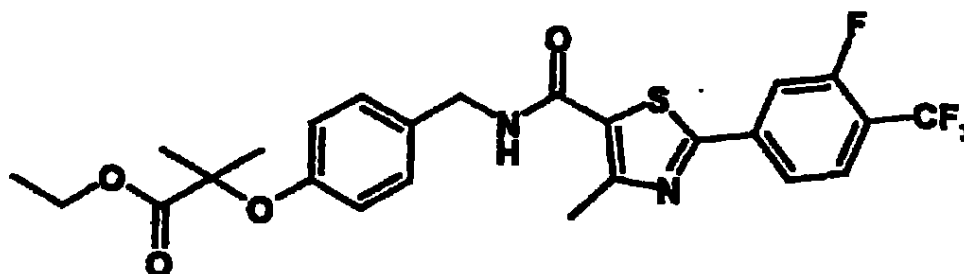
5 MS m/z 480 (M+1)

Ejemplo 22:

Ester etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-2-[3-

fluoro-4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-

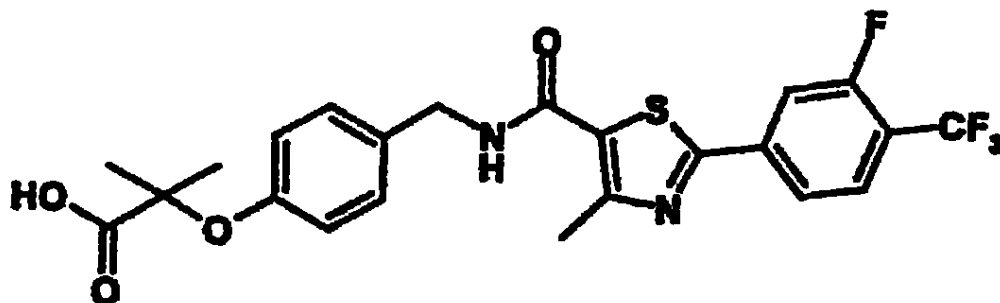
10 ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico



El Intermediario 28 y el Intermediario 68 reaccionó como se describió en el procedimiento general 6 para proporcionar el compuesto del título como un aceite claro
15 (52%). Cromatografiado: ciclohexano/EtOAc (9:1 hasta 7:3). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.90 (t, 1H), 8.00 (m, 3H), 7.25 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 4.40 (d, 2H), 4.15 (q, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.55 (s, 6H), 1.15(t, 3H).

20 Ejemplo 23:

Ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-2-[3-fluor -4-trifluorometilfenil]-tiaz 1-5-ilcarbonil)amino]metil]fenoxi]propiónico



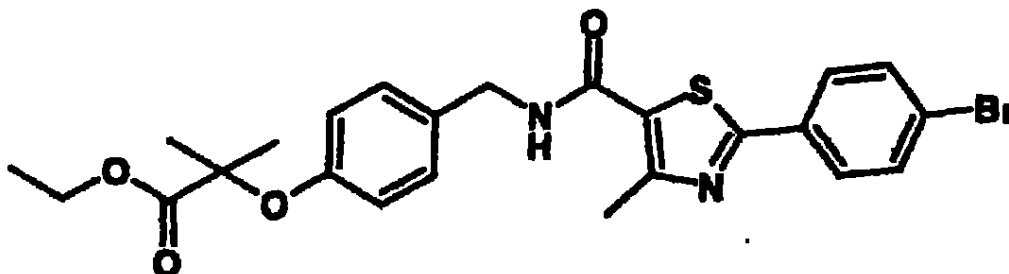
5 El ejemplo 22 reaccionó como se describió en el procedimiento general 8 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (70%).

MS (AP-) m/z 495 (M-1)

10

Ejemplo 24:

Ester etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[[4-4-metil-2-[4-bromofenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil]fenoxi]propiónico



15

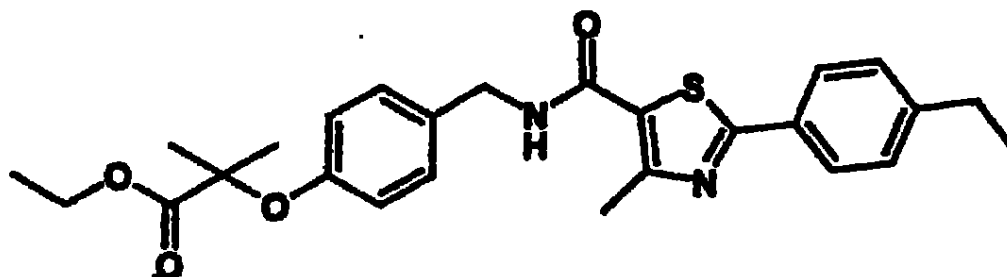
10 Ejemplo 25:

CC1(C)OC(=O)Oc2ccc(cc2)CNCC(=O)c3csc(C)n3-c4ccc(Br)cc4

MS m/z 489.

Ejemplo 26:

Ester etílico del ácido 2-metil-2-[4-([(4-metil-2-[4-etilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil)fenoxi]propiónico

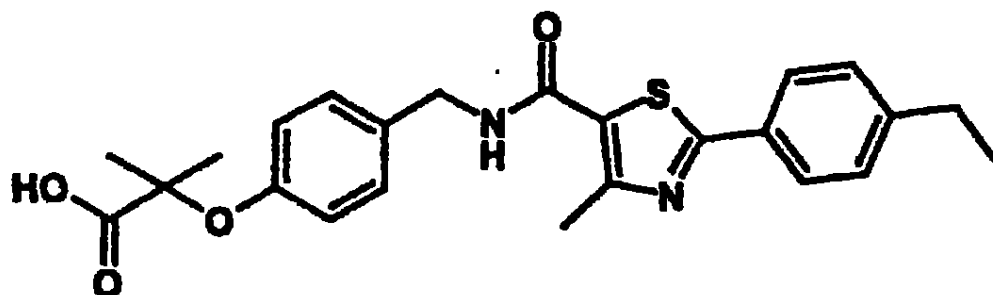


5 El Intermediario 30 y Intermediario 68 reaccionaron como se describió en el procedimiento general 6 para proporcionar el compuesto del título como un aceite claro (54%). Cromatografiado: ciclohexano/EtOAc (8:2 hasta 6:4). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.55 (t, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 6.55 (d, 2H), 4.15 (d, 2H), 3.95 (q, 2H), 2.45 (q, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.00 (t, 3H), 0.95 (t, 3H).

10

Ejemplo 27:

15 Ácido 2-metil-2-[4-([(4-metil-2-[4-etilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil)fenoxi]propiónico



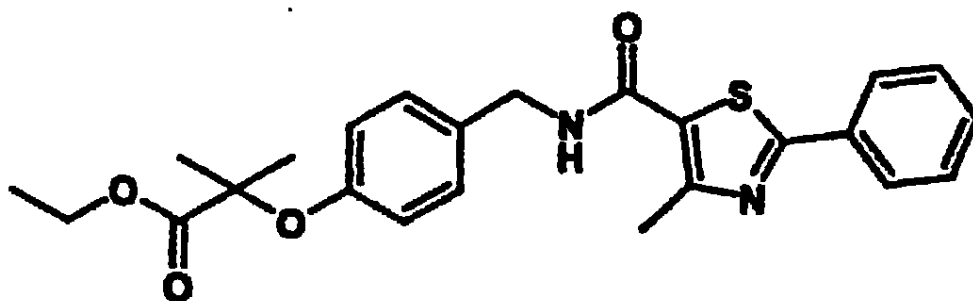
El ejemplo 26 reaccionó como se describió en el procedimiento general 8 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (62%).

5

MS m/z 439 (M+1)

Ejemplo 28:

Ester etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[4-metil-2-
10 feniltiazol-5-ilcarbonil)amino]metil]fenoxi]propiónico

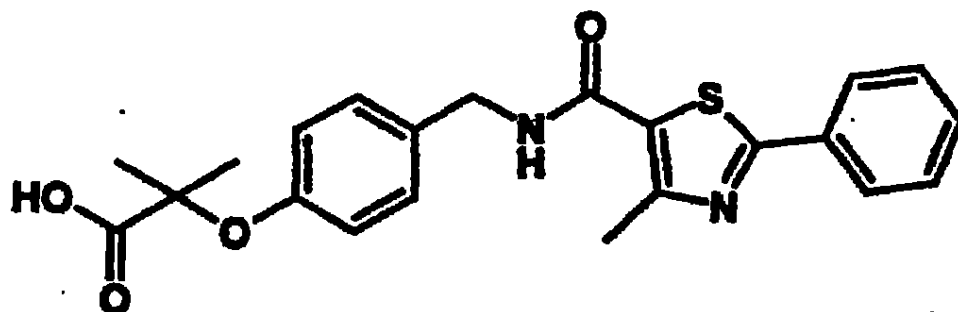


El Intermediario 31 y el Intermediario 68 reaccionaron como se describió en el procedimiento general 7 para proporcionar el compuesto del título como
15 un aceite claro (52%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.85 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.15 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.00 (t, 1H),

4.50 (d, 2H), 4.15 (q, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.5 (s, 6H),
1.2 (t, 3H).

Ejemplo 29:

5 Ácido 2-metil-2-[4-([(4-metil-2-feniltiazol-5-
ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

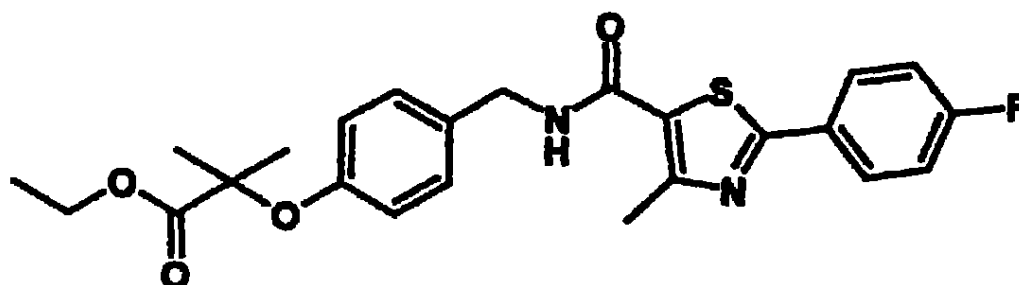


El ejemplo 28 reaccionó como se describió en el
procedimiento general 8 para proporcionar el compuesto
10 del título como un sólido blanco (46%).

