



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
Division de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

03099078

54 TÍTULO "Derivados de Furano y TioFeno Ace-
Activan Receptores Activados por el
proLiferador de peroxisoma Humana"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 333 /16

71 SOLICITANTE Glaxo Group limited

DOMICILIO Middlessex, Inglaterra

74 APODERADO

José Antonio Viorzda
T P 10 781
Codigo 231

22 BOGOTA, D C,

10 NOV 2003

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE

①

☒ Patente de Invencion ☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre **GLAXO GROUP LIMITED**

IDENTIFICACION

Dirección Glaxo Wellcome House Berkeley C C ☐ NIT ☐
Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN C E ☐ Otro ☐
Inglaterra
Nacionalidad o Domicilio Middlesex Cual
Inglaterra
Lugar de Constitución Inglaterra

Teléfono 3264270 Fax 6069701 Numero
E mail jllico@lloredacamacho.com

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre **JOSE ANTONIO LLOREDA** C C ☒ NIT ☐
Dirección Calle 72 No 5 83 Piso 5º C E ☐ Otro ☐
Bogotá Colombia Cual

Teléfono 3264270 Fax 6069701 Numero 17 159 681 TP 10 784
E mail jllico@lloredacamacho.com

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre **BESWICK Paul John HAMLETT Christopher Charles Frederick PATEL**
Vipulkumar RAMSDEN Nigel Grahame y SIERRA Michael Lawrence
Dirección GlaxoSmithKline Gunnels Wood Road Stevenage Hertfordshire SG1
2NY Inglaterra y Laboratoire GlaxoSmithKline Centre de Recherches Z A de
Courtaboeuf 25 avenue de Quebec F 91940 Les Ulis Francia
Nacionalidad o Domicilio Inglaterra y Francia

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/GB02/02152 Fecha 09/05/02
Publicación Internacional No WO 02/092590 A1 Fecha 21/11/02

⑥

Título (54) DERIVADOS DE FURANO Y TIOFENO QUE ACTIVAN RECEPTORES ACTIVADOS
POR EL PROLIFERADOR DE PEROXISOMA HUMANA

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 333/16 A61K31/381

⑧

Prioridad	(33) Pais de Origen	(32) Fecha	(31) Numero de Solicitud
SI ☒ NO ☐	GB	11/05/01	0111523 7

⑨

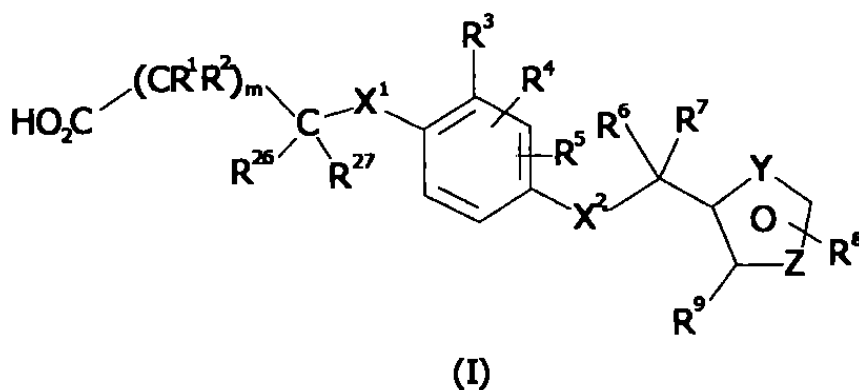
Comprobante de Pago No 03 70 205 Fecha 25.09.03

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Documento de Representación Legal
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen descripción reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☒ Arte Final 12X12
- ☐ De ser el caso información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción Publicación con su traducción Capítulo Reivindicatorio como fue inicialmente presentado en Fase Internacional junto con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones

11 FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE

JOSE ANTONIO LLOREDA

FIDMA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 83899878 00000000 Folios 252
Fecha (AMD) 2003 11 10 12 44 42
Tramite 011 PCT PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependenci 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

41T 8001/6089 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 03 /0 205
FECH SEPTIEMBRE 25 DE 2003

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No	PAGO	FECHA PGO	Vr	PAGO
LOREDA Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 00110 6	7030467	25/09/2003	10 516 000 00		

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

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005 01 01 SOLICI UDES	1 TRAMITES DE SOL DE PA ENTE DE IN	00 000 00
		TOTAL	\$ 400 000 00

SON CUATROCIENTOS MIL PESOS

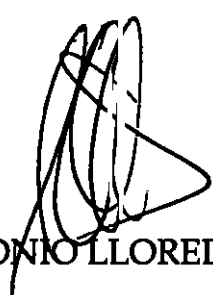
RESPONSABLE



RECIBO DE CAJA AP ICADO L EXPEDIENTE No

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA 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 está presentando con esta solicitud. 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 LLOREDA

T P No 10 784

Código 231

TRADUCCION OFICIAL No 425

LEGALIZACION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLES Y ESPANOL PODER DE REPRESENTACION LEGAL OTORGADO A JOSE ANTONIO LLORED A Y/O GUSTAVO TAMAYO Y/O ANGELA MARIA RESTREPO Y/O ALICIA LLORED A Y/O JOSE LLORED A CAMACHO POR GLAXO GROUP LIMITED

PODER

Firmado **Graham Brereton**



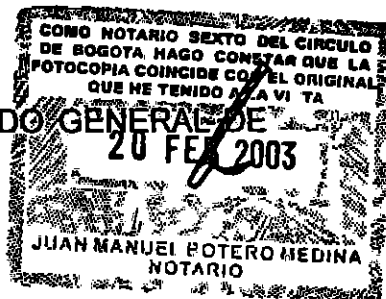
CERTIFICADO NOTARIAL EN ESPAÑOL EXPEDIDO POR DE PINNA DADO EN LONDRES EL 22 DE ENERO DE 2001

Firmado **John David Woodward**

CERTIFICACION EN ESPAÑOL No 01/0197 DEL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN LONDRES

Fecha **Enero 24 2001**

Firmado **JAIRO E BERRIO VILLARREAL**
Consul General



[Signature]
MARIA JOLAN *[Signature]* RES
TR
RES

51

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CERTIFICA la firma y las funciones del funcionario consular Jairo Berrio bajo el numero 311039 el dia Febrero 8 del 2001

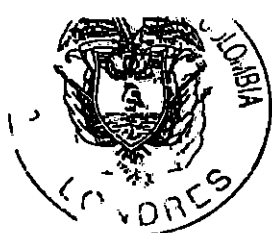
Firmado (Firma ilegible)
Jefe de Legalizaciones
Santafé de Bogotá D C

Katia Salazar
KATIA SALAZAR DE SOREN
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MIN. EX. 200

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2001 FEB 13 A 11:57
Jairo Berrio
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
Katia Salazar
409576
Jairo Berrio
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES DE

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 FEB 2003
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR 1 9 GREAT TOWER BUILDING STREET LONDON W1W 8HZ
TELEPHONE 020 7637 9893 TELEFAX 020 7637 3604
E MAIL CONSULCO@CONSULCO.DEMON.CO.UK

6

El suscrito Cónsul General de Colombia en Londres vistos los documentos presentados ante este despacho

CERTIFICA

Que el Señor JOHN DAVID WOODWARD quien autenticó el documento precedente ejercía en la fecha las funciones de Notario Publico de Londres Reino Unido de la Gran Bretaña y su firma se encuentra registrada en este Consulado General

Que GLAXO GROUP LIMITED es una Sociedad debidamente constituida organizada y existente en Inglaterra y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de este país

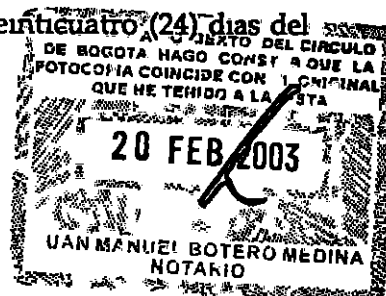
Que el Señor GRAHAM GEORGE BRERETON en su calidad de Apoderado de la mencionada Sociedad otorga el Poder precedente y su firma ha sido autenticada por el Notario JOHN DAVID WOODWARD

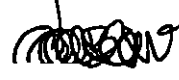
El Cónsul General no asume responsabilidad por el mencionado documento

Dado en Londres Reino Unido de la Gran Bretaña a los veinticuatro (24) días del mes de enero del año dos mil uno (2001)

Certificación No 01/0197

Derechos US\$106.00 CANCELADOS



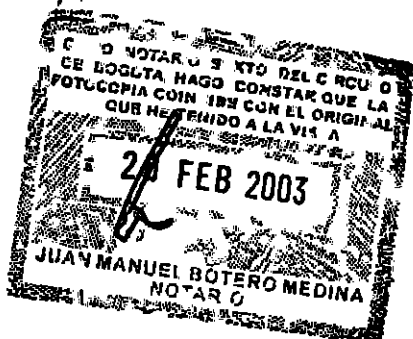

JAIRO E BERRIO VILLARREAL
Cónsul General

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

311039
Juan Botero
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
AS FUNDOS 152571

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 FEB - 8 12 42
[Signature]
IFFE (IN LEYALIZACION)
JANIA E DE 80601A D C



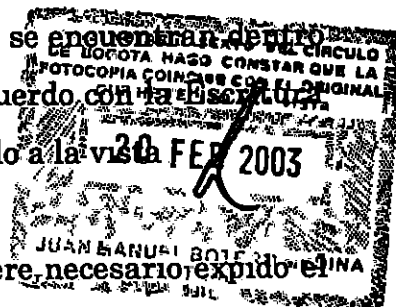
Yo el infrascrito JOHN DAVID WOODWARD Notario Publico de la Ciudad de Londres Inglaterra por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado

CERTIFICO

QUE es autentica la firma suscrita al pie del adjunto Poder por ser del puño y letra del Señor Don GRAHAM GEORGE BRERETON cuya identidad me consta Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "GLAXO GROUP LIMITED" Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el numero 305979 con domicilio social en Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 ONN Inglaterra estando dicho Señor en su citado caracter debidamente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representacion de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado 12 de julio de 1996 una copia del cual he tenido a la vista

Y QUE los objetos para los cuales se otorgo dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales los cuales he tenido a la vista

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario, expido el presente Certificado que firmo y sello en Londres el dia de hoy veintidos de enero del año dos mil uno



Handwritten signature: Woodward
Handwritten signature: Bolanos

Handwritten mark: N/A

GLAXO GROUP LIMITED, una
sociedad existente y organizada
bajo las leyes de Inglaterra

con domicilio en

Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex
UB6 0NN, INGLATERRA

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO
LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA
MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE
LLOREDA CAMACHO domiciliados en Bogotá
Colombia con oficinas en dicha ciudad Calle 72 No
5-83 piso 6º nuestros representantes legales y
verdaderos en Bogotá con facultades para recibir
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales con el fin de dar cumplimiento al
parágrafo 1o del artículo 543 del decreto 410 de
1971

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA
RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE
LLOREDA CAMACHO o los apoderados que
cualquiera de ellos designe quedan especialmente
facultados para representarnos ante las autoridades
colombianas administrativas judiciales o de policía
en todos los trámites relativos a la propiedad
industrial a cuyo efecto les facultamos para dar ante
dichas autoridades todos los pasos necesarios al
objeto indicado elevar solicitudes, declaraciones
reclamos y recursos formular descripciones
enmiendas oposiciones y apelaciones instaurar
cancelaciones y amparos administrativos abonar
todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro
pago determinado por la ley recibir todos los
documentos y valores dando el descargo respectivo
llenar cualesquiera otros requisitos y tomar en fin
todas las medidas que creyeren conducentes al
resguardo de nuestros intereses y en caso de
producirse oposición pasando los antecedentes a
los tribunales quedan facultados para tomar
intervención como demandantes o demandados ante
los jueces que sean competentes, pudiendo transar
someter a árbitros desistir percibir y apelar con
todas las demás facultades que resulten necesarias
y por el presente declaramos desde ahora válido y
bueno todo lo que dichos representantes y/o los
apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren
en nuestro beneficio

Asimismo facultamos a los doctores JOSE
ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o
ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA
y/o JOSE LLOREDA CAMACHO para solicitar en la
Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de
este documento y de cualquier poder que cualquiera
de ellos otorgue a nombre nuestro

Dado y firmado

SK

the undersigned

GLAXO GROUP LIMITED, a corporation
organized and existing under the
laws of England

of

Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex
UB6 0NN

JOSE ANTONIO LLOREDA and/or
GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA
RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE
LLOREDA CAMACHO of Bogotá Colombia with
offices in said town Calle 72 No 5-83 Sixth Floor
our true and legal representatives in Bogotá with
power to receive notifications and to appoint judicial
or extrajudicial agents so as to comply with
paragraph 1o of article 543 of decree 410 of 1971

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or
GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA
RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE
LLOREDA CAMACHO or the agents by any one of
them appointed are especially empowered to
represent us before the administrative judicial or
police authorities of Colombia in all proceedings
pertaining to industrial property for which purpose
we authorize them to take before the said authorities
all the necessary steps for the said end to file
petitions declarations claims recourses
cancellations and administrative injunction
proceedings to draw up specifications to file
amendments oppositions and appeals to pay all
instalments and effect all other payments prescribed
by law to receive proper receipts to comply with all
other requirements and to take any and all measures
which they may deem fit for the protection of our
interests and in case of opposition where
proceedings be passed over to the courts we
authorize said agents in and out of court as
complainants as well as defendants before the
competent judges with full powers to make
arrangements to submit to arbitrators to desist to
collect to appeal and in short with all such similar
powers as may be required and we hereby declare
from now on as valid and good all that said
agents may do for our benefit

We also authorize doctors JOSE ANTONIO
LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or
ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA
LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO to
apply for protocolization of this document and of any
power of attorney by any one of them conferred in
our name before the Office of Industrial Property

for GLAXO GROUP LIMITED
by its Attorney
Given and signed this

Graham Brereton

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

Expediente No

03099078

No de unidades

✓

Item

- 1 CD
- 2 DVD
- 3 REVISTA
- 4 LIBRO
- 5 PERIODICO
- 6 DISQUETES
- 7 SOBRE DE MANILA
- 8 SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA
- 9 SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO
- 10 OTROS

1

Observaciones

Arte Final

10, 11, 12 Extracto de
Publicacion

• 13 Tarjeta Autor

14 Tarjeta Tematica

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/GB 02/02152

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D333/16 C07D333/18 C07D307/42 C07D405/04 C07D409/04
A61K31/381 A61P03/10

Segun la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o segun la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D

Documentacion buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y donde sea práctico buscar términos usados)

EPO Internacional WPI Dato CHEM ABS Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Citación de documento con indicación donde sea apropiado de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	W0 00 08002 A (GLAXO GROUP LTD COLLINS JON LOREN (US) OPLINGER JEFFREY ALAN (US) 17 de Febrero de 2000 (2000 02 17) citado en la solicitud pagina 1 reivindicacion 1	1 26
A	W0 00 64888 A (MCGEEHAN GERARD M ZHANG LITAO (US) BOBKO MARK (US) JAYYOSI ZAIID) 2 de Noviembre de 2000 (2000 11 02) pagina 1 reivindicaciones 1 47	1 26

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos

Categorías especiales de documentos citados

A documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

E documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

L documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (segun se especifica)

O documento que se refiere a una revelación oral uso exhibición u otros medios

P documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

5 de Agosto de 2002

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office P B 5818 Patentlaan 2

NL 2280 HV Rijswijk

Tel No (+31 70) 340 2040 Tx 31 651 epo nl

Fax No (+31 70) 340 3016

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes

T documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

X documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

Y documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

& documento miembro de la misma familia de patentes
Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

14/08/ 2002

Funcionario autorizado

Seelmann, I

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No
PCT/GB 02/02152

Documento de patente citado en el reporte de busqueda			Fecha de publicacion	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
W0	0008002	A	17 02 2000	AU	5731099	A	28-02 2000
				BR	9912866	A	30-10-2001
				CN	1321152	T	07 11 2001
				CZ	20010490	A3	15-08-2001
				EE	200100074	A	17-06-2002
				W0	0008002	A1	17-02 2000
				EP	1102757	A1	30-05 2001
				HR	20010095	A1	28-02 2002
				NO	20010628	A	06-04 2001
				PL	345882	A1	14-01 2002
				SK	1962001	A3	06 11 2001
				TR	200100372	T2	21-09 2001
W0	0064888	A	02 11 2000	AU	4689500	A	10 11 2000
				BR	0010605	A	13-02 2002
				CN	1349525	T	15-05 2002
				CZ	20013833	A3	13 02 2002
				EP	1177187	A1	06 02 2002
				NO	20015075	A	23-11 2001
				W0	0064888	A1	02 11 2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/GB 02/02152

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D333/16 C07D333/18 C07D307/42 C07D405/04 C07D409/04
A61K31/381 A61P03/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal WPI Data CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 08002 A (GLAXO GROUP LTD COLLINS JON LOREN (US) OPLINGER JEFFREY ALAN (US) 17 February 2000 (2000-02-17) cited in the application page 1 claim 1	1-26
A	WO 00 64888 A (MCGEEHAN GERARD M ZHANG LITAO (US) BOBKO MARK (US) JAYYOSI ZAID) 2 November 2000 (2000-11-02) page 1 claims 1 47	1-26

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

Special categories of cited documents

- A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- E earlier document but published on or after the international filing date
- L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

Date of the actual completion of the international search

5 August 2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31 70) 340-2040, T 31 651 epo nl
Fax (+31 70) 340-3016

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

☒ Patent family members are listed in annex.

- T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- X document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- Y document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- A document member of the same patent family

Date of mailing of the international search report

14/08/2002

Authorized officer

Seelmann I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

PCT/GB 02/02152

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 0008002	A	17-02-2000	AU	5731099 A		28-02-2000
			BR	9912866 A		30-10-2001
			CN	1321152 T		07-11-2001
			CZ	20010490 A3		15-08-2001
			EE	200100074 A		17-06-2002
			WO	0008002 A1		17-02-2000
			EP	1102757 A1		30-05-2001
			HR	20010095 A1		28-02-2002
			NO	20010628 A		06-04-2001
			PL	345882 A1		14-01-2002
			SK	1962001 A3		06-11-2001
			TR	200100372 T2		21-09-2001
WO 0064888	A	02-11-2000	AU	4689500 A		10-11-2000
			BR	0010605 A		13-02-2002
			CN	1349525 T		15-05-2002
			CZ	20013833 A3		13-02-2002
			EP	1177187 A1		06-02-2002
			NO	20015075 A		23-11-2001
			WO	0064888 A1		02-11-2000

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

21 de Noviembre de 2002 (21 11 2002)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT WO 02/092590 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷ C07D 333/16
333/18 307/42 405/04 409/04 A61K 31/381 A61P 3/10

(74) Agente LEAROYD Stephanie, Anne Corporate Intellectual
Property GlaxoSmithKline 980 Great West Road (CN925 1)
Brentford Middlesex TW8 9GS (GB)

(21) Número de Solicitud Internacional PCT/GB02/02152

(22) Fecha de Registro Internacional 9 de Mayo de 2002
(09 05 2002)

(81) Estados Designados (nacionales) AE AG AL, AM AT AU
AZ BA BB BG BR, BY BZ CA CH CN CO, CR, CU CZ
DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR
HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS
LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ
OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN
TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZM ZW

(25) Idioma de registro INGLES

(26) Idioma de Publicación INGLES

(30) Información de Prioridad
0111523 7 11 de Mayo de 2001 (11 05 2001) GB

(84) Estados Designados (regionales) patente ARIPO (GH GM KE
LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW) patente
euroasiática (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM) patente
europea (AT BE CH CY DE DK ES FI FR, GB GR IE IT
LU MC NL PT SE TR) patente OAPI (BF BJ CF CG CI
CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG)

(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto
Estados Unidos de América) GLAXO GROUP LIMITED
[GB/GB] Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN (GB)

(72) Inventores e

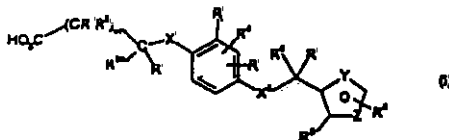
Publicado

(75) Inventores/Solicitantes (para los Estados Unidos de
América únicamente) BESWICK, Paul John [GB/GB]
Glaxo SmithKline Gunnels Wood Road Stevenage/
Hertfordshire SG1 2NY (GB) HAMLETT Christopher
Charles Frederick [GB/GB] Glaxo SmithKline Gunnels
Wood Road Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB)
PATEL Vipulkumar [GB/GB] Glaxo SmithKline Gunnels
Wood Road Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB)
SIERRA Michael Lawrence [US/FR] Laboratoire
GlaxoSmithKline Centre de Recherches Z A de
Courtaboeuf 25 avenue de Québec F 91940 Les Ulis (FR)
RAMSDEN Nigel Grahame [GB/GB] GlaxoSmithKline
Gunnels Wood Road Stevenage Hertfordshire SG1 2NY
(GB)

— con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas refiérase a
Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas que aparecen
al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT

(54) Título 'DERIVADOS DE FURANO Y TIOFENO QUE ACTIVAN RECEPTORES ACTIVADOS POR
EL PROLIFERADOR DE PEROXISOMA HUMANA



(57) Resumen Un compuesto de fórmula (I) o sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo para el
tratamiento de una enfermedad o condición mediada por hPPAR.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

(43) International Publication Date
21 November 2002 (21.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/092590 A1

(51) International Patent Classification⁷ C07D 333/16
333/18 307/42, 405/04 409/04, A61K 31/381 A61P 3/10

Grahame [GB/GB] GlaxoSmithKline, Gunnels Wood
Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).

(21) International Application Number PCT/GB02/02152

(74) Agent LEAROYD, Stephanie, Anne Corporate Intel
lectual Property GlaxoSmithKline 980 Great West Road
(CN925 1) Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

(22) International Filing Date 9 May 2002 (09.05.2002)

(25) Filing Language English

(81) Designated States (*national*) AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW

(26) Publication Language English

(30) Priority Data
0111523 7 11 May 2001 (11.05.2001) GB

(71) Applicant (*for all designated States except US*) GLAXO
GROUP LIMITED [GB/GB] Glaxo Wellcome House,
Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(84) Designated States (*regional*) ARIPO patent (GH, OM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

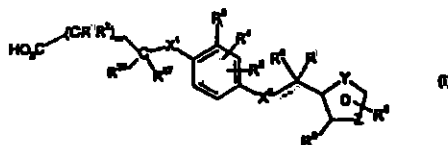
Published
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the 'Guidance Notes on Codes and Abbreviations' appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/092590 A1

(54) Title FURAN AND THIOPHENE DERIVATIVES THAT ACTIVATE HUMAN PEROXISOME PROLIFERATOR ACTIVATED RECEPTORS



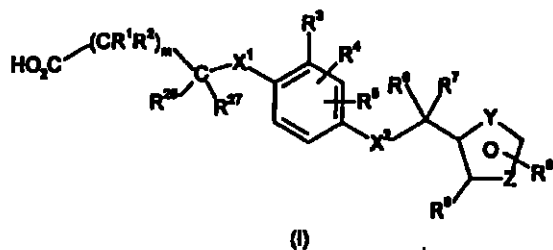
(57) Abstract A compound of formula (I) or pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof for the treatment of a hPPAR mediated disease or condition.

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de la fórmula (I) o sus sales o solvatos farmacéuticamente

5



10 en donde

X¹ es O S NH o NCH₃ alquilo de 1 a 3 átomos de carbono

R¹ y R² son independientemente H o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono

15 R³ R⁴ y R⁵ son independientemente H CH₃ OCH₃ CF₃ o halogeno

R²⁶ y R²⁷ son independientemente H alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un R²⁶ y R²⁷ pueden junto con el átomo de carbono al cual están unidos formar un anillo cicloalquilo de 3 5 miembros

m es 0 3

20 X² es (CR¹⁰R¹¹)_n O S OCH₂

n = 1 o 2

R⁶ R⁷ R¹⁰ y R¹¹ independientemente representan H F alquilo de 1 a 6 átomos de carbono fenilo o alilo o forman un doble enlace como se indica por la línea punteada ilustrada

25 uno de Y y Z es CH el otro es S u O siempre que Y no pueda

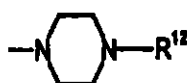
ser substituido y Z pueda ser solamente substituido cuando sea carbono

R^8 es fenilo o piridilo (en donde N está en la posición 2 o 3) cualquiera de los cuales opcionalmente puede estar substituido por uno o mas de halogeno CF_3 OCF_3 alquilo de 1 a 6 átomos de carbono recto o ramificado siempre que cuando R^3 sea piridilo N está no substituido

R^9 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono CF_3 o $-CH_2D$ en donde D se selecciona de

10

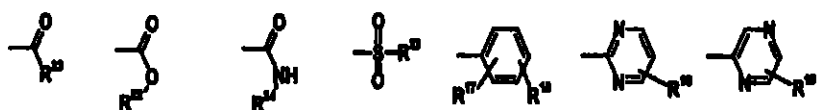
A



en donde

15

R^{12} se selecciona del grupo que consiste de las porciones ilustradas a continuación



20

R^{17} y R^{18} son independientemente hidrogeno alquilo de 1 a 6 átomos de carbono perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono acilo de 1 a 6 átomos de carbono O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono perfluoro O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o 1 hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono

25

R^{19} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono

R^{22} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono arilo de 6 miembros
heteroarilo de 5 miembros alquilenarilo de 1 a 6 átomos de carbono

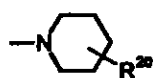
R^{23} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono cicloalquilo de 3 a 6
5 átomos de carbono arilo de 6 miembros o un heteroarilo de 5
miembros opcionalmente substituido con 1 o 2 substituyentes
seleccionados de perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono
perfluoro O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono alquilo de 1 a 6
átomos de carbono O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y -S
10 alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y

R^{24} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono alquilenarilo de 1 a
6 átomos de carbono alquilarilo de 1 a 6 átomos de carbono o un arilo
de 6 miembros opcionalmente substituido con 1 o 2 substituyentes
seleccionados de perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono
15 perfluoro O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono alquilo de 1 a 6
átomos de carbono O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y -S
alquilo de 1 a 6 átomos de carbono

B

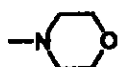


en donde Z es O N o S (observar que cuando Z es N el enlace
ilustrado puede ser unido al nitrógeno en el anillo así como
cualquiera de los carbonos en el anillo)

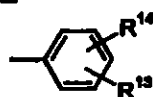
C

R^{20} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono arilo de 6 miembros

- 5 O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono hidroxilo o 1 alcoxi alquilo de 1 a 6 átomos de carbono

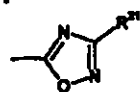
D

10

E

en donde R^{13} y R^{14} son independientemente halógeno arilo de

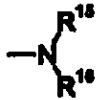
- 15 6 miembros o un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente substituido con uno o dos substituyentes seleccionados de perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono perfluoro O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono alquilo de 1 a 6 átomos de carbono O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y -S alquilo de 1 a 6 átomos de carbono
- 20

F

R^{21} es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono alquilenfenilo de 1 a

- 25 6 átomos de carbono arilo de 6 miembros cada uno opcionalmente

substituido con 1 o 2 substituyentes seleccionados de CN halogeno heteroarilo de 5 o 6 miembros arilo biciclico o heteroarilo biciclico perfluoroalquilo de 1 a 6 atomos de carbono perfluoro O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono alquilo de 1 a 6 átomos de carbono O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y -S alquilo de 1 a 6 átomos de carbono

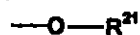
G

10 R^{15} y R^{16} son independientemente alquilo de 1 a 6 atomos de carbono cicloalquilo de 3 a 6 atomos de carbono alquileno de 0 a 6 átomos de carbono arilo de 6 miembros opcionalmente substituido con 1 o 2 grupos alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o alcoxi alquileno de 0 a 6 átomos de carbono heteroarilo de 5 miembros
15 piridilo arilo biciclico o heteroarilo biciclico o R^{12} es como se definió anteriormente

H**I**

20

en donde n es 1 3 R^{28} es arilo de 6 miembros heteroarilo de 5 o 6 miembros o arilo biciclico o heteroarilo biciclico

J

25

K

en donde R^{21} es como se definió anteriormente

2 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^{26} y R^{27} son independientemente H o CH_3

3 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en
5 donde R^{26} y R^{27} ambos son H

4 Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 3 en donde M es O

5 Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 4 en donde X^1 es O u S

10 6 Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 5 en donde X^2 es $C(R^{10}R^{11})_n$ O u S

7 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en donde n es 1

8 Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 7 en
15 donde R^6 R^7 R^{10} y R^{11} son H

9 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R^6 es fenilo opcionalmente substituido por 1 2 3 4 o 5 substituyentes independientemente seleccionados de CH_3 OCH_3 CF_3 o halógeno

20 10 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en donde el grupo fenilo está monosubstituido

11 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en donde el compuesto está monosubstituido en la posición para

12 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 en
25 donde el substituyente es CF_3

13 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R^3 es H, CH_3 o CF_3

14 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 en donde R^{13} es CH_3

5 15 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 en donde R^4 y R^5 son H

16 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R^9 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono CF_3 , CH_2D en donde D se selecciona de las
10 porciones G, H, I, J y K

17 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona de

ácido {4[{3 etil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metil)tio] 2 metilfenoxi}acético

15 ácido [4 ({5 (4 clorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil}metil)tio] 2 metilfenoxi}acético

ácido [2 metil 4 ({3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metoxi) fenoxi}acético

20 ácido {2 metil 4 [{3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metil)tio] fenoxi}acético

ácido {2 metil 4 [{2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio] fenoxi}acético

ácido {2 etil 4 [{2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio] fenoxi}acético

25 ácido {2 isopropil 4 [{2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio] fenoxi}acético

tio]fenoxi}acético

ácido [2 metil 4 ({3 metil 5 [4 (trifluorometoxi)fenil]tien 2 il}metoxi)

fenoxi]acetico

acido {4 [{2 [(benciltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil]

5 tio] 2 metilfenoxi}acetico

ácido {2 metil 4 [{3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 2 furil}metil]

tio]fenoxi}acetico

acido {2 metil 4 [{3 metil 4 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metil]

tio]fenoxi}acetico

10 ácido [4 ({[5 (4 clorofenil) 2 metil 3 furil]metil}tio) 2 metilfenoxi]

acético

acido {2 metil 4 [{2 (trifluorometil) 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil]

metil)tio]fenoxi}acético

acido [2 metil 4 (2 {4 metil 2 [4 (trifluorometil)fenil] 1 34 tiazol 5 il]

15 etil)fenoxi]acético

ácido [2 metil 4 (2 (3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il)etil)

fenoxi]acético

acido (4 {2 [5 (4 clorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil]etil} 2

metilfenoxi}acético

20 acido 3 [4 ({3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metoxi)fenil]

propanoico

acido {2 metil 4 [{3 (fenoximetil) 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il]

metil)tio]fenoxi}acético

ácido 3 [2 metil 4 ({3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metoxi)

25 fenil]propanoico

20
25

- ácido {4 [{2 [(benciltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil) tio] 2 metilfenoxi}acético
- ácido {4 [{2 [(isopropiltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil} metil)tio] 2 metilfenoxi}acético
- 5 ácido {2 metil 4 [{2 {[metil(fenil)amino]metil} 5 [4 (trifluorometil) fenil] 3 furil}metil)tio]fenoxi}acético
- ácido [2 metil 4 (2 {2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}etil) fenoxi}acético
- ácido 3 [2 metil 4 (2 {3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}etil) 10 fenil]propanóico
- ácido [2 metil 4 ({2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}metoxi) fenoxi}acético
- ácido {4 [{2 isopentil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio] 2 metilfenoxi}acético
- 15 ácido {2 metil 4 [{2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}metil)tio] fenoxi}acético
- ácido [4 [{2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio] 2 (trifluorometil)fenoxi}acético
- ácido {2 metil 4 [{5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio]fenoxi} 20 acético
- ácido {2 metil 4 [{5 [4 (trifluorometil)fenil] 2 furil}metil)tio]fenoxi} acético
- ácido {2 metil 4 [{5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}metil)tio]fenoxi} acético
- 25 ácido {2 metil 4 [{5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metil)tio]fenoxi}

acético

ácido [4 {[5 (4 clorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil]metil}tio) 2 metilfenoxi]acético

ácido (4 {[5 (4 clorofenil) 2 metil 3 furil]metoxi} 2 metilfenoxi)acético

5 ácido [2 metil 4 ({2 (trifluorometil) 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil} metoxi)fenoxi]acético

ácido [2 metil 4 ({2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil} metoxi)fenoxi]acético

10 ácido [2 metil 4 ({3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 2 furil}metoxi) fenoxi]acético

ácido 3 (4 {[5 (4 clorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil]metoxi}fenil) propanoico

ácido (4 {[5 (4 clorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil]metoxi} 2 metilfenoxi)acético

15 ácido [4 {[5 (4 clorofenil) 2 metil 3 furil]metil}tio) 2 (trifluorometil) fenoxi]acético

ácido {4 [{3 [(isopropiltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il} metil)tio} 2 metilfenoxi)acético

20 ácido {4 [{3 [(benciltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il)metil) tio} 2 metilfenoxi)acético

ácido 3 (4 {[5 (4 clorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil]metoxi} 2 metilfenil)propanóico

ácido {2 metil 4 [{2 (fenoximetil) 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil} metil)tio]fenoxi}acético

25 ácido 3 [2 metil 4 (2 {2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}etil)

fenil]propanóico

ácido {2 metil 4 [{3 {4 (trifluorometil)fenoxi}metil} 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metil)tio]fenoxi}acético

5 ácido {4 [{2 [{2 furilmetil)tio]metil} 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio] 2 metilfenoxi}acético

ácido {2 metil 4 [{2 [2 (4 metilfenil)etil] 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio]fenoxi}acético

ácido {4 [{2 [{2 4 difluorofenil)tio]metil} 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio] 2 metilfenoxi}acético

10 ácido {4 [{2 [{3 5 dimetilfenil)tio]metil} 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio] 2 metilfenoxi}acético

ácido {4 [{2 [{4 ter butilfenil)tio]metil} 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio] 2 metilfenoxi}acético

15 ácido {2 metil 4 [{3 {[metil(fenil)amino]metil} 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metil)tio]fenoxi}acético

clorhidrato de ácido {2 metil 4 [{2 (2 piridin 4 iletil) 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio]fenoxi}acético

ácido {4 [{2 isobutil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio] 2 metilfenoxi}acético

20 clorhidrato de ácido {2 metil 4 [{2 {[metil(piridin 3 ilmetil)amino]metil} 5 [4(trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio]fenoxi}acético

clorhidrato de ácido {4 [{2 {[ciclohexil(metil)amino]metil} 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio] 2 metilfenoxi}acético

25 clorhidrato de ácido {2 metil 4 [{2 {[metil(2 feniletil)amino]metil} 5

[4(trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio]fenoxi}acético

acido [2 metil 4 (1 {3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}etoxi)
fenoxi]acetico

acido [4 ({3 [(isopropiltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2
5 il}metoxi) 2 metilfenoxi]acético

acido [2 metil 4 (1 {5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}etoxi)fenoxi]
acetico

ácido [2 metil 4 (1 {5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}etoxi)fenoxi]
acetico

10 ácido [2 metil 4 (fenil{5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}metoxi)fenoxi]
acetico

ácido 2 metil 2 [2 metil 4 (fenil{5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}
metoxi)fenoxi]propanoico

ácido {2 metil 4 [{3 metil 5 [4 (trifluorometoxi)fenil]tien 2 il}metil)
15 tio]fenoxi}acético

ácido [4 ({5 [2 5 difluoro 4 (trifluorometil)fenil] 3 metiltien 2 il}
metoxi) 2 metilfenoxi]acético

ácido [4 ({5 [2 3 difluoro 4 (trifluorometil)fenil] 3 metiltien 2 il}
metoxi)2 metilfenoxi]acético

20 acido [2 metil 4 ({3 metil 5 [4 (1 1 2 2 tetrafluoroetoxi)fenil]tien 2 il}
etoxi)fenoxi]acetico

ácido [4 ({5 [2 fluoro 4 (trifluorometil)fenil] 3 metiltien 2 il}metoxi) 2
metilfenoxi]acético

18 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se
25 selecciona de

34
29

ácido {2 metil 4 [{3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 2 furil}metil)tio]
fenoxi}acético

ácido {2 metil 4 [{3 metil 4 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metil)
tio]fenoxi}acético

5 ácido [4 {[5 (4 clorofenil) 2 metil 3 furil]metil)tio] 2
metilfenoxi}acético

ácido {2 metil 4 [{2 (trifluorometil) 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}
metil)tio]fenoxi}acético

10 ácido [2 metil 4 (2 {4 metil 2 [4 (trifluorometil)fenil] 1 3 tiazol 5 il)
etil}fenoxi]acético

ácido [2 metil 4 (2 {3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}etil)
fenoxi}acético

ácido (4 {2 [5 (4 clorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil]etil} 2
metilfenoxi}acético

15 ácido 3 [4 ({3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metoxi)fenil]
propanóico

ácido {2 metil 4 [{3 (fenoximetil) 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il)
metil)tio]fenoxi}acético

20 ácido 3 [2 metil 4 ({3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2
il}metoxi)fenil]propanóico

ácido {4 [{2 [(benciltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)
tio] 2 metilfenoxi}acético

ácido {4 [{2 [(isopropiltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}
metil)tio] 2 metilfenoxi}acético

25 ácido {2 metil 4 [{2 {[metil(fenil)amino]metil} 5 [4 (trifluorometil)

35
30

- fenil] 3 furil}metil)tio]fenoxi}acetico
 ácido [2 metil 4 (2 {2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}etil)
 fenoxi]acetico
 acido 3 [2 metil 4 (2 {3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}etil)
 5 fenil]propanóico
 acido [2 metil 4 ({2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}metoxi)
 fenoxi]acético
 acido {4 [{2 isopentil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio] 2
 metilfenoxi}acético
 10 ácido {2 metil 4 [{2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}metil)
 tio]fenoxi}acético
 ácido [4 [{2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio] 2
 (trifluorometil)fenoxi}acetico
 19 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual
 15 se selecciona de
 ácido {4 [{3 etil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metil)tio] 2
 metilfenoxi}acetico
 acido [4 ({5 (4 clorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil}metil)tio) 2
 metilfenoxi]acetico
 20 ácido [2 metil 4 ({3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metoxi)
 fenoxi]acetico
 ácido {2 metil 4 [{3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metil)tio]
 fenoxi}acetico
 ácido {2 metil 4 [{2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio]
 25 fenoxi}acético

ácido {2 etil 4 [{2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil]tio]fenoxi}acético

ácido {2 isopropil 4 [{2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil]tio]fenoxi}acético

5 ácido [2 metil 4 ({3 metil 5 [4 (trifluorometoxi)fenil]tien 2 il}metoxi)fenoxi]acético

ácido {4 [{2 [(benciltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil]tio] 2 metilfenoxi}acético

20 Una composición farmacéutica que comprende un
10 compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 19

21 Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3 que comprende además un diluyente o vehiculo farmaceuticamente aceptable

22 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
15 reivindicaciones 1 21 para utilizarse en terapia

23 El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 19 para la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad o condicion mediada por hPPAR

20 24 El uso de acuerdo con la reivindicacion 23 en donde la enfermedad o condición mediada por hPPAR es dislipidemia
síndrome X falla cardiaca hipercolesteremia enfermedad cardiovascular diabetes mellitus de tipo II diabetes de tipo I
25 inflamacion y anorexia nerviosa

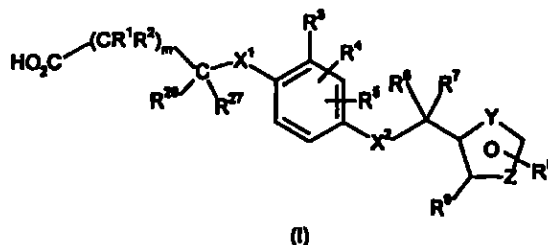
37
3c

25 Un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por hPPAR que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 19

- 5 26 Un método de acuerdo con la reivindicación 24 en donde la enfermedad o condición mediada por hPPAR es dislipidemia síndrome X falla cardíaca hipercolesteremia enfermedad cardiovascular diabetes mellitus de tipo II diabetes de tipo I hiperlipidemia de resistencia a insulina obesidad anorexia bulímica
- 10 inflamación y anorexia nerviosa

What is claimed is

1 A compound of formula (I) or pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof



wherein

X^1 is O, S, NH or NCH_3 , C_{1-3} alkyl

R^1 and R^2 are independently H or C_{1-3} alkyl

R^3 , R^4 and R^5 are independently H, CH_3 , OCH_3 , CF_3 or halogen

R^{26} and R^{27} are independently H, C_{1-3} alkyl or an R^{26} and R^{27} may together with the carbon atom to which they are bonded form a 3-5 membered cycloalkyl ring

m is 0-3

X^2 is $(CR^{10}R^{11})_n$, O, S, OCH_2

$n = 1$ or 2

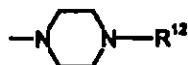
R^6 , R^7 , R^{10} and R^{11} independently represent H, F, C_{1-6} alkyl, phenyl or allyl or form a double bond as indicated by the depicted dashed line

one of Y and Z is CH, the other is S or O with the proviso that Y cannot be substituted and Z can only be substituted when it is carbon

R^8 is phenyl or pyridyl (wherein the N is in position 2 or 3) either of which may optionally be substituted by one or more halogen, CF_3 , OCF_3 , C_{1-6} straight or branched alkyl with the provision that when R^3 is pyridyl the N is unsubstituted

R^9 is C_{1-6} alkyl, CF_3 or $-CH_2D$ wherein D is selected from

A



wherein

R¹² is selected from the group consisting of moieties depicted below

5



R¹⁷ and R¹⁸ are independently hydrogen C₁₋₆alkyl C₁₋₆perfluoroalkyl C₁₋₆acyl -OC₁₋₆alkyl perfluoroOC₁₋₆alkyl or 1 hydroxyC₁₋₆alkyl

10

R¹⁹ is C₁₋₆alkyl

R²² is C₁₋₆alkyl 6-memberedaryl 5-membered heteroaryl -C₁₋₆alkylenearyl

15

R²³ is C₁₋₆alkyl C₃₋₆cycloalkyl 6 membered aryl or a 5-membered heteroaryl optionally substituted with one or two substituents selected from perfluoroC₁₋₆alkyl perfluoroOC₁₋₆alkyl C₁₋₆alkyl -OC₁₋₆alkyl and -SC₁₋₆alkyl and

R²⁴ is C₁₋₆alkyl -C₁₋₆alkylenearyl(C₁₋₆alkylaryl) or a 6-membered aryl optionally substituted with one or two substituents selected from perfluoroC₁₋₆alkyl perfluoroOC₁₋₆alkyl C₁₋₆alkyl -OC₁₋₆alkyl and -SC₁₋₆alkyl

20

B



where Z is O N or S (note that when Z is N the depicted bond can be attached to the nitrogen in the ring as well as any of the carbons in the ring)

25

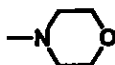
C



30

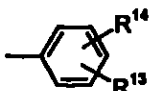
R²⁰ is C₁₋₆alkyl 6 membered aryl OC₁₋₆alkyl hydroxy or 1-alkoxy C₁₋₆alkyl

D



5

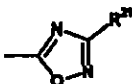
E



10

where R^{13} and R^{14} are independently halogen a 6-membered aryl or a 5-membered heteroaryl optionally substituted with one or two substituents selected from perfluoro C_{1-6} alkyl perfluoro OC_{1-6} alkyl C_{1-6} alkyl $-OC_{1-6}$ alkyl and $-SC_{1-6}$ alkyl

F



15

R^{21} is C_{1-3} alkyl $-C_{1-6}$ alkylenepheryl 6-membered aryl optionally substituted with one or two substituents selected from CN 5 or 6-membered heteroaryl bicyclic aryl or bicyclic heteroaryl perfluoro C_{1-6} alkyl perfluoro OC_{1-6} alkyl C_{1-6} alkyl OC_{1-6} alkyl and $-SC_{1-6}$ alkyl

20

G



25

R^{15} and R^{16} are independently C_{1-6} alkyl C_{3-6} cycloalkyl C_{6-8} alkylene 6-membered aryl optionally substituted with 1 or 2 C_{1-3} alkyl or alkoxy groups C_{6-8} alkylene 5-membered heteroaryl pyridyl bicyclic aryl or bicyclic heteroaryl or R^{12} as defined above

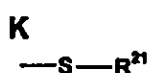
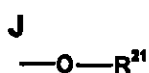
H



30



wherein n is 1 or 3 R²⁸ is 6 membered aryl 5 or 6 membered heteroaryl
 or bicyclic aryl or bicyclic heteroaryl



wherein R²¹ is defined above

2 A compound according to claim 1 wherein R²⁶ and R²⁷ are
 independently H or CH₃

3 A compound according to claim 2 wherein R²⁶ and R²⁷ are both H

4 A compound according to claims 1 - 3 wherein M is O

5 A compound according to claims 1-4 wherein X¹ is O or S

6 A compound according to claims 1 - 5 wherein X² is C(R¹⁰ R¹¹)_n O or

7 A compound according to claim 6 wherein n is 1

8 A compound according to claims 1 7 wherein R⁶ R⁷ R¹⁰ and R¹¹ are

H

9 A compound according to any preceding claim wherein R⁶ is phenyl
 optionally substituted by 1 2 3 4 or 5 substituents independently selected from
 CH₃ OCH₃ CF₃ or halogen

10 A compound according to claim 9 wherein the phenyl group is monosubstituted

5 11 A compound according to claim 10 wherein the compound is monosubstituted in the para position

12 A compound according to claim 11 wherein the substituent is CF₃

10 13 A compound according to any preceding claim wherein R³ is H CH₃ or CF₃

14 A compound according to claim 13 wherein R³ is CH₃

15 15 A compound according to claim 14 wherein R⁴ and R⁵ are H

16 A compound according to any preceding claim wherein R⁹ is C₁₋₆alkyl CF₃ CH₂D wherein D is selected from moieties G H I J and K

20 17 A compound according to claim 1 selected from

{4-(((3-ethyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thien-2-yl)methyl)thio)-2-methylphenoxy}acetic acid

25 {4-(((5-(4-chlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)-3-furyl)methyl)thio)-2-methylphenoxy}acetic acid

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

{2-methyl-4-(((3-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thien-2-yl)methyl)thio)phenoxy}acetic acid

30 {2-methyl-4-(((2-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-furyl)methyl)thio)phenoxy}acetic acid

{2-ethyl-4-(((2-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-furyl)methyl)thio)phenoxy}acetic acid

{2-isopropyl-4-(((2-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-furyl)methyl)thio)phenoxy}acetic acid

43

38

- [2 methyl-4 ({3-methyl 5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]thien-2-yl)methoxy}phenoxy]acetic acid
- {4-[(2-{(benzylthio)methyl}-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio} 2-methylphenoxy]acetic acid
- 5 {2-methyl-4-[(3 methyl-5-[4 (trifluoromethyl)phenyl]-2 furyl)methyl]thio]phenoxy}acetic acid
- {2 methyl-4-[(3 methyl-4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thien-2 yl)methyl]thio]phenoxy}acetic acid
- 10 {4 ([5-(4 chlorophenyl) 2 methyl 3-furyl)methyl]thio}-2 methylphenoxy]acetic acid
- {2-methyl-4-[(2 (trifluoromethyl)-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3 furyl)methyl]thio]phenoxy}acetic acid
- {2 methyl-4-(2-{4-methyl 2 [4-(trifluoromethyl)phenyl] 1 3-thiazol-5-yl}ethyl)phenoxy}acetic acid
- 15 {2-methyl-4-(2-{3-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thien 2-yl}ethyl)phenoxy}acetic acid
- {4-{2-[5-(4-chlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)-3 furyl]ethyl}-2-methylphenoxy}acetic acid
- 3-[4 ({3-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thien-2-yl)methoxy}phenyl]propanoic acid
- 20 {2 methyl-4-[(3-(phoxymethyl) 5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thien 2 yl)methyl]thio]phenoxy}acetic acid
- 3-[2-methyl-4 ({3 methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thien 2 yl)methoxy}phenyl]propanoic acid
- 25 {4-[(2 {(benzylthio)methyl}-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl] 3-furyl)methyl]thio} 2-methylphenoxy]acetic acid
- {4-[(2-{(isopropylthio)methyl} 5-[4-(trifluoromethyl)phenyl] 3-furyl)methyl]thio}-2 methylphenoxy]acetic acid
- {2 methyl-4-[(2-{[methyl(phenyl)amino]methyl}-5 [4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio]phenoxy}acetic acid
- 30 [2 methyl-4-(2-{2 methyl-5 [4 (trifluoromethyl)phenyl] 3 furyl}ethyl)phenoxy]acetic acid
- 3-[2-methyl-4-(2-{3 methyl 5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thien-2 yl}ethyl)phenyl]propanoic acid

44

39

- [2 methyl-4-((2-methyl-5 [4-(trifluoromethyl)phenyl]thien-3-yl)methoxy)phenoxy]acetic acid
- {4-[(2 isopentyl 5-[4 (trifluoromethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio} 2 methylphenoxy}acetic acid
- 5 {2-methyl-4-[(2 methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thien-3-yl)methyl]thio}phenoxy}acetic acid
- {4-[(2-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3 furyl)methyl]thio}-2-(trifluoromethyl)phenoxy}acetic acid
- {2-methyl-4-[(5 [4-(trifluoromethyl)phenyl]-3 furyl)methyl]thio}phenoxy}acetic acid
- 10 {2-methyl-4-[(5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2 furyl)methyl]thio}phenoxy}acetic acid
- {2-methyl-4-[(5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thien-3-yl)methyl]thio}phenoxy}acetic acid
- 15 {2-methyl-4-[(5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thien-2-yl)methyl]thio}phenoxy}acetic acid
- {4-[(5 (4-chlorophenyl)-2-(trifluoromethyl) 3 furyl)methyl]thio} 2 methylphenoxy}acetic acid
- {4-[(5-(4 chlorophenyl) 2 methyl-3-furyl)methoxy}-2-methylphenoxy}acetic acid
- 20 acid
- [2 methyl-4 ((2-(trifluoromethyl) 5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3 furyl)methoxy)phenoxy]acetic acid
- [2 methyl-4-((2 methyl-5-[4 (trifluoromethyl)phenyl]-3 furyl)methoxy)phenoxy]acetic acid
- 25 [2 methyl-4-((3 methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl] 2-furyl)methoxy)phenoxy]acetic acid
- 3 (4-[(5-(4-chlorophenyl) 2 (trifluoromethyl)-3-furyl)methoxy)phenyl]propanoic acid
- {4-[(5-(4-chlorophenyl)-2-(trifluoromethyl) 3-furyl)methoxy}-2 methylphenoxy}acetic acid
- 30 {4-[(5-(4-chlorophenyl)-2 methyl-3-furyl)methyl]thio}-2 (trifluoromethyl)phenoxy}acetic acid
- {4 [({3-[(isopropylthio)methyl] 5-[4 (trifluoromethyl)phenyl]thien-2-yl)methyl]thio} 2-methylphenoxy}acetic acid

- {4-[(3-[(benzylthio)methyl] 5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thien-2-yl)methyl]thio]-2-methylphenoxy}acetic acid
 3-[4-[[5-(4-chlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)-3-furyl]methoxy]-2-methylphenyl]propanoic acid
 5 {2-methyl-4-[(2-(phenoxy)methyl)-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio]phenoxy}acetic acid
 3-[2-methyl-4-(2-{2-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-furyl}ethyl)phenyl]propanoic acid
 {2-methyl-4-[(3-[[4-(trifluoromethyl)phenoxy]methyl]-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thien-2-yl)methyl]thio]phenoxy}acetic acid
 10 {4-[(2-[(2-furylmethyl)thio]methyl)-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio]-2-methylphenoxy}acetic acid
 {2-methyl-4-[(2-{2-(4-methylphenyl)ethyl}-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio]phenoxy}acetic acid
 15 {4-[(2-[(2-(4-difluorophenyl)thio]methyl)-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio]-2-methylphenoxy}acetic acid
 {4-[(2-[(3,5-dimethylphenyl)thio]methyl)-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio]-2-methylphenoxy}acetic acid
 {4-[(2-[(4-tert-butylphenyl)thio]methyl)-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio]-2-methylphenoxy}acetic acid
 20 {2-methyl-4-[(3-[[methyl(phenyl)amino]methyl]-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thien-2-yl)methyl]thio]phenoxy}acetic acid
 {2-methyl-4-[(2-(2-pyridin-4-ylethyl)-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio]phenoxy}acetic acid hydrochloride
 25 {4-[(2-isobutyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio]-2-methylphenoxy}acetic acid
 {2-methyl-4-[(2-[[methyl(pyridin-3-ylmethyl)amino]methyl]-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio]phenoxy}acetic acid hydrochloride
 {4-[(2-[(cyclohexyl(methyl)amino]methyl)-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio]-2-methylphenoxy}acetic acid hydrochloride
 30 {2-methyl-4-[(2-[[methyl(2-phenylethyl)amino]methyl]-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio]phenoxy}acetic acid hydrochloride
 [2-methyl-4-(1-{3-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thien-2-yl}ethoxy)phenoxy}acetic acid

- [4-((3-((isopropylthio)methyl)-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thien-2-yl)methoxy)-2-methylphenoxy]acetic acid
 [2-methyl-4-(1-{5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thien-2-yl}ethoxy)phenoxy]acetic acid
 5 [2-methyl-4-(1-{5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thien-3-yl}ethoxy)phenoxy]acetic acid
 [2-methyl-4-(phenyl{5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thien-3-yl}methoxy)phenoxy]acetic acid
 2-methyl-2-[2-methyl-4-(phenyl{5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thien-3-yl}methoxy)phenoxy]propanoic acid
 10 [2-methyl-4-(((3-methyl-5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]thien-2-yl)methyl)thio)phenoxy]acetic acid
 [4-((5-[2,5-difluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-methylthien-2-yl)methoxy)-2-methylphenoxy]acetic acid
 15 [4-((5-[2,3-difluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-methylthien-2-yl)methoxy)-2-methylphenoxy]acetic acid
 [2-methyl-4-((3-methyl-5-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]thien-2-yl)methoxy)phenoxy]acetic acid
 [4-((5-[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-methylthien-2-yl)methoxy)-2-methylphenoxy]acetic acid
 20
- 18 A compound according to claim 1 selected from
- [2-methyl-4-(((3-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2-furyl)methyl)thio)phenoxy]acetic acid
 25 [2-methyl-4-(((3-methyl-4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thien-2-yl)methyl)thio)phenoxy]acetic acid
 [4-(((5-(4-chlorophenyl)-2-methyl-3-furyl)methyl)thio)-2-methylphenoxy]acetic acid
 30 [2-methyl-4-(((2-(trifluoromethyl)-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-furyl)methyl)thio)phenoxy]acetic acid
 [2-methyl-4-(2-{4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}ethyl)phenoxy]acetic acid
 [2-methyl-4-(2-{3-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thien-2-yl}ethyl)phenoxy]acetic acid
 35

- (4-{2 [5-(4-chlorophenyl)-2 (trifluoromethyl) 3-furyl]ethyl}-2-methylphenoxy)acetic acid
- 3 [4-((3-methyl 5-[4 (trifluoromethyl)phenyl]thien 2 yl)methoxy)phenyl]propanoic acid
- 5 {2-methyl-4-[(3-(phenoxymethyl) 5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thien 2 yl)methyl]thio}phenoxy}acetic acid
- 3 [2 methyl-4-((3-methyl-5-[4 (trifluoromethyl)phenyl]thien 2 yl)methoxy)phenyl]propanoic acid
- 10 {4 [((2 [(benzylthio)methyl]-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio) 2-methylphenoxy}acetic acid
- {4-[(2 [(isopropylthio)methyl]-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio} 2-methylphenoxy}acetic acid
- {2-methyl-4-[(2-[(methyl(phenyl)amino)methyl]-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio}phenoxy}acetic acid
- 15 [2 methyl-4-(2-{2-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-furyl}ethyl)phenoxy}acetic acid
- 3-{2-methyl-4 (2-{3-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thien 2 yl}ethyl)phenyl]propanoic acid
- [2 methyl-4-((2 methyl-5 [4-(trifluoromethyl)phenyl]thien-3-yl)methoxy)phenoxy}acetic acid
- 20 {4-[(2 isopentyl-5 [4 (trifluoromethyl)phenyl]-3 furyl)methyl]thio}-2-methylphenoxy}acetic acid
- {2 methyl-4-[(2 methyl 5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thien-3-yl)methyl]thio}phenoxy}acetic acid
- 25 [4-[(2 methyl 5-[4 (trifluoromethyl)phenyl]-3 furyl)methyl]thio] 2 (trifluoromethyl)phenoxy}acetic acid
- 19 A compound according to claim 1 selected from
- 30 {4-[(3-ethyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thien-2 yl)methyl]thio}-2-methylphenoxy}acetic acid
- [4-[(5-(4-chlorophenyl) 2-(trifluoromethyl)-3-furyl)methyl]thio) 2-methylphenoxy}acetic acid
- [2-methyl-4-((3-methyl 5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thien 2 yl)methoxy)phenoxy}acetic acid
- 35

{2 methyl-4-[(3-methyl 5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thien 2
yl)methyl]thio]phenoxy}acetic acid

{2 methyl-4-[(2-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-
furyl)methyl]thio]phenoxy}acetic acid

5 {2-ethyl-4-[(2 methyl 5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-
furyl)methyl]thio]phenoxy}acetic acid

{2 isopropyl-4-[(2 methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl] 3
furyl)methyl]thio]phenoxy}acetic acid

10 [2-methyl-4-[(3-methyl 5 [4 (trifluoromethoxy)phenyl]thien-2
yl)methoxy]phenoxy}acetic acid

{4-[(2 [(benzylthio)methyl] 5-[4-(trifluoromethyl)phenyl] 3
furyl)methyl]thio]-2 methylphenoxy}acetic acid

15 20 A pharmaceutical composition comprising a compound of any of
claims 1 19

21 A pharmaceutical composition according to claim 3 further comprising
a pharmaceutically acceptable diluent or carrier

20 22 A compound according to any of claims 1-21 for use in therapy

23 Use of a compound according to any of claims 1 19 for the
manufacture of a medicament for the prevention or treatment of a hPPAR
mediated disease or condition

25 24 Use according to claim 23 wherein the hPPAR mediated disease or
condition is dyslipidemia syndrome X heart failure hypercholesteremia
cardiovascular disease type II diabetes mellitus type 1 diabetes insulin
resistance hyperlipidemia obesity anorexia bulimia inflammation and anorexia
30 nervosa

25 A method of treatment of a hPPAR mediated disease or condition
comprising administering a therapeutically effective amount of a compound
according to any of claims 1-19

35

49
44

26 A method according to claim 24 wherein the hPPAR mediated disease
or condition is dyslipidemia syndrome X heart failure hypercholesteremia
cardiovascular disease type II diabetes mellitus type 1 diabetes insulin
resistance hyperlipidemia obesity anorexia bulimia inflammation and anorexia
5 nervosa

50
45

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia Solicitantes o agentes SI SE REQUIERE ACCION Ver Notificación de Transmisión de
PG4469 POSTERIOR Informe de Examen Preliminar
Internacional (Formato PCT/IPEA/416)

Solicitud Internacional No Fecha de registro internacional Fecha de prioridad
PCT/GB02/02152 (día/mes/año) (día/mes/año)
09/05/2002 11/05/2001

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7
C07D333/16

Solicitante

GLAXO GROUP LIMITED

- 1 Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36
- 2 Este REPORTE consta de un total de 6 páginas incluyendo la carátula

☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS es decir páginas de descripción reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70 16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT)

Estos anexos constan de un total de páginas

- 3 Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes items

- I ☒ Bases del reporte
- II ☐ Prioridad
- III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad nivel inventivo y aplicabilidad Industrial
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda
14/11/2002

Fecha de terminación de este reporte
27 06 2003

Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar
European Patent Office
D 80298 Munich
Tel No +49 89 2399 0 Tx 523656 epmu d
Fax No +49 89 2399 4465

Funcionario autorizado
Seelmann I
Teléfono No +49 89 2399 7480

SI
2/10

I Bases del Reporte

- 1 Respecto a los elementos de la solicitud internacional (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como presentados originalmente y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70 16 y 70 17)

Descripción, Páginas

1 26 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones No

1 26 como se presentaron originalmente

- 2 Respecto al idioma todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada a menos que se indique lo contrario bajo este ítem

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma el cual es

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23 1 (b))
- ☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48 3 (b))
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55 2 y/o 55 3)

- 3 Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
- ☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita

4 Las modificaciones han resultado en la cancelación de

- ☐ la descripción páginas
- ☐ las reivindicaciones Nos
- ☐ los dibujos Hojas
- ☐ los dibujos páginas

- 5 ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70 2 (c))

52
47

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte)

6 Observaciones adicionales si son necesarias

III
 No establecimiento de opinión respecto a la novedad nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1 La cuestión de si la invención reivindicada parece ser novedosa involucrar nivel inventivo (no ser obvio) o ser industrialmente aplicable no se ha examinado en relación con

- ☐
 toda la solicitud internacional
- ☒
 las reivindicaciones Nos 25 26 (Aplicabilidad Industrial)


 porque

- ☒
 dicha solicitud internacional o dichas reivindicaciones Nos se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (*especificar*)

ver hoja anexa

- ☐
 la descripción reivindicaciones o dibujos (*indican elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*)
- ☐
 las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa
- ☐
 no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos



2 Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas

- ☐
 el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar
- ☐
 la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar

V
 Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad nivel inventivo o aplicabilidad industrial
 citasiones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1 Afirmación

Novedad (N)	Sí	Reivindicaciones 1 26
	No	Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Sí	Reivindicaciones
	No	Reivindicaciones 1 26
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí	Reivindicaciones 1 24

S3
UB

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

No Reivindicaciones

2 Citaciones y explicaciones

Ver hoja separada



5-4
49

Re Item III

No establecimiento de opinión con respecto a la novedad el nivel inventivo y la aplicación industrial

Las reivindicaciones 25 y 26 se refieren a materia objeto considerada por esta Autoridad cubierta por lo previsto en la Regla 67 1 (iv) de PCT En consecuencia no será formulada ninguna opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT)

Re Item V



Declaración razona según la Regla 66 2(A)(II) con respecto a la novedad el nivel inventivo o la aplicación industrial citas y explicaciones que soportan tal declaración

1 ARTE ANTERIOR

Se hace referencia a los siguientes documentos

D1 WO A 0008002

D2 WO A 0064888

/

2 NOVEDAD



La materia objeto de las reivindicaciones es considerada novedosa (Artículo 33(2) del PCT) La diferencia estructural esencial entre los compuestos reivindicados y los de D1 reside en la naturaleza de la mitad heterocíclica y los grupos de enlace entre los ciclos Los compuestos de D2 no pueden tener una mitad cíclica (como el fenol o piridilo en la presente solicitud) directamente enlazada a Ar1 (el cual corresponde a la mitad heterocíclica furano o tiofeno en la solicitud)

3 NIVEL INVENTIVO

Los documentos D1 y D2 son considerados como el arte anterior más cercano a la materia objeto de la reivindicación 1 Revelan activadores de PPAR la diferencia estructural con los presentes compuestos es tal como se reseñó anteriormente El problema a ser resuelto por la presente invención se ve en la provisión de compuestos adicionales con actividad activante del PPAR

55
50

Debido a las diferencias estructurales D1 y D2 no dan ninguna información la cual motivaría a una persona experta en la técnica para llegar a la presente invención Sin embargo en las secciones análisis enlazante y análisis de transfección en las páginas 124 a 126 de la descripción solamente se dan los métodos de prueba La descripción parece estar completamente silenciosa sobre la prueba real de los compuestos ejemplificados Si la materia objeto de una solicitud de patente involucra un nivel inventivo puede ser decidido solamente para la materia objeto que representa una generalización de los ejemplos esto es razonable para predecir que todas las variante cubiertas por las reivindicaciones tienen las características o los usos que el solicitante les atribuye en la descripción En ausencia de cualquier resultado del análisis no se puede decidir si el alcance de las actuales reivindicaciones es una generalización tan razonable Por lo tanto la materia objeto de las reivindicaciones no se pueden considerar actualmente como que cumplen con los requerimientos del artículo 33(3) del PCT

PATENT COOPERATION TREATY

GlaxoSmithKline
Corporate IP
Received BRENTFORD

56

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY
To

GIDDINGS Peter John
GLAXOSMITHKLINE
Corporate Intellectual Property
CN925 1
980 Great West Road
Brentford Middlesex TW8 9GS
GRANDE BRETAGNE

01 JUL 2003
PCT
ADMIN
IPM N/A ON UPDATED ON
NOTIFICATION OF TRANSMISSION OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71 1)

Date of mailing
(day/month/year) 27 06 2003

Applicant's or agent's file reference

International application No
PCT/GB02/02152

International filing date (day/month/year)
09/05/2002

Priority date (day/month/year)
11/05/2001

Applicant
GLAXO GROUP LIMITED et al

IMPORTANT NOTIFICATION

- The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes if any established on the international application
- A copy of the report and its annexes if any is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices
- Where required by any of the elected Offices the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices

4 REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301)

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices see Volume II of the PCT Applicant's Guide

For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the international preliminary examination report is based (see Articles 27(5) 33(5)). Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims.

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel +49 89 2399 0 Tx 523656 epmu d
Fax +49 89 2399 4465

Authorized officer

Ullrich J

Tel +49 89 2399-8048



Form PCT/IPEA/416 (July 1992)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

57
52

Applicant's or agent's file reference

PG4469

FOR FURTHER ACTION

See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)

International application No.

PCT/GB02/02152

International filing date (day/month/year)

09/05/2002

Priority date (day/month/year)

11/05/2001

International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC
C07D333/16

Applicant

GLAXO GROUP LIMITED et al

1 This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36

2 This REPORT consists of a total of 6 sheets including this cover sheet

☐ This report is also accompanied by ANNEXES i.e. sheets of the description claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70 16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT)

These annexes consist of a total of 3 sheets

3 This report contains indications relating to the following items

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand

14/11/2002

Date of completion of this report

27.06.2003

Name and mailing address of the International preliminary examining authority



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel: +49 89 2399 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 4465

Authorized officer

Seelmann I

Telephone No. +49 89 2399 7480



58
63

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/GB02/02152

I Basis of the report

1 With regard to the **elements** of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70 16 and 70 17)*)

Description pages

1 126 as originally filed

Claims No

1 26 as originally filed

2 With regard to the **language** all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item

These elements were available or furnished to this Authority in the following language which is

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23 1(b))
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48 3(b))
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55 2 and/or 55 3)

3 With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing

- ☐ contained in the international application in written form
- ☐ filed together with the international application in computer readable form
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

4 The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description pages
- ☐ the claims Nos
- ☐ the drawings sheets

5 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70 2(c))

89
54

INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

International application No PCT/GB02/02152

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report)

6 Additional observations if necessary

III Non-establishment of opinion with regard to novelty inventive step and industrial applicability

1 The questions whether the claimed invention appears to be novel to involve an inventive step (to be non obvious) or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos 25 26 (industrial applicability)

because

☒ the said international application or the said claims Nos relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify)
see separate sheet

☐ the description claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify)

☐ the claims or said claims Nos are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed

☐ no international search report has been established for the said claims Nos

2 A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard

V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Yes	Claims	1 26
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	
	No	Claims	1 26
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1 24

60
55

INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

International application No PCT/GB02/02152

No Claims

2 Citations and explanations
see separate sheet



56-61

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No PCT/GB02/02152

Re Item III

Non establishment of opinion with regard to novelty inventive step and industrial applicability

Claims 25 and 26 relate to subject matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67 1(iv) PCT. Consequently no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT)

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66 2(a)(ii) with regard to novelty inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement

1 PRIOR ART

Reference is made to the following documents

D1 WO A 0008002
D2 WO A 0064888

2 NOVELTY

The subject matter of the claims is considered to be novel (Article 33(2) PCT). The essential structural difference between the claimed compounds and those of D1 resides in the nature of the heterocyclic moiety and the linking groups between the cycles. The compounds of D2 cannot have a cyclic moiety (like the phenyl or pyridyl in the present application) directly attached to Ar1 (which corresponds to the heterocyclic moiety furan or thiophene in the application).

3 INVENTIVE STEP

The documents D1 and D2 are regarded as being the closest prior art to the subject matter of claim 1. They disclose PPAR activators. The structural difference to the present compounds is as outlined above. The problem to be solved by the present invention is seen in the provision of further compounds with PPAR activating activity.

57 62

INTERNATIONAL PRELIMINARY

International application No PCT/GB02/02152

EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

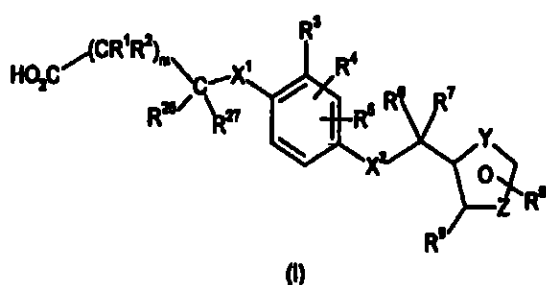
Due to the structural differences D1 and D2 give no information which would motivate a man skilled in the art to arrive at the present invention. However, in the sections

Binding assay and Transfection assay on pages 124-126 of the description only the testing methods are given. The description appears to be completely silent about the actual testing of exemplified compounds. If the subject matter of a patent application involves an inventive step can only be decided for subject matter which represents such a generalisation of the examples that it is reasonable to predict that all the variants covered by the claims have the properties or uses the applicant ascribes to them in the description. In the absence of any test results it cannot be decided if the scope of the present claims is such a 'reasonable generalisation'. Therefore the subject matter of the claims can presently not be considered as meeting the requirements of Article 33(3) PCT.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada



**DERIVADOS DE FURANO Y TIOFENO QUE ACTIVAN RECEPTORES
ACTIVADOS POR EL PROLIFERADOR DE PEROXISOMA HUMANA**

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

5

La presente invención se refiere a ciertos compuestos
novedosos En particular la presente invención se refiere a
compuestos que activan receptores activados por el proliferador de
peroxisoma humana (hPPARs) La presente invencion tambien se
10 refiere a un método para preparar los compuestos su uso en
medicina composiciones farmaceuticas que los contienen y métodos
para la prevencion o el tratamiento de enfermedades o condiciones
mediadas por PPAR

Varios factores de riesgo independientes han sido asociados
15 con enfermedades cardiovasculares Estos incluyen hipertensión
niveles incrementados de fibrinogeno altos niveles de trigliceridos
colesterol LDL elevado colesterol total elevado y bajos niveles de
colesterol HDL Los inhibidores de reductasa HMG CoA (estatinas)
son utiles para tratar condiciones caracterizadas por altos niveles de
20 LDL c Se ha mostrado que la reducción de LDL c no es
suficientemente para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular
en algunos pacientes particularmente aquellos con niveles normales
de LDL c Esta poblacion es identificada por el factor de riesgo
independiente de bajos niveles de HDL c El riesgo incrementado de
25 enfermedad cardiovascular asociada con bajos niveles de HDL c no

ha sido aun exitosamente dirigido a través de terapia con farmacos
 (es decir actualmente no hay farmacos en el mercado que sean
 utiles para elevar los niveles de HDL c) (Bisgaier C L Pape M E
 Curr Pharm Des 1998 4 53 70)

5 El síndrome X (incluyendo síndrome metabólico) esta
 escasamente definido como una colección de anormalidades
 incluyendo hiperinsulinemia obesidad niveles elevados de
 triglicéridos ácido urico fibrinógeno partículas pequeñas de LDL
 densas e inhibidor del activador de plasminogeno 1 (PAI 1) y
 10 niveles reducidos de HDL c

La NIDDM se describe como con resistencia a insulina que a
 su vez ocasiona una producción anómala de glucosa y una reducción
 en la absorción de glucosa por el musculo esquelético Estos
 factores finalmente conducen a una tolerancia dañada de glucosa
 15 (IGT) e hiperinsulinemia

Los receptores activados por el proliferador de peroxisoma
 (PPARs) son receptores huérfanos que pertenecen a la superfamilia
 de receptor de esteroide/retinoide de factores de transcripción
 activados por ligando Ver por ejemplo Willson T M y Wahli W
 20 Curr Opin Chem Biol (1997) Vol 1 pag 235 241 y Willson T M
 y otros J Med Chem (2000) Vol 43 pág 527 549 La unión de
 ligandos agonistas al receptor da como resultado cambios en el nivel
 de expresión de mRNA codificado por genes objetivo de PPAR

Se han aislado tres receptores activados por proliferador de
 25 peroxisoma de mamífero y se denominan PPAR alfa PPAR gama y

PPAR delta (tambien conocidos como NUC1 o PPAR beta) Estos PPARs regulan la expresion de genes objetivo uniendose a elementos de secuencia de ADN denominados elementos de respuesta de PPAR (PPRE) Hasta la fecha se han identificado

5 PPREs en los mejoradores de un numero de genes que codifican proteínas que regulan el metabolismo de lipidos sugiriendo que PPARs juegan un papel importante en la cascada de senalizacion adipogenica y homeostasis de lipidos (H Keller y W Wahli Trends Endocrin Metab 291 296 4 (1993))

10 Ahora se ha reportado que las tiazolidindionas son activadores potentes y selectivos de PPAR gama y se unen directamente al receptor PPAR gama (J M Lehmann y otros J Biol Chem 12953 12956 270 (1995)) proporcionando evidencia de que PPAR gama es un objetivo posible para las acciones terapeuticas de las

15 tiazolidindionas

Los activadores del receptor nuclear PPAR γ por ejemplo troglitazona han sido mostrados en la clinica para mejorar la acción de insulina reducir glucosa en el suero y tienen efectos pequeños pero importantes sobre la reduccion de niveles de triglicéridos en el

20 suero en pacientes con diabetes de tipo 2 Ver por ejemplo D E Kelly y otros Curr Opin Endocrinol Diabetes 90 96 5 (2) (1998) M D Jonson y otros Ann Pharmacother 337 348 32 (3) (1997) y M Leutenegger y otros Curr Ther Res 403 416 58 (7) (1997)

El mecanismo para este triglicérido para reducir el efecto

25 parece ser predominantemente incrementado por la eliminacion de

lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) a través de la inducción del gen de expresión de lipasa de lipoproteína (LPL) Ver por ejemplo B Staels y otros Arterioscler Thromb Vasc Biol 1756 1764 17 (9) (1997)

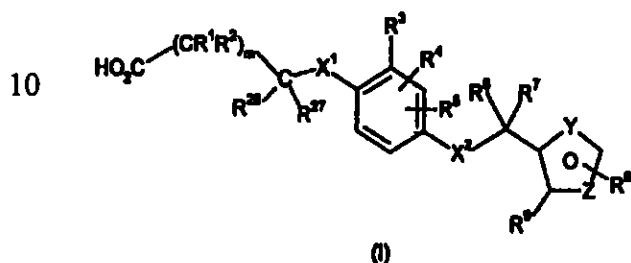
5 Los fibratos son una clase de fármacos que pueden reducir de un 20 50% de triglicéridos en el suero reducir un 10 15% de LDLc desplazar el tamaño de partícula del LDL denso pequeño más aterogénico al LDL más denso e incrementan ⁷dic en un 10 15% La evidencia experimental indica que los efectos de los fibratos sobre
10 lípidos en el suero están mediados a través de la activación de PPAR α Ver por ejemplo B Sataels y otros Curr Pharm Des 1 14 3 (1) (1997) La activación de PPAR α da como resultado la transcripción de enzimas que incrementan el catabolismo de ácido graso y reducen de nuevo la síntesis de ácido graso en el hígado
15 dando como resultado una síntesis reducida de triglicéridos y una producción/secreción de VLDL Además la activación de PPAR α reduce la producción de apoC III La reducción de apoCIII un inhibidor de la actividad de LPL incrementa la eliminación de VLDL
Ver por ejemplo J Auwerx y otros Atherosclerosis (Shannon
20 Irel) S29 S37 124 (Suppl) (1996)

mec
orw

Ciertos compuestos que activan o de otra manera interactúan con uno o más de los PPARs han sido implicados en la regulación niveles de triglicérido y colesterol en modelos de animal Ver por ejemplo patentes de E U A 5 847 008 (Doebber y otros) y
25 5 859 051 (Adams y otros) y publicaciones de PCT WO 97/28149

(Leibowitz y otros) y WO 99/04815 (Shimokawa y otros) En un
 reporte reciente (Berger y otros J Biol Chem 1999) vol 274 pág
 6718 6725) se estableció que la actividad de PPAR δ no parece
 modular los niveles de glucosa o triglicéridos]

5 Por consiguiente la presente invención proporciona un
 compuesto de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente
 aceptables ésteres y solvatos hidrolizables



en donde

15 X^1 es O S NH o NCH_3 alquilo de 1 a 3 átomos de carbono

R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo de 1 a 3 átomos de
 carbono

R^3 R^4 y R^5 son independientemente H CH_3 OCH_3 CF_3 o
 halógeno

20 R^{26} y R^{27} son independientemente H alquilo de 1 a 3 átomos de
 carbono o un R^{26} y R^{27} pueden junto con el átomo de carbono al
 cual están unidos formar un anillo cicloalquilo de 3 5 miembros

m es 0 3

X^2 es $(CR^{10}R^{11})_n$ O S OCH_2

25 n = 1 o 2

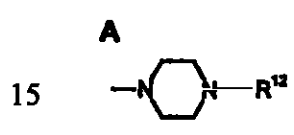
65-30

R^6 R^7 R^{10} y R^{11} independientemente representan H F alquilo de 1 a 6 átomos de carbono fenilo o alilo o forman un doble enlace como se indica por la linea punteada ilustrada

uno de Y y Z es CH el otro es S u O siempre que Y no pueda ser substituido y Z pueda ser solamente substituido cuando sea carbono