Pf. 179°C

Ejemplo 30:

15 Ester etílico del ácido 2-metil-2-[4-([(4-metil-2-[4-
fluorofenil]-tiazol-5-
ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

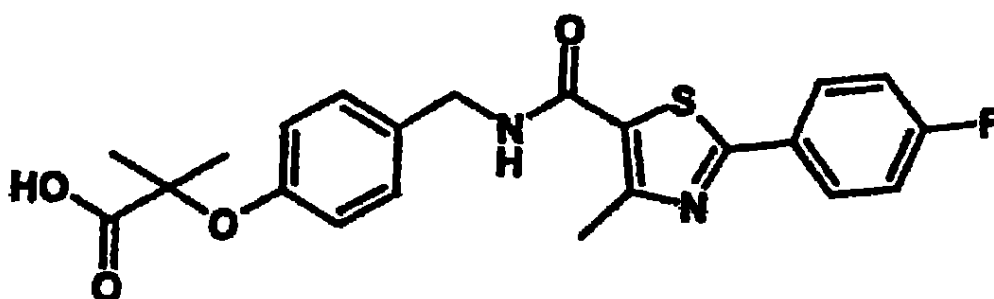


El Intermediario 32 y Intermediario 68 reaccionó como se describió en el procedimiento general 7 para proporcionar el compuesto del título como un aceite claro
 5 que se solidificó en reposo (63%). Cromatografiado: CH_2Cl_2 , entonces $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99.5:0.5) ^1H RMN (CDCl_3): δ 7.85 (dd, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.08 (t, 2H), 6.80 (d, 2H), 6.35 (t, 1H), 4.50 (d, 2H), 4.20 (q, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.55 (s, 6H), 1.23 (t, 3H).

10

Ejemplo 31:

Ácido 2-metil-2-[4-((4-metil-2-[4-fluorofenil]-tiazol-5-il)carbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico.



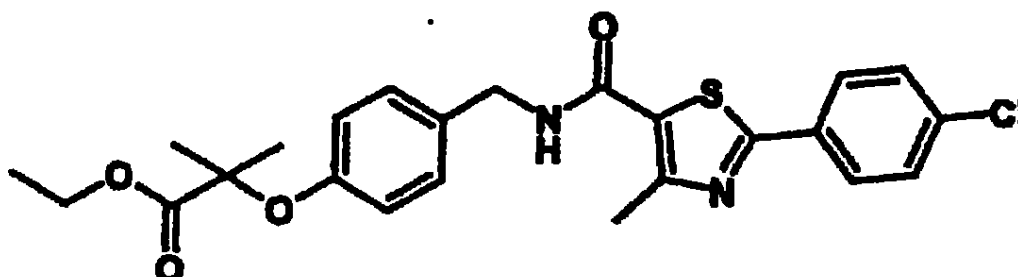
El ejemplo 30 reaccionó como se describió en el procedimiento general 8 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (72%).

5 Pf. 159°C; MS m/z 429 (M+1).

Ejemplo 32:

Ester etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-2-[4-
clorofenil]-tiazol-5-

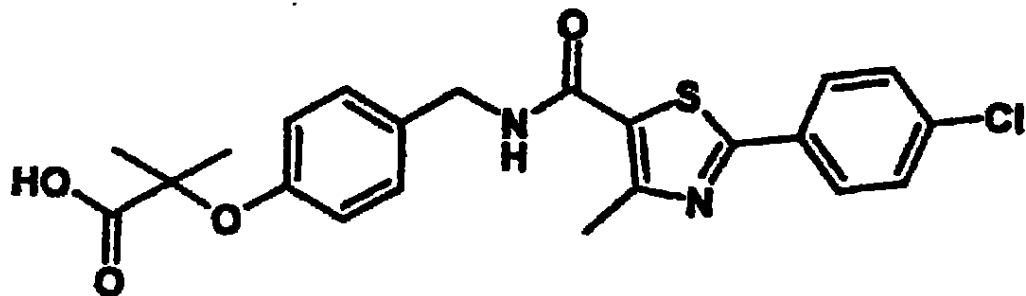
10 ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico



El Intermediario 32 y Intermediario 68 reaccionó como se describió en el procedimiento general 7 para proporcionar el compuesto del título como un aceite claro
15 (78%). Cromatografiado: CH₂Cl₂, entonces CH₂Cl₂/MeOH (99:1) ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.75 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.05 (t, 1H), 4.45 (d, 2H), 4.20 (q, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.20 (t, 3H).

20 Ejemplo 33:

Ácido 2-metil-2-[4-[[[(4-metil-2-[4-cl rofenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil]fenoxi]propiónico

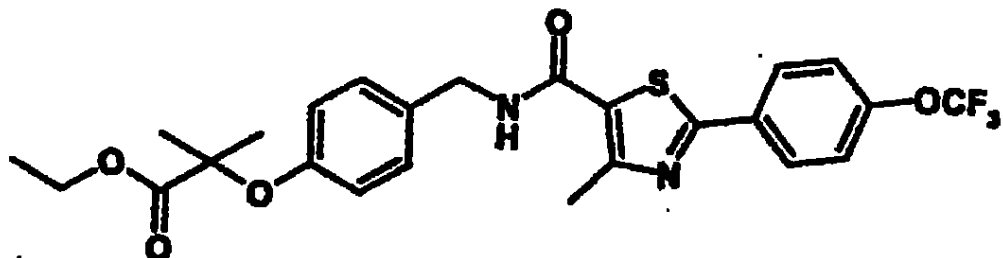


El ejemplo 32 reaccionó como se describió en el
5 procedimiento general 8 para proporcionar el compuesto
del título como un sólido blanco (30%).

Pf. 131°C

10 Ejemplo 34:

Ester etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[[(4-metil-2-[4-trifluorometoxifenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil]fenoxi]propiónico

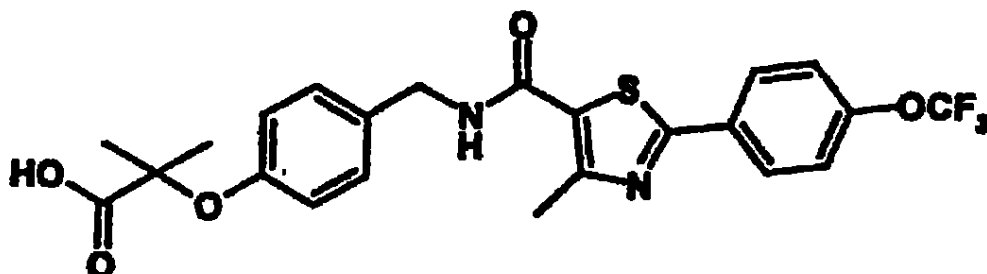


15 El Intermediario 34 y el Intermediario 68
reaccionaron como se describió en el procedimiento

general 6 para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (41%). Cromatografiado: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99.5:0.5) ^1H RMN (CDCl_3): δ 7.90 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.05 (t, 1H), 4.45 (d, 2H), 4.15 (q, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.20 (t, 3H).

Ejemplo 35:

Ácido 2-metil-2-[4-{[(4-metil-2-[4-trifluorometoxifenil]-
tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

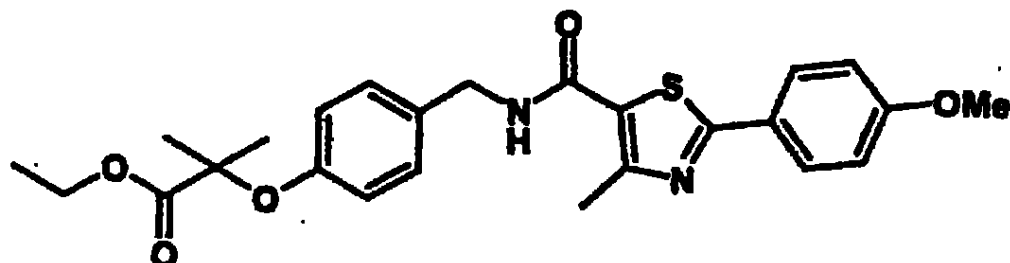


10

El ejemplo 34 reaccionó como se describió en el procedimiento general 8 para proporcionar el compuesto del título como un aceite viscoso de color café (45%). ^1H RMN (CDCl_3): δ 7.85 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 6.05 (t, 1H), 4.50 (d, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.50 (s, 6H).

Ejemplo 36:

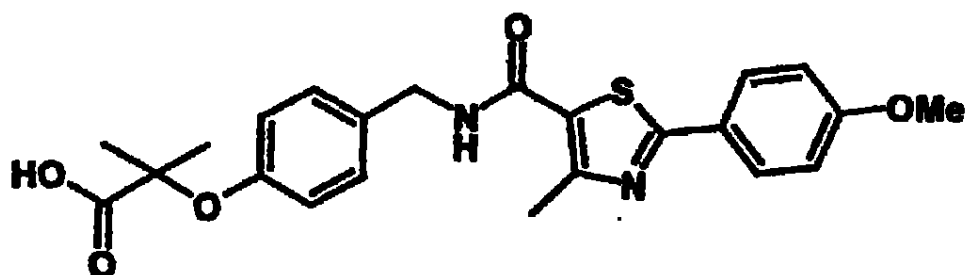
Ester etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-2-[4-metoxifenil]-tiaz 1-5-ilcarbonil)amino]metil]fenoxi]propiónico



5 El Intermediario 35 y Intermediario 68 reaccionaron como se describió en el procedimiento general 6 para proporcionar el compuesto del título como un aceite claro que se solidificó en reposo (22%). Cromatografiado: ciclohexano/EtOAc (1:1) ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.75 (t, 1H),
 10 7.90 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 4.35 (d, 2H), 4.15 (q, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.15 (t, 3H).