R^8 es fenilo o piridilo (en donde N esta en la posicion 2 o 3) cualquiera de los cuales opcionalmente puede estar substituido por uno o más de halogeno CF_3 OCF_3 alquilo de 1 a 6 átomos de carbono recto o ramificado siempre que cuando R^3 sea piridilo N está no substituido

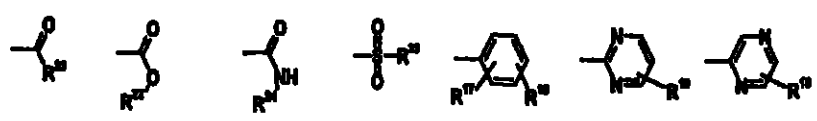
R^9 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono CF_3 o $-CH_2D$ en donde D se selecciona de



en donde

R^{12} se selecciona del grupo que consiste de las porciones ilustradas a continuación

20



R^{17} y R^{18} son independientemente hidrógeno alquilo de 1 a 6 átomos de carbono perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono

66 3-1

acilo de 1 a 6 átomos de carbono O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono perfluoro O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o 1 hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono

R^{19} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono

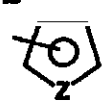
5 R^{22} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono arilo de 6 miembros heteroarilo de 5 miembros alquilenarilo de 1 a 6 átomos de carbono

R^{23} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono arilo de 6 miembros o un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente substituido con 1 o 2 substituyentes

10 seleccionados de perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono perfluoro O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono alquilo de 1 a 6 átomos de carbono O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y -S alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y

15 R^{24} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono alquilenarilo de 1 a 6 átomos de carbono alquilarilo de 1 a 6 átomos de carbono o un arilo de 6 miembros opcionalmente substituido con 1 o 2 substituyentes seleccionados de perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono perfluoro O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono alquilo de 1 a 6 átomos de carbono O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y -S alquilo de 1 a 6 átomos de carbono

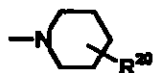
B



25 en donde Z es O N o S (observar que cuando Z es N el enlace ilustrado puede ser unido al nitrógeno en el anillo así cualquiera de

los carbonos en el anillo)

C



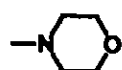
5

R^{20} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono arilo de 6 miembros

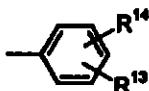
O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono hidroxí o 1 alcoxi alquilo de 1 a 6 átomos de carbono

10

D



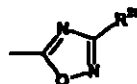
E



15

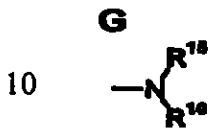
en donde R^{13} y R^{14} son independientemente halogeno arilo de 6 miembros o un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente substituido con uno o dos substituyentes seleccionados de perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono perfluoro O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono alquilo de 1 a 6 átomos de carbono O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y -S alquilo de 1 a 6 átomos de carbono

F

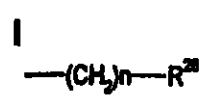
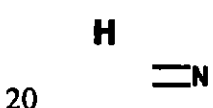


25

R^{21} es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono alquilenfenilo de 1 a 6 átomos de carbono arilo de 6 miembros cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de CN halogeno heteroarilo de 5 o 6 miembros arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico
 5 perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono perfluoro O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono alquilo de 1 a 6 átomos de carbono O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y -S alquilo de 1 a 6 átomos de carbono

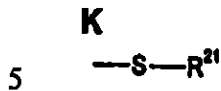
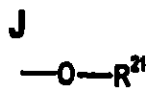


R^{15} y R^{16} son independientemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono alquilenos de 0 a 6 átomos de carbono arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido
 15 con 1 o 2 grupos alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o alcoxi alquilenos de 0 a 6 átomos de carbono heteroarilo de 5 miembros piridilo arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico o R^{12} es como se definió anteriormente



en donde n es 1 3 R^{28} es arilo de 6 miembros heteroarilo de 5 o 6 miembros o arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico

69-324



en donde R^{21} es como se definió anteriormente

Como se utiliza aquí arilo o cualquier frase o término que incluye arilo tal como alquilenarilo de 1 a 6 átomos de carbono el arilo significa un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros Como se utiliza aquí el termino heteroarilo representa un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros

Como se utiliza aquí cualquier grupo arilo o heteroarilo opcionalmente puede ser substituido con uno o dos substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno CN dimetilamino perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono perfluoro O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono alquilo de 1 a 6 átomos de carbono O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono alquileno de 1 a 6 átomos de carbono O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y -S alquilo de 1 a 6 átomos de carbono

En otro aspecto la presente invención describe un método para la prevencion o el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por un PPAR alfa gama o delta humano (hPPARs) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de esta invención Las enfermedades o condiciones

mediadas por hPPAR incluyen dislipidemia incluyendo dislipidemia diabética asociada y dislipidemia mixta síndrome X (según definido en esta solicitud abarca el síndrome metabólico) falla cardíaca hipercolesterolemia enfermedad cardiovascular incluyendo arterosclerosis aterosclerosis e hipertrigliceridemia diabetes mellitus de tipo II diabetes de tipo I resistencia a insulina hiperlipidemia inflamación enfermedades hiperproliferativas epiteliales incluyendo eczema y psoriasis y condiciones asociadas con el pulmón e intestinos y la regulación del apetito y absorción de alimento en sujetos que presentan trastornos tales como obesidad anorexia bulímica y anorexia nerviosa Particular los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento y prevención de diabetes y enfermedades cardiovasculares y condiciones que incluyen arterosclerosis aterosclerosis hipertrigliceridemia y dislipidemia mixta

En otro aspecto la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto de la invención de preferencia junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la invención para utilizarse en terapia y en particular en medicina para seres humanos

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

hPPAR \

Como se utiliza aquí un compuesto de la invención representa un compuesto de la fórmula (I) o un éster hidrolizable farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo

- 5 Aunque los esteres hidrolizables están incluidos en el alcance de esta invención los ácidos son preferidos ya que los datos sugieren que mientras los ésteres son compuestos útiles en realidad pueden ser los ácidos a los cuales se hidrolizan los que son los compuestos activos. Los esteres que hidrolizan fácilmente pueden producir el ácido carboxílico en las condiciones de ensayo o in vivo. En general el ácido carboxílico es activo tanto en ensayos de unión como de transfección pasajera aunque el éster usualmente no se une bien pero es activo en el ensayo de transfección pasajera tal vez debido a la hidrólisis. Los esteres hidrolizables preferidos son
- 10 esteres alquílicos de 1 a 6 átomos de carbono en donde el grupo alquilo puede ser de cadena recta o de cadena ramificada. Los muy
- 15 —preferidos son metilo o etil esteres

Preferiblemente R^{26} y R^{27} son independientemente H o CH_3

Muy preferiblemente R^1 y R^2 son H

- 20 Preferiblemente m es 0

Preferiblemente X^1 es O S NH NCH₃ Muy preferiblemente X^1 es O u S

De preferencia X^2 es $(CR^{10}R^{11})_m$ O u S en donde N preferiblemente es 1

- 25 De preferencia R^6 R^7 R^{10} y R^{11} son H

22/37

Preferiblemente R^6 es fenilo opcionalmente substituido por 1
2 3 4 o 5 substituyentes independientemente seleccionados de
 CH_3 OCH_3 CF_3 o halógeno

De preferencia R^6 si es fenilo o piridilo esta mono o
5 disubstituido Cuando esta disubstituido preferiblemente uno de los
substituyentes es halógeno muy preferiblemente uno es halógeno y
el otro es CF_3

De preferencia R^8 si es fenilo o piridilo éste es
monosubstituido Cuando está monosubstituido de preferencia el
10 substituyente está en la posición para sobre el anillo y de
preferencia es CF_3

De preferencia R^3 es H CH_3 o CF_3 Muy preferiblemente R^3 es
 CH_3

De preferencia R^4 y R^5 ambos son H

15 De preferencia R^9 es alquilo de 1 a 6 atomos de carbono CF_3
o CH_2D en donde D se selecciona de las porciones G H I J y K

Cuando D representa la porción I preferiblemente n es 1 o 2 y
 R^{28} es piridilo o fenilo opcionalmente substituido

Cuando D representa la porción J o K preferiblemente R^{21} es
20 alquilo de 1 a 3 átomos de carbono alquilenfenilo de 1 a 6 átomos
de carbono un grupo heteroarilo bicíclico o un grupo heteroarilo de 5
o 6 miembros

Cuando D representa la porcion G R^{15} y R^{16} de preferencia
independientemente representan

25 Alquilo de 1 a 6 atomos de carbono cicloalquilo de 3 a 6

átomos de carbono fenilo alquilenfenilo de 1 a 6 átomos de carbono (opcionalmente substituido) alquilen piridilo de 1 a 6 átomos de carbono

Aunque los grupos preferidos para cada variable en general han sido listados anteriormente en forma separada para cada variable los compuestos preferidos de esta invención incluyen aquellos en donde varias o cada variable en la formula (I) se seleccionan de los grupos preferidos muy preferidos o aun muy preferidos para cada variable Por lo tanto esta invención está destinada a incluir todas las combinaciones de grupos preferidos de preferencia y muy preferidos

Preferiblemente los compuestos de la formula (I) son agonistas de hPPAR Los agonistas de hPPAR de la formula (I) pueden ser agonistas de solo un tipo (agonistas selectivos) agonistas para dos subtipos de PPAR (agonistas dobles) o agonistas para tres subtipos (agonistas de pan) Como se usa aqui por agonistas o compuesto de activacion o activador o similares se quiere dar a entender aquellos compuestos que tienen un valor pK_i de por lo menos 6.0 de preferencia por lo menos 7.0 para el PPAR relevante por ejemplo hPPAR δ ? En el ensayo de unión descrito más adelante y que logran por lo menos un 50% de activacion del PPAR relevante con relacion al control positivo indicado apropiado en el ensayo de transfección descrito más adelante a concentraciones de 10^{-5} M o menos Muy preferiblemente los compuestos de esta invención logran un 50% de activación de por lo menos un PPAR humano en el

ensayo de transfección relevante a concentraciones de 10^{-6} M o menos. Muy preferiblemente los compuestos de la invención logran un 50% de activación de por lo menos un PPAR humano en el ensayo de transfección relevante a concentraciones de 10^{-7} M o menos.

5 Los compuestos preferidos de esta invención incluyen

ácido {4 [{3 etil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il)metil)tio] 2 metilfenoxi}acético

ácido [4 ({5 (4 clorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil}metil)tio) 2 metilfenoxi}acético

10 ácido [2 metil 4 ({3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il)metoxi) fenoxi}acético

ácido {2 metil 4 [{3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il)metil)tio]fenoxi}acético

ácido {2 metil 4 [{2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio] fenoxi}acético

15

ácido {2 etil 4 [{2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio] fenoxi}acético

ácido {2 isopropil 4 [{2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio]fenoxi}acético

20 ácido [2 metil 4 ({3 metil 5 [4 (trifluorometoxi)fenil]tien 2 il)metoxi) fenoxi}acético

ácido {4 [{2 [(benciltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio] 2 metilfenoxi}acético

ácido {2 metil 4 [{3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 2 furil}metil)tio] fenoxi}acético

25

25 30

- ácido {2 metil 4 [({3 metil 4 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metil)tio]fenoxi}acético
- ácido [4 ({5 (4 clorofenil) 2 metil 3 furil}metil)tio) 2 metilfenoxi]acético
- 5 ácido {2 metil 4 [({2 (trifluorometil) 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio]fenoxi}acético
- ácido [2 metil 4 (2 {4 metil 2 [4 (trifluorometil)fenil] 1 3 tiazol 5 il}etil)fenoxi]acético
- ácido [2 metil 4 (2 {3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}etil)fenoxi]acético
- 10 ácido (4 {2 [5 (4 clorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil]etil} 2 metilfenoxi)acético
- ácido 3 [4 ({3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metoxi)fenil]propanóico
- 15 ácido {2 metil 4 [({3 (fenoximetil) 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metil)tio]fenoxi}acético
- ácido 3 [2 metil 4 ({3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metoxi)fenil]propanóico
- ácido {4 [({2 [(benciltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio] 2 metilfenoxi}acético
- 20 ácido {4 [({2 [(isopropiltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio] 2 metilfenoxi}acético
- ácido {2 metil 4 [({2 {[metil(fenil)amino]metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil 3 furil}metil)tio]fenoxi}acético
- 25 ácido [2 metil 4 (2 {2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}etil)

fenoxi]acético

ácido 3 [2 metil 4 (2 {3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il)etil)fenil]propanoico

ácido [2 metil 4 ({2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il)metoxi)

5 fenoxi]acético

ácido {4 [{2 isopentil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil)metil)tio] 2 metilfenoxi]acético

ácido {2 metil 4 [{2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il)metil)tio]fenoxi]acético

10 ácido [4 [{2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil)metil)tio] 2 (trifluorometil)fenoxi]acético

ácido {2 metil 4 [{5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil)metil)tio]fenoxi]acético

ácido {2 metil 4 [{5 [4 (trifluorometil)fenil] 2 furil)metil)tio]fenoxi]

15 acético

ácido {2 metil 4 [{5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il)metil)tio]fenoxi]acético

ácido {2 metil 4 [{5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il)metil)tio]fenoxi]acético

20 ácido [4 ({5 (4 clorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil)metil)tio) 2 metilfenoxi]acético

ácido (4 [{5 (4 clorofenil) 2 metil 3 furil]metoxi) 2 metilfenoxi]acético

ácido [2 metil 4 ({2 (trifluorometil) 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metoxi)fenoxi]acético

25 ácido [2 metil 4 ({2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metoxi)

27 22

fenoxi]acético

ácido [2 metil 4 ({3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 2 furil}metoxi)

fenoxi]acético

ácido 3 (4 {[5 (4 clorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil]metoxi}fenil)

5 propanoico

ácido (4 {[5 (4 clorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil]metoxi} 2

metilfenoxi)acético

ácido [4 ({[5 (4 clorofenil) 2 metil 3 furil]metil}tio) 2 (trifluorometil)

fenoxi]acético

10 ácido {4 [{3 [(isopropiltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}

metil)tio] 2 metilfenoxi}acético

ácido {4 [{3 [(benciltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metil)

tio] 2 metilfenoxi}acético

ácido 3 (4 {[5 (4 clorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil]metoxi} 2

15 metilfenil)propanoico

ácido {2 metil 4 [{2 (fenoximetil) 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}

metil)tio]fenoxi}acético

ácido 3 [2 metil 4 (2 {2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}etil)

fenil]propanoico

20 ácido {2 metil 4 [{3 ([4 (trifluorometil)fenoxi)metil] 5 [4

(trifluorometil)fenil]tien 2 il}metil)tio]fenoxi}acético

ácido {4 [{2 [{2 furilmetil)tio]metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}

metil)tio] 2 metilfenoxi}acético

ácido {2 metil 4 [{2 [2 (4 metilfenil)etil] 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3

25 furil}metil)tio]fenoxi}acético

78-83

- ácido {4 [{2 [{(2 4 difluorofenil)tio]metil} 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3
fural}metil)tio] 2 metilfenoxi}acético
- ácido {4 [{2 [{(3 5 dimetilfenil)tio]metil} 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3
fural}metil)tio]2 metilfenoxi}acético
- 5 ácido {4 [{2 [{(4 ter butilfenil)tio]metil} 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3
fural}metil)tio] 2 metilfenoxi}acético
- ácido {2 metil 4 [{3 [{metil(fenil)amino]metil} 5 [4 (trifluorometil)
fenil]tien 2 il}metil)tio]fenoxi}acético
- clorhidrato de ácido {2 metil 4 [{2 (2 piridin 4 il) 5 [4
10 (trifluorometil)fenil] 3 fural}metil)tio]fenoxi}acético
- ácido {4 [{2 isobutil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 fural}metil)tio] 2
metilfenoxi}acético
- clorhidrato de ácido {2 metil 4 [{2 [{metil(piridin 3
il)metil]amino]metil} 5 [4(trifluorometil)fenil] 3 fural)metil)
15 tio]fenoxi}acético
- clorhidrato de ácido {4 [{2 [{ciclohexil(metil)amino]metil} 5 [4
(trifluorometil)fenil] 3 fural}metil)tio] 2 metilfenoxi}acético
- clorhidrato de ácido {2 metil 4 [{2 [{metil(2 feniletil)amino]metil} 5
[4(trifluorometil)fenil] 3 fural)metil)tio]fenoxi}acético
- 20 ácido [2 metil 4 (1 {3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}etoxi)
fenoxi}acético
- ácido [4 ({3 [{isopropiltio]metil} 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}
metoxi) 2 metilfenoxi}acético
- ácido [2 metil 4 (1 {5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}etoxi)fenoxi]
25 acético

29 24

ácido [2 metil 4 (1 {5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}etoxi)fenoxi]
acético

ácido [2 metil 4 (fenil{5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}metoxi)
fenoxi]acético

5 ácido 2 metil 2 [2 metil 4 (fenil{5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}
metoxi)fenoxi]propanóico

ácido {2 metil 4 [{3 metil 5 [4 (trifluorometoxi)fenil]tien 2 il}metil)
tio]fenoxi}acético

ácido [4 ({5 [2 5 difluoro 4 (trifluorometil)fenil] 3 metil}tien 2 il}

10 metoxi) 2 metilfenoxi]acético

ácido [4 ({5 [2 3 difluoro 4 (trifluorometil)fenil] 3 metil}tien 2 il}
metoxi)2 metilfenoxi]acético

ácido [2 metil 4 ({3 metil 5 [4 (1 1 2 2 tetrafluoroetoxi)fenil]tien 2 il}
metoxi)fenoxi]acético

15 ácido [4 ({5 [2 fluoro 4 (trifluorometil)fenil] 3 metil}tien 2 il}metoxi) 2
metilfenoxi]acético

Muy preferidos son

ácido {2 metil 4 [{3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 2 furil}metil]tio]
fenoxi}acético

20 ácido {2 metil 4 [{3 metil 4 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metil]tio]
fenoxi}acético

ácido [4 ({5 (4 clorofenil) 2 metil 3 furil}metil}tio) 2 metilfenoxi]
acético

25 ácido {2 metil 4 [{2 (trifluorometil) 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}
metil]tio]fenoxi}acético

ácido [2 metil 4 (2 {4 metil 2 [4 (trifluorometil)fenil] 1 3 4 tiazol 5 il}
etil)fenoxi]acético

ácido [2 metil 4 (2 {3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}etil)
fenoxi]acético

5 ácido (4 {2 [5 (4 clorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil]etil} 2
metilfenoxi]acético

ácido 3 [4 ({3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metoxi)fenil]
propanóico

ácido {2 metil 4 [{3 (fenoximetil) 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}
metil)tio]fenoxi]acético

10 ácido 3 [2 metil 4 ({3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metoxi)
fenil]propanóico

ácido {4 [{2 [(benciltio)metil] 5 [4 (t(fluorometil)fenil] 3 furil}metil)
tio] 2 metilfenoxi]acético

15 ácido {4 [{2 [(isopropiltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}
metil)tio] 2 metilfenoxi]acético

ácido {2 metil 4 [{2 {[metil(fenil)amino]metil} 5 [4 (trifluorometil)
fenil] 3 furil}metil)tio]fenoxi]acético

ácido [2 metil 4 (2 {2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}etil)
fenoxi]acético

20 ácido 3 [2 metil 4 (2 {3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}etil)
fenil]propanóico

ácido [2 metil 4 ({2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}metoxi)
fenoxi]acético

25 ácido {4 [{2 isopentil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio] 2

metilfenoxi}acetico

ácido {2 metil 4 [(2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}metil)

tio]fenoxi}acético

ácido [4 [(2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio] 2

5 (trifluorometil)fenoxi}acetico

Los compuestos particularmente preferidos son

acido {4 [(3 etil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metil)tio] 2

metilfenoxi}acetico

acido [4 ([5 (4 clorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil}metil)tio] 2

10 metilfenoxi}acetico

acido [2 metil 4 ((3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metoxi)

fenoxi}acetico

acido {2 metil 4 [(3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metil)

tio]fenoxi}acético

15 acido {2 metil 4 [(2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio]

fenoxi}acetico

ácido {2 etil 4 [(2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio]

fenoxi}acético

ácido {2 isopropil 4 [(2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)

20 tio]fenoxi}acético

ácido [2 metil 4 ((3 metil 5 [4 (trifluorometoxi)fenil]tien 2 il}metoxi)

fenoxi}acetico

acido {4 [(2 [(benciltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)

tio] 2 metilfenoxi}acético

25 También se apreciará por aquellos expertos en la técnica que

los compuestos de la presente invención también pueden ser utilizados en la forma de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen sales convencionales formadas a partir de ácidos o bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables así como sales de adición de ácido de amonio cuaternario. Ejemplos más específicos de sales de ácido adecuadas incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, perclórico, fumárico, acético, propiónico, succínico, glicólico, fórmico, láctico, maléico, tartárico, cítrico, palmítico, malónico, hidroximaléico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico, naftalen-2-sulfónico, bencensulfónico, hidroxinaftoico, yodhídrico, málico, esteroico, tánico y similares. Otros ácidos tales como oxálico aunque no por sí mismos farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermediarios para obtener los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos más específicos de sales básicas adecuadas incluyen sales de sodio, litio, potasio, magnesio, aluminio, calcio, zinc, N,N-dibenciletilenodiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilenodiamina, N-metilglucamina y procaina. Aquellos expertos en la química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con solventes en donde reaccionan o a partir de los cuales se precipitan o cristalizan. Estos complejos son conocidos

como solvente. Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un hidrato. Los solvatos del compuesto de la fórmula (I) están dentro del alcance de la invención. Las referencias de aquí en adelante a un compuesto de acuerdo con la invención incluyen tanto
5 compuestos de la fórmula (I) como sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención y sus derivados farmacéuticamente aceptables convenientemente se administran en la forma de composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones
10 convenientemente pueden ser presentadas para utilizarse en una forma convencional en mezcla con uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables.

Aunque es posible que los compuestos de la presente invención puedan ser terapéuticamente administrados como el químico de
15 partida, se prefiere presentar el ingrediente activo como una formulación farmacéutica. El vehículo(s) debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no peligroso para su receptor.

Por consiguiente, la presente invención además proporciona
20 una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

25 Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para

administración oral parenteral (incluyendo subcutánea por ejemplo a través de inyección o a través de tabletas intradérmica intraeal intramuscular por ejemplo a través de depósitos e intravenosa) rectal y tópica (incluyendo dérmica bucal y sublingual) aunque la

5 ruta más adecuada puede depender por ejemplo de la condición y trastorno del receptor. Las formulaciones convenientemente pueden ser presentadas en una forma de dosis unitaria y se pueden preparar a través de cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los métodos incluyen el paso de llevar en

10 asociación los compuestos (ingrediente activo) con el vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general las formulaciones se preparan llevando uniforme e íntimamente en asociación el ingrediente activo con vehículos líquidos y vehículos sólidos finamente divididos o ambos y después si es necesario

15 configurar el producto a la formulación deseada.

Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden ser presentadas como unidades discretas tales como cápsulas trociscos o tabletas (por ejemplo tabletas masticables en particular para administración pediátrica) cada una conteniendo una cantidad

20 predeterminada del ingrediente activo como un polvo o gránulos como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente también puede ser presentado como un bolo, remedio o pasta.

25 Una tableta se puede hacer a través de compresión o moldeo

opcionalmente con uno o mas ingrediente auxiliares Se pueden preparar tabletas comprimidas comprimiendo en una maquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o granulos opcionalmente mezclados con otros excipientes

5 convencionales tales como agentes de unión (por ejemplo jarabe acacia gelatina sorbitol tragacanto mucilago de algodón o polivinilpirrolidona) llenadores (por ejemplo lactosa azucar celulosa microcristalina almidón de maiz fosfato de calcio o sorbitol) lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio ácido

10 esteárico talco glicol polietilénico o sílice) agentes de desintegración (por ejemplo almidón de papa o glicolato de almidón de sodio) o agentes humectantes tales como laurilsulfato de sodio Se pueden hacer tabletas moldeadas moldeando en una maquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un

15 diluyente líquido inerte Las tabletas opcionalmente pueden ser cubiertas o marcadas y pueden ser formuladas con el fin de proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en las mismas Las tabletas pueden ser cubiertas de acuerdo con métodos bien conocidos en el campo

20 Alternativamente los compuestos de la presente invención pueden ser incorporados en preparaciones líquidas orales tales como suspensiones acuosas u oleosas soluciones emulsiones jarabes o elixires por ejemplo Además las formulaciones que contienen estos compuestos pueden ser presentadas como un producto seco para su

25 constitución con agua u otro vehiculo adecuado antes de uso Dichas

preparaciones liquidas pueden contener aditivos convencionales
tales como agentes de suspension tales como jarabe de sorbitol
metilcelulosa jarabe de glucosa/azucar gelatina
hidroxiethylcelulosa carboximetilcelulosa gel de estearato de
5 aluminio o grasas comestibles hidrogenadas agentes emulsificantes
tales como lecitina monooleato de sorbitan o acacia vehiculos no
acuosos (los cuales pueden incluir aceites comestibles) tales como
aceite de almendras aceite de coco fraccionado ésteres oleosos
glicol propilénico o alcohol etílico y conservadores tales como p
10 hidrobenczoatos de metilo o propilo o ácido sórbico Dichas
preparaciones tambien pueden ser formuladas como supositorios por
ejemplo conteniendo bases de supositorio convencionales tales
como mantequilla de cacao u otros glicéridos

Las formulaciones para administración parenteral incluyen
15 soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas las cuales
pueden contener antioxidantes reguladores de pH bacteriostatos y
solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del
receptor y suspensiones estériles acuosas y no acuosas las cuales
pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes

20 Las formulaciones pueden ser presentadas en recipientes de
una sola dosis o de dosis multiples por ejemplo ampollas selladas y
frascos y se pueden almacenar en una condición secada por
congelación (lío-filisadas) que requiere solamente de la adición de un
vehículo líquido estéril por ejemplo agua para inyección
25 inmediatamente antes de uso Las soluciones y suspensiones

inyección extemporaneas pueden ser preparadas de polvos estériles granulos y tabletas del tipo previamente descrito

Las formulaciones para administración rectal pueden ser presentadas como supositorio con los vehículos usuales tales como
5 mantequilla de cacao grasa dura o glicol polietilénico

Las formulaciones para administración topica en la boca por ejemplo bucal o sublingualmente incluyen trociscos que comprenden el ingrediente activo en una base con sabor tal como sacarosa y acacia o tragacanto y pastillas que comprenden el
10 ingrediente activo en una base tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia

Los compuestos tambien pueden ser formulados como preparaciones de almacén Dichas formulaciones de larga duracion pueden ser administradas a través de implante (por ejemplo
15 subcutanea o intramuscularmente) o a través de inyeccion intramuscular De esta manera por ejemplo los compuestos pueden ser formulados con materiales polimericos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo como una emulsion en un aceite aceptable) o resinas de intercambio de ion o como derivados escasamente solubles por
20 ejemplo como una sal escasamente soluble

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

Se apreciara por aquellos expertos en la tecnica que la referencia aqui a tratamiento se extiende a la profilaxis asi como al tratamiento de enfermedades y sintomas establecidos. Además se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención requerido para usarse en el tratamiento variara con la naturaleza de la condición que se está tratando y la edad y la condición del paciente y finalmente será a discreción del médico o veterinario que atiende. En general sin embargo las dosis empleadas para un tratamiento para un ser humano adulto típicamente estarán en la escala de 0.02 a 5000 mg por día de preferencia 1 a 1500 mg por día. La dosis deseada convenientemente puede ser presentada en una sola dosis o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados por ejemplo dos, tres, cuatro o mas subdosis al día. Las formulaciones de acuerdo con la invención pueden contener de entre 0.1 a 99% del ingrediente activo convenientemente de 30 a 95% para tabletas y cápsulas y 3 a 50% para preparaciones líquidas.

El compuesto de la formula (I) para usarse en la presente invención se puede utilizar en combinación con otros agentes terapeuticos por ejemplo estatinas y/u otros fármacos de reducción de lípidos por ejemplo inhibidores de HMG CoA reductasa y sobre reguladores de LDLR. Los compuestos de la invención también se pueden utilizar en combinacion con agentes antidiabeticos por ejemplo metformina, sulfonilureas y/o PPAR gamma, PPAR alfa o agonistas de PPAR alfa/gama (por ejemplo tiazolidindionas tales como pioglitazona y rosiglitazona). Los compuestos tambien se pueden utilizar en

84 94

combinacion con agentes anti hipertensos tales como antagonistas de angiotensina por ejemplo telmisartan antagonistas del canal de calcio por ejemplo lacidipina e inhibidores de ACE por ejemplo enalapril La invencion de esta manera proporciona un aspecto
5 adicional el uso de una combinacion que comprende un compuesto de la formula (I) con un agente terapeutico adicional en el tratamiento de una enfermedad mediada por hPPAR

Cuando los compuestos de la formula (I) se utilizan en combinacion con otros agentes terapeuticos los compuestos pueden
10 ser administrados ya sea secuencial o simultaneamente a través de cualquier ruta conveniente

Las combinaciones presentadas anteriormente convenientemente pueden ser presentadas en la forma de una formulacion farmaceutica y de esta manera las formulaciones
15 farmacéuticas que comprenden una combinacion como se definió anteriormente óptimamente junto con un vehiculo o excipiente farmacéuticamente aceptable comprenden un aspecto adicional de la invencion Los componentes individuales de dichas combinaciones pueden ser administrados ya sea secuencial o simultaneamente en
20 formulaciones farmaceuticas separadas o combinadas

Cuando se combinan en la misma formulacion se apreciara que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre si y los otros componentes de la formulacion y pueden ser formulados para administracion Cuando se formulan en forma separada éstos
25 pueden ser provistos en cualquier formulacion conveniente en

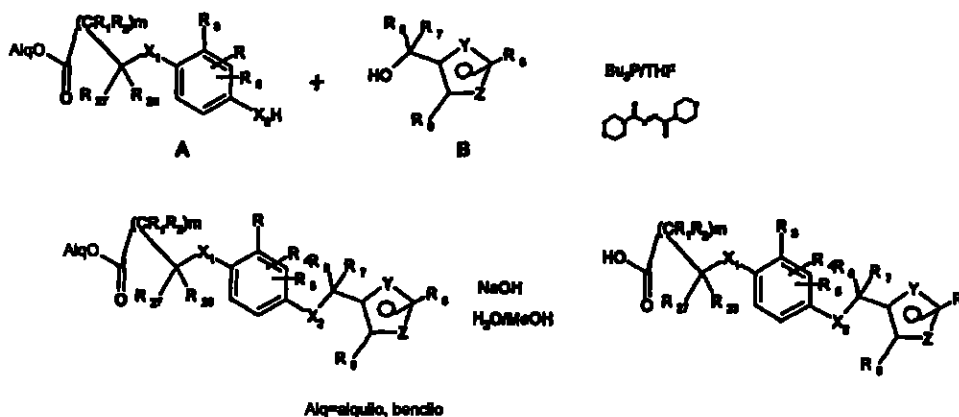
particular de tal forma que son conocidos para dichos compuestos en la técnica

Cuando un compuesto de la formula (I) se utiliza en combinación con un segundo activo de agente terapéutico contra la misma enfermedad mediada por hPPAR la dosis de cada compuesto puede diferir de aquella cuando el compuesto se utiliza sólo Las dosis apropiadas serán fácilmente apreciadas por aquellos expertos en la técnica

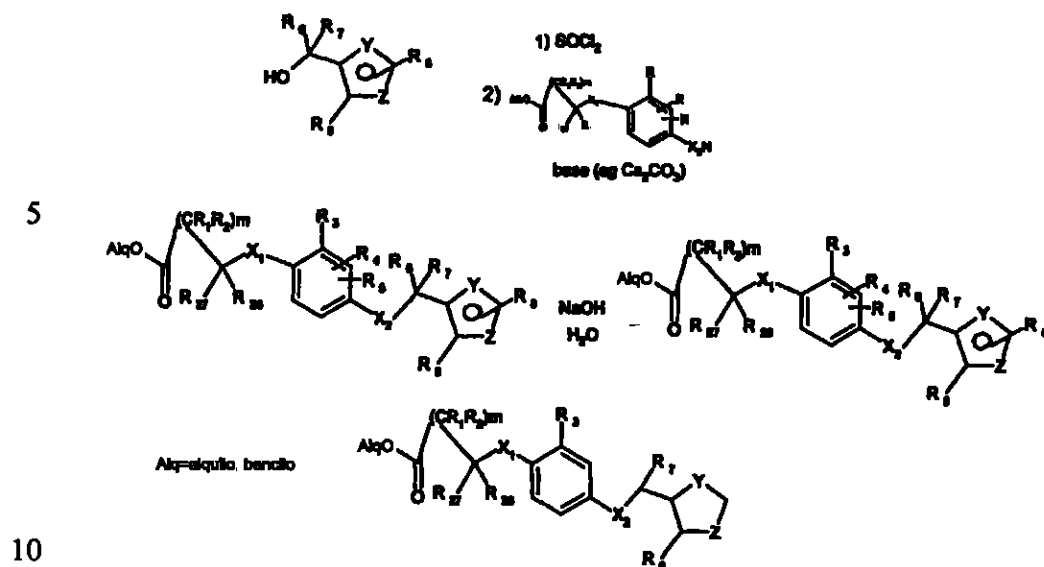
Los compuestos de la invención pueden ser preparados por una de las siguientes rutas

(a) El acoplamiento de un tilo o fenol (A) y un metanol heterociclico (B) a través de la reacción de Mitsunobu (O Mitsunobu Synthesis 1981 1) o a través de la reacción del tilo o fenol (A) con un metil halogenuro heterociclico (por ejemplo cloro) preparado a partir del metanol (B) seguido por hidrólisis del éster R_{10}

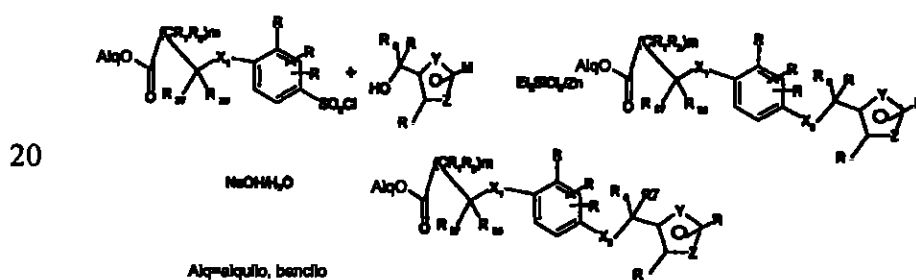
20



25



o una modificacion adicional es para utilizar un cloruro de sulfonilo el cual se reduce y se acopla in situ con un metanol heterocíclico

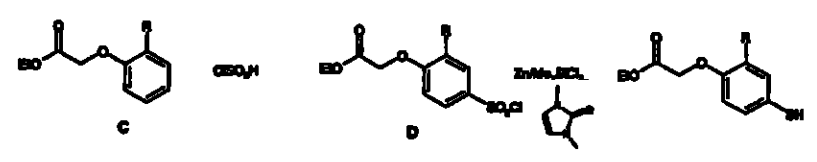


Los intermediarios A pueden ser preparados como sigue en donde $X_2 = SO_2Cl$ a través de sulfonación directa de un precursor aromático tal como un éster C comercialmente disponible (A. Badawi

y otros Pharmazie 1983 38(12) 838 21) El éster C tambien puede ser preparado a partir de fenol comercialmente disponible a través de alquilación con bromoacetato de etilo En donde $X_2 = SH$ estos compuestos pueden ser preparados a través de la reducción de

5 cloruros de sulfonilo (H Uchiro y otros Tetrahedron Lett (1999) 40(16) 3179 3182)

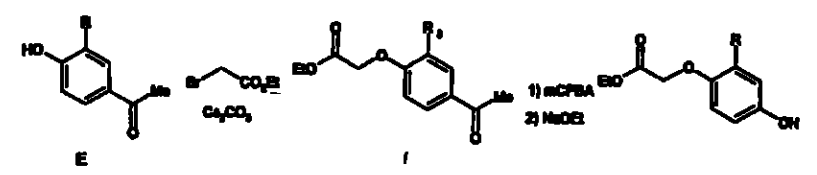
10



15

En donde $X_2 = OH$ un fenol comercialmente disponible tal como E es alquilado y despues se hace reaccionar con un peracido tal como ácido meta cloroperbenzoico (mCPBA) para dar un acetil éster que finalmente es hidrolizado para dar el producto

20



Los alcoholes intermediario B pueden ser preparados por una de las siguientes rutas generales

i) Reducción de un acido comercialmente disponible

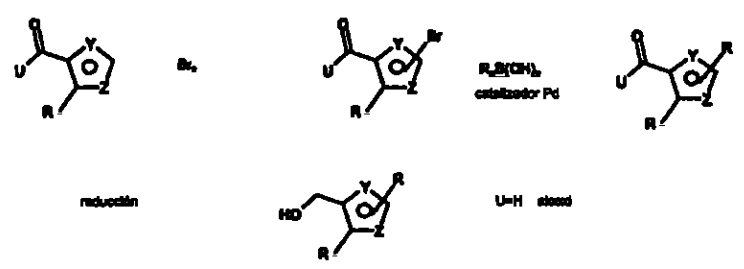
25 utilizando un agente de reducción tal como borano



5

ii) La brominación de un ester o aldehido heterocíclico conocido/comercialmente disponible seguido por acoplamiento de Suzuki del bromuro resultante con un ácido borónico y despues de la reduccion

10

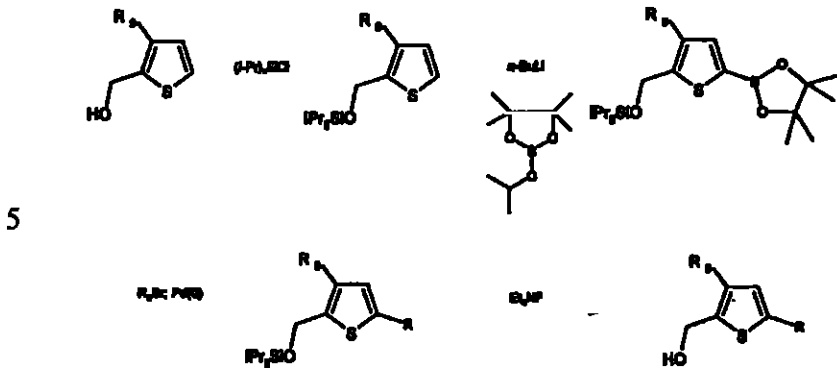


15

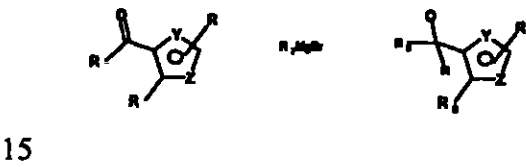
iii) El acoplamiento de Suzuki de un boronato éster heterocíclico protegido preparado a traves de la ortometalación de un anillo heterocíclico con una base fuerte tal como litio butilico seguido por la extinción con un alcoxiborano con bromuro de alilo comercialmente disponible seguido por la subsecuente remoción del grupo protector tal como silil eter

20

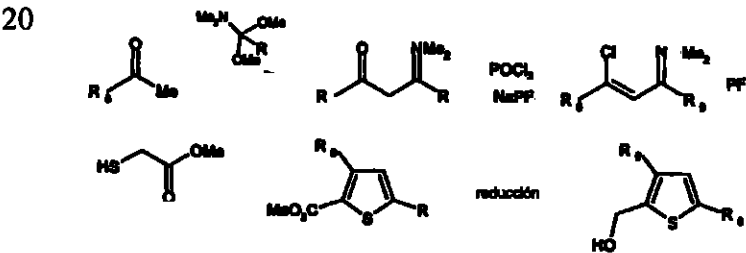
25



iv) La alquilación de aldehidos o cetonas heterociclicas
 10 utilizando reactivos organometálicos los métodos generales para la
 preparación de los cuales se describen en cualquier parte



v) El anillo heterociclico puede ser construido a partir del
 siguiente procedimiento



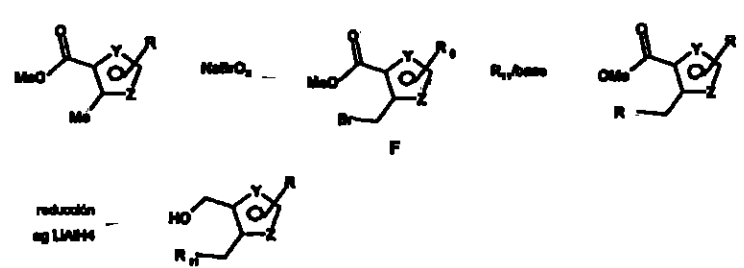
vi) En donde R₉ es un sustituyente más complejo (no metilo)

este puede ser introducido haciendo reaccionar un compuesto en donde R_0 es metilo con un agente de brominacion para proporcionar F que puede ser convertido en metanol deseado a traves de uno de dos métodos

5 haciendo reaccionar con un grupo nucleofilico R_{11} (R_{11} puede ser un tilo amina alcohol o un reactivo organometálico tal como organocuprato) seguido por la reduccion del éster proporciona el metanol deseado

10

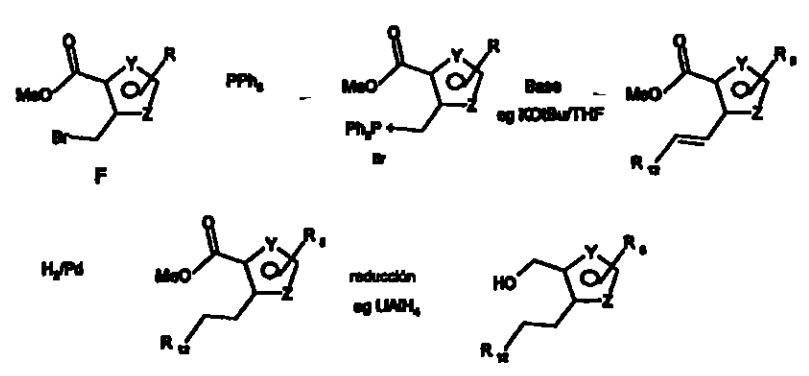
(a)



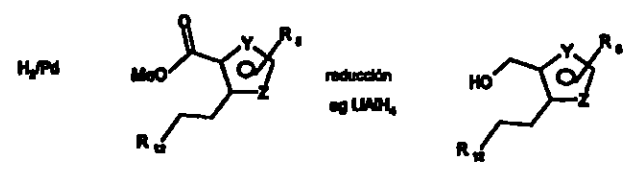
15

a través de la reacción del grupo bromometilo para proporcionar un reactivo de fosforo (tal como una sal de fosonio) y la reacción de éste con una cetona o aldehido La hidrogenacion seguida por reducción del éster proporciona el metanol deseado

20

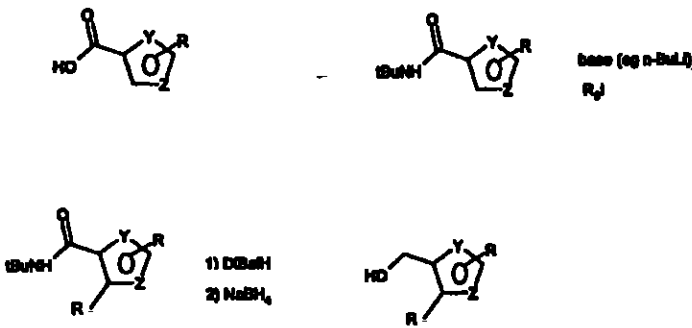


25



(i) Introduccion de R₉ a través de metalacion dirigida

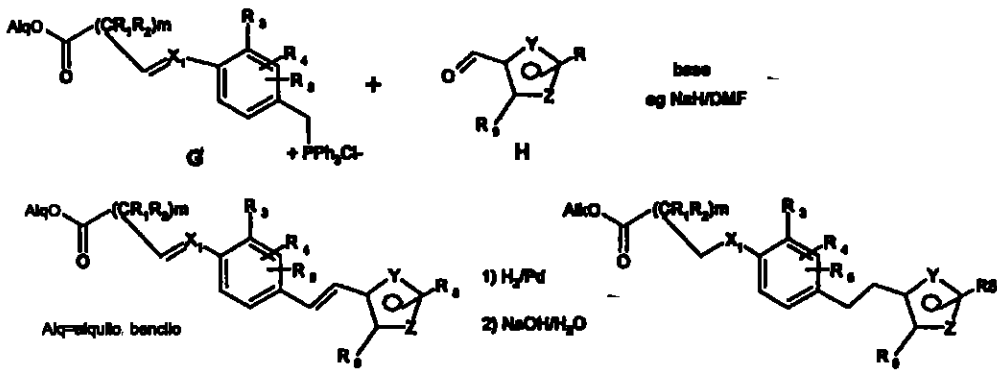
5



(b) Wittig (o quimica de reactivo de fósforo relacionada)

10

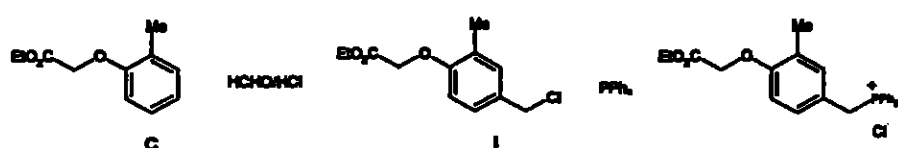
15



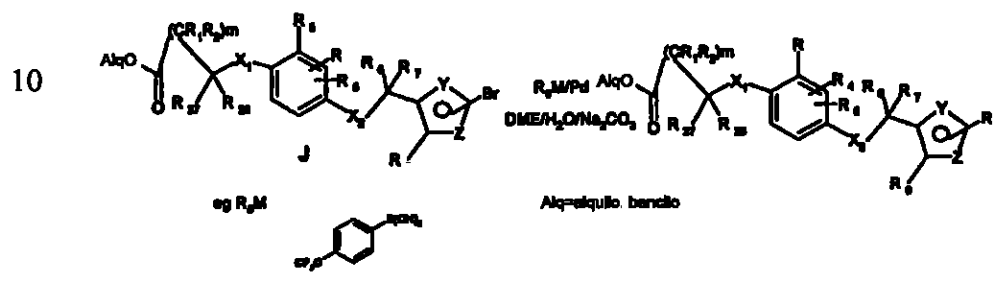
20

25

En donde X₁ = C el enlace entre X₁ y carbono adyacente puede ser individual o doble en donde es doble se remueve en el paso de hidrogenación Los intermediarios H se preparan a través de la oxidacion de los metanoles descritos anteriormente Los intermediarios G pueden ser preparados a partir de un compuesto tal como un éster C comercialmente disponible a través del tratamiento con formaldehido y acido clorhidrico (Org React 1942 1 303) para dar cloruro (I) seguido por la reaccion con trifenilfosfina

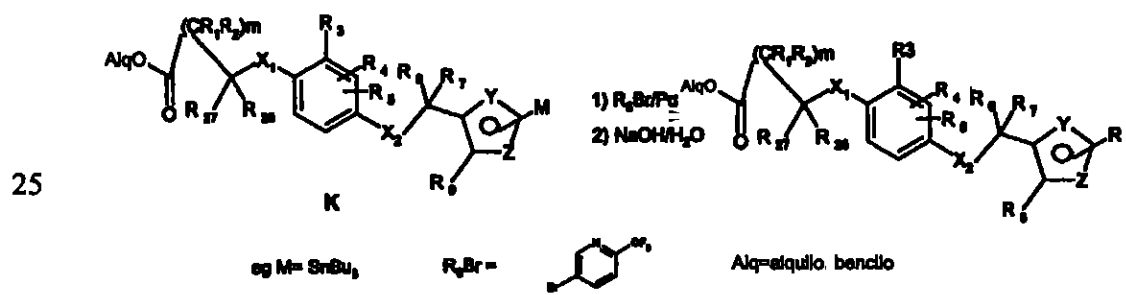


5 (c) A través de la reacción de bromuro J con un reactivo organometalico tal como un ácido borónico Existe la hidrólisis de una base de ester labil durante la reacción

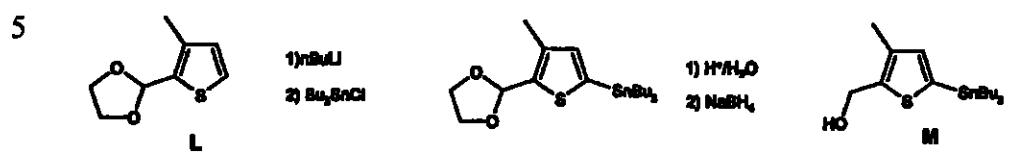


15 Los bromuros J se preparan a través de la reaccion de Mitsunobu como se describió en la sección (a) de los intermediarios A y B en donde B es un alcohol sintetizado a partir de materiales de partida comercialmente disponibles utilizando métodos quimicos estándares

20 (d) A través de la reaccion de una especie organometalica (K) con un bromuro de arilo

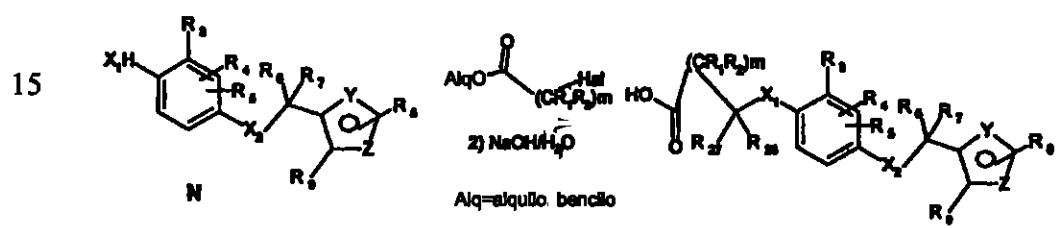


El intermediario K se prepara como se describió en la sección(a) los intermediarios (B) se preparan a través de rutas análogas a aquellas descritas a continuación

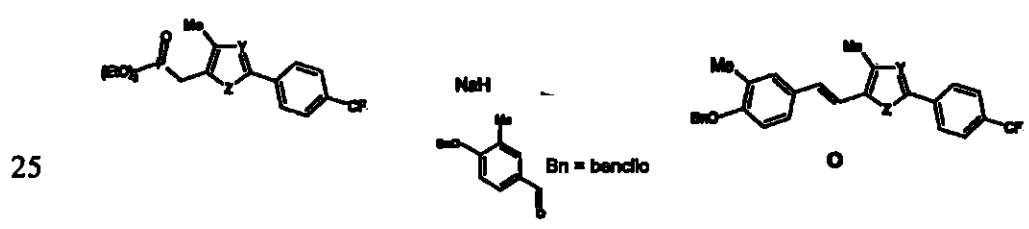


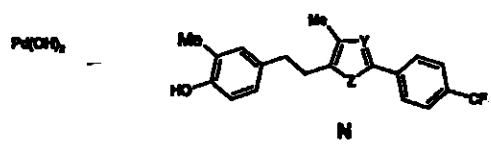
Un aldehído protegido por ejemplo L se hace reaccionar con una base fuerte como litio n butilico seguido por cloruro de tributil estaño La hidrolisis seguida por la reducción proporciona el alcohol deseado

(f) A través de la alquilacion de un intermediario N y la hidrolisis subsecuente



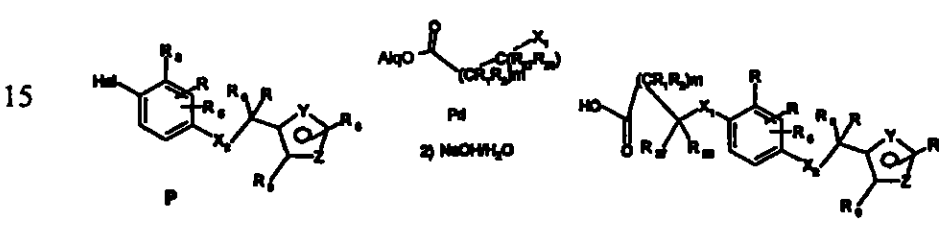
la preparacion de N por ejemplo $X_1 = \text{O}$ $X_2 = \text{CH}_2$



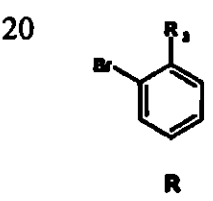


5 El alcohol B preparado a partir del éster conocido (ver anteriormente) es convertido en bromuro y después al fosfonato (Org React 1951 6 273) el cual reacciona con el benzaldehído conocido en presencia de una base para dar alqueno O la reducción utilizando hidrógeno sobre un catalizador de paladio proporciona N

10 (g) a través de la reacción de un halogenuro P con un reactivo de nucleófilo tal como un amino éster con un catalizador de paladio en donde $X_1 = \text{NHR}$



El intermediario P puede ser preparado como se describió en la sección (a) empezando de un halogenuro tal como R



(h) A través de la reacción de una especie organometálica (S) con un bromuro de arilo



10

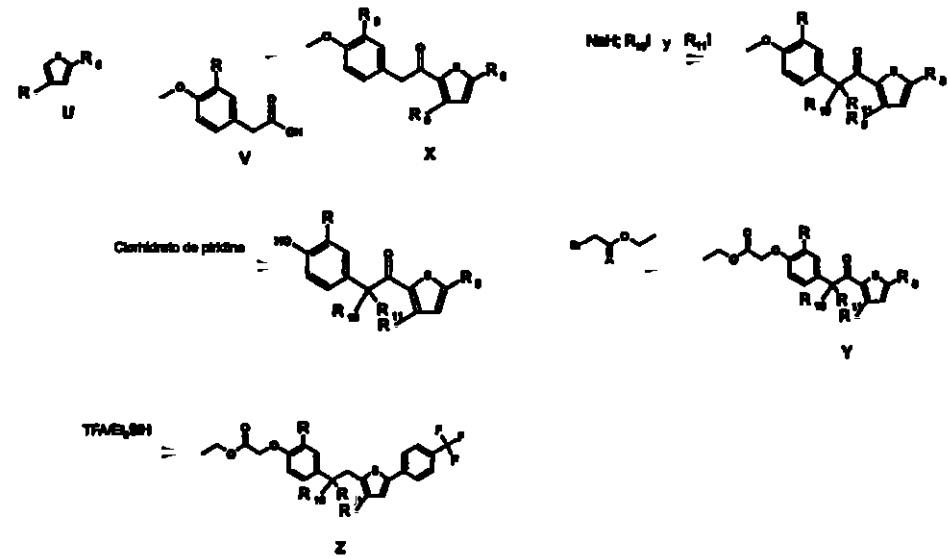


20

25

extinción del enolato con yoduros de alquilo La remoción del metil éter seguido por la alquilación con bromoacetato de etilo desarrolla cetona Y la cual puede ser reducida al ester Z con trietilsilano y ácido trifluoroacético

5



10

15

La invención además se ilustra a través de los siguientes ejemplos que no deben ser construidos como limitantes de la misma

Purificación general y métodos analíticos

Se condujo HPLC analíticas en una columna de Supelcosil LCABZ+PLUS (3 3 cm x 4 6 mm ID) eluyendo con 0 1% de HCO₂H y 0 01 M de acetato de amonio en agua (solvente A) y 0 05% de HCO₂H 5% de agua en acetonitrilo (solvente B) utilizando el siguiente gradiente de elusión 0 0 7 minutos 0% B 0 7 4 2 minutos 100% B 4 2 5 3 minutos 0% B 5 3 5 5 minutos 0% B a una velocidad de flujo de 3 ml/minutos Los espectros de masas (MS) fueron

registrados en un espectrometro de plataforma Fisons VG Platform utilizando modos positivos de electroaspersión [(ES+ve para dar MH y M(NH₄) iones moleculares] o negativos de electroaspersión [(ES ve para dar M H) iones moleculares]

- 5 Se registraron ¹H nmr utilizando un espectrómetro Bruker DPX 400 MHz usando tetrametilsilano como el estándar externo

La cromatografia de Biotage se refiere a la purificacion realizada utilizando un equipo vendido por Dyax Corporation (ya sea el Flash 40i o Flash 150i) y cartuchos pre empacados con KPSil

- 10 La autopreparación dirigida por masas se refiere a métodos en donde el material fue purificado a través de cromatografia de líquido de alto rendimiento en una columna de HPLCABZ+ 5 µm (5 cm x 10 mm i d) con 0.1% de HCO₂H en agua y 95% de MeCN 5% de agua (0.5% de HCO₂H) utilizando un gradiente de elusión a una velocidad de flujo de 8 ml/minutos⁻¹. El colector de fracción Wilson 202 fue
15 activado a través de un espectrómetro de masas VG Platform para detectar la masa de interés

Las fritas hidrofóbicas se refieren a los tubos de filtración vendidos por Whatman

- 20 SPE (extracción de fase sólida) se refiere al uso de cartuchos vendidos por International Sorbent Technology Ltd

TLC (cromatografia de capa delgada) se refiere al uso de placas de TLC vendidas por Merck cubiertas con gel de sílice 60

F₂₅₄

PREPARACION DE LOS INTERMEDIARIOS**INTERMEDIARIO 1****[2 (trifluorometil)fenoxil]acetato de etilo**

- 5 Una mezcla de 1.62 g de 2 trifluorometilfenol en acetonitrilo anhidro se trató con 3.25 g de carbonato de cesio y 1.75 g de bromoacetato de etilo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y se secó con salmuera y sobre sulfato de sodio. La evaporación del acetato de etilo proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro.
- 10 ^1H NMR (CDCl_3) 7.60 (d, 1H) 7.47 (t, 1H) 7.06 (t, 1H) 6.88 (d, 1H) 4.72 (s, 2H) 6.55 (s, 1H) 4.26 (q, 2H) 1.29 (t, 3H)

15

INTERMEDIARIO 2**[4 (clorosulfonil) 2 metilfenoxil]acetato de etilo**

- Se agregaron 0.5 g de (2 metoxifenoxi)acetato de etilo a 2 ml de ácido clorosulfónico enfriado a 0 °C. La mezcla se agitó con enfriamiento con hielo durante 30 minutos después seguido con calentamiento a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción después se vació cuidadosamente sobre hielo y la mezcla se dejó reposar durante la noche. El compuesto del título se aisló como un sólido blanco a través de filtración.
- 20

$$m/z (\text{MH}^+) = 278$$

25

INTERMEDIARIO 3**[4 (clorosulfonil) 2 (trifluorometil]fenoxil]acetato de etilo**

Se preparo a partir del intermediario 1 en una forma análoga al intermediario 2

5 ¹H NMR (CDCl₃) 8.29 (s 1H) 8.17 (dd 2H) 7.04 (d 1H) 4.88 (s 2H) 6.55 (s 1H) 4.30 (q 2H) 1.31 (t 3H)

INTERMEDIARIO 4**(4 mercapto 2 metilfenoxil) acetato de etilo**

10 Una solución de [4 (clorosulfonil) 2 metilfenoxil]acetato de etilo (intermediario 2 18.4 g) en cloroformo se seco utilizando una frita hidrofóbica y esta solución se evaporó. El residuo se disolvió en 125 ml de cloroformo y esta solución se agregó a una mezcla de 14.4 g de polvo de zinc y 26.6 ml de dimetildiclorosilano en 125 ml de
15 cloroformo. La mezcla se enfrió a 0 °C y se agregaron cuidadosamente 20.6 ml de 1,3-dimetil-2-imidazolinona. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se agitó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el aceite resultante se filtró y después se dividió entre éter dietílico y 2
20 M de ácido clorhídrico acuoso. La fase orgánica se seco con salmuera y sobre sulfato de magnesio. El producto aislado después de la evaporación del solvente además se purificó a través de cromatografía de columna de vaporización instantánea utilizando cloroformo neto como eluyente para dar el compuesto del título como
25 un aceite incoloro el cual se solidificó después del reposo.

HPLC Rt = 3.5 minutos

INTERMEDIARIO 5

(4 acetil 2 metilfenoxil)acetato de etilo

5 Se agitaron 90 g de 1 (4 hidroxil 3 metilfenil)etanona y 216 g de
carbonato de cesio en 900 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente
bajo nitrógeno durante 10 minutos. Se agregaron 73 ml de
bromoacetato de etilo y la mezcla se calentó a 40 °C durante 3 horas.
Se agregaron además 2.5 ml de bromoacetato de etilo y 1 g de
10 carbonato de cesio y el calentamiento se continuó durante 1 hora. La
reacción enfriada se filtró y el filtrado se concentró para dar el
compuesto del título como un aceite amarillo.

m/z (MH⁺) = 237

15

INTERMEDIARIO 6

[4 (acetiloxil) 2 metilfenoxil]acetato de etilo

Se calentó una solución de (4 acetil 2 metilfenoxil)acetato de
etilo (intermediario 5 131 g) en 3000 ml de diclorometano
conteniendo 13.7 ml de ácido 4 toluensulfónico a 39 °C bajo nitrógeno
20 y se agregaron en porciones 312 g de ácido m clorperbenzoico
durante 40 minutos. La mezcla se agitó durante 7 horas más y
después se dejó enfriar con agitación durante la noche. Se
agregaron 1000 ml de diclorometano y la mezcla se filtró. El filtrado
se agregó lentamente a una solución de 750 g de yoduro de potasio
25 en 5000 ml de agua y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La capa

organica se separó y otra vez se agrego a una solución de 750 g de yoduro de potasio en 5000 de agua Después de agitar durante 10 minutos la capa organica otra vez se separo despues se lavo con 10% de sulfito de sodio acuoso seguido por agua y salmuera
5 despues se secó sobre sulfato de magnesio se filtro y el filtrado se concentro para dar el compuesto del titulo como un aceite naranja

$m/z (MH^+) = 253$

INTERMEDIARIO 7

10 (4 hidroxi 2 metilfenoxi)acetato de etilo

Una solución de [4 (acetiloxi) 2 metilfenoxi]acetato de etilo (intermediario 6 148 g) en 1300 ml de etanol se trato con 41.3 g de etóxido de sodio y la mezcla se calento a 45 C durante 2.5 horas La mezcla se enfrió a 22 C y se agregó ácido clorhídrico concentrado
15 para dar una solución neutra (pH 7) La mezclas resultante se concentro y el residuo se disolvio en una mezcla de éter t butilico agua y salmuera La capa orgánica se separó se lavo con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio y se filtró El filtrado se concentro para dar un solido de color cafe el cual se purificó adicionalmente a
20 traves de precipitación a partir de una solucion en 100 ml de diclorometano despues de la adicion de 710 ml de ciclohexano para dar el compuesto del titulo como un sólido color café

$m/z (MH^+) = 211$

INTERMEDIARIO 8**2 (4 acetil 2 metilfenoxi) 2 metilpropanoato de etilo**

Una suspensión de 20 1 g de 1 (4 hidroxí 3 metilfenil)etanona en 200 ml de acetonitrilo se agrego a una suspensión de 86 6 g de
5 carbonato de cesio en 400 ml de acetonitrilo y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 minutos. Se agregaron 33 g de 2 bromo 2 metilpropanoato de etilo y la mezcla se agito durante 5 horas. Además se agregaron 33 g de 2 bromo 2 metilpropanoato de etilo adicionales y la mezcla se agito durante 16
10 horas más. La mezcla se filtro y el filtrado se concentró para dar un aceite naranja. El aceite se disolvió en acetato de etilo y la solución se lavó 3 veces con 1 M de hidroxido de sodio y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtro y el filtrado se concentro. El aceite resultante se purificó a través de
15 cromatografía de Biotage® eluyendo con ciclohexano acetato de etilo (9 1) para dar el compuesto del título como un aceite transparente.

m/z (MH⁺) = 265

INTERMEDIARIO 9**2 [4 (acetiloxi) 2 metilfenoxi] 2 metilpropanoato de etilo**

Una solución de 2 (4 acetil 2 metilfenoxi) 2 metilpropanoato de etilo (intermediario 8 37 33 g) en 650 ml de diclorometano se trató con 2 75 g de ácido 4 toluensulfónico seguido por 60 5 g de ácido m cloroperbenzoico y la mezcla se calentó a 40 °C y se agito bajo
25 nitrógeno durante 19 horas. La mezcla enfriada se trató con 450 ml

de diclorometano y la mezcla resultante se agrego a yoduro de potasio acuoso (1000 ml 10% de solución) La capa organica se recogió y se lavo dos veces con agua y salmuera despues se seco sobre sulfato de sodio se filtro y el filtrado se concentró para dar el

5 compuesto del título como un aceite naranja

$$m/z (MH^+) = 281$$

INTERMEDIARIO 10

2 (4 hidroxí 2 metilfenoxi) 2 metilpropanoato de etilo

10 Una solución de 2 [4 (acetiloxi) 2 metilfenoxi] 2 metilpropanoato de etilo (intermediario 9 40.8 g) en 280 ml de etanol se trato con 12.9 g de etóxido de sodio a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La solución resultante se calentó a 50 °C durante 1 hora. Se agregó 2 M de ácido clorhídrico (95 ml) a la reacción enfriada y la

15 solución se concentró. El residuo se disolvió en éter t butil metílico y la solución resultante se lavó con agua seguido por salmuera y despues se secó sobre sulfato de sodio se filtró y el filtrado se concentró para dar un aceite café. La purificación adicional a traves de cromatografia de Biotage® eluyendo inicialmente con ciclohexano

20 y después con ciclohexano acetato de etilo (5:1) proporciono el compuesto del título como un aceite naranja

$$m/z(MH^+) = 239$$

109 01-4

INTERMEDIARIO 11

3 [4 (benziloxi) 2 metilfenil]prop 2 enoato de etilo

Una solución de 0.88 ml de fosfonoacetato de trietilo en 20 ml de tetrahidrofurano seco se enfrió a 0 °C y se trató en pequeñas
5 porciones con una dispersión al 60% en aceite de hidruro de sodio (1.194 g). Una vez que se completó la efervescencia se agregó gota a gota una solución de 1.0 g de 2 metil 4 benciloxibenzaldehído en 20 ml de tetrahidrofurano seco. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1.5 horas. Después el baño de enfriamiento se removió y la
10 reacción se dejó calentar a 21 °C durante 2.5 horas. La reacción después se vació en acetato de etilo/agua y la fase acuosa se separó y se extrajo con más acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron al vacío. El producto se purificó además a
15 través de cromatografía de columna de vaporización instantánea utilizando ciclohexano acetato de etilo (19:1) como un eluyente para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

HPLC Rt=4.1 minutos

20

INTERMEDIARIO 12

3 (4 hidroxil 2 metilfenil)propanoato de etilo

Una solución de 3 [4 (benciloxi) 2 metilfenil] 2 enoato de etilo (intermediario 11 1.054 g) en 50 ml de etanol se agregó a una
25 suspensión de hidróxido de paladio sobre carbón (0.15 g) en 5 ml de

etanol bajo gas nitrógeno. La suspensión resultante después se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de un auxiliar de filtro de Harborlite y la almohadilla se lavó con más etanol. Los filtrados combinados se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título como un aceite transparente.

HPLC Rt=3.1 minutos

INTERMEDIARIO 13

[4 (hidroximetil) 2,6 dimetilfenoxil]acetato de etilo

Una solución de 4 (hidroximetil) 2,6 dimetilfenol (P. Claus y otros, Monatsh. Chem. 1972, 103(4), 1178-1193) (1.9 g) en 50 ml de acetonitrilo se trató con 2.17 g de bromoacetato de etilo y 4.24 g de carbonato de cesio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentró y el residuo se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.0 (s, 2H), 4.6 (s, 2H), 4.4 (s, 2H), 4.3 (q, 2H), 2.3 (s, 6H), 1.35 (t, 3H).

20

INTERMEDIARIO 14

Bromuro de [4 (2 etoxi 2 oxoetoxi) 3,5 (dimetilbencil)]

(trifenilfosfonio)

Una solución de [4 (hidroximetil) 2,6 dimetilfenoxi]acetato de

etilo (30 g) en 100 ml de acetonitrilo se trató con 4.32 g de bromhidrato de trifenilfosfina y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. La solución enfriada se concentró y el residuo se tituló con 100 ml de éter dietílico para precipitar el compuesto del título que se aisló a través de filtración.

HPLC Rt=2.7 minutos

INTERMEDIARIO 15

Bromuro de [3-ter-butil-4-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-5-

metilbencil(trifenil)fosfonio

El compuesto del título se preparó a través de un método análogo a aquel utilizado para la preparación del intermediario 14 comenzado a partir de 2-ter-butil-4-(hidroximetil)-6-metilfenol (P. G. McCracken y otros J. Org. Chem. (1977) 62(6) 1820-1825).

HPLC Rt=3.1 minutos

INTERMEDIARIO 16

[4-(clorometil)-2-metilfenoxil]acetato de etilo

Una mezcla de 10.0 g de (2-metilfenoxi)acetato de etilo en 24 ml de éter de petróleo (40-60) y 60 ml de ácido clorhídrico concentrado se trató con 37% de formaldehído acuoso (4.2 ml) y la mezcla bifásica se agitó rápidamente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo; la capa acuosa se separó y la capa orgánica se lavó con agua y después se seco con salmuera y sobre sulfato de sodio. El producto aislado después de la

evaporacion del solvente además se purificó a través de cromatografia de columna de vaporización instantanea utilizando ciclohexano acetato de etilo (14 1) como eluyente para dar el compuesto del titulo como un sólido blanco

5 m/z (M Cl) =207

INTERMEDIARIO 17

Cloruro de [4 (2 etoxi 2 oxoetoxi) 3 metilbencil](trifenil)fosfonio

Una mezcla de cloruro de [4 (2 etoxi 2 oxoetoxi) 3 metilbencil](trifenil)fosfonio (intermediario 16 2 5 g) y 2 73 g de trifenilfosfina en 25 ml de tolueno se agito a reflujo durante 68 horas La mezcla de reacción se enfrió y el compuesto del titulo un solido blanco se aisló a través de filtración

m/z (M Cl) =465

15

INTERMEDIARIO 18

(4 bromo 3 metilfenil)metanol

Una solución de 4 31 g de metil 4 bromo 3 metilbenzoato en 20 ml de tetrahidrofurano seco se agito y se enfrió a 0 C bajo gas nitrógeno Se agregó lentamente una solución de 1 5 M de hidruro de diisobutilaluminio en 44 ml de tolueno y la reaccion se agito durante 2 5 horas después se extinguió con metanol y se dejó calentar a 21 C Se agregó sílice y la reacción se concentro al vacío y se purificó utilizando SPE (cartucho de Si) utilizando un ciclohexano acetato de etilo (3 1) como un eluyente que desarro el

25

compuesto del título como un aceite café

HPLC Rt=3.1 minutos

INTERMEDIARIO 19

5 (2E) 3-[4-(hidroximetil)-2-metilfenil]fenil]prop-2-enoato de etilo

Una solución de (4-bromo-3-metilfenil)metanol (intermediario 18, 1.319 g) en 15 ml de dimetilformamida seca y 7 ml de trietilamina se agitó a 21 °C bajo gas nitrógeno y se trató con 0.7 ml de acrilato de etilo, 0.6 g de (tris(dibencilideno)acetona)dipaladio (0) y 2.0 de tri(o-tolil)fosfina. La solución café resultante se agitó y se calentó a 80 °C durante 2 horas. La reacción se dejó enfriar y se vació en 2 M de carbonato de sodio acuoso/acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con más carbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con más acetato de etilo y la solución orgánica combinada se lavó con salmuera. Se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío. El producto aislado se purificó adicionalmente a través de cromatografía de columna de vaporización instantánea utilizando ciclohexano/acetato de etilo (3/1) como un eluyente que proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo.

HPLC Rt=3.1 minutos

INTERMEDIARIO 20

(2E) 3-[4-(bromometil)-2-metilfenil]prop-2-enoato de etilo

Una solución de (2E)-3-[4-(hidroximetil)-2-metilfenil]prop-2-enoato de etilo (intermediario 19, 1.389 g) en 40 ml de diclorometano

seco se enfrió a 0 C y se trató con 2.3 g de tetrabromuro de carbono
seguido por en pequeñas porciones 1.82 g de trifenilfosfina. La
solución resultante se agitó durante la noche después se vació a
diclorometano/agua y la fase orgánica se separó y se lavó con agua
5 salmuera y se secó sobre sulfato de sodio después se evaporó al
vacío. El producto aislado se purificó adicionalmente a través de
cromatografía de columna de vaporización instantánea utilizando
ciclohexano acetato de etilo (9:1) como un eluyente que proporciona
el compuesto del título como un sólido blanco.

10 HPLC Rt=3.8 minutos

INTERMEDIARIO 21

**Bromuro de {4 [(1E) 3 etoxi 3 oxoprop 1 enil] 3
metilbencil}(trifenil)fosfonio**

15 Una solución de (2E) 3 [4 (bromometil) 2 metilfenil]prop 2
enoato de etilo (intermediario 20 1.494 g) en 30 ml de tolueno se
agitó y se calentó con 1.52 g de trifenilfosfina y después se calentó
a reflujo durante 2 horas y después a 21 C durante la noche.
Después se agregaron 0.5 g más de trifenilfosfina y la reacción se
20 calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla después se dejó enfriar
y se filtró para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

HPLC Rt=3.0 minutos

INTERMEDIARIO 22

25 **5 bromo 2 metil 3 furoato de metilo**

Se agregaron gota a gota 2.0 ml de bromuro a una mezcla de 5.0 g de 2-metil-3-furancarboxilato de metilo en 35 ml de 1,4-dioxano agitado a 0 °C. La agitación se continuo a 0 °C durante 2 horas y después a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó 5 tiosulfato de sodio acuoso saturado a la mezcla de reacción la cual después se extrajo con acetato de etilo. La capa organica se secó con salmuera y sobre sulfato de magnesio. El producto aislado despues de la evaporación del solvente se purificó adicionalmente a través de cromatografía de columna de vaporización instantánea 10 usando ciclohexano acetato de etilo (19:1) como eluyente para dar el compuesto del titulo como un aceite amarillo.

HPLC Rt=3.3 min

INTERMEDIARIO 23

15 2-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-fluorato de metilo

A una solución de 5-bromo-2-metil-3-furoato de metilo (intermediario 22, 0.7 g) y 0.64 g de ácido 4-trifluorometilbencen borónico en 15 ml de eter dimetilico de glicol etilénico se agregaron 0.84 g de carbonato de sodio, 0.130 g de 20 tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y 7.5 ml de agua. La mezcla se calentó a reflujo bajo nitrógeno. Despues de 3 horas la reacción se dejo enfriar y se concentró. El residuo se dividió entre agua y acetato de etilo. la solución orgánica se recogió y se secó con salmuera sobre MgSO₄ y se concentró. El producto aislado después 25 de la evaporación del solvente se purificó adicionalmente a través de

cromatografía de columna de vaporización instantánea utilizando ciclohexano acetato de etilo (14 1) como eluyente para dar el compuesto del título como un sólido blanco

HPLC Rt=4 0 minutos

5

INTERMEDIARIO 24

{2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metanol

Una solución de 2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furato de metilo (intermediario 23 0 27 g) en 10 ml de tetrahidrofurano agitada a 0 C bajo una atmósfera de nitrógeno se trato con 1 M de hidruro de aluminio litio en 1 0 ml de eter. La mezcla de reacción se agito a esta temperatura durante 4 horas y después se agregaron 2 ml de agua y 2 ml de 2 M de hidroxido de sodio acuoso. La mezcla de reacción además se diluyó con agua se extrajo con acetato de etilo y la solución orgánica se extrajo con agua y se secó con salmuera y sobre sulfato de sodio y se concentro. El producto aislado despues de la evaporación del solvente se purificó adicionalmente a través de cromatografía de Biotage™ utilizando una mezcla de eter de petróleo acetato de etilo (1 1) como eluyente para dar el compuesto del título como un sólido blanco

HPLC Rt=3 6 minutos

INTERMEDIARIOS 25 29

Se prepararon los siguientes intermediarios a traves de métodos análogos a aquellos descritos para la preparación del

intermediario 24

INTERMEDIARIO 25

{3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 2 furil}metanol

Preparado a partir de 5 bromo 2 metil 3 furoato de metilo (D

5 W Knight y otros J Chem Soc Perkin Trans 1 1981 (3) 679 683

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.8 (d 2H) 7.6 (d 2H) 6.6 (s 1H) 4.6 (s 2H)

2.1 (s 3H)

INTERMEDIARIO 26

10 **{5 [4 (trifluorometil)fenil] 2 furil}metanol**

Preparado a partir de 5 bromo 2 furoato de metilo

HPLC Rt=3.3 minutos

INTERMEDIARIO 27

15 **{5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metanol**

Preparado a partir de éster metílico de ácido 5 bromo 3

furancarboxílico (G Johansson y otros J Med Chem 1997 40(23)

3805 3819)

HPLC Rt=3.4 minutos

20

INTERMEDIARIO 28

{5 [4 (trifluorometil)fenil] 2 il}metanol

Preparado a partir de 5 bromo 2 tiofencarboxaldehido

25 comercialmente disponible

HPLC Rt=3.6 minutos

INTERMEDIARIO 29

5-[4-(trifluorometil)fenil]-2-tien-3-il-metanol

Preparado a partir de 5-bromo-3-tiofencarboxaldehído
5 comercialmente disponible (a través del intermediario 37)

HPLC Rt=3.6 minutos

INTERMEDIARIO 30

5-(4-clorofenil)-3-hidroximetil-2-trifluorometilfurano

10 Una mezcla de 0.30 g de ácido 5-(4-clorofenil)-2-
(trifluorometil)furan-3-carboxílico en 10 ml de tetrahidrofurano
agitada bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se trató con una
solución de 1 M de borano en 10.33 ml de tetrahidrofurano y la
reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La
15 reacción se enfrió a 0 °C se trató con 4 ml de metanol y después de
15 minutos la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se purificó a
través de SPE (cartucho de Si) secuencialmente utilizando
diclorometano, cloroformo y cloroformo éter (9:1) como eluyentes
para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

20 HPLC Rt=3.8 minutos

Los intermediarios 31 y 32 se prepararon a través de un método
análogo a aquel usado para preparar el intermediario 30.