Ejempl 37:

Ácido 2-metil-2-[4-([(4-metil-2-[4-metoxifenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil)fenoxi]propiónico



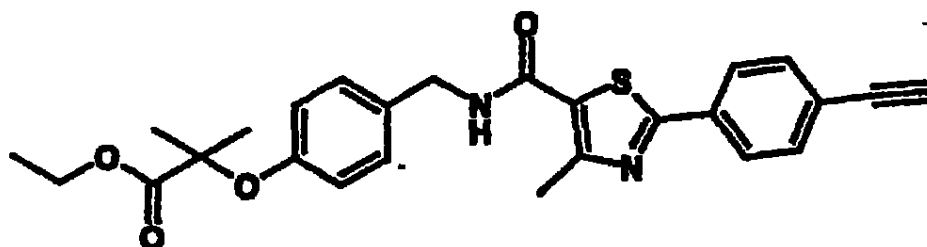
5 El ejemplo 32 reaccionó como se describió en el procedimiento general 8 para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (51%).

MS m/z 441 (M+1).

10

Ejemplo 38:

Ester etílico del ácido 2-metil-2-[4-([(4-metil-2-[4-acetilenilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil)fenoxi]propiónico



15

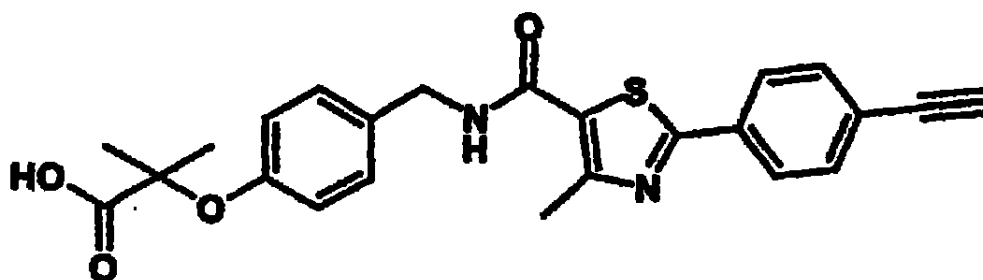
El Intermediario 38 y el Intermediario 68 reaccionaron como se describió en el procedimiento

general 6 para proporcionar el compuesto del título como un aceite café que se solidificó en reposo (84%). Cromatografiado: CH₂Cl₂/EtOAc (95:5).

5 MS m/z 463 (M+1).

Ejemplo 39:

Ácido 2-metil-2-(4-([(4-metil-2-[4-acetilenilfenil]-
tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil}fenoxi}propiónico



10

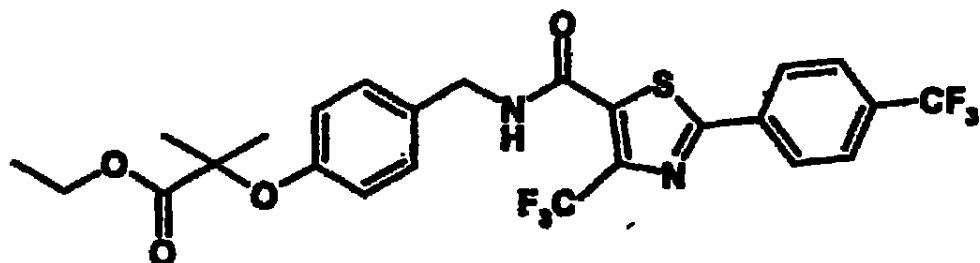
El ejemplo 38 reaccionó como se describió en el procedimiento general 8 para proporcionar el compuesto del título como un sólido rosa pálido (44%).

15 MS (AP-) m/z 433 (M-1).

Ejemplo 40:

Ester etílico del ácido 2-metil-2-[4-([(4-trifluorometil-
2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-
ilcarbonil)amino]metil}fenoxi}propiónico.

20

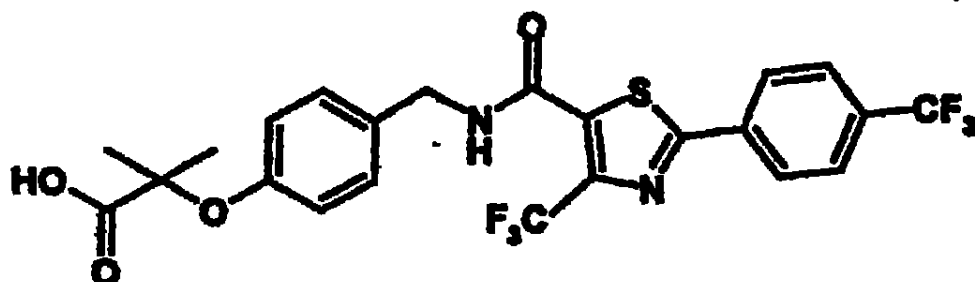


El Intermediario 42 y el Intermediario 68 se reaccionaron como se describe en el procedimiento general 7 para proporcionar el compuesto del título como un
5 aceite claro (69%). Cromatografiado: CH₂Cl₂. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8.00 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.35 (t, 1H), 4.50 (d, 2H), 4.15 (q, 2H), 1.50 (s, 6H), 1.20 (t, 3H).

10

Ejemplo 41:

Ácido 2-metil-2-[4-[[[4-trifluorometil-2-[4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil]fenoxi]propiónico.

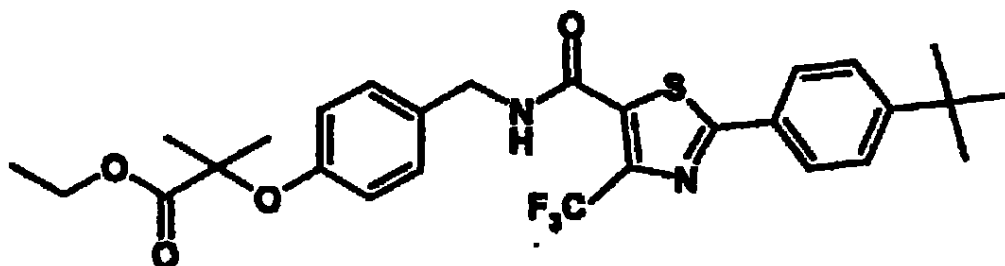


15

El Ejemplo 40 se reaccionó como se describe en el procedimiento general 8 para proporcionar el compuesto del título como un aceite claro que se precipitó en pentano como un sólido blanco (19%). Cromatografiado: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95:5), entonces $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{AcOH}$ (95:5:2 mL). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9.55 (t, 1H), 8.25 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 4.45 (d, 2H), 1.55 (s, 6H).

10 Ejemplo 42:

Ester etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[4-trifluorometil-2-[4-tertbutilfenil)-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil]fenoxi]propiónico.

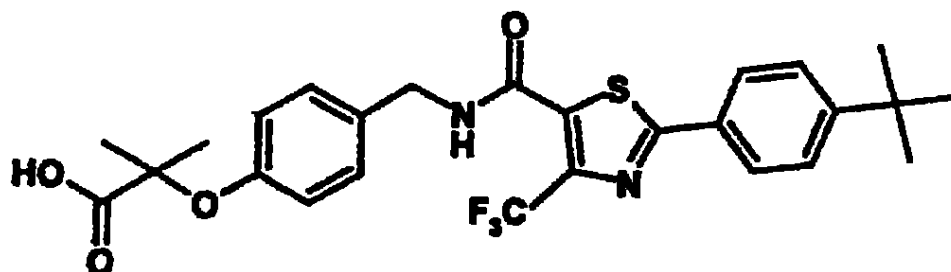


15 El Intermediario 42 y el Intermediario 68 se reaccionaron como se describe en el procedimiento general 7 para proporcionar el compuesto del título como un aceite claro. (21%). Cromatografiado: CH_2Cl_2 . ^1H RMN (CDCl_3): δ 7.85 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 6.40 (t, 1H), 4.60 (d, 2H), 4.25 (q, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.35 (s, 9H), 1.25 (t, 3H).

Ejemplo 43:

Ácido 2-metil-2-[4-[[4-trifluorometil-2-[4-
terbutilfenil]-tiazol-5-

5 ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico.

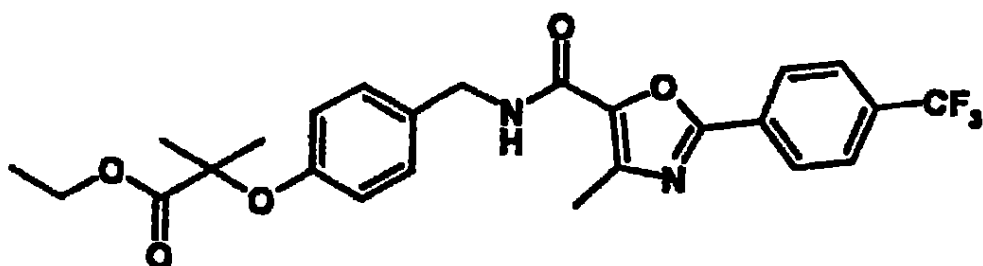


El Ejemplo 42 se reaccionó como se describe en el
 procedimiento general 8 para proporcionar el compuesto
 del título como un aceite claro que se precipitó en
 10 pentano como un sólido blanco (100%).

MS m/z 521 (M+1).

Ejemplo 44:

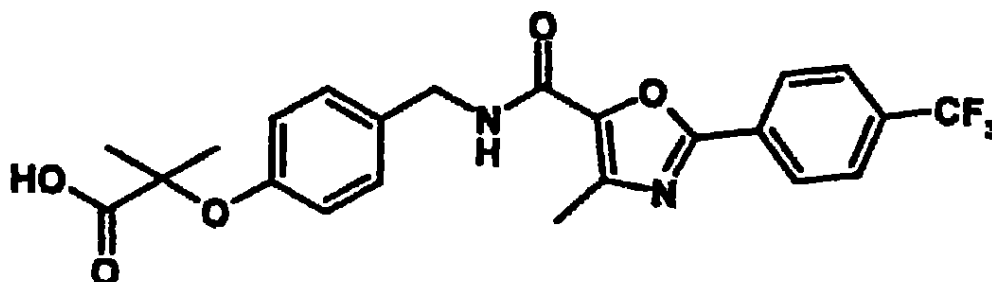
15 Ester etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[4-metil-2-[4-
trifluorometilfenil)-oxazol-5-
ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico.