INTERMEDIARIO 31

25 **2-(trifluorometil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-furil-metanol**

Preparado a partir de ácido 5 (4 trifluorometilfenil) 2
(trifluorometil) furan 3 carboxílico comercialmente disponible

HPLC Rt=3 8 minutos

5

INTERMEDIARIO 32

{2 metil 5 [4 clorofenil] 3 furil}metanol

Preparado a partir de ácido 5 (4 clorofenil) 2 metilfuran 3
carboxílico comercialmente disponible

HPLC Rt=3 5 minutos

10

INTERMEDIARIO 33

3 (dimetilamino) 1 [4 (trifluorometil)fenil]but 2 en 1 ona

Una mezcla de 9 8 g de 4 (trifluorometil)acetofenona y 8 2 g
de N (1 1 dimetoxietil) N N dimetilamina se calentó a 112 C durante
la noche bajo nitrógeno La mezcla de reacción se enfrió y se
concentró para dar un sólido naranja La titulación con eter dietílico
proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo

¹H NMR (CDCl₃) δ 7 9 (d 2H) 7 6 (d 2H) 5 6 (s 1H) 3 1 (s 6H)
2 7 (s 3H)

20

INTERMEDIARIO 34

Hexafluorofosfato de N {3 cloro 1 metil 3 [4

(trifluorometil)fenil]prop 2 enilideno} N metilmetanaminio

Una solución de 3 (dimetilamino) 1 [4 (trifluorometil)fenil]but 2
en 1 ona (intermediario 33 2 6 g) en 25 ml de diclorometano se trató

con 1.5 g de oxidloruro de fosforo a temperatura ambiente y la
mezcla se agito durante 30 minutos. El solvente se removió al vacio
y el residuo se trató con una solución de 3.4 g de hexafluorofosfato
de sodio en 40 ml de metanol. El compuesto del titulo se aisló a
5 través de filtración y se secó al vacio a temperatura ambiente.
 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.1 (d, 2H), 7.9 (d, 2H), 7.6 (s, 1H), 3.7 (s, 3H),
3.6 (s, 3H), 2.7 (s, 3H).

INTERMEDIARIO 35

10 **3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tiofen 2 carboxilato de etilo**

Se agregó hidruro de sodio (60% de dispersion en aceite
mineral 0.528 g) a 20 ml de etanol seco. hexafluorofosfato de N {3
cloro 1 metil 3 [4 (trifluorometil)fenil]prop 2 enilideno} N
metilmetanamino (intermediario 34 2.8 g) fue agregado seguido por
15 0.79 g de tioglicolato de etilo y la mezcla se calentó a 110 °C durante
2 horas bajo nitrógeno. La mezcla enfriada se concentro al vacio y el
residuo se dividió entre agua y éter dietilico. La capa organica se
recogió, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar
el compuesto del titulo como un solido cafe.
20 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.7 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 4.3 (q, 2H),
2.6 (s, 3H), 1.4 (t, 3H).

INTERMEDIARIO 36

{3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 }metanol

25 Una mezcla de 3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tiofen 2

carboxilato de etilo (intermediario 35 1 24 g) en 10 ml de tetrahidrofurano agitada bajo una atmósfera de nitrógeno se trato con 1 M de hidruro de litio aluminio en 4 5 ml de eter y la mezcla de reaccion se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas La
5 mezcla de reacción se trató con 2 ml de agua y 2 M de hidroxido de sodio acuoso (2 ml) se diluyó con agua y despues se extrajo dos veces con acetato de etilo Estas soluciones se lavaron secuencialmente con agua se secaron con salmuera se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio El producto aislado despues de
10 la evaporación del solvente además se purificó a través de cromatografia de Biotage® utilizando una mezcla de éter de petróleo acetato de etilo (5 1 y 4 1) como eluyentes para dar el compuesto del titulo como un sólido blanco
 ^1H NMR (CDCl_3) 7 7 (d 2H) 7 6 (d 2H) 6 8 (s 1H) 4 7 (d 2H) 2 5
15 (s 3H) 1 8 (t 1H)

INTERMEDIARIO 37

4 [4 (trifluorometil)fenil]tiofen 2 carbaldehído

A una solucion de 3 bromotiofen 2 carboxaldehido (2 0 g) y
20 ácido 3 trifluorometilbencen borónico (2 19 g) en 100 ml de eter dimetilico de glicol etilénico se agregaron 2 9 g de carbonato de sodio 0 12 g de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y 50 ml de agua La mezcla se calentó a 90 C bajo nitrógeno Despues de 18 horas la reaccion se dejó enfriar y se concentró El residuo se dividió entre
25 agua y acetato de etilo la solucion organica se recogio y se lavo con

salmuera y después se seco (MgSO_4) y se concentró. El material crudo se purificó a través de SPE (Si) el producto se eluyó con cloroformo neto para producir el compuesto del título como un sólido amarillo.

5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.0 (s, 1H) 8.1 (d, 1H) 7.9 (m, 1H) 7.7 (bs, 4H)

INTERMEDIARIO 38

Ácido 4-[4-(trifluorometil)fenil]tiofen-2-carboxílico

Una solución de 4-[4-(trifluorometil)fenil]tiofen-2-carbaldehído
10 (intermediario 37, 1.23 g), 20 ml de *t*-butano y 10 ml de 2-metil-2-buteno se enfrió a 0 °C. A esto se agregó gota a gota una solución de 3.8 g de clorito de sodio y 4.03 g de fosfato diácido de sodio en 15 ml de agua. Después de completar la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La
15 solución después se concentró y se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se lavó con una segunda porción de acetato de etilo y los líquidos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera y después se secaron (MgSO_4). La solución después se absorbió sobre sílice y se cargó sobre un cartucho de SPE (Si). El producto se
20 eluyó con acetato de etilo neto para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.1 (d, 1H) 8.0 (d, 1H) 7.8 (d, 2H) 7.6 (d, 2H)

INTERMEDIARIO 39

25 N-(*ter*-butil)-4-[4-(trifluorometil)fenil]tiofen-2-carboxamida

Una solución de ácido 4 [4 (trifluorometil)fenil]tiofen 2
 carboxílico (intermediario 38 0 50 g) en 4 ml de cloruro de tionilo se
 llevó a reflujo durante 3 horas. Después se removió el exceso de
 cloruro de tionilo al vacío y el cloruro ácido crudo se disolvió en 20
 5 ml de clorometano y se enfrió a 0. Se agregaron lentamente 2 0 ml
 de t butilamina. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente
 y se agitó de esta manera durante la noche. La mezcla después se
 vació en 1 M de una solución de carbonato de potasio acuoso y se
 hizo pasar a través de una fritta hidrofóbica. El producto concentrado
 10 se purificó a través de SPE (Si) el compuesto del título se eluyó con
 3 1 de ciclohexano acetato de etilo.
¹H NMR (CDCl₃) δ 7 7 (d 1H) 7 6 (s 4H) 7 6 (d 1H) 5 8 (bs 1H)
 1 5 (s 9H)

15

INTERMEDIARIO 40

N (ter butil) N 3 dimetil 4 [4 (trifluorometil)fenil]tiofen 2 carboxamida

Una solución de N (ter butil) 4 [4 (trifluorometil)fenil]tiofen 2
 carboxamida (intermediario 39 0 20 g) en 50 ml de tetrahydrofurano
 20 se enfrió a -78 C bajo nitrógeno. Se agregó gota a gota litio n
 butílico (1 6 M en hexanos 840 µl) y la mezcla se dejó agitar durante
 30 minutos. Después de este tiempo se agregaron lentamente 380 µl
 de yoduro de metilo en 10 ml de tetrahydrofurano y la mezcla se agitó
 a -78 C durante 1 hora. Después de este tiempo la reacción se dejó
 25 calentar a temperatura ambiente y se dejó agitar durante 24 horas.

La reaccion después se extinguió con tetrahydrofurano humedo
 despues se agregaron agua y una solución de 2 M de hidroxido de
 sodio acuoso. El tetrahydrofurano se removio al vacío y la mezcla
 acuosa se agregó a acetato de etilo. La solución organica se recogio
 5 se lavó con agua salmuera y despues se seco (sulfato de magnesio)
 y se concentró. Esto produjo el compuesto del título como un sólido
 cristalino blanquecino.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.7 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 3.0 (s, 3H),
 2.2 (s, 3H), 1.5 (s, 9H).

10

INTERMEDIARIO 41

{3 metil 4 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metanol

Se agregó gota a gota litio n butílico (1.6 M en hexanos 1.1
 15 ml) a una mezcla de 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en 1.77 g
 de ciclohexano y tetrahydrofurano a 0 °C bajo nitrógeno. Esta mezcla
 se dejó agitar durante 30 minutos y despues se agregó a una
 solución enfriada (0 °C) de N (ter butil) N 3 dimetil 4 [4
 (trifluorometil)fenil]tiofen 2 carboxamida (intermediario 40, 0.210 g)
 20 en 2.5 ml de tetrahydrofurano bajo nitrógeno. Despues de 1.5 horas
 se agregó una solución de 0.68 g de borohidruro de sodio en 5 ml de
 etanol y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente.
 Despues de 2 horas la reacción se extinguió con tetrahydrofurano
 humero despues se agregó 2 ml de ácido clorhidrico acuoso y la
 25 mezcla se agitó durante 15 minutos. Se agregó éter y la capa de

agua se removio La capa acuosa se extrajo con dos porciones adicionales del éter después la solución organica combinada se lavo con salmuera despues se seco (MgSO₄) y se concentró El producto
5 crudo se purifico a través de SPE (cartucho de sílice) utilizando ciclohexano acetato de etilo (3 1) como eluyente para dar el compuesto del título como un aceite incoloro

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.7 (d 2H) 7.5 (d 2H) 7.2 (s 1H) 4.6 (s 2H) 2.2 (s 3H)

10

INTERMEDIARIO 42

{2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tifen 3 lmetanol

Este compuesto se preparo a partir de 5 bromotiofen 3 carboxaldehido a traves de un procedimiento analogo a aquel utilizado para preparar el intermediario 41 (intermediarios 37 41)

15

HPLC Rt=3.7 minutos

INTERMEDIARIO 43

3 (bromometil) 5 [4 (trifluorometil)fenil]tifen 2 carboxilato de etilo

20

Se suspendieron 3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tifen 2 carboxilato de etilo (intermediario 35 0.100 g) y 0.144 g de bromato de sodio en una mezcla de ciclohexano y agua (1 1 v/v 4 ml) A esto se agrego una solución de 0.99 g de bisulfito de sodio en 1 ml de agua La mezcla se agito durante 2 horas se extinguió con 1 M de
25 una solución de tiosulfato de sodio después se extrajo con acetato

de etilo La capa orgánica se recogio y se lavo con agua tiosulfato de sodio y se seco con salmuera y sobre $MgSO_4$ y se concentro para dar el compuesto del titulo como un sólido cristalino blanco

HPLC $R_t=4.3$ minutos

5

INTERMEDIARIO 44

2 (bromometil) 5 [4 trifluorometil]fenil] 3 fluoroato de metilo

Una solución de 8.14 g de bromato de sodio en 27 ml de agua se trató con una suspensión de 2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 fluoroato de metilo (intermediario 23 5.12 g) en 36 ml de ciclohexano El sistema se enfrió a $<10^\circ C$ en un baño de hielo/agua y se trató con una solución de 9.4 g de sulfito ácido de sodio en 54 ml de agua en una forma gota a gota durante 30 minutos La reacción se dejó calentar a $10^\circ C$ durante 2 horas y después se vació en 400 ml de éter dietílico y se lavo con agua fresca La capa organica se lavó con 10% de una solución de tiosulfito de sodio y se seco sobre sulfato de magnesio El producto crudo se aisló a través de evaporación se pre absorbió sobre sílice y se purificó a través de cromatografía de columna de vaporización instantánea utilizando 39:1 de ciclohexano acetato de etilo como eluyente para dar el compuesto del titulo como un polvo blanco

HPLC $R_t=4.1$ minutos

25

INTERMEDIARIO 45

3 [(benciltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil]tiofen 2 carboxilato de etilo

5 Una solución de 3 (bromometilo) 5 [4 (trifluorometil)fenil]tiofen 2 carboxilato de etilo (intermediario 43 0 100 g) y 0 30 g de bencilmercaptano en 10 ml de acetonitrilo se trato con 0 46 g de carbonato de potasio y la mezcla se agito a temperatura ambiente durante la noche La mezcla de reacción se dividió entre acetato de
10 etilo y agua la capa orgánica se recogió se secó sobre sulfato de magnesio y se concentro El residuo se purifico mediante SPE (cartucho de Si) eluyendo inicialmente con ciclohexano cloroformo (5 1) y después con ciclohexano cloroformo (1 3) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro

15 HPLC Rt=4 5 minutos

INTERMEDIARIO 46

{3 [(benciltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil]tlen 2 il}metanol

Una solución de 3 [(benciltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil]tiofen 2 carboxilato de etilo (intermediario 45 0 87 g) en 5 ml de tetrahidrofurano seco se enfrió a 0 C y se agrego una solución de 1 M de hidruro de litio aluminio en 0 299 ml de eter dietílico La mezcla de reacción se agitó con enfriamiento durante 3 horas Se agregaron gota a gota 0 5 ml de agua seguido por 2 M de
25 ácido clorhidrico (0 5 ml) 50 ml más de agua la mezcla resultante

se extrajo dos veces con acetato de etilo los extractos se combinaron se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron El residuo se purificó mediante SPE (cartucho de Si) eluyendo inicialmente con ciclohexano cloroformo (1 1) y después
5 cloroformo para dar el compuesto del título como un sólido blanco

HPLC Rt=4 0 minutos

Los intermediarios 47 53 se prepararon a partir del intermediario 43 a través de métodos análogos a aquellos descritos anteriormente para la preparación del intermediario 46

10

INTERMEDIARIO 47

{3 (fenoximetil) 5 (4 (trifluorometil)fenil)tien 2 il}metanol

Preparado a partir del intermediario 43 y fenol

HPLC Rt=3 9 minutos

15

INTERMEDIARIO 48

{3 [(isopropiltio)metil] 5 [4(trifluorometil)fenil)tien 2 il}metanol

Preparado a partir del intermediario 43 y isopropiltiol

HPLC Rt=4 0 minutos

20

INTERMEDIARIO 49

{3 {[4 metil 1 1 bifenil 4 il)oxil]metil} 5 4 (trifluorometil)

fenil)tien 2 il}metanol

Preparado a partir del intermediario 43 y 4 hidroxil 4 metil

25 1 1 bifenil

134
129

HPLC Rt=4 3 minutos

INTERMEDIARIO 50

{3 {[metil(fenil)amino]metil} 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2
il}metanol

5 Preparado a partir del intermediario 43 y N metil anilina

HPLC Rt=3 4 minutos

INTERMEDIARIO 51

{3 {[4 (trifluorometil)fenoxylmetil} 5 {4 (trifluorometil)fenil]tieri
2 il}metanol

10

Preparado a partir del intermediario 43 y 4 (trifluorometil)fenol

HPLC Rt=4 0 minutos

INTERMEDIARIO 52

15 {3 {[4 (2 feniletil)fenoxylmetil} 5 [4(trifluorometil) fenil]tien 2
il}metanol

Preparado a partir del intermediario 43 y 4[2 (feniletil)]fenol

HPLC Rt= 4 3 minutos

INTERMEDIARIO 53

{3 etil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metanol

20

Preparado a partir del intermediario 43 y bromuro de metilmagnesio

HPLC Rt=3 2 minutos

25 Los intermediarios 54 62 se prepararon a partir del

intermediario 44 a través de métodos análogos a aquellos descritos anteriormente para la preparación del intermediario 46

INTERMEDIARIO 54

5 {2 [(benziltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metanol

Preparado a partir del intermediario 44 y bencil mercaptan

HPLC Rt=4 0 minutos

INTERMEDIARIO 55

10 {2 (fenoximetil) 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metanol

Preparado a partir del intermediario 44 y fenol

¹H NMR (CDCl₃) δ 7 79 (d 2H) 7 65 (d 2H) 7 35 (t 2H) 7 0 (m 3H) 6 83 (s 1H) 5 12 (s 2H) 4 65 (d 2H)

15

INTERMEDIARIO 56

{2 [(isopropiltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3furil}metanol

Preparado a partir del intermediario 44 y isopropiltiol

¹H NMR (CDCl₃) δ 7 75 (d 2H) 7 63 (d 2H) 6 8 (s 1H) 7 58 (d 2H) 7 87 (s 2H) 2 95 (m 1 H) 1 90 (t 1 H) 1 31 (d 6H)

20

INTERMEDIARIO 57

{2 {[(tmetil(fenil)amino)metil] 5 (4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metanol

Preparado a partir del intermediario 44 y N metil anilina

25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 7 74 (d 2H) 7 65 (d 2H) 6 34 (m 3H) 6 0 (d

2H) 5.9 (t, 1H) 5.8 (s, 1H)

INTERMEDIARIO 58

5 {2-[(2-furilmetil)tiolmetil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-furil}metanol

Preparado a partir del intermediario 44 y furan-2-metanotiol
 en ciclohexano acetato de etilo (1:1) $R_f = 0.42$

10

INTERMEDIARIO 59

{2-[(3,5-dimetilfenil)tiolmetil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-furil}metanol

Preparado a partir del intermediario 44 y 3,5-dimetiltiofenol
 en ciclohexano acetato de etilo (1:1) $R_f = 0.52$

15

INTERMEDIARIO 60

{2-[(2,4-difluorofenil)tiolmetil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-furil}metanol

Preparado a partir del intermediario 44 y 2,4-difluorotiofenol
 en ciclohexano acetato de etilo (1:1) $R_f = 0.49$

20

INTERMEDIARIO 61

{2-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)tiolmetil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-furil}metanol

25

Preparado a partir del intermediario 44 y benzimidazol-2

metanotiol

tic diclorometano metanol 880 amoniaco (196 3 1) $R_f = 0.14$

INTERMEDIARIO 62

Bromuro de ({3 (metoxycarbonil) 5 [4 (trifluorometil)fenil] 2

5 furil}metil)(trifenil)fosfonio

Se disolvio 2 bromometil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furoato de metilo (intermediario 44 0.20 g) en 3 ml de tolueno tratado con 0.159 g de trifenilfosfina y se calentó a reflujo durante 1 hora. La reacción se dejó enfriar y el precipitado blanco se recogió a través de filtración. se lavó con tolueno fresco para dar el compuesto del título como un polvo blanco.

HPLC $R_t = 4.0$ minutos

INTERMEDIARIO 63

15 Clorhidrato de 2 [(E) 2 piridin 4 letenil] 5 [4 (trifluorometil) fenil] 3 furoato de metilo

Se suspendió bromuro de Bromuro de ({3 (metoxycarbonil) 5 [4 (trifluorometil)fenil] 2 furil}metil)(trifenil)fosfonio (intermediario 62 0.200 g) en 4 ml de tetrahidrofurano seco. Se agregaron 0.40 g de t butoxido de potasio y la mezcla de reacción de color naranja brillante se dejó agitar durante 25 minutos a temperatura ambiente. Se agregaron 0.034 ml de 4 piridincarboxaldehído y la reacción se dejó agitar durante 4.5 horas. El solvente se removió mediante evaporación y el residuo se dividió entre cloroformo y agua. La capa organica se secó utilizando una frita hidrofóbica se volvió a

concentrar a un volumen pequeño bajo presión reducida y se cargó sobre SPE (cartucho de Si) eluyendo con un gradiente de 25:1 a 4:1 de ciclohexano:acetato de etilo. El material resultante se acidificó con 2 M de ácido clorhídrico acuoso, se concentró bajo presión reducida, después se tituló con éter dietílico para dar el compuesto del título como un polvo amarillo.

^1H NMR (MeOD) δ 8.81 (d, 2H), 8.3 (d, 1H), 8.14 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.0 (s, 3H).

10

INTERMEDIARIO 64

Clorhidrato de 2-(2-piridin-4-iletí)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-fluorato de metilo

Se disolvió clorhidrato de 2-[(E)-2-piridin-4-ileténil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-furoato de metilo (intermediario 62, 0.88 g) en 5 ml de alcohol etílico y se agregó a paladio sobre carbón (Degussa húmedo tipo E101 NEW). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. El catalizador se removió mediante filtración a través de Harbolite J2 y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título como un sólido pegajoso amarillo pálido.

^1H NMR (MeOD) δ 8.83 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.09 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.5 (t, 2H), 3.35 (t, 2H).

INTERMEDIARIO 65

25 {2-(2-piridin-4-iletí)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-furil}metanol

Se suspendió clorhidrato de 2 (2 piridin 4 iletil) 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furoato de metilo (intermediario 64 0 69 g) en 4 ml de tetrahidrofurano seco se enfrió en hielo y se trato con una solución de 1 M de hidruro de litio aluminio en 0 334 ml de éter dietilico La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas Se agregaron 2 ml de una solución de 1 M de hidróxido de sodio y la reaccion se agito durante 30 minuítos más La mezcla de reaccion se concentro el residuo se dividio entre cloroformo e hidróxido de sodio acuoso La capa organica se trató a través de una frita hidrofóbica y finalmente se concentro bajo presion reducida para dar el producto del título como una goma incolora

¹H NMR (CDCl₃) δ 8 50 (d 2H) 7 68 (d 2H) 7 61 (d 2H) 7 15 (d 2H) 6 71 (s 1H) 4 34 (s 2H) 3 06 (s 4H)

Los intermediarios 65 67 se prepararon a través de la metodologia análoga a aquella descrita anteriormente para la preparación del intermediario 64

INTERMEDIARIO 66

{2 [2 (4 metilfenil)etil] 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metanol

Preparado a partir del intermediario 62 y 4 metilbenzaldehido

¹H NMR (CDCl₃) δ 7 75 (d 2H) 7 65 (d 2H) 7 1 (d 2H) 7 0 (d 2H) 6 7 (s 1H) 4 18 (s 2H) 2 96 (m 4H) 2 30 (s 3H)

INTERMEDIARIO 67

140
735

{2 isopentil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metanol

Preparado a partir del intermediario 62 y 2 metilpropanal

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.71 (d 2H) 7.62 (d 2H) 6.78 (s 1H) 4.55 (s 2H) 2.70 (t 2H) 1.58 (m 3H) 0.96 (d 6H)

5

INTERMEDIARIO 68

{2 isobutil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metanol

Preparado a partir del intermediario 62 y propanona

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.75 (d 2H) 7.61 (d 2H) 6.80 (s 1H) 4.50 (s 2H) 2.60 (d 2H) 2.04 (sept 1H) 0.88 (d 6H)



INTERMEDIARIO 69

[2 metil 4 (2 tien 2 iletoxi)fenoxil]acetato de etilo

Una solución de (4 hidroxil 2 metilfenoxil)acetato de etilo
15 (intermediario 7 1.05 g) y 0.64 g de 2 (2 tienil)etanol en tetrahidrofurano seco se trató con 1.2 g de fosfina tri n butilica y 1.53 g de azodicarbonildimorfolida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se dividió entre acetato de etilo y agua. La
20 capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y el residuo se purificó mediante SPE (cartucho de Si) eluyendo con ciclohexano acetato de etilo (20:1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.15 (dd 1H) 6.95 (dd 1H) 6.9 (dd 1H) 6.75 (s 1H) 6.65 (s 2H) 4.55 (s 2H) 4.25 (q 2H) 4.1 (t 2H) 3.25 (t 2H)

25



2 25 (s 3H) 1 3 (t 3H)

INTERMEDIARIO 70

{4 [2 (5 bromotien 2 il)etoxi] 2 metilfenoxi}acetato de etilo

5 Una solución de [2 metil 4 (2 tien 2 iletoxi)fenoxi]acetato de etilo (intermediario 69 0 306 g) en 5 ml de acido acetico se trato con 0 180 g de bromuro a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 15 minutos La mezcla se vació en agua y la suspensión resultante se extrajo con eter dietilico La capa organica se separó
10 se seco sobre sulfato de sodio y se concentro para dar el compuesto del titulo como un aceite incoloro

¹H NMR (CDCl₃) δ 6 9 (d 2H) 6 75 (d 1H) 6 65 (d 3H) 4 55 (s 3H) 4 25 (q 2H) 4 1 (t 2H) 3 2 (t 2H) 2 3 (s 3H) 1 3 (t 3H)

15

INTERMEDIARIO 71

5 (4 clorofenil) 2 metil 3 furaldehido

Una mezcla de 5 (4 clorofenil) 3 hidroximetil 2 metilfurano (intermediario 32 0 70 g) en 50 ml de cloroformo se trató con 5 60 g de dióxido de manganeso y la mezcla de reaccion se agito durante
20 120 horas La reaccion se filtro a traves de Celite™ y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del titulo como un sólido incoloro

¹H NMR (CDCl₃) δ 10 0 (s 1H) 7 6 (d 2H) 7 4 (d 2H) 6 9 (s 1H) 2 7 (s 3H)

Los intermediarios 72 74 se prepararon a través de una
25 metodologia análoga a aquella descrita anteriormente para la

142
137

preparacion del intermediario 71

INTERMEDIARIO 72

5 [4 (trifluorometil)fenil] 2 metil 3 furaldehido

5 Preparado a partir del intermediario 24

^1H NMR (CDCl_3) δ 10.0 (s 1H) 7.8 (d 2H) 7.7 (d 2H) 7.0 (s 1H)
2.7 (s 3H)

INTERMEDIARIO 73

10 5 (4 clorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furaldehido

Preparado a partir del intermediario 30

HPLC R_t =4.4 minutos

INTERMEDIARIO 74

15 3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tiofen 2 carbaldehido

Preparado a partir del intermediario 36

HPLC R_t =2.7 minutos

INTERMEDIARIO 75

20 2 (3 metiltien 2 il) 1,3 dioxolano

Una mezcla de 6.8 g de 3 metiltiofencarboxaldehido 10 ml de glicol etilénico y 0.30 g de ácido p toluensulfónico en 125 ml de tolueno se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se extrajo con 2 M de carbonato de sodio acuoso y después se secó con salmuera y sobre sulfato de magnesio. El

análisis del producto crudo indicó que la reacción fue incompleta de manera que el material crudo se volvió a someter a las condiciones de catalización presentadas anteriormente. El material crudo aislado después de volver a procesar se destiló bajo presión reducida (1 mmHg) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo

HPLC Rt=2.8 minutos

INTERMEDIARIO 76

Tributil[5 (1,3 dioxolan-2-yl)-4-metil-2H-tetran-2-yl]estano

Una mezcla de 2 (3-metil-2H-tetran-2-yl)-1,3-dioxano (intermediario 75, 1.5 g) en 50 ml de tetrahidrofurano se agitó a -60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se trató gota a gota con 1.6 M de litio n-butilico en 6.1 ml de hexano. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora y se agregaron 2.6 ml de cloruro de tributil estaño. La agitación se continuó a -60 °C durante 1 hora y después la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 18 horas la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y esta mezcla se extrajo con agua y la capa de éter se secó con salmuera y sobre sulfato de magnesio. El producto aislado después de la evaporación del solvente además se purificó a través de cromatografía de columna de vaporización instantánea utilizando ciclohexano/acetato de etilo (50/1) como eluyente para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

HPLC Rt=4.9 minutos

INTERMEDIARIO 77**3 metil 5 (tributilestanil)tiofen 2 carbaldehido**

5 Una mezcla de 3 metil 5 (tributyl[5 (1 3 dioxolan 2 il) 4
metiltien 2 il]estanano (intermediario 76 2 92 g) 1 M de ácido
clorhídrico acuoso (3 ml) y 10 ml de tetrahidrofurano se agito a
reflujo durante 30 minutos La mezcla de reacción se enfrió se
extrajo tres veces con eter dietilico Las soluciones organicas se
10 combinaron se extrajeron con bicarbonato de sodio saturado y se
secaron con salmuera y sobre sulfato de magnesio El producto
aislado después de la evaporación del solvente se purificó a traves
de cromatografia de columna de vaporización instantanea utilizando
ciclohexano acetato de etilo (50 1) como eluyente para dar el
15 compuesto del titulo como un aceite amarillo

HPLC Rt=4 8 minutos

INTERMEDIARIO 78**3 metil 5 [5 (trifluorometil)piridin 2 il]tlofen 2 carbaldehido**

20 Una mezcla de 0 073 g de 2 bromo 4 trifluorometil piridina
0 019 g de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y 0 074 g de oxido de
plata en N N dimetilformamida se calentó a 100 C durante 5 minutos
Después se agregó una solución de 3 metil 5 (tributilestanil)tiofen 2
carbaldehido (intermediario 77 0 095 g) en 2 ml de N N
25 dimetilformamida y la reaccion se agito durante 5 minutos a 100 C

La mezcla de reacción se enfrió la N N dimetilformamida se removió y una solución del residuo en diclorometano se filtró a través de Celite® 545. El solvente se evaporó y el residuo además se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea usando 5 ciclohexano acetato de etilo (50:1) como eluyente para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

HPLC Rt=3.6 minutos

INTERMEDIARIO 79

10 {3-metil-5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]tiofen-2-yl}metanol

Una mezcla de 3-metil-5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]tiofen-2-carbaldehído (intermediario 78, 0.144 g) en 10 ml de tetrahidrofurano y 15 ml de agua se trató con 0.03 g de borohidruro de sodio. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos se 15 extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y se secó con salmuera y sobre sulfato de magnesio. El compuesto del título se aisló después de la remoción del desecante y la evaporación del solvente.

HPLC Rt=3.4 minutos

20

INTERMEDIARIO 80

[3-metil-5-(tributilestanil)tiofen-2-il]metanol

Preparado utilizando un método análogo a la preparación del intermediario 79 utilizando el intermediario 77.

25 HPLC Rt=4.8 minutos

INTERMEDIARIO 81**(2 metil 4 {[3 metil 5 (tributilestanil)fenoxi]acetato de etilo****5** **ilmetoxil}fenoxil)acetato de etilo**

El compuesto del título se preparó a partir de los intermediarios 7 y 80 usando el procedimiento análogo a aquel utilizado para la preparación del intermediario 69

HPLC Rt=5.1 minutos

10

INTERMEDIARIO 82**5 bromo 3 metiltiofen 2 carbaldehído**

Una solución 12.0 g de 3 metil tiofen 2 carboxaldehído en 50 ml de cloroformo se agregó gota a gota a 5.1 ml de bromuro en cloroformo durante 30 minutos y después se calentó a 100 °C durante 140 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y se lavó con 10% de una solución de tiosulfato de sodio acuoso, una solución de bicarbonato acuoso saturado y agua. La solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto aislado después de la evaporación del solvente se purificó a través de destilación al vacío (122 °C, 4 mm Hg) para dar el compuesto del título como un aceite verde.

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.9 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 2.55 (s, 3H)

25

INTERMEDIARIO 83

147
142

[5 bromo 3 metiltien 2 lmetanol

Una mezcla de 1 (5 bromo 3 metiltien 2 il)etanona
(intermediario 82 5 13 g) en 50 ml de etanol se trato con 0 947 g de
borohidruro de sodio La reacción se agitó a 0 C durante 60 minutos
5 y se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos Se agrego
2 M de ácido clorhidrico acuoso y la mezcla de reacción se extrajo
con acetato de etilo dos veces Las soluciones organicas se
combinaron y se secaron con salmuera y sobre sulfato de magnesio
El compuesto del titulo se aislo después de la remoción del
10 desecante y la evaporacion del solvente

HPLC Rt=3 0 minutos

INTERMEDIARIO 84

**{4 [(5 bromo 3 metiltien 2 il)metoxi] 2 metilfenoxi}acetato
15 de etilo**

El compuesto del titulo se preparó a partir de los intermediarios
7 y 83 utilizando un procedimiento analogo a aquel utilizado para la
preparacion del intermediario 69

HPLC Rt=4 1 minutos

20

INTERMEDIARIO 85

[5 (4 clorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil]acetonitrilo

A una solución de 1 M de ter butóxido de potasio en 5 9 ml de
tetrahidrofurano en 80 ml de éter dimetilico de glicol etilenico a
25 -78 C bajo nitrógeno se agregaron 0 61 g de TOSMIC en 10 ml de

eter dimetilico de glicol etilénico seguido por 5 (4 clorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furaldehído (intermediario 73 0 770 g) en 20 ml de eter dimetilico de glicol etilénico seco La solución de color rojo brillante se agitó a -70 a -50 C durante 1 5 horas Despues se
5 agregaron 20 ml de metanol seco y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente Después de 1 hora la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos después se dejó enfriar a temperatura ambiente La solución se concentro despues se dividió entre diclorometano agua y acido acético (algunas gotas) La porción
10 acuosa se tomó y se lavó una segunda vez con diclorometano Las capas organicas combinadas se lavaron con 1 M de una solución de carbonato de potasio acuoso despues se secaron $MgSO_4$) y se concentraron El material crudo se purificó a través de SPE (Si) el producto se eluyó con ciclohexano cloroformo (1 1) y se concentro
15 para formar cristales amarillos
 ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7 58 (d 2H) 7 34 (d 2H) 6 74 (s 1H) 3 69 (s 2H)

INTERMEDIARIO 86

20 [5 (4 clorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil]acetato de etilo

Una solución de [5 (4 clorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil]acetonitrilo (intermediario 85 0 71 g) en 20 ml de metanol se enfrió a < 40 C bajo nitrógeno Se hizo burbujear gas de cloruro de hidrógeno durante aproximadamente 10 minutos hasta que la
25 temperatura dejó de aumentar Esta mezcla se almaceno a -20 C

durante la noche. La solución después se concentró y se agregaron 20 ml de agua. Esta mezcla se calentó a reflujo durante 20 minutos después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregó acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera. Después se seco (MgSO_4) y se concentró. El material crudo se hizo pasar a través de SPE (Si) el producto se eluyó utilizando ciclohexano-cloroformo (1:1) y se concentró para formar un aceite amarillo.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.56 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 6.66 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.59 (s, 2H).

INTERMEDIARIO 87

2-[5-(4-clorofenil)-2-(trifluorometil)-3-furil]etanol

Se agregó 1.5 M de hidruro de diisobutilaluminio en 0.8 ml de tolueno a una solución de 5-(4-clorofenil)-2-(trifluorometil)-3-furil]acetato de metilo (intermediario 86, 0.10 g) en 5 ml de tetrahidrofurano a 0 °C bajo nitrógeno. La solución se dejó agitar durante 2.5 horas después se extinguió con metanol y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se agregó sílice y el solvente se removió al vacío. El producto crudo se purificó utilizando SPE (cartucho de sílice) el producto se diluyó utilizando ciclohexano-acetato de etilo (5:1) y se concentró para formar un aceite incoloro.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.62 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 6.66 (s, 1H), 3.88 (q, 2H), 2.86 (t, 2H).