El Intermediario 52 y el Intermediario 68 se reaccionaron como se describe en el procedimiento general 7 para proporcionar el compuesto del título como un aceite claro (58%). Cromatografiado: CH₂Cl₂/MeOH (99.5:0.5). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8.05 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.15 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 4.50 (d, 2H), 4.15 (q, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.20 (t, 3H).

10 Ejemplo 45:

Ácido 2-metil-2-[4-([(4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-oxazol-5-ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico.

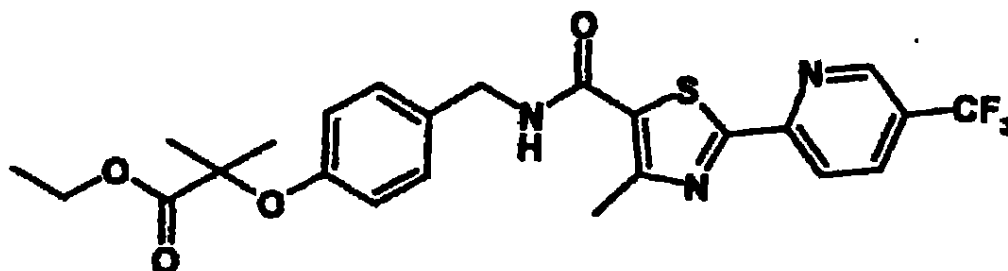


El Ejemplo 44 se reaccionó como se describe en el procedimiento general 8 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (98%).

MS (AP-) m/z 461 (M-1).

Ejemplo 46:

5 Ester etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[4-metil-2-[4-trifluorometil-2-piridil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil]fenoxi]propiónico.

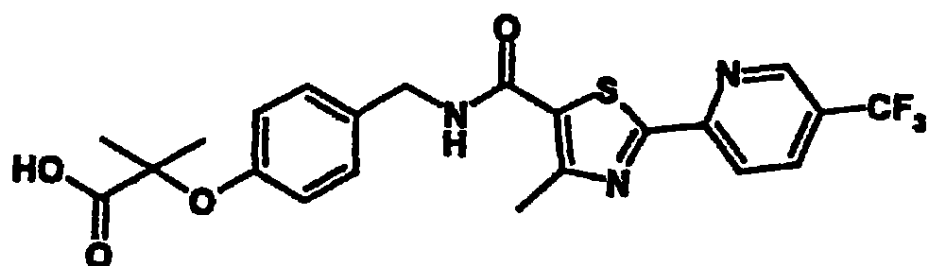


El Intermediario 54 y el Intermediario 68 se
10 reaccionaron como se describe en el procedimiento general
6 para proporcionar el compuesto del título como un
aceite claro (58%). Cromatografiado: CH₂Cl₂/MeOH
(99.5:0.5).

15 MS m/z 508 (M+1).

Ejemplo 47:

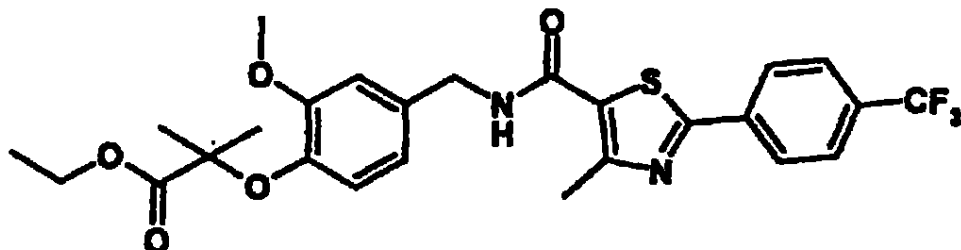
Ácido 2-metil-2-[4-[[4-metil-2-[4-trifluorometil-2-
piridil]-tiazol-5-
20 ilcarbonil)amino]metil]fenoxi]propiónico.



El Ejemplo 46 se reaccionó como se describe en el procedimiento general 8 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (11%; mezcla de la base libre y sal de clorhidrato). ^1H RMN (CDCl_3): δ 8.75 (s, 1H), 8.20 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 6.20 (t, 1H), 4.45 (d, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.50 (s, 6H).

Ejempl 48:

Ester etílico del ácido 2-metil-2-[2-metoxi-4-[[4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil]fenoxi]propiónico.



5

El Intermediario 3 y el Intermediario 57 se reaccionaron como se describe en el procedimiento general 6 para proporcionar el compuesto del título como un aceite claro (37%).

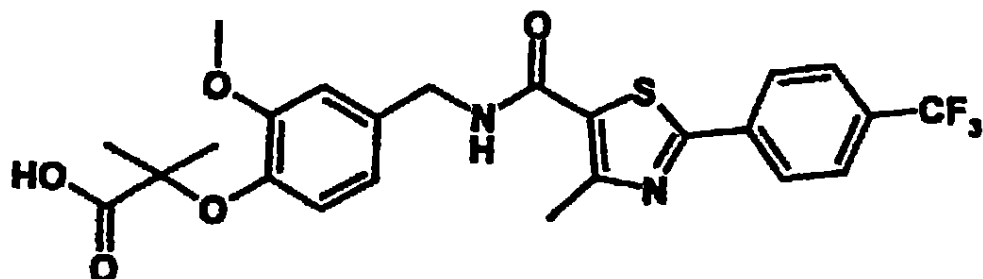
10

MS m/z 537 (M+1).

Ejemplo 49:

Ácido 2-metil-2-[2-metoxi-4-[[4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil]fenoxi]propiónico.

15



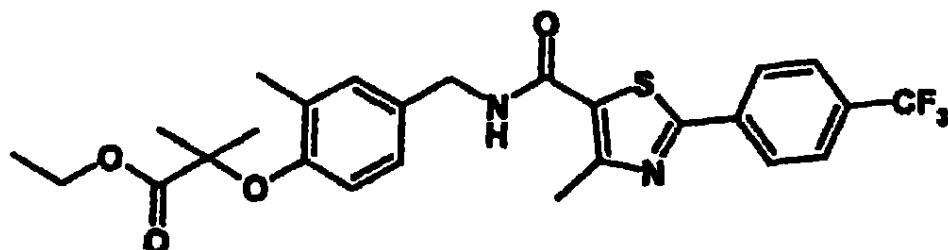
El Ejemplo 48 se reaccionó como se describe en el procedimiento general 8 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (53%).

5

MS m/z 508.

Ejemplo 50:

10 Ester etílico del ácido 2-metil-2-[2-metil-4-[(4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil]fenoxi]propiónico.



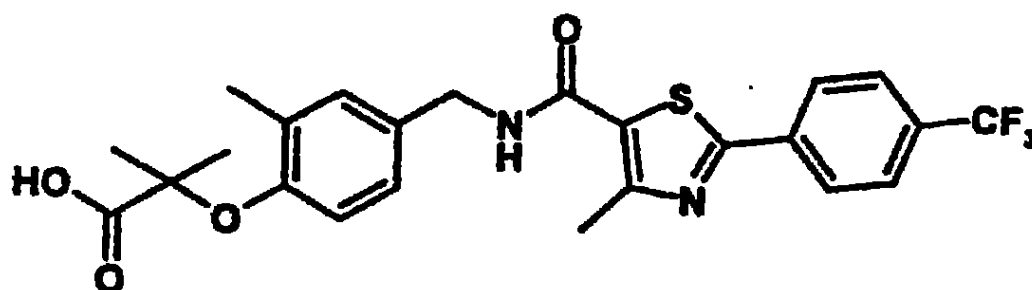
El Intermediario 3 y el Intermediario 63 se
15 reaccionaron como se describe en el procedimiento general

6 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (33%). ^1H RMN (CDCl_3): δ 7.95 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 5.95 (t, 1H), 4.45 (d, 2H), 4.15 (q, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.15 (t, 3H).

Ejemplo 51:

Ácido 2-metil-2-[2-metil-4-[(4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-

ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico.

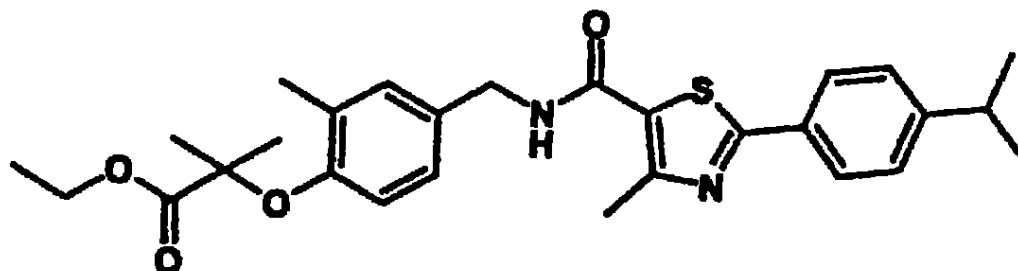


El Ejemplo 50 se reaccionó como se describe en el procedimiento general 8 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (93%).

MS m/z 493 ($M+1$).

Ejemplo 52:

Ester etílico del ácido 2-metil-2-[2-metil-4-{[(4-metil-2-[4-isopr pilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico.



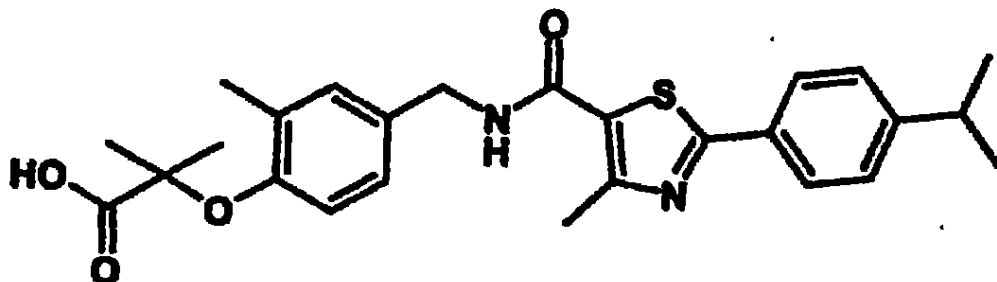
5 El Intermediario 25 y el Intermediario 63 se reaccionaron como se describe en el procedimiento general 6 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (51%).

Pf 129-131°C.

10

Ejemplo 53:

Ácido 2-metil-2-[2-metil-4-{[(4-metil-2-[4-isopropilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico.



15

El Ejemplo 52 se reaccionó como se describe en el procedimiento general 8 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (85%).

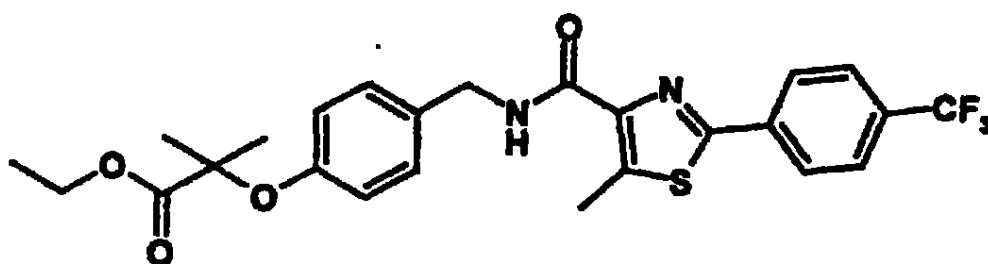
5 MS m/z 467 (M+1).

Ejemplo 54:

Ester etílico del ácido 2-metil-2-[4-([(5-metil-2-[4-

trifluorometilfenil]-tiazol-4-

10 ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico.

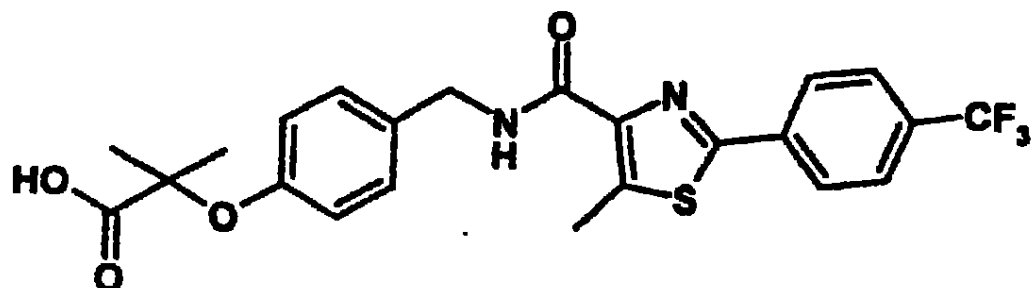


El Intermediario 44 y el Intermediario 68 se reaccionaron como se describe en el procedimiento general 6 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (85%).

MS m/z 507 (M+1).

Ejempl 55:

Ácido 2-metil-2-[4-([(5-metil-2-[4-triflu rometilfenil]-
tiazol-4-ilcarbonil)amino]metil)fenoxi]propiónico.

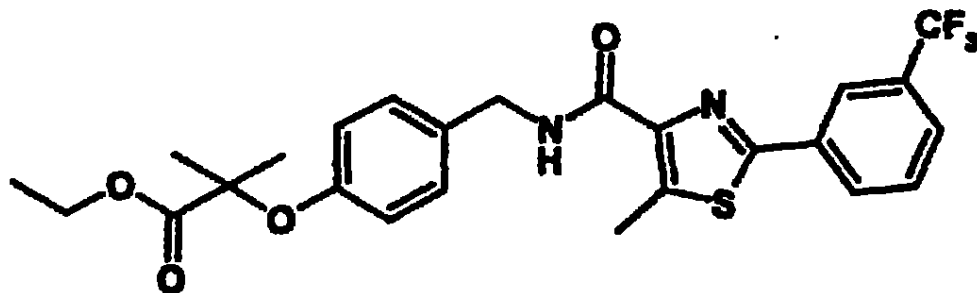


- 5 El Ejemplo 54 se reaccionó como se describe en el procedimiento general 8 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (39%).

MS m/z 479 (M+1).

10 Ejemplo 56:

Ester etílico del ácido 2-metil-2-[4-([(5-metil-2-[3-
trifluorometilfenil]-tiazol-4-
ilcarbonil)amino]metil)fenoxi]propiónico.



- 15 El Intermediario 25 y el Intermediario 63 se reaccionaron como se describe en el procedimiento general

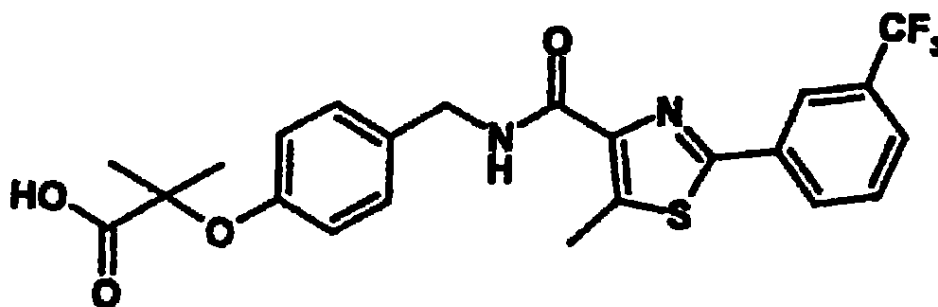
6 para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (43%).

MS m/z 507 (M+1).

5

Ejemplo 57:

Ácido 2-metil-2-[4-[(5-metil-2-[3-trifluorometilfenil]-tiazol-4-ilcarbonil)amino]metil]fenoxi]propiónico.



10 El Ejemplo 56 se reaccionó como se describe en el procedimiento general 8 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (74%).

MS m/z 479 (M+1).

15

Los siguientes intermediarios y ligandos se prepararon para los ensayos de enlace y transfección descritos a continuación.

(i) ácido 2-(4-(2-(2,3-ditritio-1-heptil-3-(2,4-diflu rofenil)ureido)etil)fenoxi)-2-metilbutanóico.

Este compuesto se usó como un radioligando de control para la hPPAR α en el ensayo de enlace descrito a continuación. También se describe en la W000/08002, la síntesis se reproduce a continuación;

Intermediario A: ácido 2-(4-(2-(fenilmetiloxycarbonilamino)etil)fenoxi)-2-metilbutanóico

Una solución de 4-(2-(fenilmetiloxycarbonilamino)etil)fenol (5.74 g; 21.16 mmoles) en 2-butanona (17 mL) y cloroformo (6 g) se agregó a una mezcla de hidróxido de sodio (9.0 g; 225 mmoles) y 2 butanona (67 mL) mientras se mantenía la temperatura de reacción debajo de los 30°C. La mezcla se permitió que estuviera a 30°C por 4 horas. Se agregó éter (100 mL) y el sólido resultante se colectó por filtración y se lavó con éter (100 mL). El sólido se disolvió en agua (70 mL) y cualquier residuo de éter se removió por evaporación. Se agregó ácido clorhídrico 1N para ajustar el pH hasta 1, y el aceite resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para proporcionar un

aceite amarillo (3.82 g; 49%). ^1H RMN (CDCl_3): δ 7.26 (s, 5H), 7.09 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz), 6.88 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 5.09 (s, 2H), 4.75 (br s, 1H), 3.42-3.44 (m, 2H), 2.75 (t, 2H, $J = 6.7$ Hz), 1.92-2.00 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.04 (t, 3H, $J = 2.6$ Hz). Espectrometría de masa ES; m/e (M+H) $^+$ = 372.

Intermediario B: 2-(4-(2-fenilmetiloxicarbonilamino)etil)fenoxi)-2-metil butirato de metilo.

Una solución del intermediario A (2.0 g; 5.38 mmoles) en dimetilformamida (12 mL) se trató con carbonato de potasio (2.23 g; 16.14) y yoduro de metilo (1.54 g; 10.76 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 23°C por 2 horas. La mezcla se filtró y el sólido colectado se lavó con acetato de etilo (70 mL). El filtrado se lavó con salmuera (4 X 50 mL), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando hexano y entonces acetato de etilo-hexano al 33% como eluyente para proporcionar un aceite incoloro (1.27 g; 61%).

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.31 (m, 5H), 7.06 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.68 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 4.98 (s, 2H), 3.67 (s,

3H), 3.15 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz), 1.86 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 0.86 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz).

Espectrometría de masa ES^+ , m/e $(M+Na)^+ = 408$.

5 Intermediario C: sal del acetato de 2-(4-(2-aminoetil)fenoxi)-2-metil butirato de metilo

Una solución del Intermediario B (1.27 g; 3.29 mmoles) en metanol (50 mL) y ácido acético (0.4 g) se
10 trató con paladio en carbono al 10% y se agitó en una atmósfera de hidrógeno (50 psi) por 2 horas. El catalizador se filtró a través de celita y el solvente se evaporó para proporcionar un aceite amarillo en un rendimiento cuantitativo (1.04 g).

15

^1H RMN ($CDCl_3$): δ 7.06 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.77 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.70 (br s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.02 (br s, 2H), 2.82 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 0.96 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz). Espectrometría de masa
20 ES^+ , m/e $(M+H)^+ = 252$.

Intermediario D: 2-(4-(2-(2,4-dinitrofenilsulfonilamino)etil)fenoxi)-2-metil butirato de metilo.

Una solución del intermediario C (2 g; 6.42 mmoles) en CH₂Cl₂ (40 mL) se trató con una solución de bicarbonato de sodio saturada y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (5 x 50 mL) y las capas
5 orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para proporcionar la base libre como un aceite amarillo (1.61 g; 100%). Esto se disolvió en CH₂Cl₂ (40 mL) y se trató con piridina (0.45 g; 5.61 mmoles) y cloruro de 2,4-dinitrofenilsulfonilo (1.5 g; 5.61 mmoles), y la
10 mezcla se permitió que estuviera a 23°C por 3 horas. Se agregó agua (60 mL) y la capa orgánica se separó, se lavó con agua (3 x 40 mL) y bicarbonato de sodio saturado (40 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía usando EtOAc-Hexano
15 al 15-20% como eluyente para proporcionar un sólido amarillo ligero (1.38 g; 51%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8.63 (d, 1H, J = 2.3Hz), 8.49 (dd, 1H, J = 8.4Hz, J' = 2.3 Hz), 8.07 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.89 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.54 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 5.34 (t, 1H, J = 5.3 Hz), 3.78 (s, 3H),
20 3.48 (q, 2H, J = 8.3 Hz), 2.75 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 1.92 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 0.93 (t, 3H, J = 7.5 Hz).