INTERMEDIARIO 88**{2 {[isopropil(metil)amino]metil} 5 [4 (trifluorometil)fenil]3****5 furil}metanol**

Preparado utilizando el intermediario 44 y N metilisopropilamina Este compuesto se utilizó directamente sin recoger datos analíticos para la preparación del Ejemplo 75

INTERMEDIARIO 89**{2 {[metil(2 feniletil)amino]metil} 5 [4 (trifluorometil)fenil]3****10 furil}metanol**

Preparado utilizando el intermediario 44 y N metilfenetilamina

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.70 (d 2H) 7.62 (d 2H) 7.27 (m 2H) 7.18 (m 3H) 4.55 (s 2H) 3.75 (s 2H) 2.85 (d t 2H) 2.75 (d t 2H) 2.40 (s 3H)

INTERMEDIARIO 90**{2 {[ciclohexil(metil)amino]metil} 5 [4 (trifluorometil)fenil]3****20 furil}metanol**

Preparado utilizando el intermediario 44 y N metilciclohexilamina

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.7 (d 2H) 7.63 (d 2H) 6.67 (s 1H) 4.63 (s 2H) 2.43 (m 1H) 2.24 (s 3H) 1.85 (m 4H) 1.64 (d 1H) 1.2 (m 4H) 1.1 (m 2H)

INTERMEDIARIO 91**{2 {(3 5 dimetoxibencil)(metil)amino}metil} 5 {4****5 (trifluorometil)fenil} 3 furil}metanol**

Prepared using intermediario 44 y N metil(3 5 dimetoxi)bencilamina

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.70 (d 2H) 7.62 (d 2H) 6.68 (s 1H) 6.55 (s 2H) 6.40 (t 1H) 4.60 (s 2H) 3.78 (s 6H) 3.64 (s 2H) 2.34 (s 10 3H)

INTERMEDIARIO 92**{2 {(metil(piridin 3 ilmetil)amino}metil} 5 {4 (trifluorometil) fenil} 3 furil}metanol**

15 Prepared using intermediario 44 y N metil(3 piridil)metilamina

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.55 (s 2H) 7.76 (d 1H) 7.72 (d 2H) 7.62 (d 2H) 7.31 (d d 1H) 6.69 (g 1H) 4.61 (s 2H) 3.79 (s 2H) 3.67 (s 2H) 2.30 (s 3H)

INTERMEDIARIO 93**(4 formil 2 metilfenoxv)acetate de bencilo**

Preparado utilizando un método análogo a aquel usado para la preparación del intermediario 1 utilizando bromoacetato de bencilo y 3 metil 4 hidroxibenzaldehido

25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.98 (s 1H) 7.71 (s 1H) 7.64 (1H d) 7.40 7.30

(bs 5H) 6.75 (d 1H) 5.24 (s 2H) 4.78 (s 2H) 2.34 (3H s)

INTERMEDIARIO 94

(3 metiltien 2 il)metanol

5 Preparado a partir de 3 metil 1tiofenecarboxaldehido
comercialmente disponible

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.17 (1H d) 6.83 (d 1Hz) 4.76 (s 2H) 2.25 (3H
s)

10

INTERMEDIARIO 95

Bromuro de {(3 metiltien 2 il)metil}(trifenil)fosfonio

Preparado utilizando un metodo análogo a aquel utilizado para
la preparación del intermediario 14 usando el intermediario 94

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.80 7.64 (15H m) 7.40 (1H m) 6.83 (d 1H)

15 5.29 (2H d) 1.52 (3H bs)

INTERMEDIARIO 96

{2 metil 4 [2 (3 metiltien 2 il)etenil]fenoxi}acetato de E/Z bencilo

Se agrego hidruro de sodio (0.204 60% de dispersion en aceite
20 mineral) a 5 ml de N N dimetilformamida anhidra seguido por
bromuro de [(3 metiltien 2 il)metil](trifenil)fosfonio (intermediario 95
0.267 g) después de 10 minutos. Después de agregar 10 adicionales
de (4 formil 2 metilfenoxi)acetato de bencilo (intermediario 94 1.42
g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3
25 horas. La mezcla de reacción se trato con agua y después la mezcla

153
149

se extrajo con acetato de etilo La solución de acetato de etilo se extrajo con agua 1 M de ácido clorhídrico acuoso agua y finalmente se secó con salmuera sobre sulfato de sodio El producto crudo restante después de este tratamiento se purificó a través de cromatografía de Biotage® usando una mezcla de éter de petróleo acetato de etilo (4 1) como eluyente para dar el compuesto del título como una mezcla de isómeros

HPLC Rt=4.2 y 4.3 minutos

10

INTERMEDIARIO 97

Ácido {2 metil 4 [2 (3 metiltien 2 il)etil]fenoxi}acético

Preparado a partir del intermediario 96 utilizando métodos análogos a aquellos usados para la preparación de los Ejemplos 117 y 118

15

HPLC Rt=3.81 minutos

INTERMEDIARIO 98

(3 metiloxetan 3 il)metil{2 metil 4 [2 (3 metiltien 2

il)etil]fenoxi}acetato

20

Una mezcla de ácido {2 metil 4 [2 (3 metiltien 2 il)etil]fenoxi}acético (intermediario 97 0.615 g) en 10 ml de diclorometano se trató con 0.608 g de WSDCI 0.010 g de DMAP y 0.433 g de 3 metiloxetan 3 metanol La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas se extrajo con agua y después se secó con una frita hidrofóbica El solvente se removió bajo presión reducida y el

25

residuo se purificó mediante cromatografía de Biotage® utilizando una mezcla de éter de petróleo acetato de etilo (5 1) como eluyente para dar el compuesto del título

HPLC Rt=3 8 minutos

5

INTERMEDIARIO 99

**4 metil 1 ((2 metil 4 [2 (3 metiltien 2 il)etil]fenoxi}metil) 2 6 7
trioxabicyclo[2 2 2]octano**

Una mezcla de (3 metiloxetan 3 il)metil{2 metil 4 [2 (3
10 metiltien 2 il)etil]fenoxi}acetato (intermediario 98 0 673 g) en
diclorometano agitada bajo nitrógeno en un baño de hielo/agua se
trató con éterato de trifluoruro de boro (0 171 ml) La mezcla de
reacción se agitó durante 4 horas a esta temperatura después se
agregaron 0 25 ml de trietilamina El solvente se removió y el residuo
15 se purificó mediante cromatografía de Biotage® utilizando una
mezcla de éter de petróleo acetato de etilo (5 1) como eluyente para
dar el compuesto del título

HPLC Rt=3 9 minutos

20

INTERMEDIARIO 100

**Tributil[4 metil 5 (2 {3 metil 4 [(4 metil 2 6 7
trioxabicyclo[2 2 2]oct 1 il)metoxil]fenil}tlen 2 il)estano**

Preparado a partir del intermediario 99 utilizando métodos
análogos a aquellos utilizados para la preparación del intermediario

25 76

155
150

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.95-6.92 (2H m) 6.85-6.81 (2H m) 3.99 (8H s)
3.00-2.95 (2H m) 2.84-2.79 (2H m) 2.25 (s 3H) 2.19 (s 3H)
1.60-1.51 (6H m) 1.39-1.29 (6H m) 1.09-1.04 (6H m) 0.90 (2H t)

5

INTERMEDIARIO 101

2 fluoro 4 [(4 metil 5 (2 {3 metil 4 [(4 metil 2 6 7

trioxabicyclo[2.2.2]oct-1-il)metoxi]fenil}etil)ien-2-il]benzonitrilo

Una mezcla de tributil[4 metil 5 (2 {3 metil 4 [(4 metil 2 6 7
trioxabicyclo[2.2.2]oct-1-il)metoxi]fenil}ien-2-il]estano

10 (intermediario 100 0.037 g) y 0.011 g de 2 fluoro 4
bromobenzonitrilo en 2 ml de tetrahidrofurano se trato con 0.0035 g
de bis(dibenciliden acetona) de paladio y 0.0013 g de trifuranilfosfina
y la mezcla resultante se agito a reflujo durante 3 horas. El solvente
se removió y el residuo se purifico a través de cromatografia de
15 Biotage® utilizando una mezcla de eter de petroleo acetato de etilo
(4:1) como eluyente para dar el compuesto del titulo

HPLC Rt=4.2 minutos

INTERMEDIARIO 102

20

4 metil 2 [(4 (trifluorometil)fenil]tiofeno

A una solución de 2.31 ml de 3 metiltiofeno en 75 ml de THF
anhidro a -78 °C bajo N₂ se agregó gota a gota n BuLi (1.6 M en
hexanos 15 ml). Despues se 30 minutos de que se completó la
adición la mezcla se dejó calentar a 0 °C y se agito durante 30
25 minutos más. Se agregó gota a gota cloruro de zinc (0.5 M en THF

48 ml) después de un periodo de 15 minutos se agregaron tetraquis(trifenilfosfina) de paladio (0) (100 mg) y 4 bromobenzotrifluoruro (3.36 ml) y la reacción se dejó llegar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó a esta temperatura durante 3 horas. La mezcla de reacción después se enfrió a temperatura ambiente y los solventes se removieron al vacío. El residuo se dividió en éter y el extracto acuoso además se lavó con éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron para dar un aceite café. La purificación a través de cromatografía de Biotage® eluyendo con ciclohexano produjo el compuesto del título como un sólido blanco.

HPLC R_t =4.2 minutos

15

INTERMEDIARIO 103

2-(4-metoxi-3-metilfenil)-1-(3-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tien-2-il)etanona

A 8 ml de ácido metansulfónico en un matraz bajo N_2 se agregaron 0.56 g de P_2O_5 . La suspensión resultante se calentó a 60 °C hasta que se formó una solución transparente. La mezcla se enfrió durante temperatura ambiente antes de la adición de 0.354 g de ácido 4-metoxi-3-metil-fenilacético y 4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiofeno (intermediario 102, 0.4 g). La mezcla después se calentó a 60 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se vació en

agua de hielo. La suspensión se hizo básica a través de la adición cautelosa de NaHCO_3 y los productos se extrajeron en acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) se filtraron y se evaporaron para producir un aceite café. La purificación a través de cromatografía de columna de vaporización instantánea eluyendo con 5% de EtOAc/ciclohexano produjo el compuesto del título como una goma de color café.

HPLC $R_t=4.5$ minutos

10

INTERMEDIARIO 104

2 (4 metoxi 3 metilfenil) 2 metil 1 [3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il]propan 1 ona

A una suspensión de hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral 0.105 g) en 1 ml de 1,2 dimetoxietano anhidro bajo nitrógeno se agregaron 0.164 ml de yoduro de metilo. Después se agregó gota a gota una solución de 2 (4 metoxi 3 metilfenil) 1 [3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il]etanona (intermediario 103 0.425 g) en 2 ml de 1,2 dimetoxietano anhidro. Después de completar la adición la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de calentar a 80 °C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se agregó agua y el producto se extrajo en éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) se filtraron y se evaporaron para producir el compuesto del título como un aceite amarillo.

25

HPLC $R_t=4.5$ minutos

INTERMEDIARIO 105

2 (4 hidroxí 3 metilfenil) 2 metil 1 {3 metil 5 [4 (trifluorometil)

5 fenil]tien 2 il}propan 1 ona

A 2 (metoxi 3 metilfenil) 2 metil 1 [3 metil 5 [4 (trifluorometil) fenil]tien 2 il}propan 1 ona (intermediario 104 0 35 g) en un recipiente de presion se agregaron 10 g de cloruro de piridina el recipiente se sello y se calento a 150 C durante 72 horas El
10 recipiente de reaccion despues se dejo enfriar a temperatura ambiente y el residuo solido se dividio entre agua y CH₂Cl₂ el extracto acuoso se extrajo adicionalmente con CH₂Cl₂ Los extractos organicos combinados se secaron (Na₂SO₄) se filtraron y se evaporaron para producir un aceite café La purificación a través de
15 cromatografia de columna de vaporización instantánea eluyendo con 1% de EtOAc/ciclohexano produjo el compuesto del titulo como un aceite amarillo pálido

HPLC Rt=4 3

20

INTERMEDIARIO 106

[4 (1 1 dimetil 2 {3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il} 2 oxoetil) 2 metilfenoxilacetato de etilo

A una solución de 2 (4 hidroxí 3 metilfenil) 2 metil 1 {3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}propan 1 ona (intermediario 105 62 0
25 mg) en 2 ml de acetonitrilo anhidro se agregaron 106 mg de

carbonato de cesio y 18 µl de bromoacetato de etilo y la reaccion se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 20 horas. El residuo sólido se filtró y el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó a través de cromatografía de columna de vaporización instantánea eluyendo con 1% de EtOAc/ciclohexano para producir el compuesto del título como un sólido blanco.

¹H NMR (CDCl₃) 7.57 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.15-7.10 (m, 3H), 6.70 (dd, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.24 (q, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.58 (s, 6H), 1.26 (t, 3H).

10

INTERMEDIARIO 107

(2 etoxifenoxi)acetato de etilo

Una mezcla de 244 mg de 2-etilfenol en 20 ml de acetonitrilo se trató con 650 mg de carbonato de cesio y 0.221 ml de bromoacetato de etilo y la mezcla se agitó a 60 °C durante 6 horas y después a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, la suspensión se filtró y el compuesto del título se aisló a través de evaporación al vacío del filtrado como un aceite incoloro.

¹H NMR (CDCl₃) 7.18-7.11 (m, 2H), 6.93 (t, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 2.72 (q, 2H), 1.29 (t, 3H), 1.23 (t, 3H).

INTERMEDIARIO 108

(2 isopropilfenoxi)acetato de etilo

Preparado utilizando un método análogo a la preparación de (2

etilfenoxi)acetato de metilo (intermediario 107)

^1H NMR (CDCl_3) 7.24-7.23 (m 1H) 7.14-7.10 (m 1H) 6.96 (t 1H)
6.71 (d 1H) 4.63 (s 2H) 4.27 (q 2H) 3.46-3.39 (m 1H) 1.25 (t
3H) 1.23 (d 6H)

5

INTERMEDIARIO 109

(2 clorofenoxi)acetato de etilo

Preparado utilizando un método análogo a la preparación de (2
etilfenoxi)acetato de etilo (intermediario 107)

10 ^1H NMR (CDCl_3) 7.39 (d 1H) 7.20 (t 1H) 6.95 (t 1H) 6.85 (d 1H)
4.70 (s 2H) 4.27 (q 2H) 1.29 (t 3H)

INTERMEDIARIO 110

(2 bromofenoxi)acetato de etilo

15 Preparado utilizando un método análogo a la preparación de (2
etilfenoxi)acetato de etilo (intermediario 107)

^1H NMR (CDCl_3) 7.56 (d 1H) 7.24 (t 1H) 6.88 (t 1H) 6.82 (d 1H)
4.70 (s 2H) (q 2H) 1.29 (t 3H)

20

INTERMEDIARIO 111

[4 (clorosulfonil) 2 etilfenoxil]acetato de etilo

Una solución de (2 etilfenoxi)acetato de etilo crudo
(intermediario 107) en 6 ml de cloroformo se agitó con 1.33 ml de
ácido clorosulfónico a temperatura ambiente durante 4 horas. La
25 mezcla de reacción se extinguió a través de la adición de hielo y la

115
156

mezcla organica se separo utilizando una frita hidrofóbica El compuesto del titulo se aisló a través de filtración de este filtrado

^1H NMR (CDCl_3) 7.87-7.85 (m, 2H) 6.81 (d, 1H) 4.76 (s, 2H) 4.29 (q, 2H) 2.72 (q, 2H) 1.31 (t, 3H) 1.28 (t, 3H)

5 Los intermediarios 112-114 se prepararon utilizando un método análogo a la preparación de [4 (clorosulfonil) 2 etilfenoxi]acetato de etilo (intermediario 111)

INTERMEDIARIO 112

10 [4 (clorosulfonil) 2 isopropilfenoxilacetato de etilo

Preparado utilizando el intermediario 108

^1H NMR (CDCl_3) 7.88-7.84 (m, 2H) 6.82 (d, 1H) 4.77 (s, 2H) 4.29 (q, 2H) 3.47-3.40 (m, 1H) 1.31 (t, 3H) 1.29 (d, 6H)

15 INTERMEDIARIO 113

[4 (clorosulfonil) 2 clorofenoxilacetato de etilo

Preparado utilizando el intermediario 109

^1H NMR (CDCl_3) 8.09 (d, 1H) 7.91 (dd, 1H) 6.94 (d, 1H) 4.84 (s, 2H) 4.30 (q, 2H) 1.32 (t, 3H)

20

INTERMEDIARIO 114

[4 (clorosulfonil) 2 bromofenoxilacetato de etilo

Preparado utilizando el intermediario 110

^1H NMR (CDCl_3) 8.25 (d, 1H) 7.95 (dd, 1H) 6.90 (d, 1H) 4.83 (s, 2H) 4.30 (q, 2H) 1.32 (t, 3H)

INTERMEDIARIO 115

Triisopropil[(3 metiltien 2 il)metoxi]silano

5 Una solución de 3.20 g de (3 metiltien 2 il)metanol en 10 ml de tetrahydrofurano se agregó a una mezcla de hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral 1.05 g) en 40 ml de tetrahydrofurano. Después de que la evolución de hidrógeno terminó se agregaron 5.2 ml de cloruro de triisopropilsililo. La mezcla de reacción se agitó

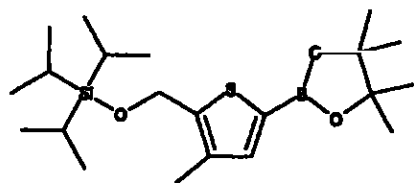
10 durante 2 horas y después se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se extrajo con agua 2 M de hidróxido de sodio acuoso, agua y se secó con salmuera y sobre sulfato de sodio. El producto crudo se purificó a través de cromatografía de Biotage® utilizando 100:1 de éter de petróleo:acetato de etilo como eluyente para dar el

15 compuesto del título como un aceite incoloro.

HPLC Rt=4.5 minutos

INTERMEDIARIO 116

Triisopropil[(3 metil 5 (4,4,5,5 tetrametil 1,3,2 dioxaborolan 2 il)tien 2 il)metoxi]silano



25

Una mezcla de triisopropil[(3 metiltien 2 il)metoxi]silano (intermediario 115 1 42 g) en 20 ml de tetrahidrofurano se agito a -78 C bajo nitrógeno se trató con 1 6 M de litio butilico en 3 9 ml de hexanos La temperatura de reaccion se dejó elevar lentamente a 0 C durante 2 horas y después se volvió a enfriar a -78 C Se agregaron 1 28 ml de 2 isopropoxi 4 4 5 5 tetrametil 1 3 2 dioxano y la reacción se agitó a esta temperatura durante 4 horas y después se calentó a 0 C La reacción se agregó a una mezcla de cloruro de amonio saturado y hielo La mezcla de reacción se extrajo con éter dietilico y la solución orgánica se secó con salmuera y sobre sulfato de sodio La evaporación del solvente proporcionó el compuesto del titulo como un sólido blanco

HPLC Rt=4 7 minutos

15

INTERMEDIARIO 117

Triisopropil[(3 metil 5 [4 (trifluorometoxi)fenil]tien 2 il)metoxi]silano

Una mezcla de triisopropil[(3 metil 5 (4 4 5 5 tetrametil 1 3 2 dioxaborolan 2 il)tien 2 il)metoxi]silano (intermediario 116 0 40 g) en 12 ml de 1 2 dimetoxietano y 6 ml de agua se trató con 0 26 g de 4 bromo trifluorometoxibenceno 0 26 g de carbonato de sodio y 0 120 g de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) La mezcla de reaccion se agitó a reflujo durante 2 horas y despues se dividió entre agua y acetato de etilo La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo adicional y después las soluciones organicas se combinaron

y se secaron sobre sulfato de magnesio. El producto crudo se purificó a través de Si SPE utilizando diclorometano como eluyente para dar el compuesto del título como una goma amarilla.

HPLC Rt=5.0 minutos

5

INTERMEDIARIO 118

{3 metil 5 [4 (trifluorometoxi)fenil]tien 2 il}metanol

Una mezcla de triisopropil({3 metil 5 [4 (trifluorometoxi)fenil]tien 2 il}metoxi)silano (intermediario 117 0.97 g) en 30 ml de tetrahidrofurano se trató con 0.392 g de fluoruro de tetraetilamonio y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de vaporización instantánea utilizando ciclohexano acetato de etilo (2:1) como eluyente para dar el compuesto del título.

HPLC Rt=3.7 minutos

INTERMEDIARIO 119

{5 [2,5 difluoro 4 (trifluorometil)fenil] 3 metil}tien 2

il}metoxi)(triisopropil)silano

El compuesto del título se preparó utilizando un método análogo a aquel utilizado para la preparación de ({3 metil 5 [4 (trifluorometoxi)fenil]tien 2 il}metoxi)silano (intermediario 117) utilizando 2,5 difluoro 4 (trifluorometilbromo)benceno.

25 HPLC Rt=5.0 minutos

INTERMEDIARIO 120

[5 2 5 difluoro 4 (trifluorometil)fenil] 3 metiltien 2 il}metanol

5 El compuesto del título se preparó utilizando un método analógico a aquel utilizado para la preparación de [3 metil 5 [4 (trifluorometoxi)fenil]tien 2 il}metanol (intermediario 118) utilizando ({5 [2 5 difluoro 4 (trifluorometil)fenil] 3 metiltien 2 il}metoxi) (triisopropil)silano (intermediario 119)

10 HPLC Rt=3 7 minutos

INTERMEDIARIO 121

({5 [2 3 difluoro 4 (trifluorometil)fenil] 3 metilen 2 il}metoxi)(triisopropil)silano

15 El compuesto del título se preparó utilizando un método analógico a aquel utilizado para la preparación de triisopropil({3 metil 5 [4 (trifluorometoxi)fenil]tien 2 il}metoxi)silano (intermediario 117) utilizando 2 3 difluoro 4 (trifluorometilbromo)benceno

HPLC Rt=5 0 minutos

20

INTERMEDIARIO 122

{5 [2 3 difluoro 4 (trifluorometil)fenil] 3 metiltien 2 il}metanol

El compuesto del título se preparó utilizando un método analógico a aquel utilizado para la preparación de {3 metil 5 [4 (trifluorometoxi)fenil]tien 2 il}metanol (intermediario 118) utilizando

25

161

100

INTERMEDIARIO 123



HPLC Rt=5 0 minutos

INTERMEDIARIO 124

El compuesto del título se preparó utilizando un método análogo a aquel utilizado para la preparación de 3-metil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]tién-2-il-metanol (intermediario 118) utilizando 5-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-metiltién-2-il-metoxi (trisisopropil)silano (intermediario 123)

HPLC Rt=3.7 minutos

INTERMEDIARIO 125

4 [4 (trifluorometil)fenil]tiofen 3 carbaldehído

25 El compuesto del título se preparó utilizando un método

análogo a aquel utilizado para la preparación de 4 [4 (trifluorometil)fenil]tiofen 2 carbaldehído utilizando 2 bromotiofen 4 carboxaldehído (Fournari P y otros Bull Soc Chim Fr 1967 4115 120) y ácido 4 trifluorometilbencenborónico

5 HPLC Rt=4.1 minutos

INTERMEDIARIO 126

1 {5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}etanol

Una solución de bromuro de metilmagnesio (13.9 ml 1.4 M de
10 solución en THF/tolueno) diluido con 30 ml de THF a 0 °C se trató con
una solución de 4 [4 (trifluorometil)fenil]tiofen 3 carbaldehído
(intermediario 125 1.0 g) en 30 ml de THF. La mezcla de reacción se
dejó a temperatura ambiente se agitó durante 3 horas y se agregó
cloruro de amonio acuoso. La mezcla de reacción se dividió entre
15 acetato de etilo y la capa orgánica separada la capa acuosa además
se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y
se extrajeron con agua y se secaron con salmuera sobre sulfato de
sodio. El producto crudo se purificó a través de SPE (cartucho de Si)
utilizando ciclohexano acetato de etilo como eluyentes para dar el
20 compuesto del título como un sólido cremoso.

HPLC Rt=3.5 minutos

INTERMEDIARIO 127

Fenil{5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}metanol

25 El compuesto del título se preparó utilizando un método

analogo a aquel utilizado para la preparación de 1 {5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}etanol (intermediario 126) utilizando 4 [4 (trifluorometil)fenil]tiofen 3 carbaldehido (intermediario 125) y bromuro de fenil magnesio

5 HPLC Rt=3 8 minutos

INTERMEDIARIO 128

5 [4 (trifluorometil)fenil]tiofen 2 carbaldehido

El compuesto del titulo se preparó utilizando un metodo
10 análogo a aquel utilizado para la preparación de 4 [4 (trifluorometil)fenil]tiofen 2 carbaldehido (intermediario 37) utilizando 2 bromotiofen 5 carboxaldehido y acido 4 trifluorometilbencen boronico

HPLC Rt=3 6 minutos

15

INTERMEDIARIO 129

1 {5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}etanol

El compuesto del titulo se preparo utilizando un método
analogo a aquel utilizado para la preparación de 1 {5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}etanol (intermediario 126) utilizando 5
20 [4 (trifluorometil)fenil]tiofen 2 carbaldehido (intermediario 128) y bromuro de metil magnesio

HPLC Rt=3 6 minutos

25

INTERMEDIARIO 130

1 {3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}etanol

El compuesto del titulo se preparó utilizando un metodo analogo a aquel utilizado para la preparación de 1 {5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}etanol (intermediario 126) utilizando 3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tiofen 2 carbaldehido (intermediario 74) y bromuro de metil magnesio

HPLC Rt=3 8 minutos

INTERMEDIARIO 130

10 Acido 3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tiofen 2 carboxilico

El compuesto del titulo se preparó utilizando 3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tiofen 2 carbaldehido (intermediario 74) a traves de un método análogo a la preparacion de acido 4 [4 (trifluorometil)fenil]tiofen 2 carboxilico (intermediario 38)

15 HPLC Rt=4 0 minutos

INTERMEDIARIO 131

3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tiofen 2 carboxilato de metilo

Una mezcla de acido 3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tiofen 2 carboxilico (intermediario 130 8 1 g) en 300 ml de metanol se calentó a 30 C y se hizo burbujear gas de cloruro de hidrogeno a traves de la mezcla La mezcla de reacción se agitó después a reflujo durante 21 horas se enfrió y se trató con mas gas de cloruro de hidrógeno La mezcla de reacción se agito a reflujo durante otras 6 horas se enfrió y se concentró El precipitado resultante se filtro y

se lavo con ciclohexano para dar el compuesto del título como un sólido

^1H NMR (CD_3OD) 7.85 (d, 2H) 7.70 (d, 2H) 7.41 (s, 1H) 3.86 (s, 3H) 2.55 (s, 3H)

5

INTERMEDIARIO 132

3 (bromometil) 5 [4 (trifluorometil)fenil]tiofen 2 carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó utilizando un método analógico a aquel utilizado para la preparación de 3 (bromometil) 5 [4 (trifluorometil)fenil]tiofen 2 carboxilato de etilo (intermediario 43) utilizando 3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tiofen 2 carboxilato de metilo (intermediario 131)

^1H NMR (CDCl_3) 7.73 (d, 2H) 7.68 (d, 2H) 7.45 (s, 1H) 4.92 (s, 2H) 3.94 (s, 3H)

Los intermediarios 133-138 se prepararon utilizando el intermediario 133 a través de métodos analógicos a aquellos descritos anteriormente para la preparación del intermediario 46

20

INTERMEDIARIO 133

{5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 [(isopropiltio)metil]tien 2 il}metanol

El compuesto del título se preparó utilizando 3 (bromometil) 5 [4 (trifluorometil)fenil]tiofen 2 carboxilato de metilo (intermediario 132) y isopropiltiol

^1H NMR (CDCl_3) 7.66 (d, 2H) 7.61 (d, 2H) 7.26 (s, 1H) 4.80 (s, 2H)

166
130

3 79 (s 2H) 2 92 (m 1H) 1 30 (d 6H)

INTERMEDIARIO 134

5 {5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 [(2 3 6 trimetilfenoxi)metil]tien 2
il}metanol

El compuesto del título se preparó utilizando 3 (bromometil) 5 [4 (trifluorometil)fenil]tiofen 2 carboxilato de metilo (intermediario 132) y 2 5 6 trimetilfenol

10 ¹H NMR (CDCl₃) 7 70 (d 2H) 7 64 (d 2H) 7 38 (s 1H) 6 96 (d 1H)
6 89 (d 1H) 4 83 (s 2H) 4 79 (s 2H) 2 27 (s 3H) 2 25 (s 3H)
2 21 (s 3H)

INTERMEDIARIO 135

15 {3 [(2 isopropil 6 metilpirimidin 4 il)oxilmetil] 5 [4
(trifluorometil)fenil]tien 2 }metanol

El compuesto del título se preparó utilizando 3 (bromometil) 5 [4 (trifluorometil)fenil]tiofen 2 carboxilato de metilo (intermediario 132) y 2 isopropil 6 metil 4 pirimidinol

20 ¹H NMR (CDCl₃) 7 66 (d 2H) 7 62 (d 2H) 7 40 (s 1H) 6 45 (s 1H)
5 49 (s 2H) 4 53 (s 2H) 3 09 (m 1H) 2 47 (s 3H) 1 31 (d 6H)

INTERMEDIARIO 136

25 {2 [(quinolin 2 iltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3
fural}metanol

137
167

El compuesto del título se preparó utilizando 2 (bromometil) 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furoato de metilo (intermediario 44) y 2 quinolintiol

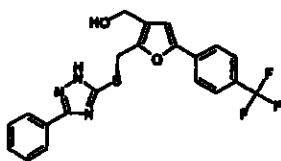
HPLC Rt=4 0 minutos

5

INTERMEDIARIO 137

{2 {[3 fenil 1H 1 2 4 triazol 5 il]tio]metil) 5 [4 (trifluorometil) fenil] 3 furil}metanol

10



El compuesto del título se preparó utilizando 2 (bromometil) 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furoato de metilo (intermediario 44) y 3 fenil 1 2 4 triazol 5 tiol

15

HPLC Rt=3 6 minutos

INTERMEDIARIO 138

{2 {[4 (4 metoxifenil)piperazin 1 il]metil} 5 [4 (trifluorometil) fenil] 3 furil}metanol

20

El compuesto del título se preparó utilizando 2 (bromometil) 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furoato de metilo (intermediario 44) y 1 (4 metoxifenil)piperazina

HPLC Rt=3 1 minutos

25

EJEMPLOS

5

EJEMPLO 1

**{2 metil 4 [({5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tiolfenoxi]
acetato de etilo**

Una solución de 0 15 g de {5 [4 (trifluorometil)fenil] 3
10 furil}metano en 15 ml de tetrahydrofurano agitada a 0 C se trató con
0 2 ml de tributilfosfina como una solución de 0 150 g de (4
mercapto 2 metilfenoxi)acetato de etilo en 2 ml de tetrahydrofurano y
finalmente 0 204 g de azodicarbonildimorfolida La reacción se dejó
calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas El
15 solvente se evaporó y el residuo se sometió a un proceso acuoso
utilizando acetato de etilo y agua La fase orgánica se seco sobre
sulfato de magnesio El producto aislado después de la evaporación
del solvente se purificó además a través de cromatografía de
columna de vaporización instantánea utilizando ciclohexano acetato
20 de etilo (5 1) como eluyente para dar el compuesto del título

EJEMPLO 2

**Acido 2 metil 4 [({5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)
,
tiolfenoxi}acético**

25 Una mezcla de {2 metil 4 [({5 [4 (trifluorometil)fenil] 3

furil}metil}tio]fenoxi}acetato de etilo (Ejemplo 1 0 050 g) en 4 ml de tetrahidrofurano y 2 M de hidroxido de sodio acuoso (4 ml) se agitó a 60 C durante 2 horas. El solvente se evaporo y el residuo se dividió entre eter y agua. la capa acuosa se acidifico utilizando 10% p/v de
 5 acido citrico acuoso y despues se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las soluciones de acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para dar el compuesto del titulo

m/z (M H) =420

10 HPLC Rt=4.6 minutos

Los siguientes compuestos se prepararon a través de una metodologia analoga a aquella descrita para la preparación de los Ejemplos 1 y 2

15

EJEMPLO 3

{2 metil 4 [({2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3

furil}metil}tio]fenoxi}acetato de etilo

Preparado a partir de los intermediarios 4 y 24

20

EJEMPLO 4

Acido o {2 metil 4 [({2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3

furil}metil}tio]fenoxi}acetico

Preparado a través de hidrolisis del Ejemplo 3

m/ (M H) =434

25 HPLC Rt=5.1 minutos

170
174**EJEMPLO 5**

5 {2 metil 4 [({3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 2 furil
 metil)tiolfenoxi}acetato de etilo

Preparado a partir de los intermediarios 4 y 25

EJEMPLO 6

10 Acido o {2 metil 4 [({3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 2
 furil}metil)tiolfenoxi}acetico

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 5

m/z (M H) =436

HPLC Rt=4.8 minutos

15

EJEMPLO 7

 {2 metil 4 [({5 [4 (trifluorometil)fenil] 2 furil}metil)tiol
 fenoxi}acetato de etilo

Preparado a partir de los intermediarios 4 y 26

20

EJEMPLO 8

 Acido o {2 metil 4 [({5 [4 (trifluorometil)fenil] 2
 furil}metil)tiolfenoxi}acetico

25

EJEMPLO 9

135
171

**{2 metil 4 [({5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}metil)
tiolfenoxi}acetato de etilo**

Preparado a partir de los intermediarios 4 y 29

EJEMPLO 10

**5 Acido o 2 metil 4 [({5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 tienil}metil)tiol
fenoxi}acetico**

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 9

HPLC Rt=4 3 minutos

m/z (M H) =448

10

EJEMPLO 11

**{2 metil 4 [({5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metil)
tiolfenoxi}acetato de etilo**

Preparado a partir de los intermediarios 4 y 28

15

EJEMPLO 12

**Acido o 2 metil 4 [({5 [4 (trifluorometil)fenil] 2
tienil}metil)tiolfenoxi}acético**

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 11

20 HPLC Rt=5 2 minutos

m/z (M H) =437

EJEMPLO 13

**{2 metil 4 [({3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2
il}metil)tiolfenoxi}acetato de etilo**

25

5 **Acido o {2 metil 4 [(2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3
fural}metil) tiofenoxi}acético**
Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 13
HPLC Rt=5.1 minutos
m/z (M + H) =435

10

15

20



20 HPLC Rt=4.0 minutos
m/z (M+H) = 451

25

**[4 ({[5 [4 (trifluorometil)fenil] 2 metil 3 furilmetil}tio)2
metilfenoxil]acetato de Etilo**

Preparado a partir de los intermediarios 4 y 42

EJEMPLO 18

5 **Acido o {2 metil 4 [{(2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}
metil})tiolfenoxi}acético**

Preparado a través de hidrolisis del Ejemplo 17

HPLC Rt=4 6 minutos

m/z (M H) =451

10

EJEMPLO 19

**[4 ({[5 (4 chlorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil]metil}tio) 2
metilfenoxilacetato de etilo**

Preparado a partir de los intermediarios 4 y 30

15

EJEMPLO 20

**Acido o [4 ({[5 (4 chlorofenil) 2 4trifluorometil) 3 furil]metil}tio)
2metilfenoxilacetico**

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 19

20 m/e (M H) =455/457

HPLC Rt=4 5 minutos

EJEMPLO 21

**{2 metil 4 [{(2 (trifluorometil) 5 [4 (trifluorometil)fenil} 3
furil}metil})tiolfenoxi}acetato de etilo**

25

Preparado a partir de los intermediarios 4 y 31

EJEMPLO 22

5 **Acido o 2 metil 4 [({2 (trifluorometil) 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3**
furil}metil)tio}fenoxi}acetico

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 21

m/z (M H) =489

HPLC Rt=4 9 minutos

10

EJEMPLO 23

**{2 metil 4 [(2 metil) 5 [4 chlorofenil] 3 furil}metil)
tiolfenoxi}acetato de etilo**

Preparado a partir de los intermediarios 4 y 32

15

EJEMPLO 24

Acido o [4 ({[5 (4 chlorofenil) 2 metil 3 furil]metil}tio) 2 metilfenoxil]acético

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 23

20 m/z (M H) = 402

HPLC Rt=5 2 minutos

EJEMPLO 25

**[2 metil 4 ({3 metil 5 [5 (trifluorometil)pyridin 2 il}tien 2
il}metoxi)fenoxi]acetato de etilo**

25

-139
175

Preparado a partir de los intermediarios 7 y 79

EJEMPLO 26

5 **Acido o [2 metil 4 ({3 metil 5 [5 (trifluorometil)pyridin 2 il]tien 2
il}metoxi)fenoxilacético**

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 25

m/z (M H) =436

HPLC Rt=4 2 minutos

10

EJEMPLO 27

**(4 {[5 (4 chlorofenil) 2 metil 3 furil]metoxi} 2
metilfenoxi)acetato de etilo**

Preparado a partir de los intermediarios 7 y 32

15

EJEMPLO 28

**Acido o (4 {[5 (4 chlorofenil) 2 metil 3 furil]metoxi} 2
metilfenoxi) acético**

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 27

20 m/z (M H) =385

HPLC Rt=4 5 minutos

EJEMPLO 29

**[2 metil 4 ({2 (trifluorometil) 5 [4(trifluorometil)fenil] 3
furil}metoxi)fenoxilacetato de etilo**

25

5 Acido o [2 metil 4 ({2 (trifluorometil) 5 [4 (trifluorometil)fetil] 3

furil}metoxi)fenoxilacetico

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 29

m/z (M H) =473

HPLC Rt=4.0 minutos

10

15

EJEMPLO 32

20

20 m/z (M H) = 419

EJEMPLO 33

25

182
177

Preparado a partir de los intermediarios 7 y 36

EJEMPLO 34

5 **Acido o [2 metil 4 ({3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 2
il}metoxi)fenoxil}acetico**

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 33

m/z (M H) =435

HPLC Rt=4 2 minutos

10

EJEMPLO 35

**[2 metil 4 ({3 metil 5 4 (trifluorometil)fenil] 2 furil}
metoxi)fenoxil}acetato de etilo**

Preparado a partir de los intermediarios 7 y 25

15

EJEMPLO 36

**Acido o [2 metil 4 ({3 metil 5 [4(trifluorometil)fenil] 2
furil}metoxi) fenoxil}acético**

Preparado a traves de hidrólisis del Ejemplo 35

20 m/z (M H) =419

HPLC Rt=3 9 minutos

EJEMPLO 37

**3 (4 {15 (4 chlorofenil) 2 (trifluorometil) 3
furil}metoxi}fenil)propanoato de etilo**

25

Preparado a partir de los intermediarios 7 y 30

EJEMPLO 38

5 **Acido o (4 {[5 (4 chlorofenyl) 2 (trifluorometil) 3 furil]metoxi} 2 metilfenoxi)acético**

Preparado a traves de hidrolisis del Ejemplo 37

m/z (M H) =439

HPLC Rt=4 4 minutos

10

EJEMPLO 39

[2 metil 4 ({2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}metoxi)fenoxilacetato de etilo

Preparado a partir de los intermediarios 7 y 42

15

EJEMPLO 40

Acido o {2 metil 4 [(2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}metoxi) 2 metilfenoxi}acetico

Preparado a traves de hidrolisis del Ejemplo 39

20 m/z (M H) =436

HPLC Rt=4 3 minutos

EJEMPLO 41

2 (4 {[5 (4 chlorofenil) 2 metil 3 furil]metoxi} 2metilfenoxi) 2 metilpropanoato de etilo

25

Preparado a partir de los intermediarios 10 y 32

EJEMPLO 42

5 **Acido o 2 (4 {[5 (4 chlorofenil) 2 metil 3 furil]metoxi} 2 metilfenoxi) 2 metilpropanoico**

Preparado a traves de hidrolisis del Ejemplo 41

m/z (M H) =413

HPLC Rt=4 3 minutos

10

EJEMPLO 43

2 metil 2 [2 metil 4 ({2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]3 furil}metoxi)fenoxi]propanoato de etilo

Preparado a partir de los intermediarios 10 y 24

15

EJEMPLO 44

Acido o 2 metil 2 [2 metil 4 ({2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metoxi)fenoxi]propanoico

Preparado a traves de hidrólisis del Ejemplo 43

20 m/z (M H) =447

HPLC Rt=4 3 minutos

EJEMPLO 45

2 metil 2 [2 metil 4 ({24trifluorometil) 5 [4(trifluorometil) fenil] 3 furil}metoxi)fenoxi]propanoato de etilo

25

Preparado a partir de los intermediarios 10 y 31

EJEMPLO 46

5 **Acido 2 metil 2 [2 metil 4 ((2 (trifluorometil) 5 [4 (trifluorometil) fenil] 3 furil}metoxi)fenoxilpropanoico**

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 45

m/z (M H) =501

HPLC Rt=4 4 minutos

10

EJEMPLO 47

2 metil 2 [2 metil 4 ({3 metil 5 r4(trifluorometil)fenil] tien 2 il}metoxi)fenoxilpropanoato de etilo

Preparado a partir de los intermediarios 10 y 36

15

EJEMPLO 48

Acido 2 metil 2 [2 metil 4 ({3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien2 il}metoxi)fenoxilpropanoico

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 47

20 m/z (M H) =463

HPLC Rt=4 4 minutos

EJEMPLO 49

2 (4 {[5 (4 chlorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil]metoxi} 2 metilfenoxi) 2 metilpropanoato de etilo

25

185
181

Preparado a partir de los intermediarios 10 y 30

EJEMPLO 50

**5 Acido 2 (4 {[5 (4 chlorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil]metoxi} 2
 metilfenoxi) 2 metilpropanoico**

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 49 m/z

(M H) =467

HPLC Rt=4.4 minutos

10

EJEMPLO 51

**2 metil 2 [2 metil 4 ({2 metil 5 [4(trifluorometil)fenil] tien 3
 il}metoxi)fenoxil]propanoato de etilo**

Preparado a partir de los intermediarios 10 y 42

15

EJEMPLO 52

**Acido 2 metil 2 [2 metil 4 ({2 metil 5 [4
 (trifluorometil)fenil] tien 3 il}metoxi)fenoxil]propanoico**

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 51

20 m/z (M H) =463

HPLC Rt=4.4 minutos

EJEMPLO 53

**3 [4 ({3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] tien 2 il}metoxi)
 fenil]propanoato de etilo**

25

186
182

Preparado a partir de 3 (4 hidroxifenil)propanoato de etilo
comercialmente disponible y el intermediario 36

EJEMPLO 54

5 **Acido 3 (4 ({3 metil 5 (4 (trifluorometil)fenil)tien 2 il}metoxi)
fenil)propanoico**

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 53

m/z (M H) =419

HPLC Rt=4.1 minutos

10

EJEMPLO 55

**3 (4 ({5 (4 chlorofenil) 2 (trifluorometil)furil}metoxi)
fenil)propanoato de etilo**

Preparado a partir de 3 (4 hidroxifenil)propanoato de etilo y el

15 intermediario 30

EJEMPLO 56

**Acido 3 (4 ({5 (4 chlorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil}metoxi)
fenil)propanoico**

20 Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 55

m/z (M H) =423

HPLC Rt=4.2 minutos

EJEMPLO 57

25 **3 (4 ({5 (4 chlorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil}metoxi) 2**