Intermediario E: 2-(4-(2-((2,4-dinitrofenilsulfonil)(hept-2-en-1-il))amino)etil)fenoxi)-2-metilbutirato de metilo.

Una solución del Intermediario D (315 mg; 0.654 mmoles) en THF (15 mL) se trató con trifenilfosfina (343 mg; 1.308 mmoles), hept-2-en-1-ol (150 mg; 1.308 mmoles) y dietilazodicarboxilato (228 mg; 1.308 mmoles) y la
5 mezcla se permitió que estuviera a 23°C por 1 hora. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía usando EtOAc-hexano al 10-15% como eluyente para proporcionar un semi-sólido (400 mg; >100%). La CCD y la RMN muestra que el compuesto deseado se presenta
10 solo con 1,2-(dietoxicarbonil)hidracina.

Intermediario F: 2-(4-(2-(hept-2-en-1-ilamino)etil)fenoxi)-2-metil butanoato de metilo.

15 La solución del Intermediario E (400 mg; 0.654 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se trató con trietilamina (132 mg; 1.308 mmol) y ácido mercaptoacético (78 mg; 0.85 mmol) y la mezcla se permitió que estuviera a 23°C por 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 mL) y se lavó con agua (3
20 x 20 mL) y bicarbonato de sodio acuoso (30 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía usando EtOAc-Hexano al 10% y entonces EtOAc-Hexano al 50% y entonces MeOH como eluyente para proporcionar un aceite (177 mg; 78% a
25 partir del Intermediario 24).

^1H RMN (CDCl_3): δ 7.06 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz), 6.75 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz), 5.59 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.30 (d, 2H, $J = 6.3$ Hz), 2.87 (m, 4H), 1.96 (m, 4H), 1.47 (s, 3H),
5 1.28 (m, 5H), 0.96 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz), 0.86 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz).

Intermediario G: 2-(4-(2-(1-hept-2-enil-3-(2,4-
difluorofenil)ureido)etil)fenoxi)-2-metilbutirato de
10 metilo.

La solución del Intermediario F (157 mg; 0.452 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se trató con 2,4-difluorofenilisocianato (140 mg; 0.904 mmol) y la mezcla
15 se permitió que reposara a 23°C por 18 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo-hexano al 10% y entonces al 50% como eluyente para proporcionar un semi-sólido amarillo (212 mg; 93%). Contaminado con bis-(2,4-
20 difluorofenil)urea que se co-eluyó en la columna.

^1H RMN (CDCl_3): δ 8.85 (br s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.09 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.77-6.90 (m, 4H), 5.70 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.54 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz),
25 2.84 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz), 1.55 (br s, 1H), 1.46 (s, 3H),

1.25-1.35 (m, 5H), 0.96 (t, 3H; $J = 7.3$ Hz), 0.88 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz). Espectrometría de masa Cl/AP^+ , m/e $(M+H)^+ = 503$.

- 5 Ácido 2-(4-(2-(1-hept-2-enil-3-(2,4-difluorofenil)ureido)etil)fenoxi)-2-metilbutanóico
(Precursor del Radioligando).

La solución del Intermediario G (370mg; 0.736 mmol)
10 en metanol (15 mL), se trató con NaOH 1N (7.5 mL) y la
mezcla se calentó bajo temperatura de reflujo por 2
horas. La mezcla se acidificó con HCl 1N y se extrajo con
acetato de etilo (3 x 25 mL). Las capas orgánicas
combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y
15 se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía
en gel de sílice usando acetato de etilo-hexano al 20% y
entonces acetato de etilo como eluyente para proporcionar
un aceite de color marrón (280 mg; 78%).

- 20 ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 7.95-8.09 (m, 1H), 7.14 (d, 2H, $J = 7.1$ Hz), 6.90 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz), 6.81 (d, 2H, $J = 5.2$ Hz), 5.66 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 3.56 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 2.87 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 2.00 (m, 4H), 1.44 (s, 3H), 1.27 (m, 6H), 1.03 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 0.88 (t, 3H,

J = 7.3 Hz). Espectrometría de masa ES+, m/e (M+H)+ = 489.

Radioligando: ácido 2-(4-(2-(2,3-ditritio-1-heptil-
5 3-(2,4-difluorofenil)ureido)etil)fenoxi)-2-
metilbutanóico.

La solución del precursor de radioligando preparada
anteriormente (10 mg) en DMF anhidro (3.5 mL) se
10 transfirió a una vasiija de reacción que contenía Pd/C al
10% (9.8 mg). La vasiija de reacción se evacuó y se
desgasificó por medio de un ciclo de evacuación-
descongelación-congelación y se expuso entonces a gas de
tritio (10.1 Ci). Después de 4 horas, la mezcla se filtró
15 a través de celite, se evaporó y el residuo se disolvió
en acetonitrilo. Una porción de esta solución (0.8 mL),
26.6 mCi) se purificó por HPLC (Dynamax C8, 25 minutos,
gradiente para acetonitrilo:TFA al 0.1% 4:1 hasta
acetonitrilo:TFA al 0.1% 9:1, 235 nm). Las fracciones
20 conteniendo el material puro se combinaron y se
evaporaron bajo nitrógeno. El residuo se volvió a
disolver en acetonitrilo para proporcionar la solución
del compuesto del título (82.0 Ci/mmol, pureza
radioquímica, 99%).

Ácido 2-(4-(2-(1-heptil-3-(2,4-difluorofenil)ureido)etil)fenoxi)-2-metilbutanóico.

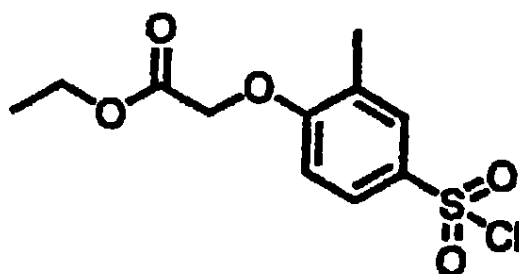
La versión no marcada ("fría") del radioligando anterior se preparó como un control. La solución del Intermediario G (10 mg) en DMF anhidro (3.5 mL) se transfirió a una vasiya de reacción conteniendo Pd/C al 10% (9.8 mg). La vasiya de reacción se evacuó y se desgasificó por medio de un ciclo de evacuación-descongelación-congelación y se expuso entonces a gas de nitrógeno. Después de 4 horas, la mezcla se filtró a través de celita y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía usando MeOH/CH₂Cl₂ al 2% como eluyente para proporcionar una goma (7 mg).

15

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

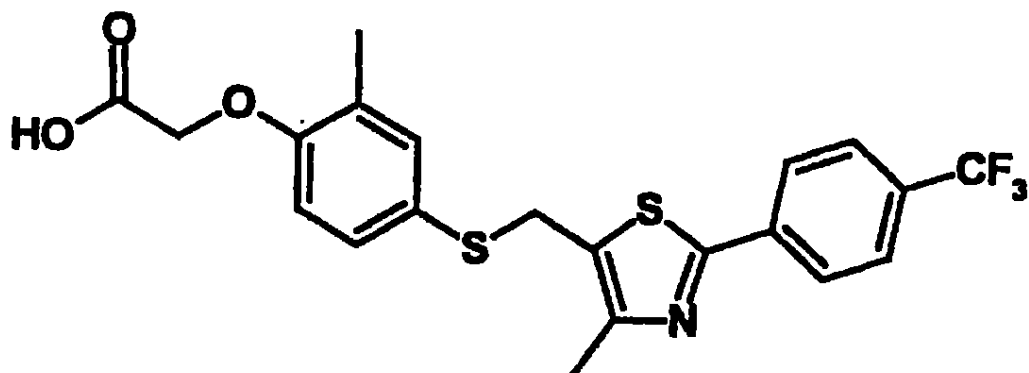
Este compuesto se usó como un control positivo para el PPAR delta en el ensayo de transfección y puede prepararse como se demuestra a continuación:

25

Intermediario H.

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

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

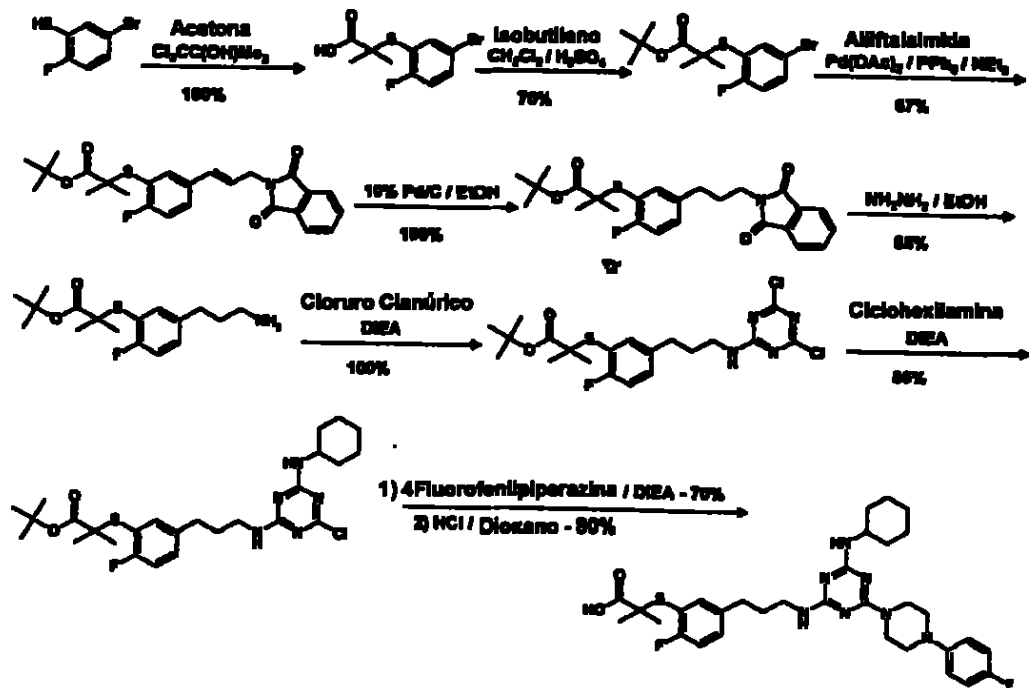


El Intermediario H (4.68 g, 16 mM) se fue a temperatura de reflujo con 9.6 g de un polvo estañoso en
5 etanol (20 mL) y dioxano/HCl (20 mL). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se vació en hielo y CH₂Cl₂ (200 mL) y se filtró. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo 2X 50 mL CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para
10 proporcionar 3.5 g (97%). Este material estaba listo para formar disulfuros y por lo tanto se usó inmediatamente. Se disolvió en acetonitrilo (50 mL) con el Intermediario 2 (4.0 g, 14.0 mM) y Cs₂CO₃ (10.1 g, 31.0 mM) y se agitó por 1 hora y entonces se diluyó con éter (200 mL) y agua
15 (200 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó 2X con NaOH 0.1 N (50 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo (6.57 g) que se mezcló con hexano:éter (1:1) y se filtró para proporcionar el intermediario puro 59 (5.0 g, 74%).