Preparado a partir de los intermediarios 12 y 30

5 **Acido 3 (4 {15 (4 chlorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil}metoxi) 2
metilfenil)propanoico**

m/z (M H) =437

10

**3 [2 metil 4 ({3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2
il}metoxi)fenil]propanoato de etilo**

15

**Acido 3 [2 metil 4 ({3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2
il}metoxil)fenil]propanolico**

20 m/z (M H) = 433

25

**(4 {2 (5 (4 chlorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil)etoxi} 2
metilfenoxi)acetato de etilo**

188
189

Preparado a partir de los intermediarios 7 y 87

EJEMPLO 62

5 **Acido (4 {2 {5 (4 clorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil}etoxi) 2 metilfenoxi}acético**

Preparado a través de la hidrólisis del Ejemplo 61

m/z (M H) =453

HPLC Rt=4.3 minutos

10

EJEMPLO 63

{2 metil 4 [(2 (2 piridin 4 iletil) 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil}tio}fenoxi}acetato de etilo

Se disolvió {2 (2 piridin 4 iletil) 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3
15 furil}metanol (intermediario 65 0.59 g) en 4 ml de diclorometano
seco enfriado en un baño de hielo/agua y se trató con 0.124 ml de
cloruro de tionilo. La reacción se dejó calentar a temperatura
ambiente se agitó durante 2 horas y después se concentró bajo
presión reducida después se disolvió en 4 ml de acetonitrilo seguido
20 por la adición secuencial de 0.47 g de carbonato de potasio y (4
mercapto 2 metilfenoxi)acetato de etilo (intermediario 4 0.46 g) y se
dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se
concentró a sequedad se dividió entre cloroformo/agua. La capa
orgánica se secó a través de una fritada hidrofóbica se concentró bajo
25 presión reducida y se purificó utilizando SPE (cartucho de Si)

11/1-189
185

utilizando diclorometano metano amoniaco 880 196 3 1) como eluyente para dar el compuesto del título como una goma de color café pálido

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.50 (d 2H) 7.62 (2 x d 4H) 7.18 (d 1H) 7.17 (m 2H) 7.09 (d 1H) 6.62 (s 1H) 6.59 (d 1H) 4.61 (s 2H) 4.24 (q 2H) 3.64 (s 2H) 2.85 (t 2H) 2.74 (t 2H) 2.22 (s 3H) 1.28 (t 3H)

EJEMPLO 64

10 **Acido {2 metil 4 [(2 (2 piridin 4 iletil) 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil}tioifenoxi}acético**

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 63

m/z (M H) = 525

HPLC Rt=3.8 minutos

15 Los compuestos fueron preparados en una forma analoga a aquella descrita para la preparacion del Ejemplo 61

EJEMPLO 65

20 **{4 [(2 ((isopropiltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil}tio 2 metilfenoxi}acetato de etilo**

Preparado a partir de los intermediarios 4 y 56

EJEMPLO 66

25 **Acido {4 [(2 [(isopropiltio)metil 5 (4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil}tio 2 metilfenoxi}acético**

12- ~~190~~
186

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 65

m/z (M H) =509

HPLC Rt=4 5 minutos

EJEMPLO 67

5 {4[{2 [(1H benzimidazol 2 iltio)metil] 5 [4 (trifluorometil) fenil] 3
fural}metil)tiol 2 metilfenoxi}acetato de etilo

Preparado a partir de los intermediarios 4 y 61

EJEMPLO 68

10 Acido {4 [{2 [(1H benzimidazol 2 ilmetil)tiol]metil} 5 4
(trifluorometil)fenil] 3 fural}metil)tiol 2 metilfenoxi}acético

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 67

m/z (M H) =597

HPLC Rt=3 9 minutos

15

EJEMPLO 69

{4 [{2 [(3 5 dimetilfenil)tiol]metil] 5 [4 (trifluorometil) fenil] 3
fural}metil)tiol 2 metilfenoxi}acetato de etilo

Preparado a partir de los intermediarios 4 y 59

20

EJEMPLO 70

Acido {4 [{2 [(3 5 dimetilfenil)tiol]metil} 5 [4 (trifluorometil)
fenil] 3 fural}metil)tiol 2 metilfenoxi}acético

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 69

25 m/z (M H) =571

1.6 191
187

HPLC Rt=4.8 minutos

EJEMPLO 71

5 {4 [({2 [(2,4-difluorofenil)tiol]metil} 5 [4 (trifluorometil) fenil] 3
furil}metil)tiol 2 metilfenoxi}acetato de etilo

Preparado a partir de los intermediarios 4 y 60

EJEMPLO 72

10 **Acido** {4 [({2 [(2,4-difluorofenil)tiol]metil} 5 [4 (trifluorometil)
fenil] 3 furil}metil)tiol 2 metilfenoxi}acético

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 71

m/z (M⁺H) = 579

HPLC Rt=4.6 minutos

15

EJEMPLO 73

{4 [({2 [(2-furilmetil)tiol]metil} 5 [4 (trifluorometil) fenil] 3
furil}metil)tiol 2 metilfenoxi}acetato de etilo

Preparado a partir de los intermediarios 4 y 58

20

EJEMPLO 74

Acido { 4 [({2 [(2-furilmetil)tiol]metil} 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3
furil}metil)tiol 2 metilfenoxi}acético

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 73

25 m/z (M⁺H) = 547

192
188

HPLC Rt=4 5 minutos

EJEMPLO 75

5 {4 [(2 [(benziltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}
metil)tio] 2 metilfenoxi}acetato de etilo

Preparado a partir de los intermediarios 4 y 54

EJEMPLO 76

10 Acido {4 [(3 [(benziltio)metil] 5 (4 (trifluorometil)fenil)tien 2
vi}metil)tio] 2 metilfenoxi}acetico

Preparado a traves de hidrolisis del Ejemplo 75

m/z (M H) =557

HPLC Rt=4 6 minutos

15

EJEMPLO 77

{4 [(2 [(isopropil(metil)amino]metil} 5 [4 (trifluorometil) fenil] 3
furil}metil)tio] 2 metilfenoxi}acetato de etilo

Preparado a partir del intermediario 4 e intermediario 88

20

EJEMPLO 78

Acido {4 [(2 (isopropil(metil)amino]metil} 5 [4 (trifluorometil)
fenil] 3 furil}metil)tio] 2 metilfenoxi}acetico

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 77

25 m/z (M H) =506

HPLC Rt=3 2 minutos

EJEMPLO 79

5 {2 metil 4 [({2 (fenoximetil) 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3
 furil}metil)tiolfenoxi}acetato de etilo

Preparado a partir de los intermediarios 4 y 55

EJEMPLO 80

10 Acido {2 metil 4 [({2 (fenoximetil) 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3
 furil}metil)tiolfenoxi}acetico

Preparado a traves de hidrólisis del Ejemplo 79

m/z (M H) =527

HPLC Rt=4 5 minutos

15

EJEMPLO 81

 {2 metil 4 [({2 ([metil(fenil)aminolmetil] 5 [4
 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tiolfenoxi}acetato de etilo

Preparado a partir de los intermediarios 4 y 57

20

EJEMPLO 82

 Acido {2 metil 4 [({2 {(metil(fenil)aminolmetil} 5 [4
 (trifluorometil) fenil] 3 furil}metil)tiolfenoxi}acetico

Preparado a traves de hidrólisis del Ejemplo 81

25 m/z (M H) =540

HPLC Rt=4 7 minutos

EJEMPLO 83

5 **{4 [(2 isobutil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio] 2
metilfenoxi}acetato de etilo**

Preparado a partir de los intermediarios 4 y 68

EJEMPLO 84

10 **Acido {4 [(2 isobutil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3
furil}metil)tio] 2metilfenoxi}acético**

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 83

m/z (M H) =477

HPLC Rt=4 7 minutos

15

EJEMPLO 85

**{2 metil 4 [(2 [2 (4 metilfenil)etil] 5 [4 (trifluorometil) fenil] 3
furil}metil)tio]fenoxi}acetato de etilo**

Preparado a partir de los intermediarios 4 y 66

20

EJEMPLO 86

**Acido {2 metil 4 [(2 [2 (4 metilfenil)etil] 5 [4 (trifluorometil)
fenil] 3 furil}metil)tio]fenoxi}acético**

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 85

25 m/z (M H) =539

HPLC Rt=4.8 minutos

EJEMPLO 87

5 **{4 [({2 isopentil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil) tio] 2 metilfenoxi}acetato de etilo**

Preparado a partir de los intermediarios 4 y 67

EJEMPLO 88

10 **Acido {4 [({2 isopentil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil) tio] 2 metilfenoxi}acético**

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 87

m/z (M⁺ H) =491

HPLC Rt=4.8 minutos

15

EJEMPLO 89

{2 metil 4 [({2 {[metil(2 feniletil)amino]metil} 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil) tio]fenoxi}acetato de etilo

Preparado a partir del intermediario 4 e intermediario 89

20

EJEMPLO 90

Clorhidrato de acido {2 metil 4 [({2 {[metil(2 feniletil)amino]metil} 5 [4(trifluorometil)fenil] 3 furil}metil) tio]fenoxi}acético

25

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 89

111
192

m/z (M H) =568

HPLC Rt=3 5 minutos

EJEMPLO 91

5 {2 metil 4 [({2 {metil(pyridin 3 ilmetil)amino}metil} 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio]fenoxi}acetato de etilo

Preparado a partir de los intermediarios 4 y 92

EJEMPLO 92

(p)

10 Clorhidrato de ácido {2 metil 4 [({2 {metil(pyridin 3 ilmetil)amino}metil} 5 [4(trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio]fenoxi}acético

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 91

m/z (M H) =555

15 HPLC Rt =3 3 minutos

EJEMPLO 93

{4 [({2 {[3 5 dimetoxibenzil})(metil)amino}metil} 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio] 2 metilfenoxi}acetato de etilo

Preparado a partir del intermediario 4 e intermediario 91

EJEMPLO 94

25 Acido {4 [({2 {[3 5 dimetoxibenzil})(metil)amino}metil} 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio] 2 metilfenoxi}acetico

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 93

m/z (M H) = 614

HPLC Rt = 3.5 minutos

EJEMPLO 95

5 [4 [({2 {cyclohexil(metil)amino}metil} 5 [4 (trifluorometil)
fenil] 3 furil}metil)tio] 2 metilfenoxi}acetato de etilo

Preparado a partir del intermediario 4 e intermediario 90

EJEMPLO 96

10 Clorhidrato de ácido {4 [({2 {cyclohexil(metil)amino}metil} 5 [4
(trifluorometil) fenil] 3 furil}metil)tio] 2 metilfenoxi}acético

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 95

m/z (M H) = 46

HPLC Rt = 3.4 minutos

15

EJEMPLO 97

{4 [({3 {isopropiltio}metil} 5 [4 (trifluorometil)fenil] tien 2
il}metil)tio] 2 metilfenoxi}acetato de etilo

Preparado a partir de los intermediarios 4 y 48

20

EJEMPLO 98

Acido {4 [({3 {isopropiltio}metil} 5 [4 (trifluorometil)fenil] tien 2
il}metil)tio] 2 metilfenoxi}acético

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 97

25 m/z (M H) = 525

HPLC Rt =4 7 minutos

EJEMPLO 99

5 {2 metil 4 [(3 (fenoximetil) 5 [4(trifluorometil)fenil] tien 2
il}metil)tiol}fenoxi}acetato de etilo

Preparado a partir de los intermediarios 4 y 47

EJEMPLO 100

10 Acido {2 metil 4 [(3 (fenoximetil) 5 [4 (trifluorometil)fenil] tien 2
il}metil)tiol}fenoxi}acético

Preparado a traves de hidrolisis del Ejemplo 99

m/z (M H) =543

HPLC Rt =4 6 minutos

15

EJEMPLO 101

{4 [(3 [(benziltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil] tien 2
il}metil)tiol] 2 metilfenoxi}acetato de etilo

Preparado a partir de los intermediarios 4 y 46

20

EJEMPLO 102

Acido {4 [(3 [(benziltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil] tien 2
il}metil)tiol] 2 metilfenoxi}acetico

Preparado a través de hidrolisis del Ejemplo 101

25 m/z (M H) =573

HPLC Rt=4 7 minutos

EJEMPLO 103

5 **{2 metil 4 [({3 {4 (trifluorometil)fenoxilmetil} 5 {4 (trifluorometil)fenil}tien 2 il}metil)tiolfenoxi}acetato de etilo**
Preparado a partir de los intermediarios 4 y 51

EJEMPLO 104

10 **Acido {2 metil 4 [({3 {4 (trifluorometil)fenoxilmetil} 5 {4 (trifluorometil)fenil}tien 2 il}metil)tiolfenoxi}acético**
Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 103
m/z (M H) =611
HPLC Rt=4 5 minutos

EJEMPLO 105

{2 metil 4 [({3 {4 (2 feniletil)fenoxi}metil} 5 {4 (trifluorometil)fenil}tien 2 il}metil)tiolfenoxi}acetato de etilo
Preparado a partir de los intermediarios 4 y 62

EJEMPLO 106

20 **Acido {2 metil 4 [({3 {4 (2 feniletil)fenoxilmetil} 5 r4 (trifluorometil)fenil}tien 2 il}metil)tiolfenoxi}acético**
Preparado a traves de hidrolisis del Ejemplo 105
25 m/z (M H) =648

HPLC Rt=4 80 minutos

EJEMPLO 107

- 5 {2 metil 4 [({3 {(4 metil 1 1 bifenil 4 il)oxilmetil} 5 [4
(trifluorometil)fenil]tien 2 il}metil)tiolfenoxi}acetato de etilo
Preparado a partir de los intermediarios 4 y 49

EJEMPLO 108

- 10 Acido {2 metil 4 [({3 {(4 metil 1 1 bifenil 4 il)oxilmetil} 5 [4
(trifluorometil)fenil]tien 2 il}metil)tiolfenoxi}acético
Preparado a través de hidrolisis del Ejemplo 107

m/z (M H) =633

HPLC Rt=4 8 minutos

15

EJEMPLO 109

- {2 metil 4 [({3 {[metil(fenil)amino]metil} 5 [4
(trifluorometil)fenil]tien 2 il}metil)tiolfenoxi}acetato de etilo
Preparado a partir de los intermediarios 4 y 50

20

EJEMPLO 110

- Acido {2 metil 4 [({3 {[metil(fenil)amino]metil} 5 [4
(trifluorometil) fenil]tien 2 il}metil)tiolfenoxi}acético
Preparado a traves de hidrolisis del Ejemplo 109

25 m/z (M H) =556

202
197

HPLC Rt=4 6 minutos

EJEMPLO 111

5 {4 [({3 etil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metil)tiol 2
 metilfenoxi}acetato de etilo

Preparado a partir de los intermediarios 4 y 53

EJEMPLO 112

10 Acido {4 [({3 etil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metil)tiol 2
 metilfenoxi}acético

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 111

m/z (M H) =465

HPLC Rt=4 4 minutos

15

EJEMPLO 113

[4 [({2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tiol 2
 (trifluorometil)fenoxi]acetato de etilo

20 A una mezcla de 0 357 g de polvo de zinc en 8 ml de acetato de
 etilo agitada a 60 C se agrego [4 (clorosulfonil) 2
 (trifluorometil)fenoxi]acetato de etilo (intermediario 3 0 541 g) en
 porciones La mezcla de reacción se calentó hasta que se consumió
 el cloruro de sulfonilo después se agregaron gota a gota 0 378 ml de
 diclorodimetilsilano La reacción se agito a reflujo durante 1 hora
25 despues se agregó una solucion de {2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]

203
198

3 furil}metanol (intermediario 24 0 40 g) en 2 ml de acetato de etilo y se continuó el calentamiento durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se dividió entre salmuera y acetato de etilo fresco, se seco sobre sulfato de magnesio, se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó utilizando SPE (cartucho de Si) utilizando ciclohexano/acetato de etilo (40/1) como eluyente para dar el compuesto del título como una goma de color café pálido.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.8 (d, 2H), 7.7 (d, 2H), 7.7 (d, 1H), 7.4 (dd, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.0 (s, 3H), 1.25 (t, 3H).

EJEMPLO 114

Acido [4-[(2-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-furil)metil]tio] 2

(trifluorometil)fenoxilacético

Preparado a través del hidrólisis del Ejemplo 113

m/z (M⁺) = 489

HPLC Rt=4.4 minutos

Los siguientes ejemplos se prepararon a través de un método análogo a aquel descrito para la preparación de los Ejemplos 113 y 114.

EJEMPLO 115

[4-[(5-(4-clorofenil)-2-metil-3-furil)metil]tio] 2 (trifluorometil)

fenoxilacetato de etilo

204
199

Preparado a partir de los intermediarios 3 y 32

EJEMPLO 116

5 **Acido [4 ({[5 (4 clorofenil) 2 metil 3 furil]metil}tio) 2
(trifluorometil)fenoxilacetico**

Preparado a traves de hidrolisis del Ejemplo 115

m/z (M H) =456

HPLC Rt=4.4 minutos

10

EJEMPLO 117

**(4 {2 [5 (4 clorofenil) 2 metil 3 furil]etenil} 2
metilfenoxil)acetato de etilo**

Se agregó hidruro de sodio (0.015 g 60% de dispersion en
15 aceite mineral) a 5 ml de etanol anhidro seguido por cloruro de [4 (2
etoxi 2 oxoetoxi) 3 metilbencil](trifenil)fosfonio (intermediario 17
0.17 g) después de 10 minutos. Después de 10 minutos más se
agregó 5 (4 clorofenil) 2 metil 3 furaldehído (intermediario 71 0.082
g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante
20 20 horas. La mezcla de reacción se trató con agua y después la
mezcla se extrajo con cloroformo. La solución de cloroformo se
separó con una frita hidrofóbica y el exceso de aldehído se removió
utilizando una resina AM 3 [4 (hidrazinosulfonil)fenil]propionilo. El
producto crudo restante después de este tratamiento se purificó a
25 través de cromatografía de Biotage® utilizando una mezcla de éter

111 ~~205~~
200

de petróleo acetato de etilo (9 1) como eluyente para dar el compuesto del título

EJEMPLO 118

5 (4 {2 [5 (4 clorofenil) 2 metil 3 furil]etenil} 2
metilfenoxi)acetato de etilo

Una mezcla de (4 {2 [5 (4 clorofenil) 2 metil 3 furil]etenil} 2
metilfenoxi)acetato de etilo (intermediario 117 0 070 g) y paladio
sobre carbón al 10% (0 070 g) en 10 ml de acetato de etilo se agitó
10 bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas La mezcla de
reaccion se filtro a traves de Celite™ y el filtrado se evaporó El
residuo se purifico mediante SPE (cartucho de Si) y secuencialmente
utilizando éter de petróleo éter de petróleo acetato de etilo (50 1)
éter de petróleo acetato de etilo (25 1) éter de petróleo acetato de
15 etilo (9 1) y eter de petroleo acetato de etilo (4 1) como eluyentes
para dar el compuesto del título

EJEMPLO 119

20 (4 {2 [5 (4 clorofenil) 2 metil 3 furil]etenil} 2
metilfenoxi)acetato de sodio

Preparado a través de la hidrolisis del Ejemplo 118

Una mezcla de (4 {2 [5 (4 clorofenil) 2 metil 3 furil]etenil} 2
metilfenoxi)acetato de etilo (0 030 g) en 1 5 ml de 1 4 dioxan se
trato con 0 5 M de hidróxido de sodio acuoso (0 145 ml) y la reaccion
25 se agito a reflujo durante 5 horas El solvente se removio para dar un

sólido amarillo pálido que se tituló con acetato de etilo

m/z (M H) =383

HPLC Rt=4.70 minutos

Los siguientes ejemplos fueron preparados a través de una ruta
5 analoga a aquella descrita para la preparación del Ejemplo 119 (es
decir Ejemplos 117-119) en donde la sal de sodio se aisló y se
adoptó el procedimiento anterior. Cuando el ácido libre se aisló el
procedimiento de hidrólisis es como para el Ejemplo 2.

10

EJEMPLO 120

[2-metil-4-(2-{3-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tien-2-
il}etil)fenoxil]acetato de Etilo

Preparado a partir de los intermediarios 17 y 74

15

EJEMPLO 121

Acido [2-metil-4-(2-{3-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tien-2-
il}etil)fenoxil]acético

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 120

m/z (M H) =433

20 HPLC Rt=4.6 minutos

EJEMPLO 122

[2-metil-4-(2-{2-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-
furil}etil)fenoxil]acetato de etilo

25 Preparado a partir de los intermediarios 17 y 72

EJEMPLO 123

5 **Acido [2 metil 4 (2 {2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3
furil}etil)fenoxilacetico**

Preparado a través de hidrolisis del Ejemplo 122

m/z (M H) =417

HPLC Rt=4 4 minutos

10

EJEMPLO 124

**(4 {2 [5 (4 chlorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil]etil} 2
metilfenoxil)acetato de etilo**

Preparado a partir de los intermediarios 17 y 73

15

EJEMPLO 125

**(4 {2 [5 (4 chlorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil]etil} 2
metilfenoxil)acetato de Sodio**

Preparado a traves de hidrolisis del Ejemplo 124

20 m/z (M H) =437

HPLC Rt=4 6 minutos

EJEMPLO 126

**3 [4 (2 {3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2
il}etil)fenil]propanoato de metilo**

25

Preparado a partir del intermediario 74 bromuro de [4 (2 etoxi
2 oxoetoxi) bencil](trifenil)fosfonio (C G Morgan et al Biochim
Biofys Acta 1982 692(2) 196 201)

EJEMPLO 127

5 **Acido 3 [4 (2 [3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2
il}etil)fenil]propanoic**

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 126

m/z (M H) =418

HPLC Rt=4 3 minutos

10

EJEMPLO 128

**[2 ter butil 6 metil 4 (2 {3 metil 5 [4(trifluorometil)fenil]tien 2
il}etil)fenoxilacetato de etilo**

Preparado a partir de los intermediarios 74 y 15

15

EJEMPLO 129

**Acido [2 ter butil 6 metil 4 (2 {3 metil 5 [4
(trifluorometil)fenil]tien 2 il}etil)fenoxilacético**

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 128

20 m/z (M H) =490

HPLC Rt=4 7 minutos

EJEMPLO 130

**[2 6 dimetil 4 (2 {3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien2
il}etv)fenoxilacetato de etilo**

25

~~269~~
274

Preparado a partir de los intermediarios 74 y 14

EJEMPLO 131

5 **Acido 1-(2,6-dimetil-4-((2-(3-metil-5-(4-(trifluorometil)fenil)tién-2-il)etil)fenoxil)acetato**

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 130

m/z (M⁺H) =448

HPLC Rt=4.7 minutos

10

EJEMPLO 132

3 **1-(2-metil-4-((2-(3-metil-5-(4-(trifluorometil)fenil)tién-2-il)etil)fenil)propanoato de etilo**

Preparado a partir de los intermediarios 21 y 74

15

EJEMPLO 133

Acido 3-(2-metil-4-((2-(3-metil-5-(4-(trifluorometil)fenil)tién-2-il)etil)fenil)propanolco

Preparado a través de hidrólisis del Ejemplo 132

20 m/z (M⁺H) =431

HPLC Rt=4.145 minutos

EJEMPLO 134

25 **3-(2-metil-4-((2-(2-metil-5-(4-(trifluorometil)fenil)3-furil)etil)fenil)propanoato de etilo**

Preparado a partir de los intermediarios 21 y 72

EJEMPLO 135

5 **Acido 3 [2 metil 4 (2 {2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3
furil}etil)fenil]propanoico**

Preparado a traves de hidrolisis del Ejemplo 134

m/z (M H) =433

HPLC Rt=146 3 minutos

10

EJEMPLO 136

**Acido [2 metil 4 ({3 metil 5 [4 (trifluorometoxi)fenil]tien 2
il}fenoxi]acetico**

Una mezcla de {4 [(5 bromo 3 metil]tien 2 il)metoxi] 2
15 metilfenoxi}acetato de etilo (intermediario 84 0 20 g) 0 11 g de
ácido 4 (trifluorometoxi)bencenborónico 0 04 g de tetraquis
(trifenilfosfina)paladio (0) y 0 138 g de carbonato de sodio en 10 ml
de éter dimetilico de glicol etilenico y 10 ml de agua se calentó a
reflujo durante 2 horas La mezcla de reaccion se concentro y el
20 residuo se dividio entre 2 M de ácido clorhidrico y acetato de etilo y
se extrajo tres veces en acetato de etilo Las soluciones organicas
se combinaron se secaron con salmuera y sobre sulfato de
magnesio El producto aislado despues de la evaporacion ademas se
purificó utilizando SPE (aminopropilo) y utilizando acetato de etilo
25 metanol 10% de ácido acético en metanol como eluyentes para dar

el compuesto del título Finalmente fue necesaria la autopreparación dirigida en masas para dar el compuesto del título puro como un sólido blanco

m/z (M H) = 451

5 HPLC R_t = 4.7 minutos

Los siguientes ejemplos se prepararon a través de métodos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 134

EJEMPLO 137

10 **Ácido [2-metil-4-(2-{5-[4-(trifluorometil)fenil]tien-2**

etil}etoxi)fenoxilacético

Preparado a partir del intermediario 70 y ácido 4 trifluorometilbencen borónico

m/z (M H) = 436

15 HPLC R_t = 4.1 minutos

EJEMPLO 138

[2-metil-4-(3-metil-5-[6-(trifluorometil)piridin-3-iltien-2

etil}etoxi)fenoxilacetato de etilo

20 Preparado a partir del intermediario 81 y de 5-bromo-2-trifluorometilpiridina utilizando un método análogo utilizado para la preparación del intermediario 78

HPLC R_t = 4.2 minutos

25

EJEMPLO 139

242
207

**Acido [2 metil 4 ([3 metil 5 [6 (trifluorometil)piridin 3 il]tien 2
il]etoxi)fenoxi]acetico**

Preparado a través de hidrolisis del Ejemplo 138

m/z MH =466

5 HPLC Rt=4 1 minutos

EJEMPLO 140

**(4 ([5 (5 cloropiridin 2 il) 3 metil]tien 2 il]metoxi) 2
metilfenoxi)acetato de etilo**

10 Preparado a partir del intermediario 81 y 2 bromo 5
cloropiridina utilizando un método analogo usado para la preparacion
del intermediario 78

EJEMPLO 141

**Acido (4 ([5 (5 cloropiridin 2 il) 3 metil]tien 2 il]metoxi) 2
metilfenoxi)acético**

Preparado a través de hidrolisis del Ejemplo 140

m/z MH =402

HPLC Rt=4 1 minutos

20

EJEMPLO 142

**Acido (4 {2 [5 (4 ciano 3 fluorofenil) 3 metil]tien 2 il]etil} 2
metilfenoxi)acético**

Una mezcla de 2 fluoro 4 [4 metil 5 (2 {3 metil 4 [(4 metil

25 2 6 7 trioxabicyclo[2 2 2]oct 1 il]metoxi]fenil]tien 2 il]benzonitrilo

(intermediario 101 0 015 g) en 2 ml de 2 propanol se trato con 2 M de acido clorhidrico acuoso (1 ml) y la mezcla se agito a reflujo durante 2 horas El solvente se removió y el residuo se disolvio en 2 ml de 1 4 dioxano y 1 ml de agua Esta mezcla se trató con 2 M de hidróxido de sodio acuoso (0 5 ml) y la mezcla se agitó durante 16 horas El solvente se removió y el residuo se purifico mediante SPE (aminopropilo) El compuesto del titulo el ácido libre se recuperó tratando una solución de este producto con Dowex H

m/z (M H) =408

10 HPLC Rt=4 3 minutos

EJEMPLO 143

[4 (1 1 dimetil 2 {3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}etil) 2 metilfenoxilacetato de etilo

15 A un frasco reactivo conteniendo [4 (1 1 dimetil 2 {3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il} 2 oxoetil) 2 metilfenoxi]acetato de etilo (intermediario 106 36 mg) se agregaron 0 22 ml de acido trifluoroacético y 0 11 ml de trietilsilano El frasco despues se sello y se calentó a 50 C durante 18 horas La reacción después se dejó
20 enfriar a temperatura ambiente y se concentro al vacio La purificación a través de cromatografia de columna de vaporizacion instantánea eluyendo con ciclohexano 1% EtOAc/ciclohexano produjo el compuesto del título como un aceite incoloro

HPLC Rt=4 5 minutos

25 m/z (MNH₄⁺)=508

EJEMPLO 144

5 **Acido [4 (1,1-dimetil-2-{3-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tien-2-il}-etil)-2-metilfenoxi]acético**

A una solución de [4 (1,1-dimetil-2-{3-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tien-2-il}-etil)-2-metilfenoxi]acetato de etilo (Ejemplo 143 0.03 g) en 1 ml de metanol y 1 ml de tetrahidrofurano se agregó 2 M de NaOH (0.5 ml). Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente el solvente se removió al vacío. El residuo se acidificó con 2 ml de clorhidrato y el producto se extrajo en diclorometano. El extracto orgánico se separó a través de una frita hidrofóbica y el solvente se removió al vacío para producir el compuesto del título como una goma incolora.

LCMS Rt=4.5 minutos

m/z (M⁺H) =461

EJEMPLO 145

20 **Acido {2-etil-4-[(2-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-furil)-metil]tiofenoxi}acético**

A una mezcla de 407 mg de zinc en 10 ml de acetato de etilo agitada a 60 °C se agregaron 0.203 ml de ácido acético seguido por una solución de [4-(clorosulfonyl)-2-etilfenoxi]acetato de etilo (intermediario 111 546 mg) en acetato de etilo. La mezcla de

215
210

reacción se agitó a 60 C durante 2 horas y despues se agregaron
gota a gota 0.431 ml de diclorodimetilsilano. Despues de 90 minutos
mas se agregaron 472 mg de {2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3
fural}metanol y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 17
5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo se
extrajo con agua bicarbonato de sodio acuoso saturado agua y se
secó con salmuera y sobre sulfato de sodio. Un intento fue purificar
el material crudo a traves de cromatografia de Biotage® utilizando
3.2 de eter de petroleo acetato de etilo como eluyente. El material
10 parcialmente purificado (223 mg) se hidrolizó en 6 ml de 1,4 dioxan
utilizando 0.5 M de hidróxido de sodio acuoso (1.86 ml) durante 16
horas. La mezcla de reacción se neutralizó con 50Wx2 200 Dowex
se evaporó y el residuo se purifico a traves de HPLC autopreparativa
dirigida a la masa para dar el compuesto del titulo como un solido
15 LCMS Rt=4.3 minutos
m/z (M+H) =449

EJEMPLO 146

20 **Acido {2 isopropil 4 [({2 metil 5 [4 trifluorometil)fenil] 3
fural}metil)tio]fenoxi}acetico**

El compuesto del titulo se preparó utilizando [4 (clorosulfonil)
2 isopropilfenoxi]acetato de etilo (intermediario 112) a través de un
metodo análogo a aquel utilizado para la preparación de ácido {2
etil 4 [({2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 fural}metil)tio]fenoxi}
25 acetico (Ejemplo 145)

m/z (M H) =463

**5 Acido {2 cloro 4 [(2 metil 5 [4 trifluorometil])fenil] 3
 furil}metil)tio[fenox]}acetico**

El compuesto del título se preparó a partir de [4 (clorosulfonil) 2 clorofenoxi]acetato de etilo (intermediario 113) a través de un método a aquel utilizado para la preparación de ácido {2 etil 4 [(2 metil 5 [4 trifluorometil]fenil) 3 furil]metil)tio]fenoxi}acético (Ejemplo 145).

LCMS Rt=4 30 minutos

m/z (M H) =454

15 EJEMPLO 147

**Acido {2 bromo 4 [(2 metil 5 [4 trifluorometil)fenil] 3
fural}metil)tio]fenoxi)acético**

El compuesto del título se preparó a partir de [4
(bromosulfonil) 2 clorofenoxi]acetato de etilo (intermediario 114) a
traves de un metodo a aquel utilizado para la preparación de ácido
{2 etil 4 [(2 metil 5 [4 trifluorometil)fenil] 3 furil)metil)tio]fenoxi)
acético (Ejemplo 145)

LCMS Rt=4 20 minutos

m/z (M H) = 502

212
212

EJEMPLO 148

5 {2 metil 4 [(3 metil 5 [4 trifluorometoxi)fenil]tien 2
 il}metil)tio]fenoxi)acetato de etilo

El compuesto del título se preparó a través de un método a
aquel utilizado para la preparación de {2 metil 4 [(5 [4
trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio]fenoxi)acetato de etilo (Ejemplo
10 1) utilizando (4 mercapto 2 metilfenoxi)acetato de etilo
(intermediario 4) y {3 metil 5 [4 (trifluorometoxi)fenil]tien 2
il}metanol (intermediario 118)

LCMS Rt=4.4 minutos

m/z (MH) =497

15

EJEMPLO 149

**Acido {2 metil 4 [(3 metil 5 [4 trifluorometoxi]fenil)etil]etil 2
etil}metil}tiofenoxi)acético**

El compuesto del título se preparó utilizando un método
20 análogo a aquel utilizado para la preparación de ácido 2 metil 4 [(5
[4 (trifluorometil)fenil] 3 furil)metil)tio]fenoxi}acético (Ejemplo 2)
utilizando {2 metil 4 [(3 metil 5 [4 trifluorometoxi)fenil]tien 2
il)metil)tio]fenoxi}acetato de etilo (Ejemplo 148)

LCMS Rt=4.4 minutos

25 m/z (M H) = 467

EJEMPLO 150

5 **[4 ({5 [2 5 difluoro 4 (trifluorometil)fenil] 3 metiltien 2**
 il}metoxi) 2 metilfenoxilacetato de etilo

El compuesto del título se preparó a través de un método análogo a aquel utilizado para la preparación de {2 metil 4 [{5 [4
 10 trifluorometil)fenil]tio]fenoxi}acetato de etilo (Ejemplo 1) utilizando (4 hidroxil 2 metilfenoxi)acetato de etilo (intermediario 7) y {5 [2 5 difluoro 4 (trifluorometil)fenil] 3 metiltien 2 il}metano (intermediario 120)

LCMS Rt=4 3 minutos

15 m/z (MH) =518

EJEMPLO 151

[4 ({5[2 5 difluoro 4 (trifluorometil)fenil] 3 metiltien 2
 il}metoxi) 2 metilfenoxilacético

20 El compuesto del título se preparó utilizando un método análogo a aquel utilizado para la preparación de ácido {2 metil 4 [{5 [4 trifluorometil)fenil]tio]fenoxi}acético (Ejemplo 2) utilizando [4 [{5 [2 5 difluoro 4 (trifluorometil)fenil] 3 metiltien 2 il}metoxi) 2 metilfenoxi]acetato de etilo (Ejemplo 150)

25 LCMS Rt=4 6 minutos

m/z (m H) =471

EJEMPLO 152

5 **[4 [({5 [2 3 difluoro 4 (trifluorometil)fenil] 3 metiltien 2**
 il}metoxi) 2 metilfenoxilacetato de etilo

El compuesto del título se preparó a través de un método
 análogo a aquel utilizado para la preparación de {2 metil 4 [({5 [4
 trifluorometil)fenil]tio]fenoxi}acetato de etilo (Ejemplo 1) usando (4
 10 hidroxil 2 metilfenoxi)acetato de etilo (intermediario 7) y {5 [2 3
 difluoro 4 (trifluorometil)fenil] 3 metiltien 2 il}metanol (intermediario
 122)

LCMS Rt=4 3 minutos

m/z (MH) =501

15

EJEMPLO 153

[4 [({5 [2 3 difluoro 4 (trifluorometil)fenil] 3 metiltien 2
 il}metoxi) 2 metilfenoxilacetato de etilo

El compuesto del título se preparó utilizando un método
 20 análogo a aquel utilizado para la preparación de ácido 2 metil 4 [({5
 [4 trifluorometil)fenil]tio]fenoxi}acetato de etilo (Ejemplo 2) utilizando
 [4 ({5 [2 3 difluoro 4 (trifluorometil)fenil] 3 metiltien 2 il}metoxi) 2
 metilfenoxi]acetato de etilo (Ejemplo 152)

LCMS Rt=4 6 minutos

25 m/z (M H) 471

220
219

EJEMPLO 154

5 **[4 ({5 [2 fluoro 4 (trifluorometil)fenil] 3 metiltien 2 il}metoxi) 2
metilfenoxilacetato de etilo**

El compuesto del título se preparó a través de un método
análogo a aquel utilizado para la preparación de 2 metil 4 [{5 [4
trifluorometil)fenil]tio]fenoxi}acetato de etilo (Ejemplo 1) utilizando
10 (4 hidroxil 2 metilfenoxi)acetato de etilo (intermediario 7) y {5 [2
fluoro 4 (trifluorometil)fenil] 3 metiltien 2 il}metanol (intermediario
124)

LCMS Rt=4.3 minutos

m/z (MNH)⁺=500

15

EJEMPLO 155

**[4 ({5 [2 fluoro 4 (trifluorometil)fenil] 3 metiltien 2 il}metoxi) 2
metilfenoxilacetato**

El compuesto del título se preparó utilizando un método
20 análogo a aquel utilizado para la preparación de ácido 2 metil 4
[{5 [4 trifluorometil)fenil] 3 furil}metil]tio]fenoxi}acético (Ejemplo 2)
utilizando [4 ({5 [2,3 difluoro 4 (trifluorometil)fenil] 3 metiltien 2
il}metoxi) 2 metilfenoxi]acetato de etilo (Ejemplo 154)

LCMS Rt=4.3 minutos

25 m/z (M⁺H) = 453

228
216
1**EJEMPLO 156**

5 **[2 metil 4 (1 {5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}etoxi)**
 fenoxilacetato de etilo

El compuesto del titulo se preparo a traves de un metodo analogo a aquel utilizado para la preparaci3n de {2 metil 4 [(5 [4 trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio]fenoxi}acetato de etilo (Ejemplo 10 1) usando (4 hidroxil 2 metilfenoxi)acetato de etilo (intermediario 7) y 1 {5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}etanol (Intermediario 126)

LCMS Rt=4 2 minutos

m/z (MNH₄) =482

15

EJEMPLO 157

Acido [2 metil 4 (1 {5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3
 il}etoxi)fenoxilac3tico

El compuesto del titulo se prepar3 utilizando un m3todo an3logo a aquel usado para la preparacion de acido 2 metil 4 [(5 [4 trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio]fenoxi}acetico (Ejemplo 2) utilizando [2 metil 4 (1 {5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}etoxi)fenoxi]acetato de etilo (Ejemplo 156)

LCMS Rt=4 1 minutos

m/z (M H) =435

25

EJEMPLO 158

5 **[2 metil 4 (fenil{5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}metoxi)
fenoxilacetato de etilo**

El compuesto del título se preparó a través de un método
análogo a aquel utilizado para la preparación de {2 metil 4 [(5 [4
trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio]fenoxi}acetato de etilo (Ejemplo
10 1) usando (4 hidroxil 2 metilfenoxi)acetato de etilo (Intermediario 7) y
fenil{5[4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}metanol (Intermediario 127)

LCMS Rt=4.3 minutos

m/z (MNH₄)⁺=544

15

EJEMPLO 159

**Acido [2 metil 4 (fenil{5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3
il}metoxi)fenoxilacetico**

El compuesto del título se preparó a través de un método
análogo a aquel utilizado para la preparación de acido 2 metil 4 [(5
20 [4 trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio]fenoxi}acetico (Ejemplo 2)
usando [2 metil 4 (fenil{5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}metoxi)
fenoxilacetato de etilo (Ejemplo 158)

LCMS Rt=4.3 minutos

m/z (M H) =497

25

EJEMPLO 160

5 **2 metil 2 [2 metil 4 (fenil{5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3
il}metoxi)fenoxi]propanoato de etilo**

El compuesto del título se preparó a través de un método
análogo a aquel utilizado para la preparación de {2 metil 4 [(5 [4
trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio]fenoxi}acetato de etilo (Ejemplo
10 1) usando 2 (4 hidroxí 2 metilfenoxi) 2 metilpropanoato de etilo
(intermediario 10) y fenil{5[4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}metanol
(Intermediario 127)

LCMS Rt=4 5 minutos

m/z (MNH₄) =572

15

EJEMPLO 161

**Acido 2 metil 2 [2 metil 4 (fenil{5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3
il}metoxi)fenoxi]propanoico**

El compuesto del título se preparó a través de un método
20 análogo a aquel utilizado para la preparación de acido 2 metil 4 [(5
[4 trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio]fenoxi}acético (Ejemplo 2)
usando 2 metil 2 [2 metil 4 (fenil{5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3
il}metoxi)fenoxi]propanoato de etilo (Ejemplo 160)

LCMS Rt=4 3 minutos

25 m/z (M H) =525

Los Ejemplos 163 168 se prepararon utilizando los

intermediarios 133 138 respectivamente a través de métodos
analogos a aquellos descritos anteriormente para la preparación del
Ejemplo 163

EJEMPLO 163 (a)

5 [4 ({3 [(isopropiltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien2
il}metoxi) 2 metilfenoxilacetato de etilo

Rf = 0 33 (cloroformo)

EJEMPLO 164

10 {2 metil 4 [(5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 [(2 3 6
trimetilfenoxi)metil]tien 2 vilmetil)tio]fenoxi}acetato de etilo

Rf = 0 56 (cloroformo)

EJEMPLO 165

15 {4 [(3 [(2 isopropil 6 metilpvrimidin 4 il)oxilmetil] 5 [4
(trifluorometil)fenil]tien 2 il}metil)tio] 2 metilfenoxi}acetato de
etilo

HPLC Rt=4 5 minutos

m/z MH =631

20

EJEMPLO 166

{2 metil 4 [(2 metil 4 [(2 [(quinolin 2 iltio)metil] 5 [4
(trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio]fenoxi}acetato de etilo

HPLC Rt=4 7 minutos

25

225

221

5

EJEMPLO 167**{2 metil 4 [(2 [(3 fenil 1H 1 2 4 triazol 5 il)tio]metil} 5[4****(trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio]fenoxi}acetato de etilo**

HPLC Rt=162.4 minutos

10

EJEMPLO 168**{4 [(2 [(4 (4 metoxifenil)piperazin 1 il]metil] 5 [4****(trifluorometil)fenyl 3 furyl}tmetil)tio] 2 metilfenoxi}acetato de
etilo****¹H NMR (CDCl₃) δ 7.73 (d, 2 H), 7.62 (d, 2 H), 7.24 (d, 1 H), 7.16****15 (dd, 1 H), 6.85 (m, 4 H), 6.69 (s, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 4.61 (s, 2 H)****4.25 (bs, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.28 (t, 3H)**

Los Ejemplos 169-174 se prepararon utilizando los ejemplos a
través de hidrólisis de los ésteres etílicos (ejemplos 163-168)

20

EJEMPLO 169**Acido [4 [(3 [(isopropiltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2****il}metoxi) 2 metilfenoxilacetico**

HPLC Rt=4.4 minutos

25 m/z (M⁺H) = 509

-- 222
2 v

5

EJEMPLO 170

**Acido {2 metil 4 [({5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 [(2 3 6
trimetilfenoxi)metil]tien 2 il}metil)tio}fenoxi}acetico**

HPLC Rt=4 7 minutos

10 m/z (M H) =585

EJEMPLO 171

**Acido {4 [(3 [(2 isopropil 6 metilpyrimidin 4 il)oxi]metil} 5 [4
(trifluorometil)fenil]tien 2 il}metil)tio} 2 metilfenoxi}acetico**

15 HPLC Rt=4 6 minutos

m/z (M H) =601

EJEMPLO 172

**Acido {2 metil 4 [(2 [(3 fenil 1H 1 2 4 triazol 5 il)tio]metil} 5 [4
(trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio}fenoxilacetico**

20

HPLC Rt=4 7 minutos

m/z (M H) 594

EJEMPLO 173

25 **Acido {2 metil 4 [(2 [(3 fenil 1H 1 2 4 triazol 5 il)tio]metil} 5 [4**

(trifluorometil)fenil 3 furil metil tio fenoxilacetico

HPLC Rt=4.3 minutos

m/z (M⁺H) =610

5

EJEMPLO 174

Acido 4 [2 {4 (4 metoxifenil) piperazin 1 il} metil} 5 [4

(trifluorometil)fenil 3 furil metil tio 2 metilfenoxilacético

HPLC Rt=3.6 minutos

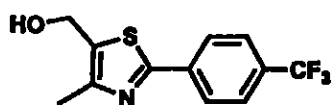
10 m/z MH⁺ =625

Los siguientes intermediarios y ligandos se prepararon los ensayos de unión y transfección descritos más adelante

(i) ácido 2 {2 metil 4 [(4 metil 2 [4 (trifluorometil)fenil] 1 3 tiazol 5 il} metil) sulfanil fenoxil} acetico

Este compuesto se utilizó como una referencia PPAR delta en los ensayos de transfección descritos más adelante y se preparó de acuerdo con el siguiente método

20 Intermediario 1

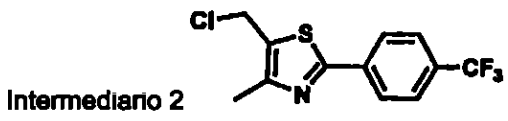


A una solución bien agitada de LiAlH₄ (1.52 g 40 mmoles) en 25 50 ml de THF seco a 0 °C se agregó lentamente una solución de 4

228
224

metil 2 [4 (trifluorometil)fenil] tiazol 5 carboxilato de etilo (12.6 g 40 mmoles) en 50 ml de THF seco. La mezcla se agito a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se extinguió a través de la lenta adición a 0 °C de 2 ml de agua 5 N de NaOH (2 ml) y 6 ml de agua. El precipitado se filtro se lavo con EtOAc MeOH CH₂Cl₂ y THF. Después de la evaporación se obtuvo un sólido amarillo que se cristalizó a partir de MeOH agua para dar el intermediario 1 ilustrado anteriormente (9.90 g 36 mmoles 90%) como un sólido amarillo pf 120-122 °C.

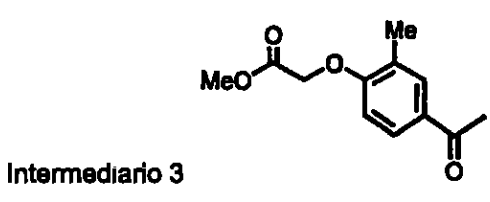
10



15

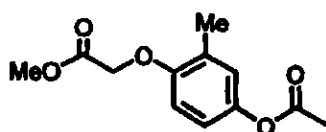
A una solución agitada fría (0 °C) del intermediario 1 (8.2 g 30 mmoles) y Et₃N (6.07 g 8.36 ml 60 mmoles) en 120 ml de CH₂Cl₂ seco se agregó lentamente MeSO₂Cl (5.49 g 3.71 ml 48 mmoles). Después de 2 horas a 0 °C se agregaron más 6 mmoles de Et₃N y 4.8 mmoles de MeSO₂Cl. Después de 2 horas más una tlc (hexano EtOAc 1:1) mostró una reacción completa. La mezcla de reacción se diluyó con 120 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ (saturado) (2 x 240 ml) y agua (2 x 240 ml). Se seco se filtro y se evaporó para dar el intermediario 2 (8.0 g 27 mmoles 90%) como un sólido amarillo.

25



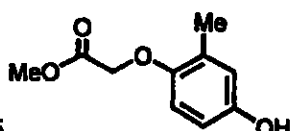
229
225

Una mezcla de bromoacetato de metilo (3.80 g 23.5 mmol 25.0 mmol) 4 hidroxí 3 metilacetofenona (4.13 g 27.5 mmol) y Cs_2CO_3 (17.9 g 55 mmol) en 125 ml de acetonitrilo seco se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró se lavó con acetonitrilo y el solvente se evaporó. El jarabe restante se volvió a disolver en 400 ml de EtOAc se lavó con 1N NaOH (3 x 400 ml) y agua (2 x 400 ml) se secó se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título puro (5.50 g 24.7 mmol 99%) como un sólido blanco.



Intermediario 4

Una solución del intermediario 4 (5.33 g 24 mmol) mCPBA (7.25 g 42 mmol) y p TsOH (480 mg) en 120 ml de diclorometano seco se llevó a reflujo durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 120 ml de diclorometano y se lavó sucesivamente con KI acuoso (2 x 200 ml) NaHSO_3 (2 x 200 ml) se secó se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (5.0 g 21 mmol 87%) como un jarabe.



Intermediario 5

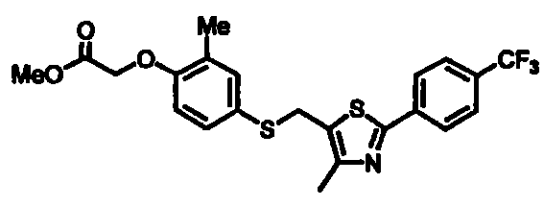
Una solución del intermediario 4 (4.76 g 20 mmol) en 180 ml de metanol seco se trató con una solución de 0.5 N de NaOCH_3 en

230
226

MeOH (40 ml 20 mmoles) Despues de 1 hora a temperatura ambiente la solución se neutralizó con 1 N de clorhidrato (20 ml) El solvente se evaporó y el residuo se dividió entre 300 ml de diclorometano y 300 ml de agua La solución organica se separo se lavó con 300 ml de agua se secó se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (3.3 g 16.8 mmoles 84%) como un solido cafe

10

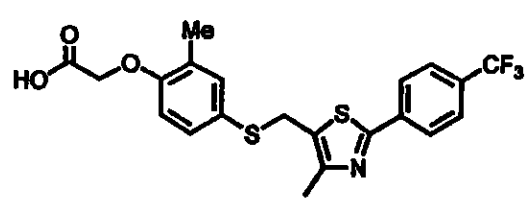
Intermediario 6



15

El intermediario 2 y el intermediario 5 se acoplaron como en 50 ml de acetonitrilo seco y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de CH₂Cl₂ y 50 ml de agua La fase organica se separo y ademas se lavo con 1 N de NaOH (2 x 50 ml) y agua (3 x 50 ml) se seco se filtro y se evaporo para dar el producto final (87%) como un solido café

20



25

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

231
22A

El intermediario 6 se hidrolizó como se describe mas adelante

Una solución del eter correspondiente (1 mmoles) en 10 ml de THF (en algunos casos algunas gotas de MeOH fueron agregadas para ayudar a la solubilidad) se trató con 1 N de LiOH en agua (2 ml 2

5 mmoles) y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente (cuando las reacciones fueron lentas la temperatura se elevo a 50 C La solución se neutralizó con 1 N HCl (2 ml 2 mmoles) y el solvente orgánico se evaporó para dar una solución acuosa con un producto insoluble Si el insoluble fue un solido este se filtró y se

10 seco para dar el producto final Si el insoluble fue un sólido éste se extrajo con 30 ml de EtOAc La solución orgánica se separó se lavó con agua (2 x 30 ml) se secó se filtro y se evaporo para dar el producto final

El material crudo se cristalizó a partir de MeOH agua para dar

15 el compuesto del título (60%) como un sólido amarillo pf 139 141 C

Anal Calc Para $C_{21}H_{18}NO_3F_3S_2$ H 4.00 N 3.09 S 14.14

Se encontro C 55.52 H 4.11 N 3.13 S 14.29

(ii) Acido 2 metil 2 [4 {(4 metil 2 [4

20 trifluorometilfenil] tiazol 5 il carboil)amino]metil}

fenoxilproplónico

Este compuesto se utilizó como una referencia de PPAR alfa en el ensayo de transfección descrito a continuación y se preparó de acuerdo con el siguiente método

232
200**Intermediario A**

Se utilizo el mismo procedimiento de Stout D M J Med Chem 1983 26(6) 808 13 A 4 metoxibencilamina (25 g 0 18 moles Aldrich) se agrego 46% de HBr en H₂O (106 ml 0 9 moles Aldrich)

- 5 La reaccion se llevó a reflujo durante la noche después la reacción se enfrio a 0 C y se neutralizó a un pH de 7 lentamente con KOH(s) La reaccion se dejó agitar durante aproximadamente 30 minutos después el sólido se filtro y se seco El sólido se volvió a disolver en MeOH caliente se filtro y la solución se enfrio para dar 19 g (85%)
10 del intermediario A

¹H NMR (DMSO d₆) δ 8 0 (bs 1H) 7 2 (d 2H) 6 75 (d 2H) 3 85 (s 2H) 3 50 (bs 2H)

Intermediario 2

- 15 Una solucion de 2 cloroacetoacetato de etilo (35 3 g 29 7 ml 0 21 moles) y 4 (trifluorometil)tiobenzamida (44 g 0 21 moles) en 300 ml de EtOH se llevó a reflujo durante la noche Después de enfriar a temperatura ambiente el solvente se removi6 al vacío El producto final (intermediario 2) se recrystalizo a partir de un minimo
20 de MeOH para dar 40 g (59%) del producto final como un solido blanco ¹H NMR (CDCl₃) δ 8 10 (d 2H) 7 70 (d 2H) 4 40 (q 2H) 2 80 (s 3H) 1 4 (t 3H)

Intermediario 3

- 25 Al intermediario 2 (1 84 g 5 8 mmoles) en THF se agrego 1N

LiOH (6 ml 6 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 3 horas la reacción se neutralizó con 1 N de clorhidrato se extrajo 3 veces con 100 ml de EtOAc se seco sobre Na₂SO₄ se filtró y el solvente se removió bajo vacío para dar 1.5 g (89%) del intermediario 3 como un sólido blanco. ¹H NMR (DMSO d₆) δ 13.55 (bs 1H) 8.25 (d 2H) 7.95 (d 2H) 2.75 (s 3H).

Intermediario 4

Al intermediario 3 (1 g 7 mmoles) en CH₂Cl₂/DMF (1:1) se agregaron HOBt (565 mg 4.2 mmoles Aldrich) EDC (800 mg 4.2 mmoles Aldrich) y el intermediario 1 (860 mg 7 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se removió al vacío y se trató con H₂O y se extrajo tres veces con 100 ml de CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con 1 N de clorhidrato se secaron sobre Na₂SO₄ se filtraron y se evaporaron para dar una mezcla (N substituida N O substituida). La mezcla se disolvió en MeOH y se trató con 1 N de NaOH. La reacción se agitó durante 18 horas a 50 °C. El solvente se removió al vacío se disolvió en CH₂Cl₂ se lavó con H₂O y se secó sobre Na₂SO₄. El solvente evaporó el residuo cromatografiado (CH₂Cl₂/MeOH 99/1) para dar 610 mg (47%) del intermediario 4 como un sólido blanco. ¹H NMR (DMSO d₆) 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).

Intermediario 5

25 Ester etílico de ácido 2 metil 2 [4 {(4 metil 2 [4

**trifluorometilfenil] tiazol 5 il carboil)amino]metil} fenoxil
propionico**

Al intermediario 4 (710 mg 1.81 mmoles) en 50 ml de DMF se
agrego K_2CO_3 (275 mg 1.99 mmoles) seguido por 2 bromo 2
5 metilpropanato de etilo (280 μ l 1.91 mmoles Aldrich) y la reacción
se calentó a 80 °C. Después de 18 horas la reacción se enfrió a
temperatura ambiente y el solvente se removió al vacío. El residuo
se trató con 200 ml de agua se extrajo 3 veces con 50 ml de CH_2Cl_2
se secó sobre Na_2SO_4 se filtró y el solvente se removió bajo vacío.
10 El residuo fue cromatografiado ($CH_2Cl_2/MeOH$ 99/1). Para
proporcionar 680 mg (77%) del intermediario 5 como un aceite
transparente ^1H NMR($CDCl_3$) 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 (q, 2H) 2.65 (s,
3H) 1.50 (s, 6H) 1.20 (t, 3H)

15

**Acido 2 metil 2 [4 {[4 metil 2 [4 trifluorometilfenil]
tiazol 5 il carboil)amino]metil} fenoxil]propionico**

Al intermediario 5 (680 mg 1.39 mmoles) en MeOH se agrego 1
N de NaOH (1.6 ml 1.6 mmoles) y la reacción se agitó a 60 °C.
20 Después de 18 horas la reacción se enfrió a temperatura ambiente y
el solvente se evaporó. El residuo se trató con 1 N de clorhidrato se
extrajo tres veces con 20 ml de THF y el solvente se removió bajo
vacío. 500 mg (75%) El compuesto del título se precipitó como un
sólido blanco a partir de un mínimo de CH_2Cl_2 y pentano. Pf cambia
25 la forma entre 60-70 °C. LCMS (m/z) 477.22 (100% AP) 479.12

235
B1

(100% AP+) anal C₂₃H₂₁F₃N₂O₄S C 57.1 (57.73) H 4.56 (4.42)
N 5.77 (5.85) S 6.15 (6.70)

Ensayo de Unión

5 Los compuestos fueron probados para su capacidad para unirse
a hPPAR gamma hPPAR alfa o PPAR delta utilizando un ensayo de
proximidad de cintilación (SPA) El dominio de unión del ligando
PPAR (LBD) se expresó en E coli como proteínas de fusión
marcadas con poliHis y se purificó El LBD después se marco con
10 biotina y se inmovilizó sobre perlas de proximidad de cintilación
modificadas con estreptavidina Las perlas después se incubaron con
una cantidad constante del radioligando apropiado (³H BRL 49653
para PPAR gamma radiomarcado con ácido 2-(4-(2-(2,3-ditritio 1
heptil 3-(2,4-difluorofenil)ureido)etil)fenoxi)-2-metilbutanoico para
15 hPPAR alfa (ver WO 00/08002) y marcado con GW 2433 (ver Brown
P J y otros Chem Biol 1997 4:909-918 Para la estructura y
síntesis de este ligando) para PPAR delta) y concentraciones
variables del compuesto de prueba y después del equilibrio la
radioactividad unida a las perlas se midió a través de un contador de
20 cintilación La cantidad de unión no específica según determinada
por cavidades de control conteniendo 50 µM del ligando no marcado
correspondiente se sustrajo de cada punto de datos Para cada
compuesto probado se construyeron gráficas de la concentración de
ligando contra CPM del radioligando unido y se estimaron valores
25 aparentes de K_i a partir de la fijación de mínimos cuadrados no

25C
732

lineales de los datos que asumen una simple unión competitiva Los
detalles de este ensayo han sido reportados (ver Blanchard S G y
otros Development of a Scintillation Proximity Assay for Peroxisome
Proliferator Activated Receptor gamma Ligand Binding Domain Anal
5 Biochem 1998 257 112 119)

Ensayo de transfección

Los compuestos fueron clasificados para potencia funcional en
ensayos de transfección pasajera en células CV 1 para su habilidad
10 para activar los subtipos de PPAR (ensayo de transactivación) Se
utilizó un sistema de receptor quimérico previamente establecido
para permitir la comparacion de la actividad de transcripción relativa
de los subtipos de receptor en el mismo gen objetivo y para evitar
que la activación de receptor endógena complique la interpretación
15 de los resultados Ver por ejemplo Lehmann J M Moore L B
Smith Oliver T A Wilkinson W O Willson T M Kliewer S A
Una tiazolidindiona antidiabética es un ligando de alta afinidad para
el receptor y activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR γ) J
Biol Chem 1995 270 12953 6 Los dominios de unión de ligando
20 para PPAR alfa PPAR gama y PPAR delta de murino y humanos cada
uno fueron fusionados al factor de transcripcion de levadura del
dominio de union de ADN GAL4 Las células CV 1 fueron
pasajeraamente transfectadas con vectores de expresión para las
quimeras respectivas de PPAR junto con una construccion de reporte
25 conteniendo 5 copias del sitio de union de ADN de GAL 4 que dirige

la expresión de fosfatasa alcalina de placenta secretada (SPAP) y β galactosidasa. Después de 16 horas el medio fue intercambiado por el medio DME suplementado con 10% de suero de bovino fetal deslipidado y el compuesto de prueba a la concentración apropiada.

5 Después de 24 horas más los extractos de célula fueron preparados y analizados para actividad de fosfatasa alcalina y de β galactosidasa. La actividad de fosfatasa alcalina fue corregida para eficiencia de transfección utilizando la actividad de β galactosidasa como un estándar interno (ver por ejemplo Kliewer S A y otros

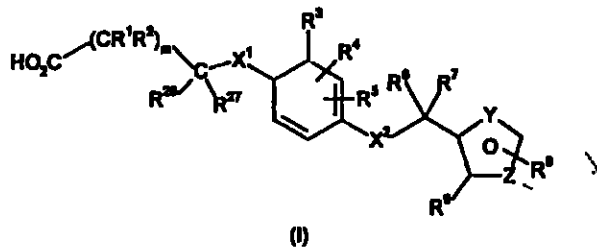
10 Cell 83 813 819 (1995)). Se utilizó rosiglitazona (BRL 49653) como un control positivo en el ensayo de hPPAR γ . El control positivo en los ensayos de hPPAR α fue ácido 2 metil 2 [4 {[4 metil 2 [4 trifluorometilfenil] tiazol 5 il carbonil)amino]metil} fenoxi]propiónico. El control positivo para ensayos de PPAR δ fue ácido 2 {2 metil

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

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de la formula (I) o sus sales o solvatos
farmaceuticamente

5



10 en donde

X^1 es O S NH o NCH_3 alquilo de 1 a 3 átomos de carbono

R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo de 1 a 3 átomos de
carbono

R^3 R^4 y R^5 son independientemente H CH_3 OCH_3 CF_3 o
15 halogeno

R^{26} y R^{27} son independientemente H alquilo de 1 a 3 átomos de
carbono o un R^{26} y R^{27} pueden junto con el átomo de carbono al
cual están unidos formar un anillo cicloalquilo de 3 5 miembros

m es 0 3

20 X^2 es $(CR^{10}R^{11})_n$ O S OCH_2

n = 1 o 2

R^6 R^7 R^{10} y R^{11} independientemente representan H F alquilo
de 1 a 6 átomos de carbono fenilo o alilo o forman un doble enlace
como se indica por la linea punteada ilustrada

25 uno de Y y Z es CH el otro es S u O siempre que Y no pueda

ser substituido y Z pueda ser solamente substituido cuando sea carbono

R^8 es fenilo o piridilo (en donde N está en la posición 2 o 3) cualquiera de los cuales opcionalmente puede estar substituido por uno o más de halogeno, CF_3 , OCF_3 , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono recto o ramificado siempre que cuando R^3 sea piridilo N está no substituido

R^9 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono CF_3 o $-CH_2D$ en donde D se selecciona de

10

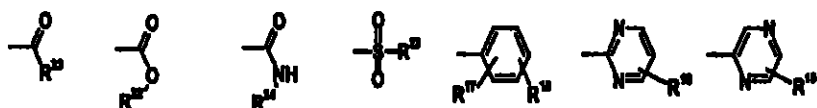
A



en donde

15

R^{12} se selecciona del grupo que consiste de las porciones ilustradas a continuación



20

R^{17} y R^{18} son independientemente hidrógeno alquilo de 1 a 6 átomos de carbono perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono acilo de 1 a 6 átomos de carbono O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono perfluoro O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o 1 hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono

25

240
285

R^{18} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono

R^{22} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono arilo de 6 miembros
heteroarilo de 5 miembros alquilenarilo de 1 a 6 átomos de carbono

R^{23} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono cicloalquilo de 3 a 6
5 átomos de carbono arilo de 6 miembros o un heteroarilo de 5
miembros opcionalmente substituido con 1 o 2 substituyentes
seleccionados de perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono
perfluoro O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono alquilo de 1 a 6
átomos de carbono O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y -S
10 alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y

R^{24} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono alquilenarilo de 1 a
6 átomos de carbono alquilarilo de 1 a 6 átomos de carbono o un arilo
de 6 miembros opcionalmente substituido con 1 o 2 substituyentes
seleccionados de perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono
15 perfluoro O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono alquilo de 1 a 6
átomos de carbono O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y -S
alquilo de 1 a 6 átomos de carbono

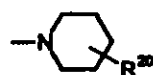
B



20

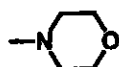
en donde Z es O N o S (observar que cuando Z es N el enlace
ilustrado puede ser unido al nitrógeno en el anillo así como
cualquiera de los carbonos en el anillo)

25

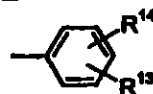
C

R^{20} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono arilo de 6 miembros

- 5 O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono hidroxilo o 1 alcoxi alquilo de 1 a 6 átomos de carbono

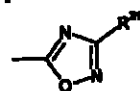
D

10

E

en donde R^{13} y R^{14} son independientemente halógeno arilo de

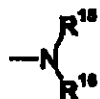
- 15 6 miembros o un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente substituido con uno o dos substituyentes seleccionados de perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono perfluoro O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono alquilo de 1 a 6 átomos de carbono O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y -S alquilo de 1 a 6 átomos de
- 20 carbono

F

R^{21} es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono alquilenfenilo de 1 a

- 25 6 átomos de carbono arilo de 6 miembros cada uno opcionalmente

substituido con 1 o 2 substituyentes seleccionados de CN halogeno heteroarilo de 5 o 6 miembros arilo biciclico o heteroarilo biciclico perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono perfluoro O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono alquilo de 1 a 6 átomos de carbono O alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y -S alquilo de 1 a 6 átomos de carbono

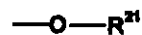
G

10 R^{15} y R^{16} son independientemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono alquileno de 0 a 6 átomos de carbono arilo de 6 miembros opcionalmente substituido con 1 o 2 grupos alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o alcoxi alquileno de 0 a 6 átomos de carbono heteroarilo de 5 miembros
15 piridilo arilo biciclico o heteroarilo biciclico o R^{12} es como se definió anteriormente

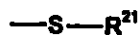
H**I**

20

en donde n es 1 3 R^{28} es arilo de 6 miembros heteroarilo de 5 o 6 miembros o arilo biciclico o heteroarilo biciclico

J

25

K

243
239

en donde R^{21} es como se definió anteriormente

2 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^{26} y R^{27} son independientemente H o CH_3

3 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en
5 donde R^{26} y R^{27} ambos son H

4 Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 3 en donde M es O

5 Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 4 en donde X^1 es O u S

10 6 Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 5 en donde X^2 es $C(R^{10}R^{11})_n$ O u S

7 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en donde n es 1

8 Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 7 en
15 donde R^6 R^7 R^{10} y R^{11} son H

9 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R^6 es fenilo opcionalmente substituido por 1 2 3 4 o 5 substituyentes independientemente seleccionados de CH_3 OCH_3 CF_3 o halógeno

20 10 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en donde el grupo fenilo esta monosubstituido

11 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en donde el compuesto está monosubstituido en la posición para

12 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 en
25 donde el substituyente es CF_3

13 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R^3 es H CH_3 o CF_3

14 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 en donde R^{13} es CH_3

5 15 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 en donde R^4 y R^5 son H

16 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R^9 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono CF_3 CH_2D en donde D se selecciona de las
10 porciones G H I J y K

17 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona de

ácido {4[{3 etil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metil)tio] 2 metilfenoxi}acético

15 -ácido [4 ({5 (4 clorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil}metil)tio] 2 metilfenoxi}acético

- ácido [2 metil 4 ({3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metoxi) fenoxi}acético

- ácido {2 metil 4 [{3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metil)tio] fenoxi}acético
20

ácido {2 metil 4 [{2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio] fenoxi}acético

- ácido {2 etil 4 [{2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio] fenoxi}acético

25 ácido {2 isopropil 4 [{2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil]

tio]fenoxi}acetico

✓ ácido [2 metil 4 ({3 metil 5 [4 (trifluorometoxi)fenil]tien 2 il}metoxi)
fenoxi]acetico

acido {4 [{2 [(benciltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil]

5 tio] 2 metilfenoxi}acetico

acido {2 metil 4 [{3, metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 2 furil}metil]
tio]fenoxi}acetico

✓ acido {2 metil 4 [{3 metil 4 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metil]
tio]fenoxi}acético

10 ✓ ácido [4 ({[5 (4 clorofenil) 2 metil 3 furil]metil}tio) 2 metilfenoxi]
acetico

acido {2 metil 4 [{2 (trifluorometil) 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}
metil}tio]fenoxi}acético

acido [2 metil 4 (2 {4 metil 2 [4 (trifluorometil)fenil] 1 34 triazol 5 il]

15 etil)fenoxi]acético

ácido [2 metil 4 (2 (3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il)etil)
fenoxi]acetico

✓ acido (4 {2 [5 (4 clorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil]etil, 2
metilfenoxi}acético

20 ✓ acido 3 [4 ({3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metoxi)fenil]
propanoico

✓ acido {2 metil 4 [{3 (fenoximetil) 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}
metil}tio]fenoxi}acético

✓ acido 3 [2 metil 4 ({3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metoxi)

25 fenil]propanóico

- ácido {4 [{2 [(benciltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil) tio] 2 metilfenoxi}acético
- ácido {4 [{2 [(isopropiltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil} metil)tio] 2 metilfenoxi}acético
- 5 ácido {2 metil 4 [{2 {[metil(fenil)amino]metil} 5 [4 (trifluorometil) fenil] 3 furil}metil)tio]fenoxi}acético
- ácido [2 metil 4 (2 {2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}etil) fenoxi]acético
- ácido 3 [2 metil 4 (2 {3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}etil) fenil]propanoico
- 10 ácido [2 metil 4 ({2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}metoxi) fenoxi]acético
- ácido {4 [{2 isopentil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio] 2 metilfenoxi}acético
- 15 ácido {2 metil 4 [{2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}metil)tio] fenoxi}acético
- ácido [4 [{2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio] 2 (trifluorometil)fenoxi}acético
- ácido {2 metil 4 [{5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio]fenoxi}
- 20 acetico
- ácido {2 metil 4 [{5 [4 (trifluorometil)fenil] 2 furil}metil)tio]fenoxi} acético
- ácido {2 metil 4 [{5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}metil)tio]fenoxi} acetico
- 25 ácido {2 metil 4 [{5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metil)tio]fenoxi}

acético

- ácido [4 {[5 (4 clorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil]metil}tio) 2 metilfenoxi]acético
- ácido (4 {[5 (4 clorofenil) 2 metil 3 furil]metoxi} 2 metilfenoxi)acético
- 5 ácido [2 metil 4 ({2 (trifluorometil) 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil} metoxi)fenoxi]acético
- ácido [2 metil 4 ({2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil} metoxi)fenoxi]acético
- ácido [2 metil 4 ({3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 2 furil}metoxi) fenoxi]acético
- 10 ácido 3 (4 {[5 (4 clorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil]metoxi}fenil) propanóico
- ácido (4 {[5 (4 clorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil]metoxi} 2 metilfenoxi)acético
- 15 ácido [4 {[5 (4 clorofenil) 2 metil 3 furil]metil}tio) 2 (trifluorometil) fenoxi]acético
- ácido {4 [{3 [(isopropiltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il} metil)tio] 2 metilfenoxi)acético
- ácido {4 [{3 [(benciltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il)metil) tio] 2 metilfenoxi)acético
- 20 ácido 3 (4 {[5 (4 clorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil]metoxi} 2 metilfenil)propanoico
- ácido {2 metil 4 [{2 (fenoximetil) 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil} metil)tio]fenoxi}acético
- 25 ácido 3 [2 metil 4 (2 {2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}etil)

243
243

fenil]propanóico

ácido {2 metil 4 [{3 {[4 (trifluorometil)fenoxi]metil} 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metil)tio]fenoxi}acético

ácido {4 [{2 [{2 furilmetil)tio]metil} 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio] 2 metilfenoxi}acético

ácido {2 metil 4 [{2 [2 (4 metilfenil)etil] 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio]fenoxi}acético

ácido {4 [{2 [{2 4 difluorofenil)tio]metil} 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio] 2 metilfenoxi}acético

10 ácido {4 [{2 [{3 5 dimetilfenil)tio]metil} 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio] 2 metilfenoxi}acético

ácido {4 [{2 [{4 ter butilfenil)tio]metil} 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio] 2 metilfenoxi}acético

15 ácido {2 metil 4 [{3 {[metil(fenil)amino]metil} 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metil)tio]fenoxi}acético

clorhidrato de ácido {2 metil 4 [{2 (2 piridin 4 iletil) 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio]fenoxi}acético

ácido {4 [{2 isobutil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio] 2 metilfenoxi}acético

20 clorhidrato de ácido {2 metil 4 [{2 {[metil(piridin 3 ilmetil)amino]metil} 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio]fenoxi}acético

clorhidrato de ácido {4 [{2 {[ciclohexil(metil)amino]metil} 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio] 2 metilfenoxi}acético

25 —clorhidrato de ácido {2 metil 4 [{2 {[metil(2 feniletil)amino]metil} 5

249
 24
 245

[4(trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio]fenoxi}acetico

acido [2 metil 4 (1 {3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}etoxi)
 fenoxi]acético

ácido [4 ({3 [(isopropiltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2
 5 il}metoxi) 2 metilfenoxi]acético

acido [2 metil 4 (1 {5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}etoxi)fenoxi]
 acético

acido [2 metil 4 (1 {5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}etoxi)fenoxi]
 acético

10 ácido [2 metil 4 (fenil{5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}metoxi)fenoxi]
 acético

ácido 2 metil 2 [2 metil 4 (fenil{5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}
 metoxi)fenoxi]propanoico

ácido {2 metil 4 [(3 metil 5 [4 (trifluorometoxi)fenil]tien 2 il}metil)
 15 tio]fenoxi}acético

ácido [4 ({5 [2 5 difluoro 4 (trifluorometil)fenil] 3 metiltien 2 il}
 metoxi) 2 metilfenoxi]acético

ácido [4 ({5 [2 3 difluoro 4 (trifluorometil)fenil] 3 metiltien 2 il}
 metoxi)2 metilfenoxi]acetico

20 ácido [2 metil 4 ({3 metil 5 [4 (1 1 2 2 tetrafluoroetoxi)fenil]tien 2 il}
 etoxi)fenoxi]acético

acido [4 ({5 [2 fluoro 4 (trifluorometil)fenil] 3 metiltien 2 il}metoxi) 2
 metilfenoxi]acético

18 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se
 25 selecciona de

250
246

- acido {2 metil 4 [{3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 2 furil}metil)tio]
fenoxi}acético
- ácido {2 metil 4 [{3 metil 4 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metil]
tio]fenoxi}acético
- 5 acido [4 {[5 (4 clorofenil) 2 metil 3 furil]metil)tio] 2
metilfenoxi}acético
- ácido {2 metil 4 [{2 (trifluorometil) 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}
metil)tio]fenoxi}acético
- acido [2 metil 4 (2 {4 metil 2 [4 (trifluorometil)fenil] 1 3 tiazol 5 il}
10 etil)fenoxi}acético
- acido [2 metil 4 (2 {3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}etil)
fenoxi}acético
- acido (4 {2 [5 (4 clorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil]etil} 2
metilfenoxi}acético
- 15 ácido 3 [4 ({3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metoxi)fenil]
propanóico
- ácido {2 metil 4 [{3 (fenoximetil) 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}
metil)tio]fenoxi}acético
- acido 3 [2 metil 4 ({3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2
20 il}metoxi)fenil]propanóico
- ácido {4 [{2 [(benciltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil]
tio] 2 metilfenoxi}acético
- ácido {4 [{2 [(isopropiltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}
metil)tio] 2 metilfenoxi}acético
- 25 acido {2 metil 4 [{2 {[metil(fenil)amino]metil} 5 [4 (trifluorometil)

fenil] 3 furil}metil)tio]fenoxi}acético

ácido [2 metil 4 (2 {2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}etil)

fenoxi}acético

ácido 3 [2 metil 4 (2 {3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}etil)

5 fenil]propanoico

ácido [2 metil 4 ({2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}metoxi)

fenoxi}acético

ácido {4 [{2 isopentil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio] 2

metilfenoxi}acético

10 ácido {2 metil 4 [{2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 3 il}metil)

tio]fenoxi}acético

ácido [4 [{2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio] 2

(trifluorometil)fenoxi}acético

19 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual

15 se selecciona de

ácido {4 [{3 etil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metil)tio] 2

metilfenoxi}acético

ácido [4 ({5 (4 clorofenil) 2 (trifluorometil) 3 furil}metil)tio) 2

metilfenoxi}acético

20 ácido [2 metil 4 ({3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metoxi)

fenoxi}acético

ácido {2 metil 4 [{3 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil]tien 2 il}metil)tio]

fenoxi}acético

ácido {2 metil 4 [{2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio]

25 fenoxi}acético

252
7-11
248

✓acido {2 etil 4 [{2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil)tio]
fenoxi}acético

✓acido {2 isopropil 4 [{2 metil 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil]
tio]fenoxi}acético /

5 ✓acido [2 metil 4 ({3 metil 5 [4 (trifluorometoxi)fenil]tien 2 il}metoxi)
fenoxi]acético

✓ácido {4 [{2 [(benciltio)metil] 5 [4 (trifluorometil)fenil] 3 furil}metil]
tio] 2 metilfenoxi}acético

20 _ Una _ composición farmacéutica que comprende un
10 compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 19

21 _ Una _ composición farmacéutica de acuerdo con la
reivindicación 3 que comprende además un diluyente o vehículo
farmacéuticamente aceptable

22 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
15 reivindicaciones 1 21 para utilizarse en terapia -

23 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1 19 útil para la fabricación de un medicamento para
la prevención o tratamiento de una enfermedad o condición mediada
por hPPAR

20 24 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23 en
donde la enfermedad o condición mediada por hPPAR es
dislipidemia síndrome X falla cardíaca hipercolesteremia
enfermedad cardiovascular diabetes mellitus de tipo II diabetes de
tipo I hiperlipidemia de resistencia a insulina obesidad anorexia
25 bulímica inflamación y anorexia nerviosa

249

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ♦ Descripción de la invención [X] 65
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2
- ♦



COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación grafica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []



ESQUEMA DE TRAZADO []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No 27 00 Piso 5 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogota D C Colombia

Folios 254 of 256
Extracto publicacion

Q

Q



2020
Bogotá D C

Doctor
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado
GLAXO GROUP LIMITED

Oficio N°
10900

ASUNTO	Radicación N°	03 099078
	Solicitud internacional	PCT/GB02/02152
	Fecha inicio fase nacional	11 12 2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	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, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) regla 51 bis del Reglamento y Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio se le comunica que

☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486 se le requiere para que dentro del término de dos 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 numeral 5.2, literal e) del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica N° 10 de 2001


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha

12 DIC 2003