Este material se hidrolizó entonces como se describe a continuación para preparar el compuesto del título: La solución del correspondiente éster (1 mmol) en THF (10 mL) (en algunos casos se agregaron algunas gotas de MeOH para auxiliar a la solubilidad), se trató con LiOH 1N en agua (2 mL, 2 mmoles), y se agitó 16 horas a temperatura ambiente (cuando las reacciones fueron lentas, la temperatura se elevó hasta 50°C). La solución se neutralizó con HCl 1N (2 mL; 2 mmoles) y el solvente orgánico se evaporó para proporcionar una solución acuosa con un producto insoluble. Si el insoluble era un sólido, este se filtró y se secó para proporcionar el producto final. Si el insoluble era un aceite, este 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.

(iii) ácido 2-(2-metil-3-[3-(3-(4-ciclohexilamino)-[6-(4-fluorofenilpiperazin-1-il)] [1,3,5] triazin-2-ilamino)propil]feniltio)-2-metilpropiónico.

5 Este compuesto se usó como una referencia PPAR alfa en el ensayo de transfección descrito a continuación y se preparó de conformidad con el siguiente método:



Ensayo de Enlace:

Los compuestos se probaron para su habilidad a
5 enlazarse al hPPAR gamma, hPPAR alfa ó hPPAR delta usando
un Ensayo de Proximidad de Cintillación (SPA). El dominio
de enlace ligando PPAR (LBD) se expresó en *E. coli* como
proteínas de fusión marcadas poliHis y se purificó. El
LBD se marcó entonces con biotina y se inmovilizaron en
10 lechos de proximidad de cintillación modificados con
estreptavidina. Los lechos se incubaron entonces con una
cantidad constante del radioligando apropiado (3H-BRL
49653 para PPAR gamma, radiomarcado de ácido 2-(4-(2-
(2,3-ditritio-1-heptil-3-(2,4-
15 difluorofemnil)ureido)etil)fenoxi)-2-metilbutanóico para
hPPAR alfa y marcado GW 2433 para PPAR delta (ver Brown,
P. J y colaboradores. *Chem. Biol.* 1997, 4, 909-918. (Para
la estructura y síntesis de este ligando)) y
concentraciones variables del compuesto de prueba, y
20 después de equilibrar la radiactividad enlazada a los
lechos se midió por un contador de cintillación. La
cantidad de enlazado no especifico, se evaluó por los
pózos de control conteniendo 50 µM del ligando no marcado
correspondiente, sustraído de cada punto de datos. Para
25 cada compuesto probado, se construyeron cuadros de

concentración de ligando contra CPM del radioligando enlazado y los valores K_i aparentes se estimaron de los cuadros más pequeños no lineales colocados en los datos asumiendo un enlace competitivo simple. Los detalles de este ensayo se reportan en otro sitio (ver, Blanchard, S.G. y colaboradores, Development of a Scintillation Proximity Assay for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma Ligand Binding Domain. *Anal. Biochem.* 1998, 257, 112-119).

10

Ensayo de Transfección:

Los compuestos se depuraron para una potencia funcional en los ensayos de transfección transitorios en células CV-1 para su habilidad para activar los subtipos de PPAR (ensayo de transactivación). Un sistema receptor quimérico establecido previamente se utilizó para permitir la comparación con la actividad transcripcional relativa de los subtipos de receptor en el mismo gen objetivo y para prevenir la actividad del receptor endógeno que 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-

25

activated receptor y (PPAR γ), *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 12953-6. Los dominios de enlace del ligando para la PPAR alfa, PPAR gamma, y PPAR delta murina y humana se fusionaron cada uno al dominio de enlace GAL4 ADN del factor de transcripción fermentado. Las células CV-1 se tranfectaron transitoriamente con los vectores de expresión para la respectiva quimera PPAR junto con una construcción reportada conteniendo cinco copias del sitio de enlace GAL ADN que maneja la expresión de la fosfatasa alcalina de placenta secretada (SPAP) y β -galactosidasa. Después de 16 horas, el medio se cambió al medio DME complementado con 10% de suero de becerro fetal delipidatado y el compuesto de prueba a la concentración apropiada. Después de 24 horas adicionales, las células extraídas se prepararon y se ensayaron para la actividad de la fosfatasa alcalina y la β -galactosidasa. La actividad de la fosfata alcalina se corrigió por la eficiencia de la transfección usando la actividad de la β -galactosidasa como un estándar interno (ver, por ejemplo, Kliewer, S.A., y colaboradores, *Cell* 83, 813-819 (1995)). Se usó rosiglitazona (BRL 49653) como un control positivo en el ensayo de la hPPAR gamma. El control positivo en los ensayos hPPAR alfa fue ácido 2-(2-metil-3-{3-{3-(4-ciclohexilamino)-6-(4-fluorofenilpiperazin-1-il)}}[1,3,5]triazin-2-ilamino}propil]feniltio)-2-

metilpropiónico. El control positivo para los ensayos PPAR delta fue ácido 2-[2-metil-4-[(4-metil-2-{trifluorometil}fenil]-1,3-tiazol-5-il}metil)sulfanil]fenoxi}acético.

5

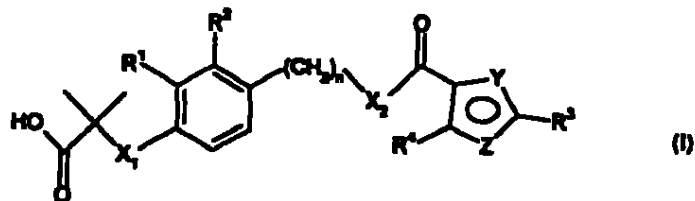
Tabla 2. Actividad de transactivación PPAR para compuestos seleccionados.

Ejemplo no.	α EC ₅₀ μ M humana	δ EC ₅₀ μ M humana	γ EC ₅₀ μ M humana
Ejemplo 1	0.017	10.000	10.000
Ejemplo 2	0.005	2.950	10.000
Ejemplo 6	0.230	10.000	10.000
Ejemplo 10	0.108	10.000	10.000
Ejemplo 13	0.005	10.000	0.850
Ejemplo 15	0.001	4.370	2.640
Ejemplo 17	0.027	10.000	10.000
Ejemplo 21	0.028	10.000	10.000
Ejemplo 23	0.007	9.190	10.000
Ejemplo 25	0.010	2.700	10.000
Ejemplo 27	0.002	4.080	8.820
Ejemplo 29	0.122	10.000	10.000
Ejemplo 31	0.044	10.000	10.000
Ejemplo 33	0.014	5.350	10.000
Ejemplo 35	0.004	4.590	10.000

Ejemplo 37	0.020	10.000	10.000
Ejemplo 39	0.036	2.480	10.000
Ejemplo 41	0.005	10.000	0.832
Ejemplo 45	0.400	1.640	10.000
Ejemplo 47	0.020	7.300	10.000
Ejemplo 49	0.010	1.000	10.000

Reivindicaciones.

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



caracterizado porque

- X_1 representa O ó S;
- 10 R^1 y R^2 , independientemente representan H, halógeno, $-CH_3$ y $-OCH_3$;
- n representa 1 ó 2;
- X_2 representa NH, NCH_3 u O;
- uno de Y y Z es N, y el otro es O ó S;
- 15 R^3 representa fenilo o piridilo (en donde el N está en la posición 2 ó 3) y está opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, NO_2 , NH_2 , CF_3 , OCF_3 , alquilo OC_{1-6} recto o ramificado, alquilo C_{1-6} recto o ramificado, alquilo, alquenilo o alquinilo con la condición de que cuando R^3
 20 es piridilo, el N está no sustituido;
- R^4 representa CF_3 o CH_3 .

2. El compuesto de fórmula (I), caracterizado porque es un agonista hPPAR alfa.

5 3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque es un agonista selectivo de la hPPAR alfa.

4. El compuesto de conformidad con las
10 reivindicaciones 1-3, caracterizado porque X_1 representa 0.

5. El compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque uno de R^1 y R^2
15 es H.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque R^1 y R^2 ambos representan H.

20

7. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque n representa 1.

8. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque X^2 representa NH.

5 9. El compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque Z representa N.

10 10. El compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-9, caracterizado porque Y representa S.

15 11. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque R^3 está monosustituido.

20 12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque R^3 está monosustituido con CF_3 .

13. El compuesto de conformidad con la reivindicación 11 ó 12, caracterizado porque R^3 está monosustituido en la posición para.

14. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones previas, caracterizado porque R^3 es fenilo.

5 15. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque R^4 es CH_3 .

16. Un compuesto seleccionado de:

10

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]etil]fenoxi]propiónico

15 Éster etílico del ácido N-metil-2-metil-2-[4-[[[4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]etil]fenoxipropiónico

20 Ester 4-(1-tertbutiloxicarbonil-1-metiletoxi)bencílico del ácido 4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-carboxílico

25 Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-2-[4-tertbutilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil]fenoxil]propiónico

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-2-[4-isopropilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil]fenoxi]propiónico

5

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-2-[4-nitrofenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil]fenoxi]propiónico

10 Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-2-[4-aminofenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil]fenoxi]propiónico

Ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-2-[4-aminofenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil]fenoxi]propiónico

15

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-2-[3,4-diclorofenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil]fenoxi]propiónico

20

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-2-[3-fluoro-4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil]fenoxi]propiónico

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-{{(4-metil-2-[4-bromofenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino}metil}fenoxi]propiónico

5 Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-{{(4-metil-2-[4-etilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino}metil}fenoxi]propiónico

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-{{(4-metil-2-
10 feniltiazol-5-ilcarbonil)amino}metil}fenoxi] propiónico

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-{{(4-metil-2-[4-fluorofenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino}metil}fenoxi]propiónico

15

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-{{(4-metil-2-[4-clorofenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino}metil}fenoxi]propiónico

20 Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-{{(4-metil-2-[4-trifluorometoxifenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino}metil}fenoxi]propiónico

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-2-[4-metoxifenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil]fenoxi]propiónico

- 5 Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-2-[4-acetilenilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil]fenoxi]propiónico

- Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[[4-trifluorometil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil]fenoxi]propiónico
- 10

- Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[[4-trifluorometil-2-[4-tertbutilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil]fenoxi]propiónico
- 15

Ácido 2-metil-2-[4-[[[4-trifluorometil-2-[4-tertbutilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil]fenoxi]propiónico

20

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-oxazol-5-ilcarbonil)amino]metil]fenoxi]propiónico

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-2-[4-trifluorometil-2-piridil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

- 5 Éster etílico del ácido 2-metil-2-[2-metoxi-4-[[[4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

- Éster etílico del ácido 2-metil-2-[2-metil-4-[[[4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico
- 10

- Ácido 2-metil-2-[2-metil-4-[[[4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico
- 15

- Éster etílico del ácido 2-metil-2-[2-metil-4-[[[4-metil-2-[4-isopropilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico
- 20

- Ácido 2-metil-2-[2-metil-4-[[[4-metil-2-[4-isopropilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[[5-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-4-ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

- 5 Ácido 2-metil-2-[4-[[[5-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-4-ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

- Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[[5-metil-2-[3-trifluorometilfenil]-tiazol-4-ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico
- 10

Ácido 2-metil-2-[4-[[[5-metil-2-[3-trifluorometilfenil]-tiazol-4-ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

- 15 17. Un compuesto seleccionado de:

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]etil}fenoxi]propiónico

20

Ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]etil}fenoxi]propiónico

Ácido N-metil-2-metil-2-[4-{{(4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil) amino}etil}fenoxi]propiónico

5 Ácido 2-metil-2-[4-{{(4-metil-2-[4-tertbutilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil) amino}metil}fenoxi]propiónico

Ácido 2-metil-2-[4-{{(4-metil-2-[4-isopropilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil) amino}metil}fenoxi]propiónico

10

Ácido 2-metil-2-[4-{{(4-metil-2-[4-nitrofenil]-tiazol-5-ilcarbonil) amino}metil}fenoxi]propiónico

15 Ácido 2-metil-2-[4-{{(4-metil-2-[3,4-diclorofenil]-tiazol-5-ilcarbonil) amino}metil}fenoxi]propiónico

Ácido 2-metil-2-[4-{{(4-metil-2-[3-fluoro-4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil) amino}metil}fenoxi]propiónico

20

Ácido 2-metil-2-[4-{{(4-metil-2-[4-bromofenil]-tiazol-5-ilcarbonil) amino}metil}fenoxi]propiónico

25 Ácido 2-metil-2-[4-{{(4-metil-2-[4-aminofenil]-tiazol-5-ilcarbonil) amino}metil}fenoxi]propiónico

Ácido 2-metil-2-[4-{{(4-metil-2-[4-etilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil) amino}metil}fenoxi]propiónico

5 Ácido 2-metil-2-[4-{{(4-metil-2-feniltiazol-5-ilcarbonil) amino}metil}fenoxi]propiónico

Ácido 2-metil-2-[4-{{(4-metil-2-[4-fluorofenil]-tiazol-5-ilcarbonil) amino}metil}fenoxi]propiónico

10

Ácido 2-metil-2-[4-{{(4-metil-2-[4-clorofenil]-tiazol-5-ilcarbonil) amino}metil}fenoxi]propiónico

15 Ácido 2-metil-2-[4-{{(4-metil-2-[4-trifluorometoxifenil]-tiazol-5-ilcarbonil) amino}metil}fenoxi]propiónico

Ácido 2-metil-2-[4-{{(4-metil-2-[4-metoxifenil]-tiazol-5-ilcarbonil) amino}metil}fenoxi]propiónico

20 Ácido 2-metil-2-[4-{{(4-metil-2-[4-acetilenilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil) amino}metil}fenoxi]propiónico

Ácido 2-metil-2-[4-{{(4-trifluorometil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil) amino}metil}fenoxi]propiónico

25

Ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-
oxazol-5-ilcarbonil) amino]metil]fenoxi]propiónico

5 Ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-2-[4-trifluorometil-2-
piridil]-tiazol-5-ilcarbonil) amino]metil]fenoxi]
propiónico

Ácido 2-metil-2-[2-metoxi-4-[[[4-metil-2-[4-
10 trifluorometilfenil]-tiazol-5-
ilcarbonil) amino]metil]fenoxi]propiónico

18. Ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-2-[4-
trifluorometilfenil]-tiazol-5-
15 ilcarbonil) amino]metil]fenoxi]propiónico.

19. El compuesto de conformidad con cualesquiera de
las reivindicaciones 1-17 para usarse en la terapia.

20

20. Una composición farmacéutica, caracterizada
porque comprende un compuesto de conformidad con
cualquiera de las reivindicaciones 1-17.

21. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque, además, comprende un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

5

^X 22. El uso de un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-17 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición de hPPAR alfa.

10

²¹ 23. El uso de conformidad con la reivindicación 22, en donde la enfermedad o condición mediada por la hPPAR alfa es la dislipidemia, síndrome X, falla cardíaca, hipercolesteremia, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo II, diabetes tipo I, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, obesidad, inflamación, anorexia, bulimia y anorexia nerviosa.

²² 24. Un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la hPPAR alfa en un paciente, caracterizado porque comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-17.

25

25. El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque la enfermedad o condición mediada por la hPPAR alfa es la dislipidemia, síndrome X, falla cardíaca, hipercolesteremia, enfermedad 5 cardiovascular, diabetes mellitus tipo II, diabetes tipo I, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, obesidad, inflamación, anorexia, bulimia y anorexia nerviosa.

Foto 1691170
Fajetas
Es

02 JUN 2001

(21) No. SOLICITUD:

(51) INT. CL.:

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 30-11-00

(71) SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 9928561.1 y 0003500.6

(72) INVENTOR/ES: Michael Lawrence Sierra.

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 02-12-99 Y 15-02-00

(33) PAÍS: GB y GB

(74) REPRESENTANTE JOSE ANTONIO LLOREDA LEGAL:

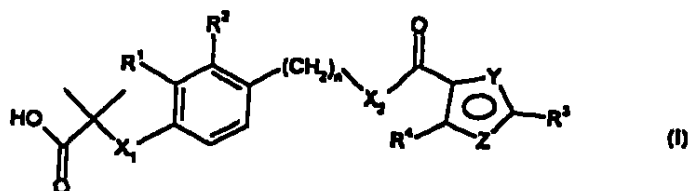
(54) TÍTULO:

"COMPUESTOS QUIMICOS"

(57) RESUMEN:

Relvindicación número 1.-

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



caracterizado porque

X₁ representa O ó S;

10 R¹ y R², independientemente representan H, halógeno, -CH₃ y -OCH₃;

n representa 1 ó 2;

X₂ representa NH, NCH₃ u O;

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

15 R³ representa fenilo o piridilo (en donde el N está en la
posición 2 ó 3) y está opcionalmente sustituido por uno o
más de halógeno, NO₂, NH₂, CF₃, OCF₃, alquilo OC₁₋₆ recto o
ramificado, alquilo C₁₋₆ recto o ramificado, alquilo,
alquenilo o alquinilo con la condición de que cuando R³
20 es piridilo, el N está no sustituido;

R⁴ representa CF₃ o CH₃.

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 154
- Resumen (5)
- Comprobante de Pago (2)

MODELO DE UTILIDAD []

- []
- []
- []
- []
- []
- []

COMPLETA []

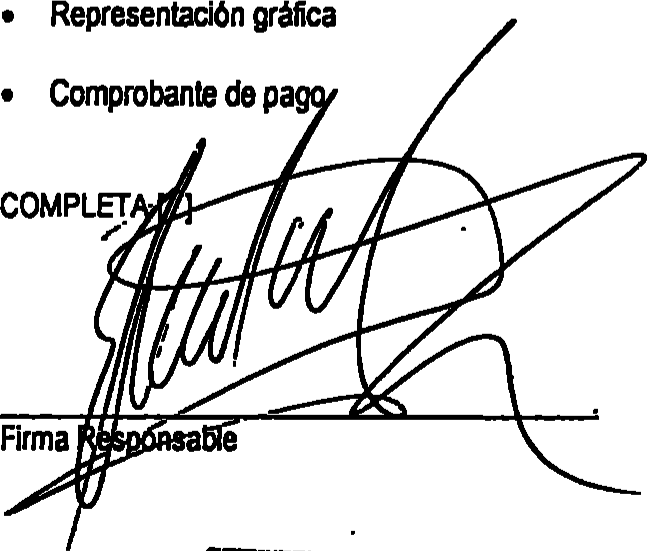
INCOMPLETA []

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



170

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

2020

Bogotá, D.C.

Doctor

JOSE ANTONIO LLOREDA

Representante

REFERENCIA:	Radicación No.	00-91770
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0646
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Modificar el título, ya que debe definir en forma breve y precisa el objeto de la invención y estar acorde con la descripción y las reivindicaciones.

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 28-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

15 MAR. 2001

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de éste plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10

Conmutador: 382 0840

Fax: 382 2695

E-mail: info@sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia



192
171

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-91770

Fecha: 30 de Noviembre del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 7 de julio de 1992,
del folio 68007 al folio 68011 del
libro de Protocolo N° 224, obra el
documento N° 13957 conferido por
GLAXO GROUP LIMITED

domiciliado(a) en Greenford
Middlesex - GRAN BRETAÑA

al doctor JOSE LLORED CAMACHO y/o
ALFONSO LLORED CAMACHO y/o JOSE ANTONIO
LLORED.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.

Facultad para desistir SI.

Revisado _____.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia