

Q.F.

HO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

05-17678

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "INDOLES CON ACTIVIDAD ANTIDIABETICA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 209/12

71. SOLICITANTE MERCK & CO., INC.

DOMICILIO RAHWAY, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
I.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 24 FEB 2005

GA

✓

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05017670 00000000 Folios: 22
Fecha (ADM): 2005-02-24 17:04:44
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTI
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

29-03-2005

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: MERCK & CO., INC.

Dirección: 126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907, Estados Unidos
de América.Nacionalidad o Domicilio: Rahway, Estado
de New Jersey, Estados Unidos de
América.Lugar de Constitución: Estado de New
Jersey, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)Nombre: ACTON, John, J., III; DEBENHAM, Sheryl, D.; LIU, Kun; MEINKE,
Peter, T.; WOOD, Harold, B. y BLACK, Regina, M.Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, Estados Unidos
de América.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/026677Fecha: 27/08/03Publicación Internacional No. WO 2004/020408 A1Fecha: 11/03/04

⑥

Título (54)

"INDOLES CON ACTIVIDAD ANTIDIABÉTICA"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 209/12

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

29/08/02

17/01/03

(31) Número de Solicitud

60/406,741

60/440,672

⑨

Comprobante de Pago No. 05 - 12.462Fecha: 16/02/05

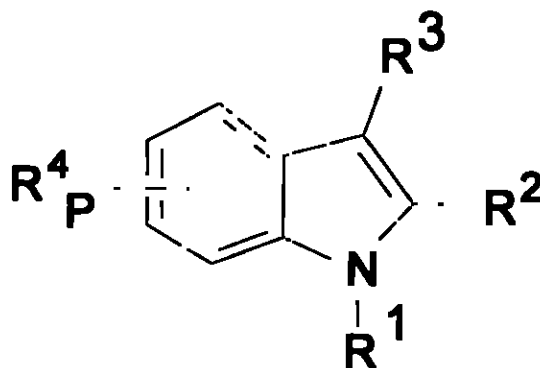
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite 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 y Publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



I

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 39.690.713, Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 12,462
FECHA : FEBRERO 16 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 85817678 00000000 Folios: 225
Fecha (AMD): 2005-02-24 17:04:44
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENT
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Gr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	30342371	16/02/2005	2,782,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ** 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.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-10-25-505 de un documento escrito en Inglés/ Español, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a ALICIA LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/ ENRIQUE ALVAREZ otorgado por MERCK & CO., INC.

Dado y firmado el 4 de octubre del 2004

Por

Donna L. Margiotto, Gerente Senior, Administración de Patente

SE DEBE LEGALIZAR AL OTRO LADO

Barbara Ann Cozzi

Notaria Pública de New Jersey

Mi Comisión vence el 30 de Noviembre del 2008

CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACIÓN)

Legalización de la firma precedente

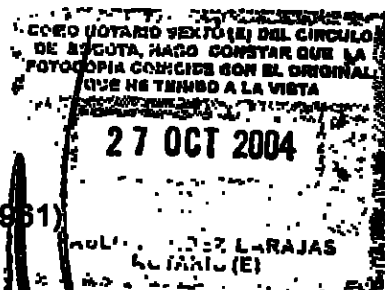
Barbara Ann Cozzi

Notaria Pública de New Jersey

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América



Este documento público

2. ha sido firmado por BARBARA ANN COZZI
3. actuando en su calidad como Notaria Pública de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de BARBARA ANN COZZI, Notaria

CERTIFICADO

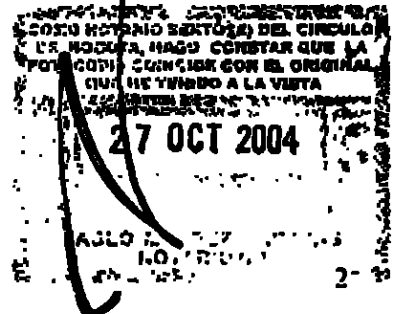
5. en Trenton, New Jersey
6. el día 14 de octubre, 2004
7. por John E. McCormac, CPA, Tesorero New Jersey
8. Número A210632
9. Sello/Estampilla
10. Firma (ilegible)

Según mi leal saber y entender esta es una traducción fiel y completa de su original en Inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias .

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2004 OCT 26 P 10:58
Jefe de Legalizaciones
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
U 5 b b 5 5
Martha Arciniegas
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DESEMINA
LAS FUENTES DE INFORMACION

Martha Lucia Arciniegas
MARATHA LUCIA ARCINIEGAS R.L.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINIST CIA



NOTARY PUBLIC

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

- 1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
- 2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA ANN COZZI
- 3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
- 4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA ANN COZZI, NOTARY

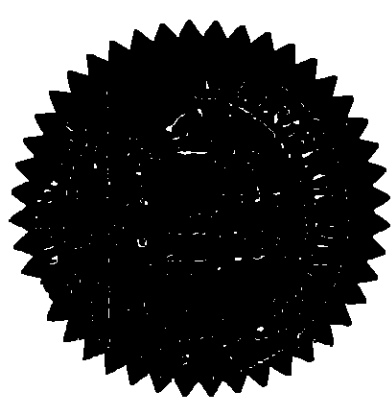
CERTIFIED

- 5. AT TRENTON, NEW JERSEY
- 6. THE 14TH DAY OF OCTOBER 2004
- 7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
- 8. NO. A210632
- 9. SEAL/STAMP:

10. SIGNATURE

CUM NOTARIO ASISTO A LA CIRCUNSTANCIA, HAGO CONSTAR QUE
LA COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 OCT 2004
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

John E McCormac



Los abajo firmados,
MERCK & CO., INC.
sociedad organizada y existente de conformidad con
las leyes del Estado de New Jersey, Estados Unidos
de América

con domicilio en
128 East Lincoln Avenue, Rahway, Estado de New
Jersey 07085-0907, Estados Unidos de América

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA
y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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 ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos
designa, 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,
recursos y presentar desistimientos; formular
descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las
solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones;
instaurar cancelaciones, renunciar total o
parcialmente a los registros, 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 cuanto dichos representantes y/o los
apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren
en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA
LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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

The undersigned,
MERCK & CO., INC.
a corporation organized and existing under the laws
of The State of New Jersey, United States of America

domiciled at
128 East Lincoln Avenue, Rahway, State of New
Jersey 07085-0907, United States of America

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or
GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO
SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of
Bogota, 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 ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO
TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or
ENRIQUE ALVAREZ, 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 and
withdrawals, to draw up specifications; to file
amendments, to limit the scope of applications, file
oppositions; file cancellations total or partially waive
registrations, to pay all installments and effect all
other payments prescribed by law; to receive proper
receipts, to comply with all other requirements and, in
short, to take all those measures which they may
deem fit for the protection of our interests; and in
case of opposition, where the proceedings be passed
over to the courts, we authorize said agents to act on
our behalf, 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
further powers as may be required, and we hereby
declare from now on as valid and good all that said
representatives and/or the agents by any one of
them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA
and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO
SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, 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.

Given and signed this 4th day of October, 2004

x *Donna L. Marglotta*
Donna L. Marglotta, Senior Manager, Patent
Administration
NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

BARBARA ANN COZZI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 30, 2005

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

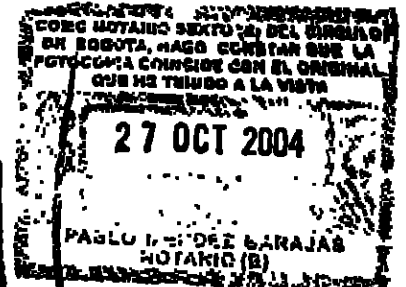
Estados Unidos de América
 Estado de New Jersey (ss)
 Condado de Union
 Hoy 4 de Octubre de 2004, compareció
 Donna L. Margiotto, a quien conozco y
 de quien me consta que firmó el anterior documento,
 y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
 él es de Merck & Co., Inc.
 la compañía nombrada en
 el documento que antecede, una sociedad
 debidamente organizada y existente conforme a las
 leyes del Estado de Nueva Jersey, Estados
 Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
 Rahway, Condado de Union,
 Estado de Nueva Jersey, Estados Unidos de
 América, legalmente constituida para un período de
 duración que aún no ha terminado, que ejerce su
 objeto social; conforme a las leyes del Estado de
 Estados Unidos de América;
 que el declarante está autorizado por dicha
 Compañía para conferir este poder; que el sello
 estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
 representación de la expresada Compañía, es el
 sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
 confiere este Instrumento está comprendido dentro
 del de la sociedad.
 El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
 Incorporación firmados en
 Estado de New Jersey, con fecha 28 Abril 1959,
 y certifica que de conformidad con la legislación de
 dicho Estado la anterior declaración juramentada es
 prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
 versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Barbara Ann Gozzi

BARBARA ANN GOZZI
 Notary Public of New Jersey
 My Commission Expires Nov. 30, 2008

United States of America
 State of New Jersey (ss)
 County of Union
 On this 4th day of October, 2004,
 personally
 Came Donna L. Margiotto,
 to me known, and known to me to be the person who
 signed the foregoing Instrument, who being by me
 duly sworn did depose and say that she is the Senior
 Manager, Patent Administration of Merck & Co., Inc.,
 the company named within, a Corporation organized
 and existing under the laws of the State of New
 Jersey, United States of America, domiciled at the
 City of Rahway,
 County of Union, State of New Jersey,
 United States of America, legally constituted for a
 period of tenure not yet expired, which exercises its
 corporate purposes according to the laws of the
 State of New Jersey, United States of America; that
 the deponent is authorized by said Company to
 confer this power of attorney; that the seal affixed
 hereunto by the deponent in the name and on behalf
 of said Corporation is the corporate seal thereof; and
 that the purpose for which this Instrument is granted
 is included within the corporate purposes of the
 Company.
 The undersigned Notary Public has seen the
 Certificate of Incorporation of said Corporation filed
 and recorded at State of New Jersey, under date of
 April 28, 1959, and hereby certifies that under the
 laws of said State the foregoing acknowledgment is
 sufficient proof that the facts therein contained are
 true, which he attests.



folhas 10 y 11 extracto
12 y 13 torijales
22



FORMATO DE DIGITALIZACI N
RELACION DE ANEXOS



Reynal
Technologies S.A.
Incorporated in Mexico

9

Expediente No		No de Folio
Item	No de unidades	
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:	

Observaciones: aite final

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/26677

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7: C07D209/12 A61K31/404 A61P3/10 C07D401/04 C07D209/36
C07D413/04 C07D209/30 C07D401/06 C07D405/06 C07D403/12
C07D209/10

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentación 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)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	W0 02 08188 A (MERCK & CO., INC.) 31 de Enero de 2002 (2002-01-31) citado en la solicitud reivindicaciones	1, 27, 31
A	W0 01 30343 A (MERCK & CO., INC.) 3 de Mayo de 2001 (2001-05-03) citado en la solicitud reivindicaciones	1, 27, 31

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

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

* 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

'I' 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 (según 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

'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

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

29 de Enero de 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

09/02/2004

Nombre y dirección del 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

Funcionario autorizado

Van Bijlen, H

Forma PCT ISA 210 (segunda hoja) (Julio 1992)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/26677

Castilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

El Reporte de Búsqueda Internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque las reivindicaciones 28-30 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.
2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

Castilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

Informe sobre miembros de familia de patentes

PCT/US 03/26677

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0208188 A	31-01-2002	AU 7705601 A	05-02-2002
		CA 2415742 A1	31-01-2002
		EP 1305285 A1	02-05-2003
		WO 0208188 A1	31-01-2002
		US 2002042441 A1	11-04-2002
WO 0130343 A	03-05-2001	AU 1215701 A	08-05-2001
		CA 2386750 A1	03-05-2001
		EP 1284728 A1	26-02-2003
		JP 2003525217 T	26-08-2003
		WO 0130343 A1	03-05-2001
		US 2003032581 A1	13-02-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 03/26677

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D209/12 A61K31/404 A61P3/10 C07D401/04 C07D209/36
C07D413/04 C07D209/30 C07D401/06 C07D405/06 C07D403/12
C07D209/10

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 A61K A61P

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02 08188 A (MERCK & CO., INC.) 31 January 2002 (2002-01-31) cited in the application claims	1,27,31
A	WO 01 30343 A (MERCK & CO., INC.) 3 May 2001 (2001-05-03) cited in the application claims	1,27,31

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* 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 doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document relating 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

"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.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 January 2004

Date of mailing of the international search report

09/02/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 051 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/26677

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 28-30 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/26677

Patent document cited in search report		• Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 0208188	A	31-01-2002	AU	7705601 A		05-02-2002
			CA	2415742 A1		31-01-2002
			EP	1305285 A1		02-05-2003
			WO	0208188 A1		31-01-2002
			US	2002042441 A1		11-04-2002
WO 0130343	A	03-05-2001	AU	1215701 A		08-05-2001
			CA	2386750 A1		03-05-2001
			EP	1284728 A1		26-02-2003
			JP	2003525217 T		26-08-2003
			WO	0130343 A1		03-05-2001
			US	2003032581 A1		13-02-2003

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

11 de Marzo de 2004 (11.03.2004)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2004/020408 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 209/12
A61K 31/404, A61P 3/10, C07D 401/04, 209/36, 413/04,
209/30, 401/06, 405/06, 403/12, 209/10

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2003/026677

(22) Fecha de Registro Internacional: 27 de Agosto de 2003
(27.08.2003)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:

60/406,741 29 de Agosto de 2002 (29.08.2002) US
60/440,672 17 de Enero de 2003 (17.01.2003) US

(71) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto
Estados Unidos de América): MERCK & CO., INC. [US/US];
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(74) Representante común: MERCK & CO., INC.; 126
East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(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,
KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(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, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, SI, SK, TR) patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventores: e

(75) Inventores / Solicitantes (para los Estados Unidos de América
únicamente): ACTON, John, J., III [US/US]; 126 East
Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
DEBENHAM, Sheryl, D. [US/US]; 126 East Lincoln
Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). LIU, Kun [CN/US];
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
MEINKE, Peter, T. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907 (US). WOOD, Harold B. [US/US];
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
BLACK, Regina, M. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907 (US).

Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

— Antes de la expiración del límite de tiempo para
modificar las reivindicaciones y ser publicada de
nuevo en el caso de recibo de modificaciones

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: "INDOLES CON ACTIVIDAD ANTIDIABÉTICA"

(57) Resumen: Los indoles que tienen sustituyentes ácidos ariloxialcanoicos o sustituyentes ácidos arilalcanoicos son agonistas o parcialmente agonistas de RAPP gamma y son útiles en el tratamiento y control de la hiperglicemia que es sintomática de la diabetes tipo II, así como de la dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, y obesidad que suelen estar asociadas con la diabetes tipo 2.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 March 2004 (11.03.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/020408 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 209/12,
A61K 31/404, A61P 3/10, C07D 401/04, 209/36, 413/04,
209/30, 401/06, 405/06, 403/12, 209/10

0907 (US). BLACK, Regina, M. [US/US]; 126 East Lin-
coln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2003/026677

(74) Common Representative: MERCK & CO., INC.; 126
East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(22) International Filing Date: 27 August 2003 (27.08.2003)

(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, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/406,741 29 August 2002 (29.08.2002) US
60/440,672 17 January 2003 (17.01.2003) US

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
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, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (*for all designated States except US*): MERCK
& CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
NJ 07065-0907 (US).

(72) Inventors; and

Published:

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): ACTON, John, J.,
III [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-
0907 (US). DEBENHAM, Sheryl, D. [US/US]; 126 East
Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). LIU, Kun
[CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-
0907 (US). MEINKE, Peter, T. [US/US]; 126 East Lincoln
Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). WOOD, Harold,
B. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: INDOLES HAVING ANTI-DIABETIC ACTIVITY

(57) Abstract: Indoles having aryloxyalkanoic acid substituents or arylalkanoic acid substituents are agonists or partial agonists of PPAR gamma and are useful in the treatment and control of hyperglycemia that is symptomatic of type II diabetes, as well as dyslipidemia, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, and obesity that are often associated with type 2 diabetes.

WO 2004/020408 A1

ci
7

21

18

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 21116YS PCT	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/US 03/26677	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 27.08.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 29.08.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D 209/12		
Solicitante MERCK & CO., INC. y col.		
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 <u> 5 </u> 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 <u> </u> páginas.		
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: - 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) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones 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 22.03.2004	Fecha de terminación de este reporte 30.11.2004	
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Funcionario autorizado vanVoorst tot Voorst, M Teléfono No. +49 89 2399 8280	

Forma PCT/IPEA/409 (Portada) (Enero 2004)

22

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 "presenta originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas

1-149 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.

1-31 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:

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)):

(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. Las preguntas ya sea que la invención reivindicada aparezca como novedad, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

- ☐
 toda la solicitud internacional,
- ☒
 las reivindicaciones Nos. 28-30
 porque:
- ☒
 dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 28-30
 se relacionan con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar internacional
(especificar):
 ver hoja separada
- ☐
 la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique 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;
 citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación**

1. **Afirmación**

Novedad (N)	Si : Reivindicaciones 1-31 No : Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Si : Reivindicaciones 1-31 No : Reivindicaciones
Aplicabilidad industrial (IA)	Si : Reivindicaciones 1-27, 31 No : Reivindicaciones

2. **Citas y explicaciones**
 ver hoja separada

AD SECCION III:

1. Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 28-30 respecto de la pregunta de si son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones al uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto o la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Las reivindicaciones 28-30 se relacionan con la materia objeto que esta Autoridad considera que esta cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad Industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones Artículo 34(4)(a)(i) PCT.

AD SECCION V:

1. Considerando la técnica anterior citada en el Reporte de Búsqueda Internacional, D1: WO 02/08188 A (MERCK & CO., INC.) 31 de enero de 2002 (2002-01-31) D2: WO 01/30343 A (MERCK & CO., INC.) 3 de mayo de 2001 (2001-05-03) parece que la materia objeto reivindicada cumple con los requerimientos del Artículo 33(2) PCT.

Los compuestos revelados en D1 difieren de los compuestos presentes en que ellos poseen el patrón de sustitución opuesto en el grupo indol, es decir, en la posición 3 del núcleo ellos tienen sustituyentes correspondientes a R¹ de los compuestos presentes y en la posición 1 ellos tienen sustituyentes correspondientes a R³.

D3 revela compuestos de fórmula II que difieren principalmente a causa de la naturaleza del grupo -X-E en la posición 2 del grupo indol.

2. La técnica anterior más cercana comprende los compuestos revelados en D1 y D2, que poseen propiedades farmacológicas semejantes a los compuestos presentes. El problema que hay que resolver fue proporcionar derivados de indol adicionales útiles in el tratamiento de la diabetes mellitus Tipo 2 y de las condiciones asociadas con esta enfermedad.

El solicitante ha indicado en las páginas 23-26 de la descripción varios ensayos biológicos útiles para determinar las actividades farmacológicas de los compuestos presentes.

U

Considerando las diferencias en sustitución entre los compuestos reivindicados y aquellos revelados en los documentos D1 y D2 se considera que una persona experta que enfrenta el problema anteriormente mencionado no hubiese podido predecir con certeza que los compuestos presentes serían una solución al problema técnico anteriormente definido.

Por lo tanto, parece que la materia objeto de acuerdo con las reivindicaciones 1-31 cumple con los requerimientos del Artículo 33(3) PCT.

3. Se indica que las reivindicaciones 1-27 son idénticas a las reivindicaciones 1-27 de su solicitud co-pendiente US03/27156 y las presentes reivindicaciones 28-31 corresponden a las reivindicaciones 30, 35, 37 y 28 de dicha solicitud.
4. No surgen objeciones respecto al Artículo 33(4) PCT para las reivindicaciones 1-27 y 31; sin embargo, refiérase a la Sección III que aparece anteriormente.

26

PATENT COOPERATION TREATY

si
23

RECEIVED
From the INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY
James L. McGinnis
DEC 09 2004

PCT

To:
MERCK & CO., INC.
128 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0407
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

PAT. REG. COORD.
DOCKET
ATTORNEY
MAINTENANCE
CASE REFERENCE CLERK
OTHER

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

30.11.2004

Applicant's or agent's file reference
2116YS PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US 03/26677

International filing date (day/month/year)
27.08.2003

Priority date (day/month/year)
29.08.2002

Applicant
MERCK & CO., INC. et al.

1. 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.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. 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/IB301).

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.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Folder Pulled

RTW Dec 09 2004

DOCKETED

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:

European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 23699 - 0 Tx: 523656 apmu d
Fax: +49 89 23699 - 4465

Authorized Officer

Siefert, A
Tel. +49 89 23699-2455

DEC - / LUPT

GABRIELE B. CROWLEY

29

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 2116YS PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA/16)	
International application No. PCT/US 03/26677	International filing date (day/month/year) 27.08.2003	Priority date (day/month/year) 29.08.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D209/12		
Applicant MERCK & CO., INC. 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 5 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 sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion 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 Rule 66.2(a)(ii) 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 22.03.2004	Date of completion of this report 30.11.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80299 Munich Tel. +49 89 23699 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 23699 - 4485	Authorized Officer vanVoorst tot Voorst, M Telephone No. +49 89 23699-8280 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/26677**

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

1-149 as originally filed

Claims, Numbers

1-31 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)).

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

6. Additional observations, if necessary:

26

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/26677**

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. 28-30
because:
 - ☒ the said international application, or the said claims Nos. 28-30 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	1-31
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-31
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-27,31
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

20

27

AD SECTION III:

1. For the assessment of the present claims 28-30 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Claims 28-30 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).

AD SECTION V:

1. Having regard to the prior art cited in the International Search Report,
D1: WO 02/08188 A (MERCK & CO., INC.) 31 January 2002 (2002-01-31)
D2: WO 01/30343 A (MERCK & CO., INC.) 3 May 2001 (2001-05-03)
the subject-matter claimed appears to meet the requirements of Article 33(2) PCT. The compounds disclosed in D1 differ from the present compounds in that they possess the opposite substitution pattern on the indole group, i.e. on position 3 of the nucleus they have substituents corresponding to R¹ of the present compounds and on position 1 they have substituents corresponding to R³.
D2 discloses compounds of formula II which differ mainly on account of the nature of the -X-E group on position 2 of the indole group.
2. Closest prior art comprises the compounds disclosed in D1 and D2, which possess similar pharmacological properties as the present compounds.
The problem to be solved was to provide further indole derivatives useful in the treatment of Type 2 diabetes mellitus and of conditions associated with this disease.
The Applicant has indicated on pages 23-26 of the description various biological assays useful for determining the pharmacological activities of the present compounds.
Having regard to the differences in substitution between the compounds claimed and those disclosed in documents D1 and D2 it is considered that the skilled

31

30

INTERNATIONAL PRELIMINARY

International application No. PCT/US 03/26677

EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

person faced with the above problem could not predicted with any certainty that the present compounds would be a solution to the technical problem defined above.

Therefore, the subject-matter according to claims 1-31 appears to meet the requirements of Article 33(3) PCT.

3. It is noted that claims 1-27 are identical with claims 1-27 of your co-pending application US03/27156 and present claims 28-31 correspond to claims 30, 35, 37 and 28 of said application.
4. No objections with regard to Article 33(4) PCT arise for claims 1-27 and 31, however, see Section III above.

32

INDOLES CON ACTIVIDAD ANTIDIABÉTICA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

Los indoles que tienen substituyentes ácidos ariloxialcanoicos o substituyentes ácidos arilalcanoicos son agonistas o parcialmente agonistas de RAPP gamma y son útiles en el tratamiento y control de la hiperglicemia que es
10 sintomática de la diabetes tipo II, así como de la dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, y obesidad que suelen estar asociadas con la diabetes tipo 2.

INDOLES CON ACTIVIDAD ANTIDIABÉTICA

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención está relacionada con los indoles que tienen un
 substituyente ácido ariloxialcanoico, y sales farmacéuticamente aceptables y pro
 medicamentos de ellas, los cuales son utilizados como compuestos terapéuticos,
 particularmente en el tratamiento de la diabetes mellitus Tipo 2, y de las condiciones
 que están normalmente asociadas con esta enfermedad, incluyendo la obesidad y los
10 desórdenes lipídicos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

 La diabetes es una enfermedad derivada de múltiples factores causales
 y caracterizada por elevados niveles de glucosa en plasma (hiperglicemia) en estado
15 de ayuno o después de la administración de glucosa durante un test de tolerancia a la
 glucosa oral. Generalmente se reconocen dos formas de diabetes. En la diabetes tipo
 1, o diabetes mellitus insulino dependiente (DMID), los pacientes producen poca
 insulina o no la producen, que es la hormona que regula la utilización de glucosa. En
 la diabetes tipo 2, o diabetes mellitus no insulino dependiente, (DMNID), todavía se
20 produce insulina en el cuerpo. Los pacientes que tienen diabetes tipo 2 suelen tener
 hiperinsulinemia (elevados niveles de insulina en plasma); sin embargo, estos
 pacientes son insulino resistentes, lo que significa que tienen una resistencia al efecto
 que tiene la insulina en la estimulación de la glucosa y el metabolismo lipídico en los
 principales tejidos con sensibilidad a la insulina, los cuales son, músculo, hígado y
25 tejido adiposo. Los pacientes que son resistentes a la insulina pero no diabéticos
 compensan la resistencia a la insulina secretando más insulina, por ello los niveles
 de glucosa en suero no son los suficientemente elevados para encontrar el criterio de
 la diabetes Tipo 2. En pacientes con diabetes Tipo 2, incluso los niveles elevados de
 insulina en plasma, son insuficientes para vencer la pronunciada resistencia a la
30 insulina.

 Una hiperglicemia persistente o incontrolada que ocurra con diabetes
 está asociada con una morbilidad y mortalidad incrementada y prematura.
 Normalmente una anormal homeostasis de la glucosa está asociada directa e
 indirectamente con la obesidad, la hipertensión, y las alteraciones en el metabolismo
35 de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas como también con otras enfermedades

metabólicas y hemodinámicas. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 incrementan significativamente el riesgo de complicaciones macro vasculares y micro vasculares, incluyendo aterosclerosis, enfermedades coronarias, ataque al corazón, enfermedades vasculares periféricas, hipertensión, nefropatías, neuropatías, y retinopatías. Por lo tanto, el control terapéutico de la homeostasis de la glucosa, el metabolismo de los lípidos, la obesidad, y la hipertensión son de una importancia crítica en el desarrollo clínico y tratamiento de la diabetes mellitus.

Muchos pacientes que tienen resistencia a la insulina o diabetes Tipo 2 suelen tener varios síntomas que juntos se nombran como Síndrome X, o el síndrome metabólico. Un paciente que tiene este síndrome se caracteriza porque tiene tres o más síntomas seleccionados del siguiente grupo de cinco síntomas: (1) obesidad abdominal; (2) hipertrigliceridemia; (3) bajo el colesterol (HDL) lipoproteínas de alta densidad; (4) alta presión sanguínea; y (5) elevada la glucosa en ayuno, lo cual puede estar en el rango característico de la diabetes Tipo 2 si el paciente es también diabético. Cada uno de estos síntomas está definido en el Tercer Informe del Panel de Expertos del Programa Nacional de Educación del Colesterol, Evaluación y Tratamiento del Colesterol Alto Sanguíneo en Adultos (Panel III de Tratamiento de Adultos, o PTA III) recientemente realizado, Institutos Nacionales de la Salud, 2001, NIH Publicación No. 01-3670. Los pacientes con síndrome metabólico, tengan o no o desarrollen o no abiertamente la diabetes mellitus, tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones macro vasculares y micro vasculares que fueron listadas arriba que suceden con la diabetes tipo 2, tal como la aterosclerosis y las enfermedades coronarias.

La resistencia a la insulina no está primariamente causada por una disminución en el número de receptores de insulina sino mediante una unión defectuosa post insulina que no está aún totalmente entendida. Esta carencia de sensibilidad a la insulina resulta en una insuficiente activación de la respuesta insulino mediada, de la oxidación y almacenamiento de la glucosa en el músculo y una inadecuada represión insulina mediada de la lipólisis en el tejido adiposo y de la producción de glucosa y la secreción en el hígado.

Hay varios tratamientos disponibles para la diabetes tipo 2, cada uno de los cuales tiene sus propias limitaciones y riesgos potenciales. El ejercicio físico y una reducción en las calorías tomadas en la dieta suelen mejorar mucho la condición diabética y es el mejor primer tratamiento de la diabetes tipo 2.

Este tratamiento no se sigue normalmente, porque el estilo de vida sedentario esta firmemente enraizado al igual que un exceso en el consumo de comida, especialmente de comidas que contienen una alta cantidad de grasas. Muchos de los tratamientos utilizados implican la administración de meglitinida o una sulfonilurea (Ej.

- 5 tolbutamida o glipicida), los cuales son secretores de insulina. Estos medicamentos aumentan el nivel de insulina en el plasma mediante la estimulación de las células β pancreáticas para secretar más insulina. Cuando la administración de una sulfonilurea o meglitinida comienza a ser inefectiva, la cantidad de insulina en el cuerpo puede ser suplementada mediante la inyección de insulina por ello las concentraciones de
- 10 insulina son suficientemente altas para estimular incluso los tejidos muy resistentes a la insulina. Sin embargo, peligrosos bajos niveles de glucosa en plasma pueden resultar de la administración de insulina y / o secretores de insulina, y puede ocurrir un incremento en el nivel de resistencia a insulina debido incluso a más altos niveles de insulina en plasma.

- 15 Las biguanidas son otra clase de medicamentos muy extendidos en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Las dos mejores biguanidas conocidas, fenformina y metformina, causan alguna corrección de la hiperglicemia sin riesgo de causar hipoglicemia. Las biguanidas pueden ser utilizadas tanto con insulina o con un
- 20 secretor de insulina sin incrementar el riesgo de hipoglicemia. Sin embargo, fenformina y metformina pueden inducir acidosis láctica y nausea / diarrea. La metformina tiene un bajo riesgo de producir efectos secundarios y es prescrita muy a menudo para el tratamiento de la diabetes Tipo 2.

- Las glitazonas (Ej. 5-benciltiazolidina-2,4-dionas) son una nueva
- 25 clase de compuestos que pueden mejorar la hiperglicemia y otros síntomas de la diabetes tipo 2. Estos agentes substancialmente incrementan la sensibilidad a la insulina en el músculo, hígado y tejido adiposo en varios modelos de animales para la diabetes tipo 2, resultando en una parcial o completa corrección de niveles elevados de glucosa en plasma sin la aparición de la hipoglicemia. Las glitazonas que son actualmente comercializadas (rosiglitazona y pioglitazona) son agonistas de los
- 30 receptores activadores de la producción de peroxisomas subtipo gamma (RAPP) subtipo gamma. Se cree generalmente que el agonismo RAPP-gamma es responsable de la mejora de la sensibilización a la insulina que es observada con las glitazonas. Los nuevos agonistas RAPP están siendo desarrollados para el tratamiento de la diabetes Tipo 2 y / o dislipidemia. Muchos de los compuestos nuevos RAPP son
- 35 agonistas de uno o más de los subtipo alfa, gamma y delta RAPP. Los compuestos que

son agonistas de ambos subtipos RAPP alfa y RAPP gamma (agonistas duales RAPP alfa/gamma) son prometedores porque reducen la hiperglicemia y también mejoran el metabolismo lipídico.

Los agonistas RAPP, y particularmente las glitazonas, han tenido defectos los cuales han quitado mérito a sus atractivos. Alguno de estos compuestos, y especialmente la troglitazona, han mostrado toxicidad hepática. La troglitazona fue eventualmente retirada del mercado por su hepatotoxicidad. Otra debilidad en el actual mercado de los agonistas RAPP es que la monoterapia para la diabetes tipo 2 produce solo una eficacia modesta, una reducción en la media de glucosa plasmática de 20% y un declinamiento desde 9.0% a 8.0% en la hemoglobinaA1C. Los compuestos actuales tampoco mejoran mucho el metabolismo de los lípidos, y pueden tener un efecto negativo en el perfil lipídico. Estos defectos han dado lugar a incentivar el desarrollo de mejores sensibilizadores de insulina para la diabetes Tipo 2 los cuales funcionan por un mecanismo (s) de acción similar.

Recientemente, se han realizado informes de compuestos que son antagonistas RAPP gamma o parcialmente agonistas. La patente WO01/30343 describe un compuesto específico que es un RAPP parcial agonista/antagonista que es útil en el tratamiento de la obesidad y la diabetes Tipo 2. La patente WO02/08188 presenta una clase de agonistas RAPP y agonistas parciales que son derivados de indol y que son útiles en el tratamiento de la diabetes Tipo 2, con la reducción de los efectos secundarios relacionados con el peso del cuerpo y beneficios en el corazón.

SUMARIO DE LA INVENCION

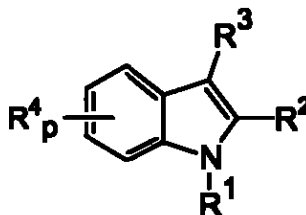
La clase de compuestos descritos aquí son una nueva clase de agonistas RAPP que no contienen la molécula de 1,3-tiazolidinediona. La clase de compuestos incluyen muchos compuestos agonistas parciales RAPP, pero también puede incluir agonistas totales RAPP full y/o antagonistas RAPP. Algunos compuestos también pueden tener actividad RAPP α además de actividad RAPP. Algunos compuestos pueden estar mezclados total o parcialmente con agonistas RAPP α/γ . Estos compuestos son útiles en el tratamiento y control de la diabetes, hiperglicemia, y resistencia a la insulina.

Los compuestos pueden también ser útiles en el tratamiento de uno o más desórdenes lipídicos, incluyendo dislipidemia diabética o mixta, hipercolesterolemia aislada, la cual puede manifestarse mediante elevación en LDL-C y/o no-HDL-C, hiperapobliproteinemia, hipertrigliceridemia, un incremento en las

lipoproteínas ricas en triglicéridos, y bajas concentraciones de colesterol HDL. Ellos pueden también ser utilizados en el tratamiento o mejora de la aterosclerosis, obesidad, restenosis vascular, condiciones inflamatorias, soriasis, síndrome de ovario policístico, y otras enfermedades, desórdenes y condiciones mediadas por RAPP.

5

La presente invención está dirigida a compuestos de fórmula I:



I

y sales farmacéuticamente aceptables y pro medicamentos de ellos.

10

En los compuestos de fórmula I,

R¹ se selecciona de

(a) -X-Aril-Y-Z, y

(b) -X-Heteroaril-Y-Z,

15

donde Aril y Heteroaril son insustituido o sustituido con de 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de A;

Aril es fenil o naftil;

20

Heteroaril es un monocíclico o una estructura de anillo aromático bicíclico fusionado que contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O, y S(O)_n; (Notar que S(O) y S(O)₂ están incluidos en la estructura anular a través de un átomo de S, y que el heteroaril puede ser un anillo de benceno que está fusionado a un heterociclo aromático, tal como ocurre en el indol.);

25

X es un enlace o grupo divalente seleccionado entre CH₂, CH(CH₃), C(CH₃)₂, y C₃-C₆cicloalquilideno;

30

Y es un grupo divalente seleccionado entre -CH=CH-, -CH(OH)CH(OH)-, -OCR⁷R⁸-, -SCR⁷R⁸-, y -CH₂CR⁵R⁶-;

Z es seleccionado del grupo consistente en -CO₂H y tretazol;

**A es seleccionado del grupo consistente en C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ alquenil,
5 -OC₁₋₄ alquil, y halógeno, donde alquil, alquenil, y -Oalquil están cada uno
opcionalmente substituidos con de 1 a 5 halógenos;**

**R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ son cada uno independientemente seleccionado del grupo
consistente en H, halógeno, C₁₋₅ alquil, -OC₁₋₅ alquil, C₂₋₅ alquenil, -OC₂₋₅
10 alquenil, C₃₋₆ cicloalquil, fenil, y -CO₂H, donde C₁₋₅ alquil, -OC₁₋₅ alquil, C₂₋₅
alquenil, -OC₂₋₅ alquenil, C₃₋₆ cicloalquil, y fenil son opcionalmente
substituido con de 1 a 5 halógenos, y C₃₋₆ cicloalquil y fenil están de nuevo
opcionalmente substituido con de 1 a 3 grupos independientemente seleccionado entre
C₁₋₃ alquil y -OC₁₋₃ alquil, dicho C₁₋₃ alquil y -OC₁₋₃ alquil estando
15 opcionalmente substituido con de 1 a 3 halógenos;**

**O alternativamente R⁷ y R⁸ pueden estar unidos para formar un grupo C₃₋₆
cicloalquil, dicho grupo C₃₋₆ cicloalquil está opcionalmente substituido con de 1
a 3 halógenos;**

**O alternativamente, cuando R¹ es -X-fenil-Y-Z, Y es -OCR⁷R⁸, y R⁷ es
20 seleccionado del grupo consistente en H, halógeno, C₁₋₅ alquil, -OC₁₋₅ alquil,
C₂₋₅ alquil, -OC₂₋₅ alquil, C₃₋₆ cicloalquil, y fenil, luego R⁸ puede opcionalmente
ser un puente de 1-2-carbono conectado a un anillo fenil en la posición orto a Y, de
ese modo rindiendo un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros fusionado a un anillo
fenil;**

**R² es C₁₋₄ alquil, el cual está opcionalmente substituido con de 1 a 5
25 halógenos;**

R³ está seleccionado de los siguientes grupos substituyentes:

- 30 (a) bencisoxazolil,
(b) bencisotiazolil,
(c) benzpirazolil,
(d) Aril
(e) -C(=O)Aril,
35 (f) -C(=O)Heteroaril,

- (g) -OAril,
- (h) -OHeteroaril,
- (i) -S(O)_nAril, y
- (j) -S(O)_nHeteroaril,

5 donde R³ está opcionalmente substituido con de 1 a 3 grupos substituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, C₁-3alquil, -OC₁-3alquil, y -SC₁-3alquil, donde C₁-3alquil, -OC₁-3alquil, y -SC₁-3alquil están opcionalmente substituidos con de 1 a 5 halógenos;

10 cada R⁴ es opcionalmente seleccionado entre H, halógeno, C₁-C₅ alquil y -OC₁-C₅ alquil, donde C₁-C₅ alquil y -OC₁-C₅ alquil están opcionalmente substituidos con de 1 a 5 halógenos;

n es un número entero de 0 a 2; y

15

p es un número entero de 1 a 3.

20 En las definiciones de arriba y en la subsecuentes definiciones, los grupos alquil puede ser tanto lineales como ramificados, al menos que se especifique otra cosa.

25 Los presentes compuestos son efectivos reduciendo la glucosa, los lípidos, y la insulina en pacientes diabéticos y en pacientes no diabéticos que tienen la tolerancia a la glucosa dañada y/o que están en una condición pre-diabética. Se espera que los compuestos sean eficaces en el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) en pacientes humanos, y mamíferos, particularmente en el tratamiento de la hiperglicemia y en el tratamiento de las condiciones asociadas con la DMNID, incluyendo la hiperlipidemia, dislipidemia, obesidad, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aterosclerosis, restenosis vascular, condiciones inflamatorias, y

30 otras enfermedades, desórdenes y condiciones mediada por RAPP.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención tiene numerosas materializaciones. Proporciona unos compuestos de formula I, incluyendo sales farmacéutica de estos compuestos, pro

medicamentos de estos compuestos, y las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y un transportador farmacéuticamente aceptable.

5 En una materialización preferente, R^3 está seleccionada del grupo consistente en 3-bencisoxazolil, -O-fenil, y -C(=O)fenil, donde R^3 está opcionalmente substituido con de 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, -OC₁-C₃alquil, y C₁-₃alquil, donde dicho -OC₁-C₃alquil y C₁-C₃alquil están opcionalmente substituidos con de 1 a 5 halógenos.

10 En materializaciones preferentes de la invención, R^1 es -X-fenil-Y-Z, donde fenil no está substituido o está substituido con de 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de A.

15 Un subconjunto de los compuestos de Fórmula I incluye los compuestos en los cuales X es un enlace.

Un subconjunto de los compuestos de Fórmula I incluye los compuestos en los cuales X es CH₂.

20 En un subconjunto deseable de compuestos, Y es -OCR⁷R⁸-, R^7 está seleccionado del grupo consistente en H y C₁-C₃ alquil, y R^8 es C₁-C₃ alquil, donde R^7 y R^8 están opcionalmente substituidos con de 1 a 3 halógenos.

25 En otro subconjunto de compuestos deseable, Y es -OCR⁷R⁸-, R^7 está seleccionado entre H y C₁-C₃ alquil, y R^8 es C₁-C₃ alquil.

En otro conjunto útil de compuestos, Y es -CH₂CHR⁶-, donde R^6 está seleccionado entre C₁-₃alquil y -OC₁-₃ alquil, los cuales están opcionalmente substituidos con de 1 a 3 halógenos

30 En otro conjunto de compuestos, Y es -CH₂CHR⁶-, donde R^6 es -OC₁-₃ alquil, el cual está opcionalmente substituido con de 1 a 3 halógenos.

En una materialización preferente, A está seleccionada del grupo consistente en C₁-C₃alquil, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, y halógeno.

En un subconjunto preferido de los compuestos incluyen compuestos en los cuales R² es C₁-3 alquil o CF₃.

En muchos compuestos preferentes, R³ es -C(=O)fenil, donde R³ está opcionalmente substituido con de 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionado entre -OCH₃, -OCF₃, y halógeno.

En otros compuestos utilizados, R³ es 3-bencisoxazolil o aril, del cual está opcionalmente substituido con de 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, OCH₃, OCF₃, CH₃, y CF₃.

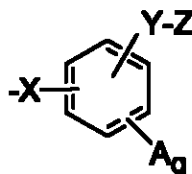
En otro subconjunto de compuestos, R³ es 3-bencisoxazolil, aril, -Ofenil, o -Sfenil, donde R³ está opcionalmente substituido con 1 substituyente seleccionado entre halógeno, OCH₃, OCF₃, y CF₃.

En otro subconjunto de compuestos, R¹ es -X-Piridinil-YZ.

Un subconjunto de compuestos incluye los compuestos en los cuales p es 1.

Los compuestos preferentes generalmente tienen un grupo Z el cual es -CO₂H.

En conjuntos preferentes de compuestos, R¹ es generalmente



donde X está seleccionado del grupo consistente en un enlace, CH₂, CH(CH₃), C(CH₃)₂, y C₃-C₆cicloalquilideno;

- Y está seleccionado del grupo consistente en $-\text{OCR}^7\text{R}^8-$ y $\text{CH}_2\text{CR}^5\text{R}^6$;
- Z está seleccionado entre $-\text{CO}_2\text{H}$ y tetrazol;
- A está seleccionado entre $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquil, CF_3 , $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, y
- 5 halógeno;
- R^5 , R^6 , y R^7 están cada uno independientemente seleccionado del grupo consistente en H, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquil, y $-\text{OC}_1\text{-C}_3$ alquil, y R^8 está seleccionado del grupo consistente en halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquil, y $-\text{OC}_1\text{-C}_3$ alquil, donde $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquil y $-\text{OC}_1\text{-C}_3$ alquil de R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 están cada uno
- 10 opcionalmente substituido con de 1 a 3 halógenos;
- q es un número entero entre 0-3;
- p es 1;
- 15 R^2 está seleccionado entre CF_3 y $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquil;
- R^3 está seleccionado del grupo consistente en
- (a) 3-bencisoxazolil,
- (b) 3-bencisotiazolil,
- 20 (c) 3-benzpirazolil,
- (d) Aril
- (e) $-\text{C}(=\text{O})$ fenil,
- (f) $-\text{C}(=\text{O})$ Heteroaril,
- (g) $-\text{O}$ fenil,
- 25 (h) $-\text{O}$ Heteroaril,
- (i) $-\text{S}(\text{O})_n$ fenil, y
- (j) $-\text{S}(\text{O})_n$ Heteroaryl,
- donde heteroaril está seleccionado del grupo consistente en piridil y quinolil,
- 30 n es un número entero entre 0-2, y
- R^3 está opcionalmente substituido con de 1 a 3 grupos independientemente seleccionados entre halógeno, $-\text{OC}_1\text{-C}_3$ alquil, y $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquil, donde dicho $-\text{OC}_1\text{-C}_3$ alquil y $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquil están opcionalmente substituido con de 1 a 5 halógenos.

El subconjunto deseable de compuestos descritos inmediatamente arriba tiene los siguientes substituyentes:

- 5 X es un enlace o CH₂;
- Y es -OCR⁷R⁸- o -CH₂CR⁵R⁶- ;
- Z es -CO₂H;
- 10 A se selecciona entre CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, y halógeno;
- R⁵ es H;
- 15 R⁶ se selecciona del grupo consistente en H, C₁-C₃ alquil, y -OC₁-C₃ alquil, donde C₁-C₃ alquil y -OC₁-C₃ alquil están opcionalmente substituidos con de 1 a 3 halógenos;
- R⁷ está seleccionado del grupo consistente en H y C₁-C₃ alquil;
- 20 R⁸ es C₁-C₃ alquil;
- R² es CH₃;
- 25 R³ se selecciona del grupo consistente en
- (a) 3-bencisoxazolil,
 - (b) Aril,
 - (c) -C(=O)fenil,
 - (d) -C(=O)Piridil, y
 - (e) -C(=O)Quinolil,
- 30 donde R³ está opcionalmente substituido con de 1 a 3 grupos independientemente seleccionados entre halógeno, -OC₁-C₃alquil, y C₁-3alquil, donde dicho -OC₁-C₃alquil y C₁-C₃alquil están opcionalmente substituidos con de 1 a 5 halógenos; y
- 35

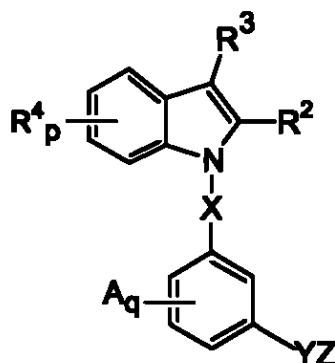
q es un número entero entre 0 y 3 .

En los grupos preferidos de los compuestos de arriba, Y es -
 OCR^7R^8 -, R^7 es H, y R^8 es C1-3alquil, el cual está opcionalmente substituidos con
 5 de 1 a 3 halógenos.

En otros de los grupo preferidos de los compuestos de arriba, Y es
 $-\text{CH}_2\text{CR}^5\text{R}^6$ -, R^5 es H, y R^6 es C1-3alquil o $-\text{OC}_{1-3}$ alquil, donde C1-3 alquil y -
 OC_{1-3} alquil están opcionalmente substituido con de 1 a 3 átomos de halógeno.

En unos compuestos preferidos, la X y los substituyentes -YZ en los
 grupos fenilo de arriba son meta o para el uno respecto del otro, y en otro grupo más
 preferido, X y -YZ son meta uno respecto del otro, como muestra debajo la Fórmula
 15 IA.

Los compuestos con Fórmula IA como se muestra abajo, y las sales
 farmacéuticamente aceptables de ellos, tienen especialmente propiedades útiles en el
 tratamiento a la resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, y dislipidemia que está
 asociada con la diabetes tipo 2 y la resistencia a la insulina:



IA

En los compuestos de Formula IA, X es un enlace o CH_2 ;

Y es $-\text{OC}^*\text{R}^7\text{R}^8$ - o $-\text{CH}_2\text{C}^*\text{R}^5\text{R}^6$ - ;

Z es -CO₂H;

A está seleccionada entre CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, y halógeno;

5 q es 0 o 1;

R⁴ es C₁₋₃alquil, CF₃, -OCH₃, o -OCF₃;

10 p es 0 o 1;

R⁵ está seleccionada entre H y C₁₋₃ alquil, donde C₁₋₃ alquil está opcionalmente substituido con de 1 a 3 halógenos;

15 R⁶ es C₁₋₃ alquil o -OC₁₋₃ alquil, donde C₁₋₃ alquil, y -OC₁₋₃ alquil están opcionalmente substituidos con de 1 a 3 halógenos;

R⁷ es seleccionado del grupo consistente en H y C₁₋₃ alquil, el cual está opcionalmente substituido con de 1 a 3 halógenos;

20 R⁸ es C₁₋₃ alquil, el cual está opcionalmente substituido con de 1 a 3 halógenos;

R² es CH₃; y

25 R³ está seleccionada del grupo consistente en

(a) 3-bencisoxazolil,

(b) -O-fenil, y

(c) -C(=O)fenil,

30 donde R³ está opcionalmente substituido con de 1 a 3 grupos independientemente seleccionado entre halógeno, -OC₁₋₃alquil, y C₁₋₃alquil, donde dicho -OC₁₋₃alquil y C₁₋₃alquil están opcionalmente substituido con de 1 a 5 halógenos.

En un subconjunto de los compuestos descritos inmediatamente arriba,
 p es 1.

5 El átomo de carbono el cual está indicado con un asterisco (C*) en la estructura de arriba, cuando Y es $-\text{OC}^*\text{H}(\text{R}^5)-$ o $-\text{CH}_2\text{C}^*\text{H}(\text{R}^6)-$, es un carbono asimétrico. Generalmente, ambas la configuración estereoquímica R y S en el carbono C* son activas, aunque ellos tienen algunas actividades diferentes en términos de la cantidad de RAPP y actividad RAPP.

10 Los conjuntos preferidos de los compuestos de Fórmula IA en el cual X es un enlace tienen los siguientes substituyentes:

Y es $-\text{OC}^*\text{R}^7\text{R}^8-$;

15 R^4 es CH_3 , CF_3 , $-\text{OCH}_3$, o $-\text{OCF}_3$;

p es 0 o 1;

R^7 es H; y

20 R^8 es C_1 - C_3 alquil, el cual está opcionalmente substituido con de 1 a 3 halógenos.

Estos compuestos tienen un centro asimétrico en el carbono de Y. Los compuestos que tienen configuración estereoquímica R y S en el C* son
 25 agonistas activos RAPP, aunque ellos tienen algunas actividades diferentes en términos de cantidades relativas de RAPP y actividad RAPP.

En otro subconjunto preferente de los compuestos de fórmula IA, X es CH_2 ;

30 Y es $-\text{OC}^*\text{R}^7\text{R}^8-$;

R^4 es CH_3 , CF_3 , $-\text{OCH}_3$, o $-\text{OCF}_3$;

35 p es 0 o 1;

44

R^7 es H; y

R^8 es C_1 - C_3 alquil, el cual está opcionalmente substituido con de 1 a 3 halógenos.

Estos compuestos también tienen un centro de asimetría en el carbono de Y. Los compuestos que tienen la configuración estereoquímica R y S en C^* son agonistas activos RAPP, aunque ellos tengan alguna actividad diferente en términos de cantidades relativas de RAPP y actividad RAPP.

10

En otros subconjuntos preferentes de los compuestos de Fórmula IA, donde X es o CH_2 o un enlace, R^3 es $-C(=O)$ fenil, el cual está opcionalmente substituido con de 1 a 2 grupos independientemente seleccionados del grupo consistente en Cl, CH_3 , CF_3 , $-OCH_3$, y $-OCF_3$.

15

En un subconjunto de los compuestos de arriba, p es 1.

Las estructuras de los compuestos específicos son presentadas en las Tablas 1-4. Los nombres para los compuestos se presentan en tablas separadas Tablas 1A-4A. A cada compuesto se le da el mismo número en cada grupo de tablas. La síntesis de algunos de estos compuestos están también dadas en los Ejemplos.

20

Los compuestos de esta invención pueden ser utilizados en composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos y un transportador farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de esta invención también pueden ser utilizados en composiciones farmacéuticas en las cuales un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos es el único ingrediente activo.

25

Los compuestos de esta invención y las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser utilizadas en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una diabetes mellitus tipo 2 en humanos o en otros pacientes mamíferos.

30

48

Los compuestos tienen utilidad especialmente en un método de tratamiento o mejora de la hiperglicemia en humanos u otros pacientes mamíferos que tengan diabetes mellitus Tipo 2 con necesidad de este tratamiento mediante la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto.

Una materialización específica de los compuestos de esta invención se da en los Ejemplos y en las tablas que se presentan aquí.

Algunos de los compuestos de esta invención fueron reivindicados en una solicitud provisional la cual fue rellenada después de las fechas de presentación de dos solicitudes EEUU provisionales de las cuales se reclama la prioridad en esta aplicación, para ilustrar el uso de estos compuestos en la invención presentada en la aplicación posterior. Los siete compuestos son listados debajo de acuerdo con donde han sido presentados aquí:

1. Tablas 1 y 1A, Compuesto 1
2. Tablas 1 y 1A, Compuesto 10
3. Tablas 2 y 2A, Compuesto 8; también Ejemplo 31
4. Tablas 2 y 2A, Compuesto 25
5. Tablas 3 y 3A, Compuesto 29
6. Tablas 3 y 3A, Compuesto 60; también Ejemplo 29
7. Tablas 3 y 3A, Compuesto 78

Debe ser entendido que la invención incluye reivindicaciones genéricamente escritas, y más allá incluye cada una de las reivindicaciones genéricas con una reivindicación de uno o más de los siete compuestos listados abajo. Cada una de las reivindicaciones puede ser hecha durante el examen. Los compuestos de arriba también son reivindicados aquí.

Los compuestos como son aquí definidos pueden ser utilizados para el tratamiento de las siguientes enfermedades, también como otras enfermedades no listadas abajo mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva a un paciente con necesidad de tratamiento:

- (1) diabetes tipo 2, y especialmente hiperglicemia;
- (2) síndrome metabólico;
- (3) obesidad; e
- (4) hipercolesterolemia;

5

Definiciones

"Ac" es acetil, el cual es $\text{CH}_3\text{C(O)-}$.

10 "Alquil" significa cadenas de carbono saturadas las cuales pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de ellas, a menos que la cadena de carbono sea definida de otra forma. Otros grupos que tienen el prefijo "alc", tal como alcoxi y alcanoil, también pueden ser lineales o ramificados o combinaciones de ellos, a menos que la cadena carbonada sea definida de otra forma. Ejemplos de grupos alquil incluyen metil, etil, propil, isopropil, butil, sec- y tert-butil, pentil, hexil, heptil, octil, nonil, y parecidos.

15 "Alquenil" significa cadenas de carbono las cuales contienen al menos un doble enlace carbono-carbono, y el cual puede ser linear o ramificado o combinaciones de ellos. Ejemplos de alquenil incluyen vinil, alil, isopropenil, pentenil, hexenil, heptenil, 1-propenil, 2-butenil, 2-metil-2-butenil, y parecidos.

20 "Alquinil" significa cadenas de carbono las cuales contienen al menos un enlace triple carbono-carbono, y el cual puede ser linear o ramificado o combinaciones de ellos. Ejemplos de alquinil incluyen etinil, propargil, 3-metil-1-pentinil, 2-heptinil y parecidos.

25 "Cicloalquil" significa anillos carbocíclicos saturados mono- o bicíclicos, cada uno tiene de 3 a 10 átomos de carbono, a menos que otra cosa se cite. El término también incluye un anillo monocíclico fusionado a un grupo arilo. Los ejemplos de cicloalquil incluyen ciclopropil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, y parecidos.

30 Un grupo cicloalquilideno es un radical cicloalcano divalente en el cual ambas uniones son en el mismo carbono. Por ejemplo, el grupo ciclopropil de 1,1-dimetilciclopropano es un grupo ciclopropilideno.

35 "Aril" (y "arileno") cuando se utilizan para describir un sustituyente o un grupo en una estructura significa un compuesto monocíclico, bicíclico o tricíclico en el cual todos los anillos son aromáticos y el cual sólo contiene átomos de carbono en el anillo. El término "aril" puede referirse también a un grupo arilo que está fusionado a un cicloalquil o heterociclo. "Heterociclil," "heterociclo," y

"heterocíclico" significa un sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico totalmente o parcialmente saturado que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, cada uno de dichos anillos tienen entre 3 y 10 átomos.

Los ejemplos de sustituyentes aril incluyen fenil y naftil. Los anillos de aril fusionados a cicloalquilos son encontrados en indanil, indenil, y tetrahidronaftil. Ejemplos de arilos fusionados a grupos heterocíclicos son encontrados en 2,3-dihidrobenzofuranil, benzopiraniil, 1,4-benzodioxanil, y parecidos. Ejemplos de heterociclos incluyen tetrahydrofurano, piperazina, y morfolina. Preferentemente los grupos aril son fenil y naftil. Generalmente el más preferido es fenil.

"Heteroaril" (y heteroarileno) significa un anillo aromático mono-, bi- o tricíclico que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S (incluyendo SO y SO₂), donde cada anillo contiene de 5 a 6 átomos. Ejemplos de heteroaril incluyen pirrolil, isoxazolil, isotiazolil, pirazolil, piridil, oxazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, tiazolil, imidazolil, triazolil, tetrazolil, furanil, triazinil, tienil, pirimidil, piridaciniil, piraciniil, bencisoxazolil, benzoxazolil, benzotiazolil, bencimidazolil, benzofuranil, benzotiofenil (incluyendo S-óxido y dióxido), furo(2,3-b)piridil, quinolil, indolil, isoquinolil, dibenzofuran y parecido.

"Halógeno" incluye fluor, cloro, bromo y yodo.

"Me" representa metil.

El término "composición," como en composición farmacéutica, es entendido que abarca un producto que comprende un ingrediente(s) activo(s), y el ingrediente(s) inerte(s) que maquilla el transportador, tanto como cualquier producto el cual resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de alguno de los dos o más ingredientes, o desde disociación de uno o más de los ingredientes, o desde otros tipo de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. De esta forma, la composición farmacéutica de la presente invención abarca cualquier composición hecha por la mezcla de un compuesto de la presente invención y un transportador farmacéuticamente aceptable.

El sustituyente "tetrazolo" significa un grupo sustituyente 2H-tetrazol-5-il o un tautómero de ello.

Isómeros ópticos - Diastereómeros – Isómeros Geométricos - Tautómeros

Los compuestos de Fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden también presentarse como racematos, mezclas racémicas, enantiómeros sencillos, mezcla distereomérica, y distereómeros individuales. La

presente invención se significa por comprender todas las formas isoméricas de los compuestos de Fórmula I.

5 Alguno de los compuestos descritos aquí puede contener dobles enlaces olefinicos, y al menos que otra cosa sea especificada, significa que incluye ambos isómeros geométricos E y Z.

Alguno de los compuestos descritos aquí pueden existir con diferentes puntos de unión de hidrógeno, referidos como tautómeros. Un ejemplo es una cetona y un enol, conocido como tautómeros ceto-enol. Los tautómeros individuales y la mezcla de ellos están abarcados con los compuestos de Fórmula I.

10 Los compuestos de Fórmula I que tienen uno o más centros asimétricos pueden ser separados en diastereoisómeros, enantiómeros, y parecidos por métodos bien conocidos en la técnica.

Alternativamente, los enantiómeros y otros compuestos con centros quirales pueden ser sintetizados mediante síntesis estereoespecífica utilizando 15 materiales de partida ópticamente puros y/o reactivos de configuración conocida.

Sales

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen 20 bases orgánicas o inorgánicas y ácidos orgánicos o inorgánicos. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, potasio, sodio, zinc, y parecidas.

Particularmente se prefieren las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio, y sodio. Las sales en forma sólida pueden existir en más de una estructura cristalina, y pueden 25 también estar en forma de hidratos. Las sales derivadas de las bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas substituidas incluyendo las aminas substituidas que aparecen naturalmente, aminas cíclicas, y resinas de intercambio de iones básico, tal como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilenediamina, dietilamina, 2- dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenediamina, N-etil- 30 morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaina, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y parecidos.

Cuando el compuesto de la presente invención es básico, las sales pueden estar preparadas a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales ácidos incluyen acético, bencenesulfónico, benzoico, camforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, hidrobromico, hidrocloreico, isetionico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanesulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, ácido p-toluenesulfónico, y similares. Particularmente son preferidos cítrico, hidrobromico, hidrocloreico, maleico, fosfórico, sulfúrico, y ácidos tartáricos.

Se entenderá, como se utiliza aquí, que las referencias a los compuestos de Fórmula I significan también los que incluyen sales farmacéuticamente aceptables.

Metabolitos – Promedicamentos

Los metabolitos terapéuticamente activos de otros compuestos, donde los metabolitos mismos entren en el alcance de lo reivindicado en la invención, son también compuestos de la presente invención. Los promedicamentos, los cuales son compuestos que se convierten a los compuestos reivindicados cuando son administrados a un paciente o después de que ellos son administrados a un paciente, son también compuestos de la invención. Un ejemplo no limitativo de un promedicamento de los ácidos carboxílicos de esta invención debería ser un ester de un grupo ácido carboxílico, por ejemplo un C₁ a C₆, el cual puede ser lineal o ramificado, el cual metaboliza a un ácido carboxílico de esta invención. Un éster el cual tiene funcionalidad de facilitar el hidrolizado tras la administración a un paciente puede ser también un promedicamento.

Utilidades

Los compuestos de la presente invención son potentes ligandos con actividad agonista, antagonista o parcialmente agonista en uno o más de los varios de los subtipos de receptores activados de la producción de peroxisomas, particularmente RAPP γ . Los compuestos pueden también ser ligandos o agonistas, agonistas parciales o antagonistas del subtipo RAPP α también como el subtipo RAPP γ , resultando en la mezcla de agonismo RAPP α/γ agonismo o en agonismo de principalmente el subtipo RAPP α . Algunos de los compuestos (generalmente los menos preferidos) pueden también ser ligandos RAPP δ y tener actividad RAPP δ en añadidura a sus otra

50

actividad RAPP. Los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento o control de enfermedades, desórdenes o condiciones las cuales son mediadas por uno o más ligandos de uno de los subtipos individuales RAPP (ej. γ o α) o una combinación de subtipos RAPP (ej. α/γ). Un aspecto de la invención proporciona un método de tratamiento y control de las enfermedades que pueden ser mediadas mediante la administración de un agonista RAPP o agonista parcial, tal como la diabetes tipo 2.

Administración y Rangos de Dosis

Cualquier ruta de administración conveniente puede ser empleada para proporcionar a un mamífero, especialmente un humano, con una dosis efectiva de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, pueden ser empleadas, oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal, y parecidas. Las formas de dosis incluyen tabletas, grageas, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles, y parecidos. Preferentemente los compuestos de Fórmula I son administrados oralmente.

La dosis efectiva del ingrediente activo empleado puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración, la condición que está siendo tratada y la severidad de la condición que está siendo tratada. Cada dosis puede ser fácilmente averiguada por una persona experta en la materia.

Cuando el tratamiento o el control de la diabetes mellitus y/o hiperglicemia o hipertrigliceridemia u otras enfermedades para las cuales los compuestos de Fórmula I están indicados, generalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención son administrados en una dosis diaria de alrededor de 0.1 miligramo a alrededor de 100 miligramos por kilogramo de peso corporal animal, preferentemente dado como una dosis diaria o en dosis divididas de dos a seis veces al día, o en forma de liberación sostenida. Para la mayoría de los grandes mamíferos, la dosis total diaria está formada por alrededor de 1.0 miligramo a alrededor de 1000 miligramos, preferentemente desde alrededor de 1 miligramo a alrededor de 50 miligramos. En el caso de un humano adulto de 70 kg, la dosis total diaria estará generalmente entre alrededor de 1 miligramo a alrededor de 350 miligramos. Para un compuesto particularmente potente, la dosis para un adulto humano puede ser tan baja como 0.1 mg. El regimen de dosis puede estar ajustado

51

en este rango o incluso fuera de este rango para dar lugar a una respuesta terapéutica óptima.

La administración oral será normalmente mediante tabletas. Ejemplos de dosis en tabletas son 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, y 250 mg. Dosis similares pueden también ser utilizadas en otras formulaciones orales (e.j. cápsulas).

Composiciones Farmacéuticas

Otro aspecto de la presente invención da lugar a composiciones farmacéuticas las cuales comprenden un compuesto de Fórmula I y un transportador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable con un ingrediente activo, así como un transportador farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables o ácidos, incluyendo bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos.

Las composiciones incluyen composiciones indicadas para administración oral, rectal, topica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación nasal o bucal), o nasal, aunque la ruta preferida en los casos dados dependerá de la naturaleza y severidad de las condiciones que son tratadas y en la naturaleza del ingrediente activo. Ellos pueden ser convenientemente presentados en una forma de unidad de dosis y preparada por algunos de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

En un uso práctico, los compuestos de Fórmula I pueden estar combinados como un ingrediente activo en íntima mezcla con un transportador farmacéutico de acuerdo con las técnicas de composiciones farmacéuticas convencionales. El transportador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, e.j., oral o parenteral (incluyendo intravenosa). En la preparación de las composiciones para la forma de dosis oral, pueden ser empleados cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, preservadores, agentes de color, y parecidos en el caso de preparaciones líquidas orales, como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o transportadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes,

52

agentes granulantes, lubricantes, ligantes, agentes desintegrantes y parecidos en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas duras y blandas y tabletas, con las preparaciones sólidas orales siendo preferidas a las preparaciones líquidas.

5 Gracias a la fácil administración, las tabletas y las cápsulas representan la forma de unidad de dosis oral más ventajosa en las cuales los transportadores sólidos farmacéuticos son obviamente empleados. Si se desea, las tabletas pueden estar cubiertas por técnicas estandar acuosas o no acuosas. Tales composiciones y preparaciones deberían contener al menos un 0.1 por ciento de compuesto activo. El
10 porcentaje de compuesto activo en estas composiciones puede, por supuesto, variarse y puede convenientemente estar entre alrededor del 2 por ciento a alrededor del 60 por ciento del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en las composiciones utilizadas terapéuticamente es tal que se obtendrá una dosis efectiva. Los compuestos activos pueden ser también administrados intranasalmente como, por ejemplo, en
15 gotas líquidas o spray.

 Las tabletas, píldoras, cápsulas y parecidos pueden también contener un ligante como goma tragacanth, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico, un lubricante tal como estearato de magnesio; y un
20 edulcorante tal como sucrosa, lactosa o sacarina. Cuando la forma de unidad de dosis es una cápsula, puede contener, en adición a materiales del tipo de arriba, un transportador líquido tal como aceites grasos.

 Otros materiales variados pueden estar presentes como coberturas o para modificar la forma física de la unidad de dosis. Por ejemplo, las tabletas pueden estar cubiertas con laca, azúcar o ambas. Puede contener en adición un sirope o elixir,
25 en adición al ingrediente activo, la sucrosa como agente edulzante, metil y propilparabenos como preservantes, un colorante y un saborizante como sabor de cereza o naranja.

 Los compuestos de fórmula I pueden ser administrados parentalmente.
30 Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos pueden estar preparadas en agua capaz de mezclarse con un surfactante tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones pueden también estar preparadas en glicerol, polietilen glicoles líquidos y mezclas de ellos en aceites. Bajos las condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un preservante para prevenir el crecimiento de
35 microorganismos.

56

Las formas farmacéuticas capaces de ser inyectadas incluyen soluciones acuosas estériles o dispersiones y polvos estériles para las preparaciones extemporáneas de soluciones estériles inyectables o dispersiones. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe de ser fluida para la extensa gama de inyectables de fácil uso que existen. Debe de ser estables bajo condiciones de fabricación y almacenamiento y debe de ser protegida contra la acción contaminante, de microorganismos tales como bacterias y hongos. El transportador puede ser solvente o contener medios de dispersión, como por ejemplo, agua, etanol, poliol (e.j. glicerol, propileno glicol y polietilen glicol líquido), posibles mezclas de ellos, y aceites vegetales.

Terapia combinada

Los compuestos de Fórmula I pueden ser utilizados en combinación con otros medicamentos que pueden también ser beneficiosos en el tratamiento o mejora de las enfermedades o condiciones para las cuales los compuestos de Fórmula I son útiles. Tales otros medicamentos pueden ser administrados, por una ruta y en una cantidad comúnmente utilizada para ello, a la vez o secuencialmente con el compuesto de Fórmula I. Cuando un compuesto de Fórmula I es utilizado a la vez con uno o más de uno de los otros medicamentos, una composición farmacéutica en una forma de dosis unitaria contiene otros medicamentos y el preferente es el compuesto de Fórmula I. Sin embargo, la terapia de combinación también incluye terapias en las cuales el compuesto de Fórmula I y uno o más de los otros medicamentos son administrados en diferentes esquemas solapados. También se contempla que cuando se utilice en la combinación con uno o más ingredientes activos, el compuesto de la presente invención y los otros ingredientes activos pueden ser utilizados en dosis más bajas que cuando se utilizan por separado. De esta forma, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen estas que contienen uno o más de los ingredientes activos, además del compuesto de Fórmula I.

Otros ingredientes activos que pueden ser administrados con los compuestos de la invención incluyen otros agentes antidiabéticos, tales como sulfonilurea, metformin, insulina o un inhibidor DP-IV, o un medicamento de reducción de lípidos, tal como estatina (ej simvaestatin). Los estatinas que pueden ser coadministrados con los compuestos de esta invención incluyen simvaestatin, lovaestatin, rosuvaestatin, atorvaestatin, fluvaestatin, itavaestatin, rivaestatin, y ZD-4522.

ENSAYOS BIOLÓGICOS

A) Ensayos de Unión RAPP

Para la preparación de RAPP γ humana recombinante, RAPP δ , y RAPP α : RAPP γ_2 humana, RAPP δ humana y RAPP α humana fueron expresadas como proteínas de fusión gst en *E. coli*. El tramo completo de cDNA humano para RAPP γ_2 fue subclonado en el vector de expresión pGEX-2T (Pharmacia). Los tramos completos de cDNAs humanos para RAPP δ y RAPP α fueron subclonados en el vector de expresión pGEX-KT (Pharmacia). *E. coli* conteniendo los plásmidos respectivos fueron propagadas, inducidas y recogidas mediante centrifugación. El pellet resuspendido fue roto en una prensa Francesa y los residuos retirados mediante centrifugación a 12,000 X g. Los receptores humanos recombinantes RAPP fueron purificados mediante cromatografía de afinidad en sefarosa glutation. Después de la aplicación a la columna, y de un lavado, el receptor fue eluido con glutation. Se añadió glicerol (10%) para estabilizar el receptor y las alícuotas fueron almacenadas a -80 C.

Para la unión a RAPP γ , una alícuota del receptor fue incubada en TEGM (10 mM Tris, pH 7.2, 1 mM EDTA, 10% glicerol, 7 μ L/100 mL β -mercaptoetanol, 10 mM Na molibdato, 1 mM ditioneitol, 5 μ g/mL aprotinina, 2 μ g/mL leupeptina, 2 μ g/mL benzamidina y 0.5 mM PMSF) conteniendo 0.1% de leche seca no grasa y 10 nM [3 H] AD5075, (21 Ci/mmol), $\pm$ compuesto test como se ha descrito en Berger et al (Nuevos receptores activadores de la producción de peroxisomas (RAPP γ) y ligandos RAPP δ que producen diferentes efectos biológicos. J. Biol. Chem. (1999), 274: 6718-6725. Los ensayos fueron incubados durante ~16 hr a 4 C en un volumen final de 150 μ L. Los ligandos no unidos fueron eliminados mediante incubación con 100 μ L de charcoal de dextrano/gelatina cubierta, en hielo, durante ~10 min. Después de la centrifugación a 3000 rpm durante 10 min a 4 C, 50 μ L de la fracción de supernatante fue recontada en un Topcount.

Para la unión a RAPP δ , una alícuota del receptor fue incubada en TEGM (10 mM Tris, pH 7.2, 1 mM EDTA, 10% glicerol, 7 μ L/100 mL β -mercaptoetanol, 10 mM Na molibdato, 1 mM ditioneitol, 5 μ g/mL aprotinina, 2 μ g/mL leupeptina, 2 μ g/mL benzamida y 0.5 mM PMSF) conteniendo un 0.1% de leche seca no grasa y 2.5 nM [3 H]L-783483, (17 Ci/mmol), $\pm$ compuesto test como se describió en Berger et al (Nuevo receptor y activadores de la producción de

peroxisomas (RAPP γ) y ligandos RAPP δ que producen distintos efectos biológicos. 1999 J Biol Chem 274: 6718-6725). (L-783483 es ácido 3-cloro-4-(3-(7-propil-3-trifluorometil-6-benc-[4,5]-isoxazoloxi)propiltio)fenilacético, Ex. 20 en WO 97/28137). Los ensayos fueron incubados durante ~16 hr a 4 °C en un volumen final de 150 μ L. Los ligandos no unidos fueron eliminados mediante incubación con 100 μ L de charcoal dextrano/gelatina cubierta, en hielo, durante ~10 min. Después de centrifugar a 3000 rpm durante 10 min a 4 °C, 50 μ L de la fracción supernatante fue recontada en un Topcount.

Para la unión a RAPP α , una licuota de un receptor fue incubada en TEGM (10 mM Tris, pH 7.2, 1 mM EDTA, 10% glicerol, 7 μ L/100 mL β -mercaptoetanol, 10 mM molibdato de Na, 1 mM ditioneitol, 5 μ g/mL aprotinina, 2 μ g/mL leupeptina, 2 μ g/mL benzamida y 0.5 mM PMSF) conteniendo un 0.1% de leche seca no-grasa y 5.0 nM [3 H]L-797773, (34 Ci/mmol), $\pm$ compuesto test. (L-797733 es ácido (3-(4-(3-fenil-7-propil-6-benc-[4,5]-isoxazoloxi)butiloxi))fenilacético, Ex.62 en WO 97/28137). Los ensayos fueron incubados durante ~16 hr a 4 °C en un volumen final de 150 μ L. El ligando no unido fue eliminado mediante incubación con 100 μ L de charcoal dextrano/gelatina cubierta, en hielo, durante ~10 min. Después de la centrifugación a 3000 rpm durante 10 min a 4 °C, 50 μ L de una fracción supernatante fue recontada en una Topcount.

20

B) Ensayos de transactivación de Gal-4 hRAPP

Los constructos de expresión receptor quimérico, pcDNA3-hRAPP γ /GAL4, pcDNA3-hRAPP δ /GAL4, pcDNA3-hRAPP α /GAL4 fueron preparados mediante inserción del factor de transcripción DBD de la levadura GAL4 adyacente a los dominios de unión de ligando (LBDs) de hRAPP γ , hRAPP δ , hRAPP α , respectivamente. El constructo presentado, pUAS(5X)-tk-luc fue generado mediante la inserción de 5 copias del elemento respuesta aguas arriba GAL4 del promotor quinasa timidina mínimo del virus herpes y de la luciferasa del gen presentado. El pCMV-lacZ contiene el gen galactosidasa Z bajo la regulación del promotor del citomegalovirus. Las células COS-1 fueron sembradas a 12×10^3 células/pocillo en 96 platos de cultivo de pocillo de célula en alta glucosa Dulbecco modificada en medio Eagle (DMEM) que contiene 10% de charcoal rayado de serum de ternera fetal (Gemini Bio-Products, Calabasas, CA), amino ácidos no esenciales, 100 unidades/ml de Penicilina G y 100 mg/ml de sulfato de estreptomicina a 37 °C en

56

una atmósfera humidificada de CO₂ 10%. Después de 24 horas, las transfecciones fueron llevadas a cabo con Lipofectamina (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD) de acuerdo con las instrucciones del productor. Brevemente, la transfección se mezcló para cada pocillo que contenía 0.48 µl de Lipofectamina, 0.00075 µg del vector de expresión pcDNA3-RAPP/GAL4, 0.045 µg del vector presentado pUAS(5X)-tk-luc y 0.0002 µg de pCMV-lacZ como un control interno de la eficiencia de la transactivación. Las células fueron incubadas en la mezcla de transfección durante 5 h a 37° C en una atmósfera de 10% de CO₂. Las células fueron luego incubadas durante ~48 h en alta glucosa fresca DMEM que contiene 5% de charcoal rayado de serum de ternera, aminoácidos no esenciales, 100 unidades/ml de Penicilina G y 100 mg/ml sulfato de estreptomicina ± concentraciones incrementadas del compuesto test. Desde que los compuestos fueron solubilizados en DMSO, las células control fueron incubadas con concentraciones equivalentes de DMSO; las concentraciones finales de DMSO fueron 0.1%, una concentración la cual mostró no tener efectos de actividad de transactivación. Las células lisadas fueron producidas utilizando el presente buffer lisis (Promega, Madison, WI) de acuerdo con las instrucciones de los productores. La actividad luciferasa en extractos de células fue determinado utilizando bufer de ensayo luciferasa (Promega, Madison, WI) en un luminometro ML3000 (Laboratorios Dynatech, Chantilly, VA). La actividad β-galactosidasa fue determinada utilizando β-D-galactopiranosida (Calbiochem, San Diego, CA).

El agonismo es determinado mediante comparación de la actividad máxima de transactivación con un agonista completo RAPP, tal como rosiglitazona. Generalmente, si la máxima estimulación de la transactivación es menor que el 50% del efecto observado con un agonista completo, luego el compuesto es designado como un agonista parcial. Si la máxima estimulación de la transactivación es mayor que el 50% del efecto observado con un agonista completo, luego el compuesto es designado como un agonista completo. Los compuestos de esta invención generalmente tienen valores EC₅₀ en el rango de 1 nM a 3000 nM.

30 C) Estudios *In vivo*

Ratones varón db/db (de 10-11 semanas C57Bl/KFJ, Jackson Labs, Bar Harbor, ME) fueron alojados 5/por jaula y se permitió el acceso *ad lib.* a Purina chow molido para roedores y agua. Los animales, y su comida, fueron pesados cada dos días y fueron dosificados diariamente mediante sonda con vehículo (0.5%

60

51

carboximetilcelulosa) $\pm$ compuesto test a la dosis indicada. Las suspensiones de medicamentos fueron preparadas diariamente. Glucosa plasmática, y las concentraciones de triglicéridos fueron determinadas de la sangre obtenida del sangrado de la cola a intervalos de 3-5 días durante el periodo de estudio. Las determinaciones de glucosa y triglicéridos fueron llevadas a cabo en un analizador automático Boehringer Mannheim Hitachi 911 (Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) utilizando plasma diluido heparinizado 1:6 (v/v) con salino normal. Los animales flacos fueron igualados por edad con ratones heterocigotos mantenidos de la misma manera

10

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos cumplen la condición de ilustrar la invención y no constituyen una limitación de la invención en ninguna manera. El ámbito de la invención está definido por las reivindicaciones.

15

Los compuestos específicos que fueron hechos están presentados en las Tablas 1-4. Los nombres están dados en las Tablas 1A-4A. Estas tablas están presentadas inmediatamente después de los ejemplos de abajo. Los compuestos en las tablas están agrupados de acuerdo con características similares de estructura. Las síntesis representativas de alguno de los compuestos están presentes abajo. Los compuestos restantes fueron hechos utilizando estrategias de síntesis similares y métodos y reactivos disponibles y materiales de partida. Tales síntesis son evidentes para un conocedor del campo de la síntesis de química orgánica.

20

25

Tabla 1: R³ es fenoxi o Tiofenoxi;
 Tabla 2: R³ es Bencisoxazol;
 Tabla 3: R³ es Benzoil; y
 Tabla 4: R³ es fenil .

30

Todos los compuestos en las Tablas 1-4 fueron analizados mediante tandem de cromatografía líquida de alta presión-espectrometría de masas (LC-MS) y/o RMN protón. Las muestras de LC-MS fueron analizadas utilizando un cromatógrafo líquido de alta presión Agilent Series 1100 acoplado a un espectrómetro de masas Waters Micromass ZQ. La columna utilizada fue una Waters XTerra y los compuestos fueron eluidos utilizando un programa de elución de gradiente (10% B a

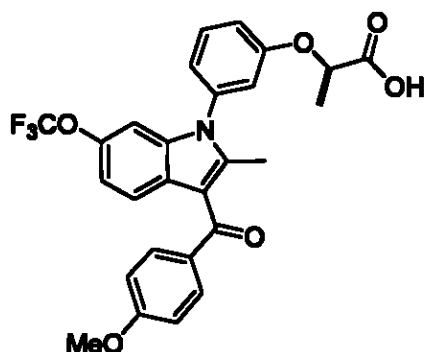
35

61

100% B en 4.5 min) con un flujo de 2.5 mL/min. El solvente A: agua conteniendo 0.06% de ácido trifluoroacético. Solvente B: acetonitrilo conteniendo 0.05% de ácido trifluoroacético. Los tiempos de retención se dieron en minutos.

5 SÍNTESIS DE COMPUESTOS EN LOS CUALES R³ ES BENZOIL (TABLA 3)

Ejemplo 1



10

ácido (2R)-2-{3-[3-(4-metoxi)benzoyl-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi} propanoico

- 15 **Paso 1: 1-(3-metoxi)fenil-2-metil-6-trifluorometoxiindol (1):** 2-Metil-6-trifluorometoxiindol (645 mg, 3.0 mmole), 3-bromoanisol (0.456 ml, 3.6 mmol), t-butoxido de sodio (404 mg, 4.2 mmol), trisdibencilidina dipaladio (206 mg, 0.225 mmol) y 2-di-t-butilfosfinobifenil (201 mg, 0.675 mmol) fueron agitados en tolueno a 80°C y monitorizados mediante TLC (3/1 hexanos/cloruro de metileno) o HPLC de
- 20 fase reversa hasta terminar. La mezcla de reacción fue luego enfriada, filtrada sobre celita, y el filtrado evaporado para dar un aislado en bruto, el cual fue purificado mediante cromatografía de silica gel para dar el compuesto del título.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.53 (d, Ph, 1H), 7.48 (t, Ph, 1H), 7.05 (dd, Ph, 1H), 7.02 (m, Ph, 2H), 6.95 (dd, ph, 1H), 6.89 (t, Ph, 1H), 6.42 (s, Ph, 1H), 3.88 (s, OCH₃, 3H), 2.33 (s, 2-CH₃, 3H).

- 5 **Paso 2: 1-(3-hidroxi)fenil-2-metil-6-trifluorometoxiindol (2):** 460 mg (1.43 mmol) de (1) fue disuelto en 7 mL de diclorometano a 0°C. Se añadió tribromuro de boro (1.0 N, 2.86 mL) en diclorometano, el baño frío fue eliminado y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue interrumpida con hielo durante 30 minutos y separada. La parte orgánica fue lavada con agua y secada sobre sulfato de sodio. Después de filtrar el agente secante, el filtrado fue evaporado y el residuo cromatografiado sobre silica gel para dar el compuesto del título.

15 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.51 (d, Ph, 1H), 7.42 (t, Ph, 1H), 7.00 (d, Ph, 1H), 6.98 (s, Ph, 1H), 6.95 (dd, ph, 1H), 6.92 (dd, Ph, 1H), 6.82 (t, Ph, 1H), 6.39 (s, Ph, 1H), 5.03 (s, OH, 1H), 2.31 (s, 2-CH₃, 3H).

- Paso 3: 1-(3-hidroxi)fenil-2-metil-3-(4-metoxi)benzoil-6-trifluoromethoxiindol (3):** 242 mg (0.788 mmol) de (2) fue disuelto en cloruro de metileno (4 ml) y enfriado a -20°C. Una solución de cloruro de dietilaluminio en tolueno (1.8M, 1.23 ml) fue añadida lentamente (unos 1-2 minutos) y agitada durante 5-15 minutos. Luego se añadió una solución de cloruro de 4-metoxibenzoil (377mg, 2.21 mmol) en cloruro de metileno (1 mL) y se agitó durante la noche mientras lentamente se alcanzaba la temperatura de reacción. Se añadió gota a gota bufer pH 7.0 hasta que la evolución a gas cesó, luego se separó. La capa acuosa se extrajo dos veces más con cloruro de metileno, y luego las capas orgánicas combinadas fueron lavadas dos veces con una solución saturada de NaCl se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El aislado en bruto fue luego disuelto en metanol (5 mL) y se añadió una solución de hidróxido sódico (1.0 M, 1.6 mL) . Se monitorizó mediante TLC durante la desaparición de di-acil indol, luego se neutralizó con HCl (1.0 M, 1.6 mL). La mezcla de reacción fue luego diluida con agua y extraída con etil acetato. La capa de

etil acetato fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada evaporada y el residuo cromatografiado mediante cromatografía de silica gel para dar el compuesto del título.

- 5 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.84 (d, Ph, 2H), 7.46 (d, Ph, 1H), 7.42 (t, Ph, 1H), 7.06 (dd, Ph, 1H), 6.98 (m, Ph, 3H), 6.95 (s, ph, 1H), 6.92 (dd, Ph, 1H), 6.86 (t, Ph, 1H), 6.38 (s, OH, 1H), 3.91 (s, OCH₃, 3H), 2.35 (s, 2-CH₃, 3H).

- 10 **Paso 4: ácido (2*R*)-2-{3-[3-(4-metoxi)benzoil-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il]fenoxi} propanoico etil ester (4):** 45.9 mg (0.100 mmol) de (3) fueron disueltos en tetrahidrofurano (0.5 mL) y enfriados a 0°C. Trifenilfosfina (34 mg, 0.130 mmol) y (S)-etil lactato (14.7 µL, 0.130 mmol) fueron luego añadidos, seguidos por dietilazodicarboxilato (20.5 µL, 0.13 mmol). La reacción fue agitada durante la noche
15 y luego directamente cromatografiada en silica gel para dar el compuesto del título.

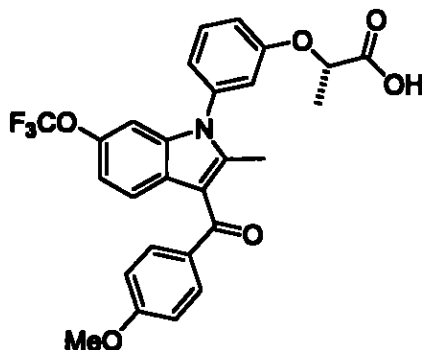
- ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (d, Ph, 2H), 7.53 (t, Ph, 1H), 7.47 (d, Ph, 1H), 7.090 (d, Ph, 1H), 7.01 (m, Ph, 4H), 6.95 (m, Ph, 1H), 6.89 (s, Ph, 1H), 4.83 (br m, OCH(CH₃)CO₂Et, 1H), 3.93 (s, OCH₃, 3H), 4.25 (q, OCH(CH₃)CO₂CH₂CH₃, 2H),
20 2.40 (s, 2-CH₃, 3H), 1.70 (d, OCH(CH₃)CO₂Et, 3H), 1.28 (q, OCH(CH₃)CO₂CH₂CH₃, 3H).

- Paso 5: ácido (2*R*)-2-{3-[3-(4-metoxi)benzoil-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il]fenoxi} propanoico (5):** 56 mg de (4) fueron disueltos en etanol (1 mL) e
25 hidróxido sódico acuoso (1.0 M, 0.200 mL) y agitados hasta que la hidrólisis fue completa. La reacción fue diluida con agua, acidificada con HCl acuoso y extraída con etil acetato. La parte orgánica fue secada sobre sulfato sódico, filtrada y evaporada para dar el compuesto del título.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.87 (d, Ph, 2H), 7.54 (t, Ph, 1H), 7.45 (br s, Ph, 1H), 7.11 (br s, Ph, 1H), 7.02 (m, Ph, 4H), 6.95 (m, Ph, 2H), 4.88 (br m, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 1H), 3.93 (s, OCH_3 , 3H), 2.41 (s, 2- CH_3 , 3H), 1.74 (d, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 3H).

5 RP LC/MS: $t_R=3.88$ min, m/e 514 (M+1)

Ejemplo 2



10

ácido (2S)-2-{3-[3-(4-metoxi)benzoil-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi} propanoico

15

Este compuesto fue hecho utilizando un método sintético análogo al Ejemplo 1 y utilizando reactivos y materiales de partida disponibles. Una síntesis de este tipo puede ser llevada a cabo por un conocedor en el campo de la síntesis de química orgánica.

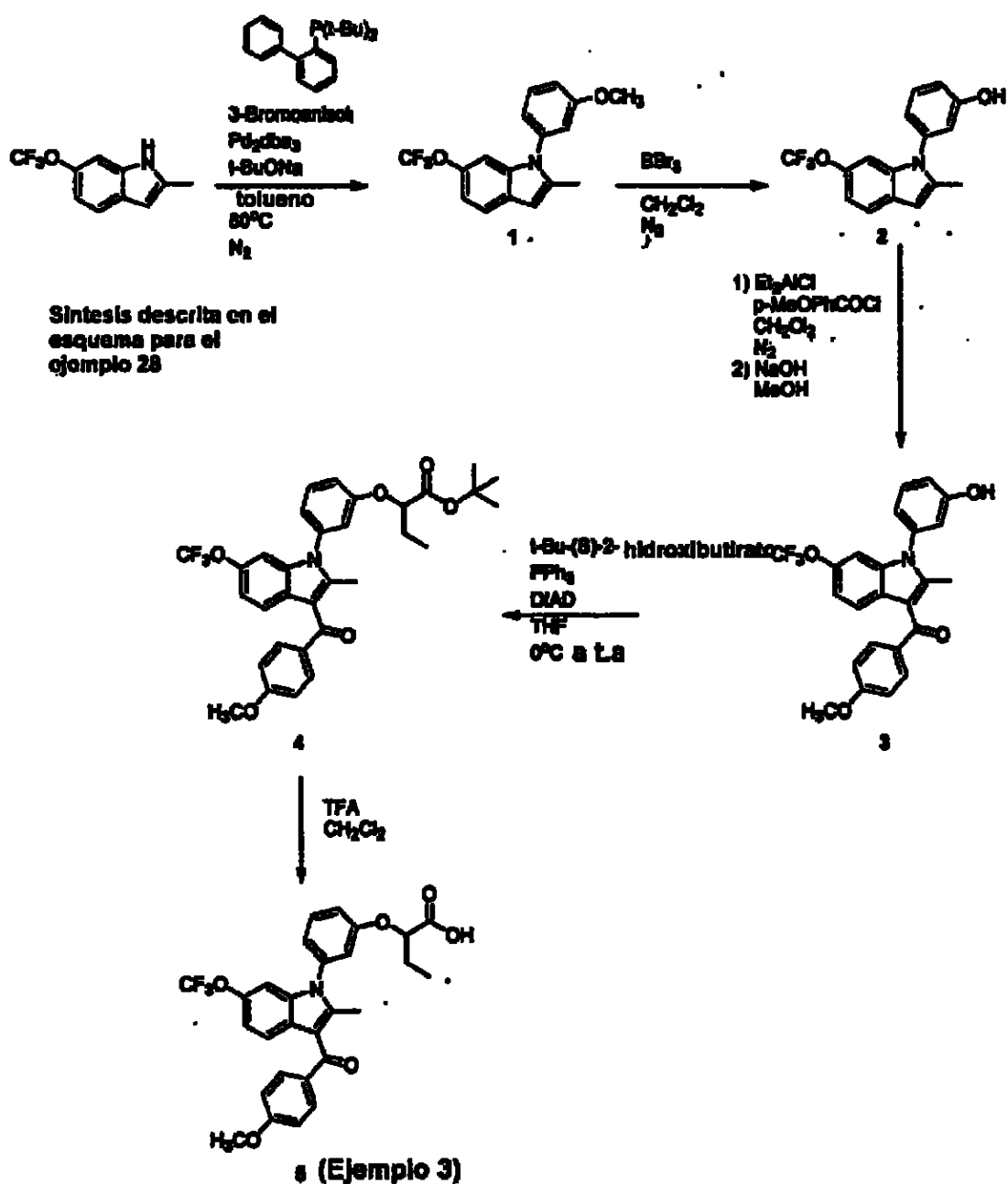
20

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.87 (d, Ph, 2H), 7.54 (t, Ph, 1H), 7.45 (br s, Ph, 1H), 7.11 (br s, Ph, 1H), 7.02 (m, Ph, 4H), 6.95 (m, Ph, 2H), 4.88 (br m, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 1H), 3.93 (s, OCH_3 , 3H), 2.41 (s, 2- CH_3 , 3H), 1.74 (d, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 3H).

25 RP LC/MS: $t_R=3.88$ min, m/e 514 (M+1)

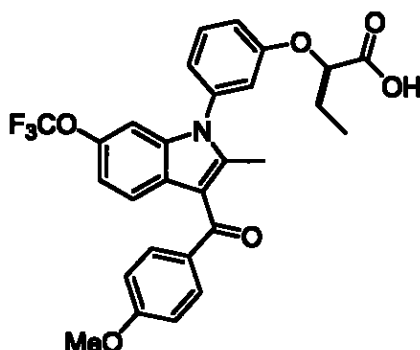
Ejemplo 3

Esquema para el Ejemplo 3:



5

Ejemplo 3



5 **ácido (2R)-2-(3-[3-(4-metoxi)benzoil-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi} butanoico**

Paso 1: 1-(3-metoxi)fenil-2-metil-6-trifluorometoxiindol (1): 2-Metil-6-trifluorometoxiindol (645 mg, 3.0 mmol), 3-bromoanisol (0.456 ml, 3.6 mmol), t-butoxido de sodio (404 mg, 4.2 mmol), trisdibenzilidina dipaladio (206 mg, 0.225 mmol) y 2-di-t-butilfosfinobifenil (201 mg, 0.675 mmol) fueron agitados en tolueno a 80°C y monitorizados mediante TLC (3/1 hexanos/cloruro de metileno) o en HPLC reversa hasta que se completa. La mezcla de reacción fue luego enfriada, filtrada sobre celita, y el filtrado evaporado para dar un aislado en bruto, el cual fue purificado mediante cromatografía en silica gel para dar el compuesto del título.

15 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.53 (d, Ph, 1H), 7.48 (t, Ph, 1H), 7.05 (dd, Ph, 1H), 7.02 (m, Ph, 2H), 6.95 (dd, ph, 1H), 6.89 (t, Ph, 1H), 6.42 (s, Ph, 1H), 3.88 (s, OCH₃, 3H), 2.33 (s, 2-CH₃, 3H).

20 **Paso 2: 1-(3-hidroxi)fenil-2-metil-6-trifluorometoxiindol (2):** 460 mg (1.43 mmol) de (1) fue disuelto en 7 mL de diclorometano a 0°C. Se añadió Tribromuro de boro (1.0 N, 2.86 mL) en diclorometano, el baño de frío fue eliminado y la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción fue luego parada con hielo durante 30 minutos y separada. La fase orgánica fue lavada con agua y
25 secada sobre sulfato de sodio. Después de filtrar el agente de secado, el filtrado fue evaporado y el residuo cromatografiado sobre silica gel para dar el compuesto del título.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.51 (d, Ph, 1H), 7.42 (t, Ph, 1H), 7.00 (d, Ph, 1H), 6.98 (s, Ph, 1H), 6.95 (dd, ph, 1H), 6.92 (dd, Ph, 1H), 6.82 (t, Ph, 1H), 6.39 (s, Ph, 1H), 5.03 (s, OH, 1H), 2.31 (s, 2-CH₃, 3H).

- 5 **Paso 3: 1-(3-hidroxi)fenil-2-metil-3-(4-metoxi)benzoil-6-trifluorometoxiindol (3):** 242 mg (0.788 mmol) de (2) fue disuelto en cloruro de metileno (4 ml) y enfriado a -20°C. Una solución de cloruro de dietilaluminio en tolueno (1.8M, 1.23 ml) fue añadido lentamente (alrededor de 1-2 minutos) y agitados durante 5-15 minutos. Luego se añadió una solución de cloruro de 4-metoxibenzoil (377mg, 2.21 mmol) en
- 10 cloruro de metileno (1 mL) y se dejó agitando toda la noche mientras lentamente se alcanza la temperatura ambiente. Se añadió un buffer pH 7.0 gota a gota hasta que la evolución a gas cesó, luego se separó. La capa acuosa fue extraída dos veces con cloruro de metileno, y luego las capas orgánicas combinadas fueron lavadas dos veces con una solución de NaCl saturada, secada sobre sulfato de sodio, filtrada y
- 15 evaporada. El aislado en bruto fue luego disuelto en metanol (5 mL) y se añadió una solución de hidróxido sódico (1.0 M, 1.6 mL). Se monitorizó mediante TLC para la desaparición de di-acil indol, luego se neutralizó con HCl (1.0 M, 1.6 mL). La mezcla de reacción fue luego diluida con agua y extraída con etil acetato. La capa de etil acetato fue secada sobre sulfato sódico, filtrada, evaporada y el residuo
- 20 cromatografiado mediante cromatografía en sílica gel para dar el compuesto del título.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.84 (d, Ph, 2H), 7.46 (d, Ph, 1H), 7.42 (t, Ph, 1H), 7.06 (dd, Ph, 1H), 6.98 (m, Ph, 3H), 6.95 (s, ph, 1H), 6.92 (dd, Ph, 1H), 6.86 (t, Ph, 1H), 6.38 (s, OH, 1H), 3.91 (s, OCH₃, 3H), 2.35 (s, 2-CH₃, 3H).

- 25 **Paso 4: ácido (2R)-2-{3-[3-(4-metoxi)benzoil-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi} butanoico t-butil ester (4):** 110 mg (0.25 mmol) de (3) fue disuelto en tetrahidrofurano (1.25 mL) y enfriado a 0°C. Trifenilfosfina (78.5 mg, 0.30 mmol) y t-butil-(S)-2-hidroxi butirato (Sigma-Aldrich, 48 mg, 0.30 mmol) fueron luego
- 30 añadidos, seguido por diisopropilazodicarboxilato (59 µL, 0.30 mmol). La reacción fue agitada durante toda la noche y luego directamente cromatografiada en sílica gel para dar 100 mg del compuesto del título. La pureza quiral fue calculada mediante cromatografía de comparación en una columna de Chiralcel AD (heptano/isopropanol

como eluyentes) con el enantionero opuesto (preparado como arriba utilizando t-butil-(R)-2-hidroxibutirato en lugar de t-butil-(S)-2-hidroxibutirato).

5 LC Quiral: 10% isopropanol/heptano, 0.5 ml/min, $\lambda=220$ nm, columna Chiralcel AD (4.6 x 250 mm, 10 μ):

t_R (4): 12.68 min (99.7%), 14.16 (0.3%). t_R de (S) enantiomero (t-butyl ester del ejemplo 2): 12.68 min (2.2%), 14.18 min (97.8%).

10 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.87 (d, Ph, 2H), 7.51 (t, Ph, 1H), 7.47 (d, Ph, 1H), 7.08 (d, Ph, 1H), 7.00 (m, Ph, 4H), 6.93 (m, Ph, 1H), 6.89 (br t, Ph, 1H), 4.52 (t, $OCH(CH_2CH_3)CO_2t-Bu$, 1H), 3.93 (s, OCH_3 , 3H), 2.39 (s, 2- CH_3 , 3H), 2.03 (m, $OCH(CH_2CH_3)CO_2t-Bu$, 2H), 1.45 (s, $OCH(CH_2CH_3)CO_2t-Bu$, 9H), 1.13 (t, $OCH(CH_2CH_3)CO_2t-Bu$, 3H),

15 **Paso 5:** ácido (2R)-2-{3-[3-(4-metoxi)benzoil]-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}(5) butanoico: 17 mg (0.03 mol) de (4) fueron disueltos en diclorometano (1 mL) y fue añadido ácido trifluoroacético (0.5 mL, en exceso grande). La reacción fue agitada hasta que se completó (monitorizada mediante TLC). El solvente evaporado y el ácido trifluoroacético, reconstituido en diclorometano, se lavaron
20 sucesivamente con buffer fosfato a pH 7.0 (Fisher Scientific) y con una solución de cloruro sódico. El diclorometano fue secado sobre sulfato sódico, filtrado y evaporado. El compuesto puede luego ser purificado por ODS o columna de silica gel (0.5% a 1% ácido acético/acetato de etilo/hexanos necesarios para la purificación con silica gel).

25

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84 (d, Ph, 2H), 7.62 (t, Ph, 1H), 7.61 (br m, Ph, 1H), 7.22 (dd, Ph, 1H), 7.17 (br m, Ph, 2H), 7.11 (m, Ph, 1H), 7.08 (m, Ph, 2H), 7.04-6.96 (br d, Ph, 1H) 4.90 (m, $OCH(CH_2CH_3)CO_2H$, 1H), 3.93 (s, OCH_3 , 3H), 2.33 (br s, 2- CH_3 , 3H), 2.06 (m, $OCH(CH_2CH_3)CO_2H$, 2H), 1.11 (t, $OCH(CH_2CH_3)CO_2H$, 3H).
30

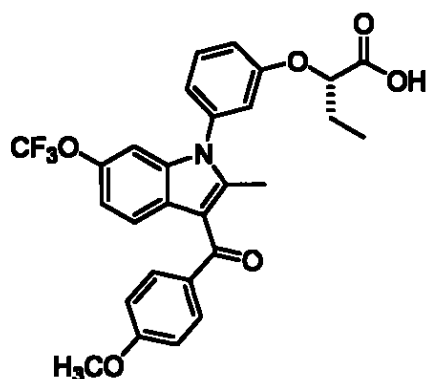
RP LC/MS: $t_R=3.74$ min, m/e 528 (M+1)

Ejemplos 4-27

Los compuestos siguientes fueron preparados de una manera similar a los ejemplos de arriba utilizando métodos sintéticos análogos y estrategias y materiales de partida y reactivos disponibles. Tales métodos y materiales de partida son conocidos para un conocedor en el campo de la síntesis de química orgánica.

5

Ejemplo 4



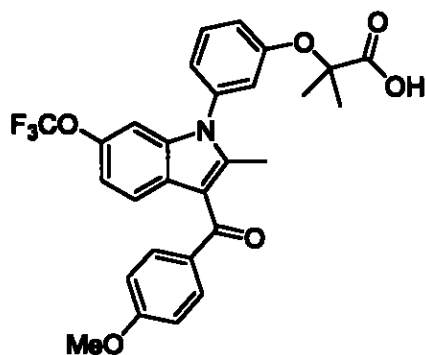
10 Ácido (2S)-2-{3-[3-(4-metoxi)benzoyl]-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi} butanoico

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.84 (d, Ph, 2H), 7.62 (t, Ph, 1H), 7.61 (br m, Ph, 1H), 7.22 (dd, Ph, 1H), 7.17 (br m, Ph, 2H), 7.11 (m, Ph, 1H), 7.08 (m, Ph, 2H), 7.04-6.96 (br d, pH, 1H) 4.90 (m, OCH(CH₂CH₃)CO₂H, 1H), 3.93 (s, OCH₃, 3H), 2.33 (br s, 2-CH₃, 3H), 2.06 (m, OCH(CH₂CH₃)CO₂H, 2H), 1.11 (t, OCH(CH₂CH₃)CO₂H, 3H).

RP LC/MS: t_R=3.74 min, m/e 528 (M+1).

20

Ejemplo 5



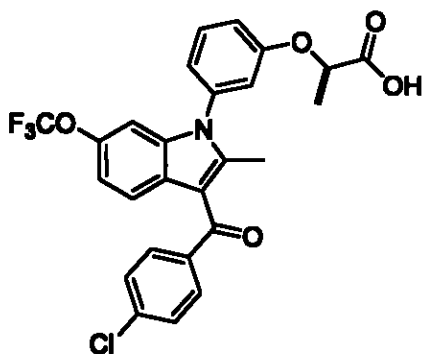
ácido 2-{3-[3-(4-metoxi)benzoil-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il]fenoxi}-2-metilpropanoico

5

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (br, Ph, 2H), 7.53 (t, Ph, 1H), 7.44 (d, Ph, 1H), 7.14 (d, Ph, 1H), 7.08 (d, Ph, 1H), 7.01 (m, Ph, 3H), 6.95 (d, Ph, 2H), 3.93 (s, OCH₃, 3H), 2.43 (br s, 2-CH₃, 3H), 1.70 (s, OC(CH₃)₂CO₂H, 6H).

10 RP LC/MS: t_R=3.96 min, m/e 528 (M+1)

Ejemplo 6



15

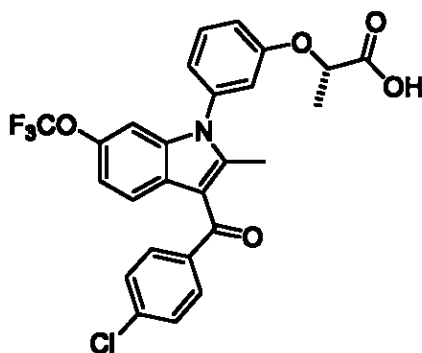
ácido (2*R*)-2-{3-[3-(4-cloro)benzoil-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il]fenoxi} propanoico

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (d, Ph, 2H), 7.55 (t, Ph, 1H), 7.49 (d, Ph, 2H), 7.37 (br m, Ph, 1H), 7.12 (br m, Ph, 1H), 7.03 (br m, Ph, 2H), 6.93 (br m, Ph, 2H), 4.88 (br m, OCH(CH₃)CO₂H, 1H), 3.93 (s, OCH₃, 3H), 2.41 (s, 2-CH₃, 3H), 1.74 (d, OCH(CH₃)CO₂H, 3H).

5

RP LC/MS: t_R=4.18 min, m/e 518 (M+1)

Ejemplo 7



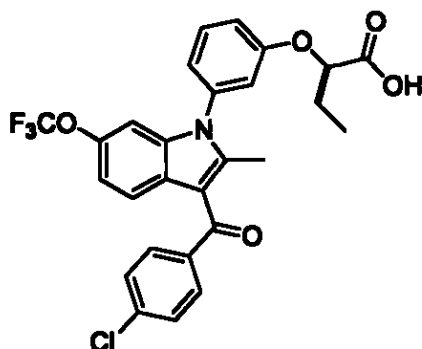
10

ácido (2S)-2-{3-[3-(4-cloro)benzoi-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}propanoico

15 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (d, Ph, 2H), 7.55 (t, Ph, 1H), 7.49 (d, Ph, 2H), 7.37 (br m, Ph, 1H), 7.12 (br m, Ph, 1H), 7.03 (br m, Ph, 2H), 6.93 (br m, Ph, 2H), 4.88 (br m, OCH(CH₃)CO₂H, 1H), 3.93 (s, OCH₃, 3H), 2.41 (s, 2-CH₃, 3H), 1.74 (d, OCH(CH₃)CO₂H, 3H).

20 RP LC/MS: t_R=4.18 min, m/e 518 (M+1)

Ejemplo 8



ácido (2R)-2-{3-[3-(4-cloro)benzoyl-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}
butanoico

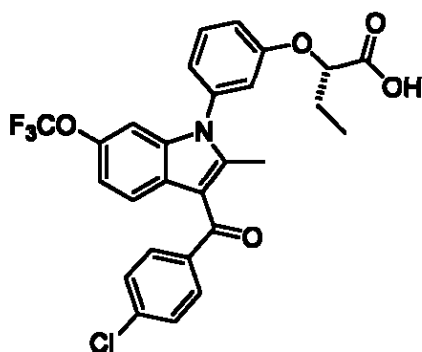
5

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (d, Ph, 2H), 7.55 (t, Ph, 1H), 7.50 (d, Ph, 2H), 7.37 (br m, Ph, 1H), 7.13 (br m, Ph, 1H), 7.03 (br m, Ph, 2H), 6.95 (br m, Ph, 2H), 4.72 (br m, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 1H), 2.42 (s, 2- CH_3 , 3H), 2.11 (m, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 2H), 1.17 (t, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 3H).

10

RP LC/MS: $t_R=4.01$ min, m/e 532 ($M+1$)

Ejemplo 9



15

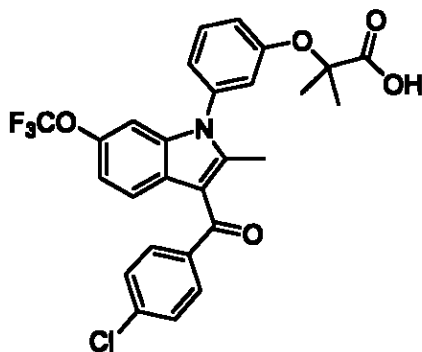
ácido (2S)-2-{3-[3-(4-cloro)benzoyl-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}
butanoico

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (d, Ph, 2H), 7.55 (t, Ph, 1H), 7.50 (d, Ph, 2H), 7.37 (br m, Ph, 1H), 7.13 (br m, Ph, 1H), 7.03 (br m, Ph, 2H), 6.95 (br m, Ph, 2H), 4.72 (br m, OCH(CH₂CH₃)CO₂H, 1H), 2.42 (s, 2-CH₃, 3H), 2.11 (m, OCH(CH₂CH₃)CO₂H, 2H), 1.17 (t, OCH(CH₂CH₃)CO₂H, 3H).

5

RP LC/MS: t_R=4.01 min, m/e 532 (M+1)

Ejemplo 10



10

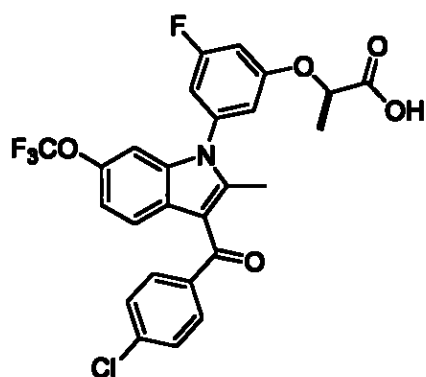
ácido 2-{3-[3-(4-cloro)benzoil-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}-2-metilpropanoico

15 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (br, Ph, 2H), 7.53 (t, Ph, 1H), 7.44 (d, Ph, 2H), 7.37 (d, Ph, 1H), 7.15 (dd, Ph, 1H), 7.07 (dd, Ph, 1H), 7.03 (d, Ph, 1H), 6.95 (t, Ph, 1H), 6.93 (s, Ph, 1H), 2.42 (br s, 2-CH₃, 3H), 1.71 (s, OC(CH₃)₂CO₂H, 6H).

RP LC/MS: t_R=4.30 min, m/e 532 (M+1)

20

Ejemplo 11



ácido (2R)-2-{3-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]-5-fluorofenoxi}propanoico

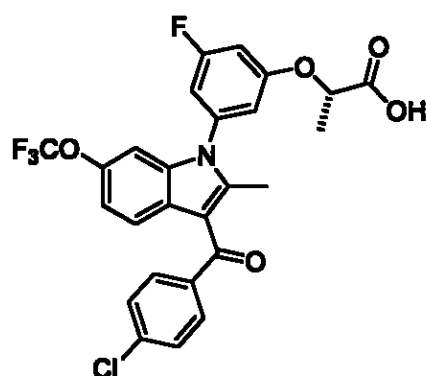
5

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (d, Ph, 2H), 7.49 (d, Ph, 2H), 7.36 (br m, Ph, 1H), 7.04 (d, Ph, 1H), 6.97 (br m, Ph, 1H), 6.86 (d, Ph, 1H), 6.78 (d, Ph, 1H), 6.72 (m, Ph, 1H), 4.85 (q, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 1H), 2.43 (s, 2- CH_3 , 3H), 1.75 (d, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 3H).

10

RP LC/MS: t_R =4.21 min, m/e 536 (M+1)

Ejemplo 12



15

ácido (2S)-2-{3-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]-5-fluorofenoxi}propanoico

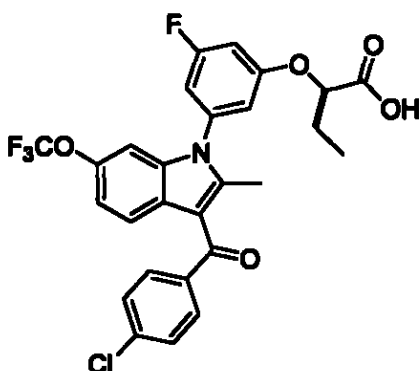
72

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (d, Ph, 2H), 7.49 (d, Ph, 2H), 7.36 (br m, Ph, 1H), 7.04 (d, Ph, 1H), 6.97 (br m, Ph, 1H), 6.86 (d, Ph, 1H), 6.78 (d, Ph, 1H), 6.72 (m, Ph, 1H), 4.85 (q, OCH(CH₃)CO₂H, 1H), 2.43 (s, 2-CH₃, 3H), 1.75 (d, OCH(CH₃)CO₂H, 3H).

RP LC/MS: t_R=4.21 min, m/e 536 (M+1)

Ejemplo 13

10



ácido (2R)-2-{3-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]-5-fluorofenoxi}butanoico

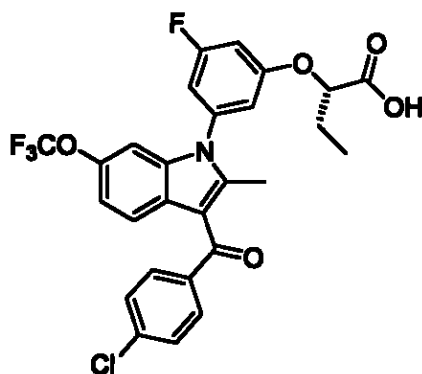
15

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (d, Ph, 2H), 7.49 (d, Ph, 2H), 7.36 (br m, Ph, 1H), 7.04 (d, Ph, 1H), 6.97 (br m, Ph, 1H), 6.86 (d, Ph, 1H), 6.78 (d, Ph, 1H), 6.73 (m, Ph, 1H), 4.68 (q, OCH(CH₂CH₃)CO₂H, 1H), 2.43 (s, 2-CH₃, 3H), 2.11 (m, OCH(CH₂CH₃)CO₂H, 2H), 1.16 (t, OCH(CH₂CH₃)CO₂H, 3H).

20

RP LC/MS: t_R=4.05 min, m/e 550 (M+1)

Ejemplo 14



ácido (2S)-2-{3-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]-5-fluorofenoxi}butanoico

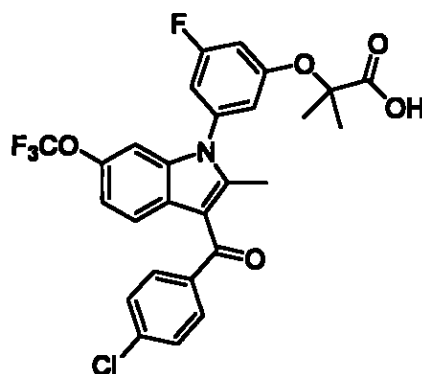
5

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (d, Ph, 2H), 7.49 (d, Ph, 2H), 7.36 (br m, Ph, 1H), 7.04 (d, Ph, 1H), 6.97 (br m, Ph, 1H), 6.86 (d, Ph, 1H), 6.78 (d, Ph, 1H), 6.73 (m, Ph, 1H), 4.68 (q, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 1H), 2.43 (s, 2- CH_3 , 3H), 2.11 (m, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 2H), 1.16 (t, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 3H).

10

RP LC/MS: $t_R=4.05$ min, m/e 550 ($M+1$)

Ejemplo 15



15

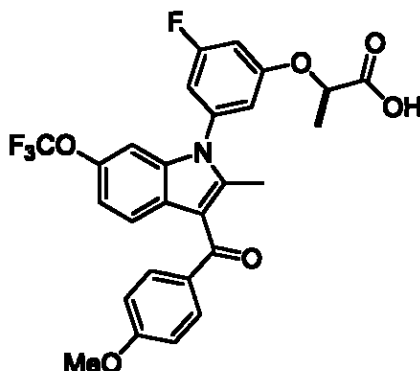
ácido 2-{3-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]-5-fluorofenoxi}-2-metilpropanoico

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (d, Ph, 2H), 7.49 (d, Ph, 2H), 7.35 (d, Ph, 1H), 7.03 (d, Ph, 1H), 6.94 (s, Ph, 1H), 6.87 (dt, Ph, 1H), 6.80 (dt, Ph, 1H), 6.71 (m, Ph, 1H), 2.42 (s, 2- CH_3 , 3H), 1.71 (s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$, 6H).

5

RP LC/MS: $t_R=4.41$ min, m/e 550 ($M+1$)

Ejemplo 16



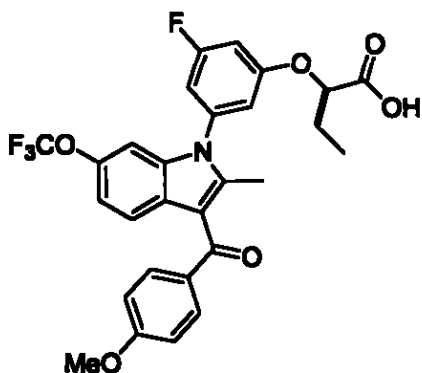
10

ácido (2R)-2-{3-[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]-5-fluorofenoxi}propanoico

15 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.86 (d, Ph, 2H), 7.44 (br m, Ph, 1H), 7.03 (d, Ph, 1H), 7.00 (d, Ph, 2H), 6.97 (br m, Ph, 1H), 6.85 (d, Ph, 1H), 6.79 (d, Ph, 1H), 6.73 (m, Ph, 1H), 4.86 (q, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 1H), 3.93 (s, OCH_3 , 3H), 2.42 (s, 2- CH_3 , 3H), 1.75 (d, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 3H).

20 RP LC/MS: $t_R=3.64$ min, m/e 532 ($M+1$)

Ejemplo 17



ácido (2R)-2-{3-[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]-5-fluorofenoxi} butanoico

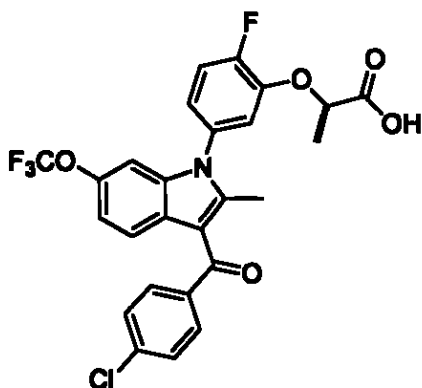
5

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.86 (d, Ph, 2H), 7.44 (br m, Ph, 1H), 7.03 (d, Ph, 1H), 7.00 (d, Ph, 2H), 6.97 (br m, Ph, 1H), 6.86 (d, Ph, 1H), 6.78 (d, Ph, 1H), 6.73 (m, Ph, 1H), 4.67 (q, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 1H), 2.42 (s, 2- CH_3 , 3H), 2.11 (m, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 2H), 1.16 (t, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 3H).

10

RP LC/MS: t_R =4.13 min, m/e 546 (M+1)

Ejemplo 18



15

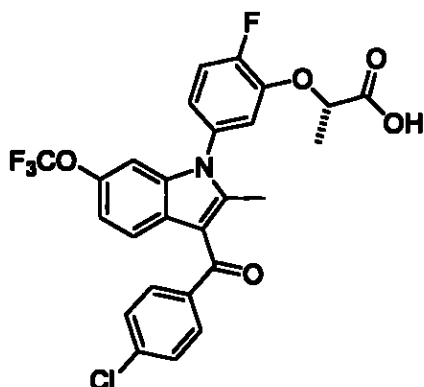
ácido (2R)-2-{3-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]-4-fluorofenoxi} propanoico

70

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (d, Ph, 2H), 7.49 (d, Ph, 2H), 7.36 (dd, Ph, 1H), 7.31 (m, Ph, 1H), 7.02 (br m, Ph, 2H), 6.96 (br d, Ph, 1H), 6.89 (d, Ph, 1H), 4.88 (m, OCH(CH₃)CO₂H, 1H), 2.40 (s, 2-CH₃, 3H), 1.76 (d, OCH(CH₃)CO₂H, 3H).

5 RP LC/MS: t_R=4.15 min, m/e 536 (M+1)

Ejemplo 19



10 ácido (2S)-2-{3-[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]-4-fluorofenoxi} propanoico

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (d, Ph, 2H), 7.49 (d, Ph, 2H), 7.36 (dd, Ph, 1H), 7.31 (m, Ph, 1H), 7.02 (br m, Ph, 2H), 6.96 (br d, Ph, 1H), 6.89 (d, Ph, 1H), 4.88 (m, OCH(CH₃)CO₂H, 1H), 2.40 (s, 2-CH₃, 3H), 1.76 (d, OCH(CH₃)CO₂H, 3H).

15

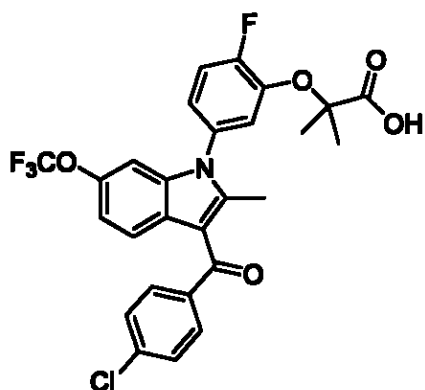
RP LC/MS: t_R=4.15 min, m/e 536 (M+1)

Ejemplo 20

20

80

77



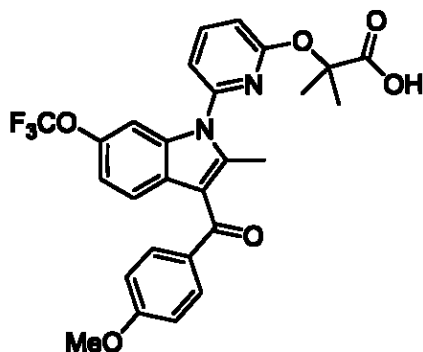
5 ácido (2S)-2-{3-[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]-4-
fluorofenoxi}-2-metil propanoico

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (d, Ph, 2H), 7.49 (d, Ph, 2H), 7.36 (dd, Ph, 1H),
 7.34 (m, Ph, 1H), 7.12 (m, Ph, 2H), 7.03 (br d, Ph, 1H), 6.89 (d, Ph, 1H), 2.42 (s, 2-
 10 CH₃, 3H), 1.70 (s, OC(CH₃)₂CO₂H, 6H).

RP LC/MS: t_R=4.33 min, m/e 550 (M+1)

Ejemplo 21

15



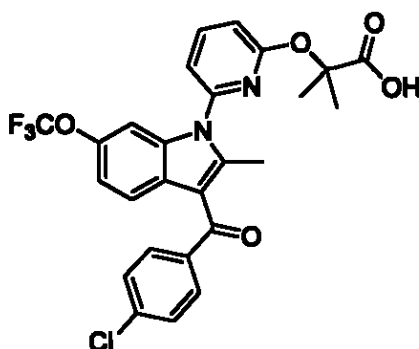
8)

ácido 2-({6-[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il]piridin-2-il}oxi)-2-metilpropanoico

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (d, Ph, 2H), 7.51 (m, Ph, 1H), 7.11 (d, Ph, 1H),
5 7.00 (s, Ph, 1H), 6.82 (m, Ph, 5H), 3.83 (s, OCH₃, 3H), 2.42 (s, 2-CH₃, 3H), 1.70 (s, OC(CH₃)₂CO₂H, 6H).

RP LC/MS: t_R=3.91 min, m/e 529 (M+1)

10 Ejemplo 22



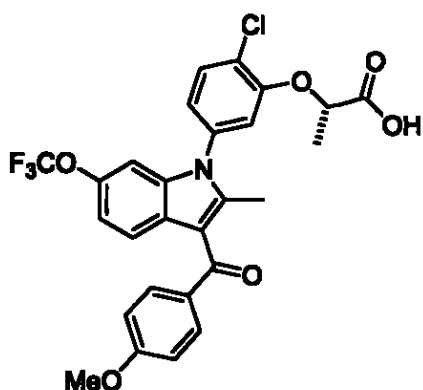
15 ácido 2-({6-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il]piridin-2-il}oxi)-2-metilpropanoico

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (t, Ph, 1H), 7.79 (d, Ph, 2H), 7.49 (d, Ph, 2H),
7.41 (d, Ph, 1H), 7.05 (m, Ph, 3H), 6.98 (d, Ph, 1H), 2.44 (s, 2-CH₃, 3H), 1.65 (s, OC(CH₃)₂CO₂H, 6H).

20

RP LC/MS: t_R=4.17 min, m/e 533 (M+1)

Ejemplo 23

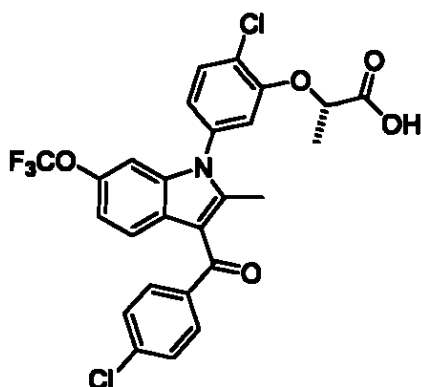


ácido (2S)-2-{3-[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]-4-clorofenoxi} propanoico

5

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (d, Ph, 2H), 7.65 (d, Ph, 1H), 7.31 (m, Ph, 1H), 7.03-6.90 (br m, Ph, 6H), 4.85 (m, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 1H), 3.93 (s, OCH_3 , 3H), 2.41 (s, 2- CH_3 , 3H), 1.78 (d, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 3H).

10 Ejemplo 24



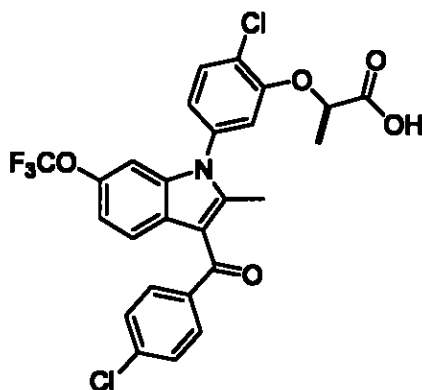
ácido (2S)-2-{3-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]-4-clorofenoxi} propanoico

15

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (d, Ph, 2H), 7.65 (d, Ph, 1H), 7.49 (d, Ph, 2H), 7.34 (m, Ph, 1H), 7.02-6.86 (br m, Ph, 4H), 4.86 (br m, OCH(CH₃)CO₂H, 1H), 2.41 (s, 2-CH₃, 3H), 1.79 (d, OCH(CH₃)CO₂H, 3H).

5 RP LC/MS: t_R=4.37 min, m/e 551 (M+1)

Ejemplo 25

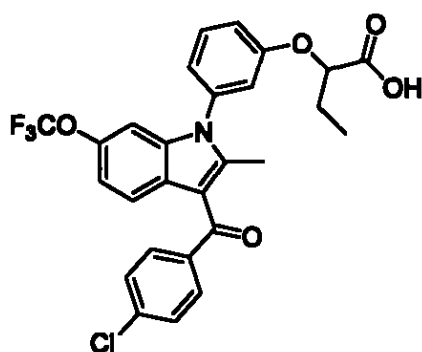


10

ácido (2R)-2-{3-[3-(4-clorobenzoyl)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]-4-clorofenoxi} propanoico

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (d, Ph, 2H), 7.65 (d, Ph, 1H), 7.49 (d, Ph, 2H), 7.34 (m, Ph, 1H), 7.02-6.86 (br m, Ph, 4H), 4.86 (br m, OCH(CH₃)CO₂H, 1H), 2.41 (s, 2-CH₃, 3H), 1.79 (d, OCH(CH₃)CO₂H, 3H).

Ejemplo 26



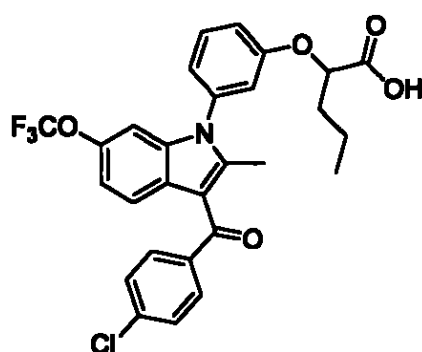
ácido 2-{3-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il] fenoxi}
butanoico

5

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.80 (d, Ph, 2H), 7.55 (t, Ph, 1H), 7.50 (d, Ph, 2H), 7.37 (m, Ph, 1H), 7.16-6.85 (br m, Ph, 5H), 4.60 (br s, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 1H), 2.41 (s, 2- CH_3 , 3H), 2.11 (m, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 2H), 1.16 (t, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 3H).

10

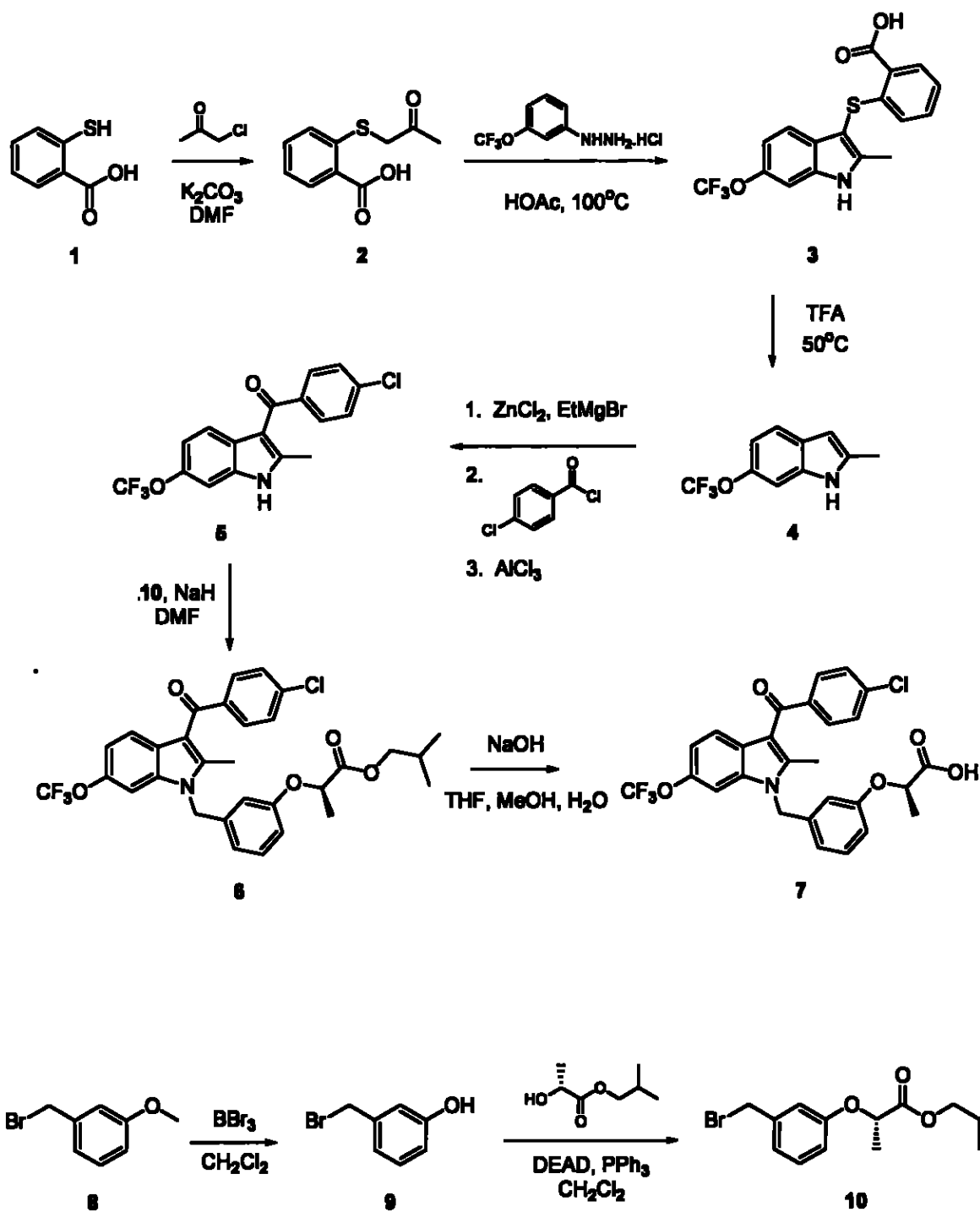
Ejemplo 27

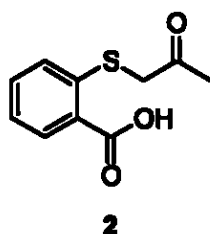


15 ácido 2-{3-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il] fenoxi}
pentanoico

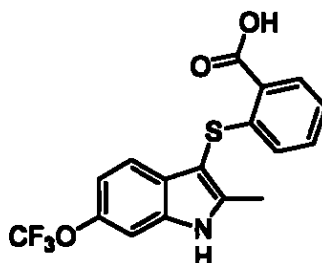
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (d, Ph, 2H), 7.54 (t, Ph, 1H), 7.49 (d, Ph, 2H), 7.38-7.34 (m, Ph, 1H), 7.12-6.89 (br m, Ph, 5H), 4.74 (br s, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 1H), 2.41 (s, 2- CH_3 , 3H), 2.04 (m, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 2H), 1.63 (m, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 2H), 1.03 (t, 5 $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 3H).

ESQUEMA PARA LA SÍNTESIS DEL EJEMPLO 28



Ejemplo 28

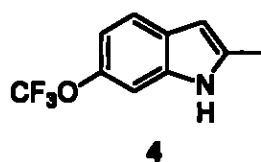
- 5 **Cetona 2:** Una suspensión de cloroacetona (6.00 gr, 65 mmol, la cloroacetona fue filtrada a través de alumina básica antes de su uso), fenol 1 (10.00 gr, 65 mmol) y carbonato de potasio (8.96gr, 65 mmol) fue agitado en DMF a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Después de este tiempo la reacción fue
- 10 diluida con etil acetato/H₂O y las capas fueron separadas. La capa acuosa fue acidificada con HCl 1N y extraída con etil acetato (3X). La capa orgánica fue luego lavada con agua (2X), y aguas madre (1X), secada con sulfato de sodio, filtrada y evaporada para dar un sólido rosa: ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.14 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.35 (s, 3H).



- 15 **Indol 3:** Cetona 2 (1.84 gr, 8.75 mmol) e hidrocloreuro 4-trifluorometoxi fenilhidrazina (2.00 gr, 4.76 mmol) fueron agitados a 100°C en ácido acético (40 ml, 0.22M) durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno para dar una mezcla 1:2 de 4- y 6-trifluorometoxi indoles (el descado indol 6-substituido es ligeramente menos polar por TLC) . La reacción fue enfriada a temperatura ambiente, el ácido acético fue
- 20 eliminado bajo presión reducida y el residuo fue diluido con acetato de etilo y lavado con agua (1X) y aguas madre (1X). La capa orgánica fue secada con sulfato de sodio, filtrada y evaporada para dar 3 como un aceite amarillo después de cromatografía en columna (hexanos/etil acetato/1%ácido acético, 6:1); ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz)

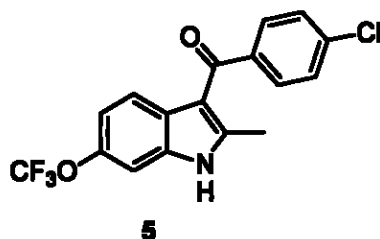
83

δ 8.43 (br s, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 2.54 (s, 3H).



5

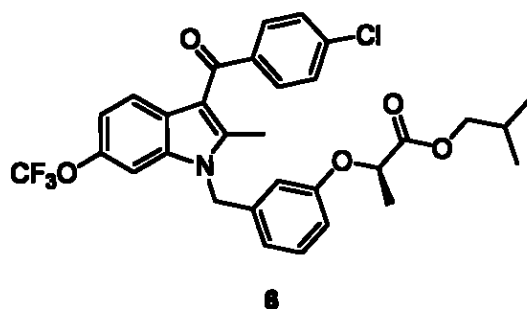
3-H indol 4: una solución de indol 3 (0.29 gr, 0.78 mmol) y ácido tiosalicílico (0.12 gr, 0.78 mmol) en ácido trifluoroacético (3mL, 0.26M) fue calentada a 50°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 hr. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con etil acetato y se lavó con NaOH 1N (2X), y aguas madre (1X). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar un sólido marrón: ^1H -RMN(CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.01 (br s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.26 (s, 1H), 2.46 (s, 3H).



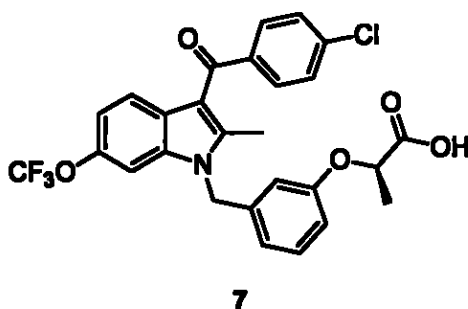
15

3-Acilindol 5: cloruro de zinc (0.23 gr, 1.66 mmol) y bromuro de etil magnesio (0.29 ml de una solución 3M en eter, 0.87 mmol) fueron añadidos a una solución de indol 4 (0.16 gr, 0.74 mmol) en CH_2Cl_2 . La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 hr. cloruro de 4-clorobenzoil (0.21 gr, 1.18 mmol) fue luego añadido y agitado durante 1 hr. Finalmente, se añadió cloruro de aluminio (0.053 gr, 0.39 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 hr. Después de este tiempo, la reacción se paró con $\text{NH}_4\text{Cl(aq)}$, se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con NaOH (1X) 1N y aguas madre (3X). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar un aceite amarillo claro después de la cromatografía en columna (hexanos/etil acetato, 4:1); ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.54 (br s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 2.60 (s, 3H).

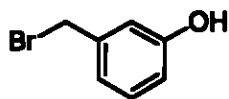
89



N-bencil indol 6: Hidruro de sodio (14 mg, 0.35 mmol, 60% dispersión en aceite mineral) fue añadido a una solución de indol 5 (111 mg, 0.32 mmol) en DMF (3.0 ml, 0.1M). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 10 min, luego se añadió bromuro 10 (110 mg, 0.35 mmol). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción fue luego diluida con etil acetato, lavada con agua (2x) y aguas madre (1x), secada con sulfato de sodio, filtrada, y evaporada para dar un aceite amarillo después de una cromatografía en columna (4:1 hexanos/etil acetato). ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.76 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.72 (q, 1H), 3.89 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.62 (d, 3H), 0.85 (d, 6H).

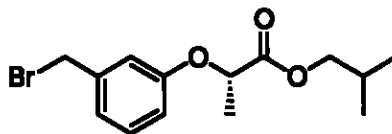


Ácido 7: : N-Bencil indol 6 (121 mg, 0.206 mmol) e hidróxido sódico acuoso (0.50 mL, 5.0M) fueron agitados en tetrahidrofurano, metanol, y agua (2.5 ml, 3:1:1) a temperatura ambiente durante 7 hr. Después de este tiempo, la reacción concentrada mediante evaporación en rotor y purificada en HPLC de fase reversa para dar el ácido 7 como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.76 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.36 (dd, 2H), 4.64 (q, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.62 (d, 3H).



9

Fenol 9: Bromuro de 3-Metoxibencil (3.0 gr, 15 mmol) fue disuelto en CH_2Cl_2 y enfriado a 0°C . Una solución 1M de tribromuro de boro en CH_2Cl_2 (17.9 ml, 17.9 mmol) fue luego añadida gota a gota. Después de 30 min, el baño de hielo fue eliminado y agitado continuamente durante 30 min adicionales. La reacción fue luego parada con hielo y diluida con CH_2Cl_2 , H_2O . Las capas fueron separadas y la capa orgánica fue lavada con H_2O (2X) y aguas madre (1X), secada con sulfato de sodio, filtrado, y evaporado para dar el fenol 9 como un sólido blanco. ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.25 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.45 (s, 2H).

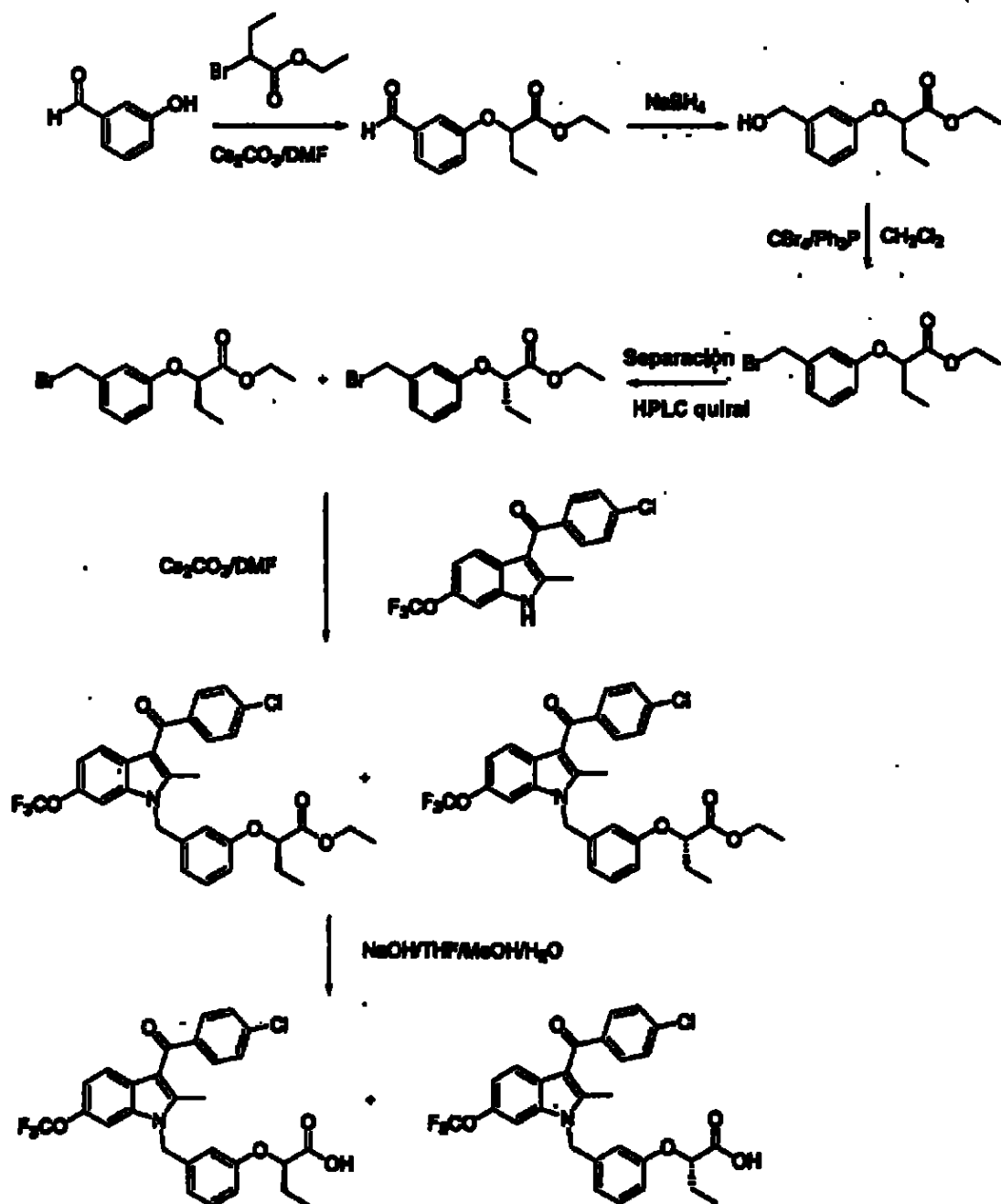


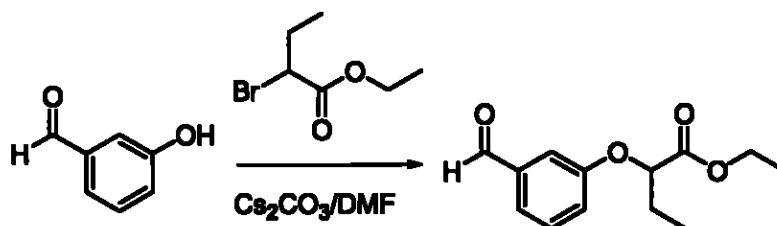
10

Bromuro 10: Lactato de R-Isobutilo (1.02 gr, 6.95 mmol) fue disuelto en CH_2Cl_2 y enfriado a 0°C . La trifenilfosfina (1.83 gr, 6.95 mmol) fue luego añadida seguido de la adición gota a gota de dietilazodicarboxilato (1.21 gr, 6.95 mmol). Finalmente, se añadió el fenol 9. Después de la adición, el baño de hielo se retiró y la agitación fue continua durante 30 min. La reacción fue diluida con CH_2Cl_2 , lavada con H_2O (2X) y aguas madre (1X), secada con sulfato de sodio, filtrada y evaporada para dar un aceite sin color (1.02 gr, 60%) después de la cromatografía (hexanos/etil acetato, 8:1). ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.26 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.83 (dd, 1H), 4.81 (q, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.23-4.01 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.65 (d, 3H), 0.90 (dd, 6H).

88

ESQUEMA PARA LA SINTESIS DEL EJEMPLO 29

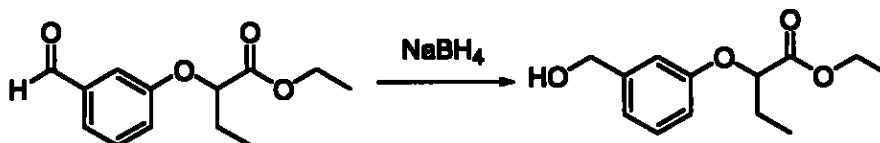


Ejemplo 29**5 Etíl 2-(3-formil)fenoxibutirato:**

A una solución de 3-hidroxibenzaldehído (26.8 g, 219.6 mmol) en DMF (250 mL) de 0 a 10 °C, fue añadida Cs_2CO_3 (142 g, 439 mmol) y etil 2-bromobutirato (32.4 ml, 219.6 mmol). La mezcla de reacción fue primero agitada desde 0 a 10 °C durante 2 horas, luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue diluida con agua (400 ml), y extraída con dietil eter (2 x 150 ml). El extracto de eter fue lavado con

10 agua (2 x 100ml) y aguas madre (100 ml), y secado sobre MgSO_4 anhidro, y concentrado bajo vacío hasta sequedad para obtener el producto como un aceite claro .
 ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 9.97 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H), 4.66 (t, 1H), 4.21 (q, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.28 (t, 3H), 1.12 (t, 3H).

15

**Etíl 2-(3-hidroximetil)fenoxibutirato**

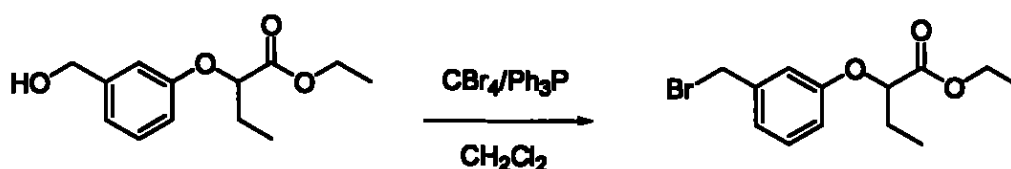
Se añadió borohidruro de sodio (NaBH_4 , 7.4g, 194 mmol) en proporción a una

20 solución de etil 2-(3-formil)fenoxibutirato (46g, 194 mmol) en etanol (500 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada en un baño de hielo durante 1 hora. El agua fue añadida lentamente para eliminar el NaBH_4 en exceso. La mezcla fue luego diluida con 300 ml de agua y extraída con dietil eter (2 x 200 ml). El extracto de eter fue lavado con agua (2 x 100ml) y aguas madre (100 ml), y secado sobre MgSO_4

25 anhidro, y concentrado bajo vacío hasta sequedad para obtener el producto como un

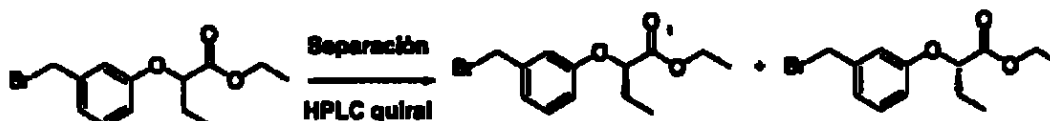
aceite claro. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 7.27 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.58 (t, 1H), 4.22 (q, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.28 (t, 3H), 1.11 (t, 3H).

5



Etil 2-(3-bromometil)fenoxibutirato

- 10 A una solución de etil 2-(3-hidroximetil)fenoxibutirato (41g, 172.2 mmol) en diclorometano (400 ml) a 0 °C, se añadió tetrabromuro de carbono (CBr_4 , 86g, 260 mmol) y trifenilfosfina (Ph_3P , 68g, 260 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 0 °C durante 2 horas, luego lavada con bicarbonato sódico saturado (NaHCO_3 , 200 ml) y aguas madre (200 ml) y concentrado bajo vacío a un pequeño volumen. El residuo
- 15 fue cromatografiado en silica gel con hexano/etil acetato (9:1) como el sistema solvente para obtener el producto como un aceite sin color. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 7.26 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.28 (t, 3H), 1.11 (t, 3H).



20

La preparación de un etil 2-(3-bromometil)fenoxibutirato ópticamente activo:

Para un análisis de la pureza enantiomérica del producto: 10 μl de la muestra solución

- 25 de aproximadamente 1.0 mg/ml de concentración fue inyectada en una columna

analítica Chiracel OD (4.6 x 250 mm, 10 micron). La columna fue luego eluida con un sistema solvente isocrático que consiste en 5% de isopropanol en heptano a un flujo de 0.5 ml/min. Los picos se tomaron a una longitud de onda de 254 μ m con un detector UV. Bajo estas condiciones, el tiempo de retención del enantiomero S es

5 aproximadamente 10 minutos mientras que el tiempo de retención del enantiomero R es alrededor de 20 minutos. Los excesos enantioméricos (ee%) son calculados como el area bajo la curva del enantiomero S menos el area bajo la curva del enantiomero R y dividida por la suma de las dos áreas.

Para propósitos preparativos, se utilizó la columna Chiracel OD Semi-Prep (20 x 250

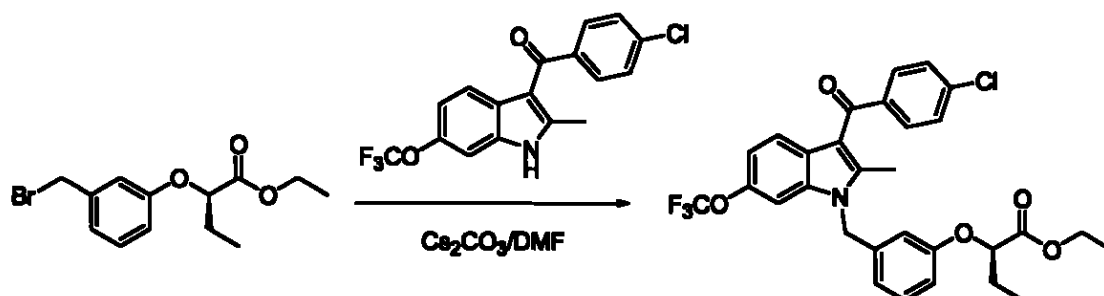
10 mm, 10 micron). Se inyectó 1.8 ml de muestra solución de aproximadamente 40 mg/ml de concentración. La columna fue luego eluida con un sistema solvente isocrático consistente en 5% de isopropanol en heptano a un flujo de 9.0 ml/min. Los picos se detectaron por encima del umbral de 0.5 mV a una longitud de onda de 254 μ m fueron recogidas con un colector de fracción Gilson. Las fracciones que

15 contienen el enantiomero S fueron recogidas entre los 20-25 minutos después de la inyección, mientras estas que contienen el enantiomero R fueron recogidas alrededor de los 40-45 minutos. Inyecciones repetidas resultaron en continuas separaciones de los dos enantiómeros. Las fracciones que contienen los enantiómeros separados fueron luego combinadas, y concentradas para obtener el producto ópticamente activo

20 como un aceite claro. Inyecciones repetidas resultaron en continuas separaciones de los dos enantiómeros. Las fracciones que contienen los enantiómeros separados fueron luego combinadas, y concentradas para obtener el producto ópticamente activo como un aceite claro. La pureza enantiomérica del material tuvo rangos entre 96-99%ee

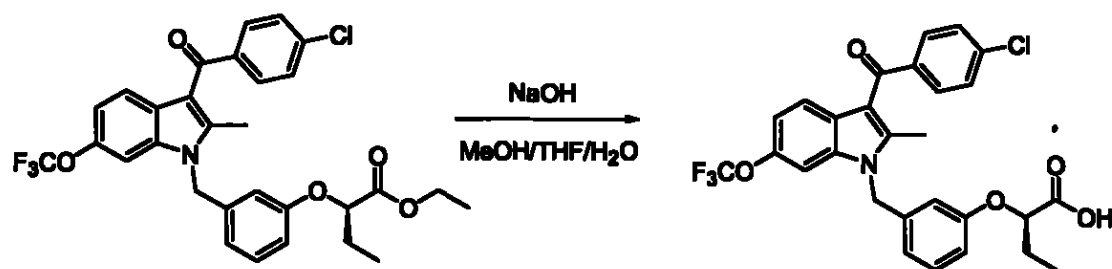
25

92



5 Etil (2R)-2-{3-[[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi} butirato

A una solución de 3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol (15 g, 50 mmol) en DMF (300 mL) de 0 a 10 °C, fue añadida Cs₂CO₃ (45 g, 124 mmol) y etil (2R)-2-(3-bromometil)fenoxi butirato (18g, 50 mmol). La mezcla de reacción fue
10 primero agitada de 0 a 10 °C durante 2 horas, luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue diluida con agua (400 ml), y extraída con etil acetato (2 x 150 ml). El extracto orgánico fue lavado con agua (2 x 100ml) y aguas madre (100 ml), y secado sobre MgSO₄ anhidro, y concentrado bajo vacío. El residuo fue
15 cromatografiado en silica gel con hexano/etil acetato (4:1) como el sistema solvente para obtener el producto como un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.76 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.49 (t, 1H), 4.21 (q, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.28 (t, 3H), 1.07 (t, 3H). La pureza enantiomérica del producto se
20 encontró en un rango de 98-99 % ee basado en un análisis en HPLC quiral analítico (Chiracel OD, 10% etanol en heptano).



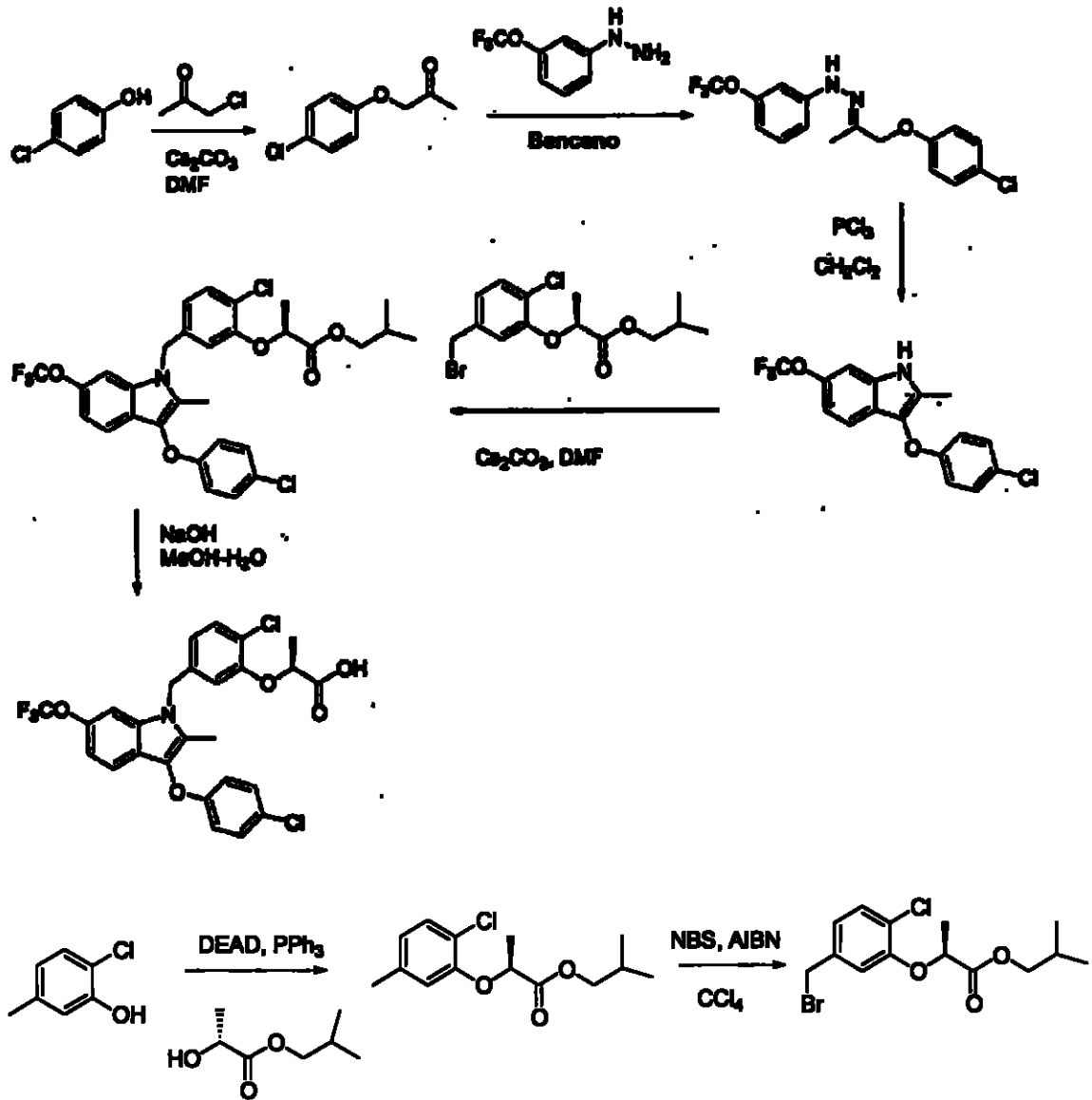
96

ácido butírico (2R)-2-{3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi}:

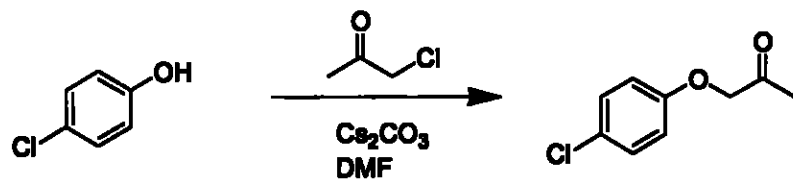
A una solución de etil (2R)-2-{3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi} butirato (23 g, 40 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 200 ml) se añadió a 200 ml de metanol y 160 ml de una solución de NaOH 1N (160 mmol). La solución limpia se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, y se neutralizó (a pH = 4) con una solución de HCl 2N. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida para eliminar la mayor parte de solvente orgánico, y luego se agitó a temperatura ambiente para cristalización. La suspensión fue luego filtrada y el sólido lavado con agua y secado bajo vacío para obtener el producto como un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.77 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.36 (q, 2H), 4.44 (t, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.07 (t, 3H). MS: (M+1) = 546. La pureza enantiomérica del producto mostró un rango de 98-99% ee. (Chiralcel OD-RH, gradiente acetonitrilo/agua).

SÍNTESIS DE UN COMPUESTO DONDE R³ ES FENOXI (TABLA 1)

Los compuestos en el cual R³ es fenoxi o tiofenoxi son mostrados en la Tabla 1. La síntesis de un compuesto representativo (Ejemplo 30) de la Tabla 1 es mostrado en el esquema de abajo, el cual es seguido por una descripción detallada de la síntesis. Los otros compuestos de la Tabla 1 puede estar sintetizado por una de las formas ordinarias en la técnica mediante la utilización estrategias de síntesis similares y materiales disponibles.

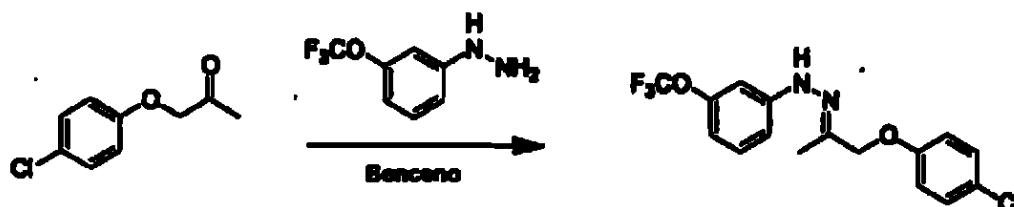


5

Ejemplo 30

95

A una solución de 4-clorofenol (15.36 g) en DMF (150 mL) a temperatura ambiente se añadió Cs_2CO_3 (64.4 g). Después de 15 min, se introdujo via jeringuilla cloroacetona (14.8 mL). La mezcla de reacción fue agitada durante 3 horas, luego dividida entre eter y agua. La capa orgánica fue lavada secuencialmente con agua, una
 5 solución acuosa de NaOH 1N (2X), y aguas madre, secada sobre MgSO_4 anhidra, filtrada, y concentrada en vacío. La destilación bajo alto vacío dio 14 g del producto como un aceite ligeramente amarillo. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.28 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 4.54 (s, 2H), 2.29 (s, 3H).

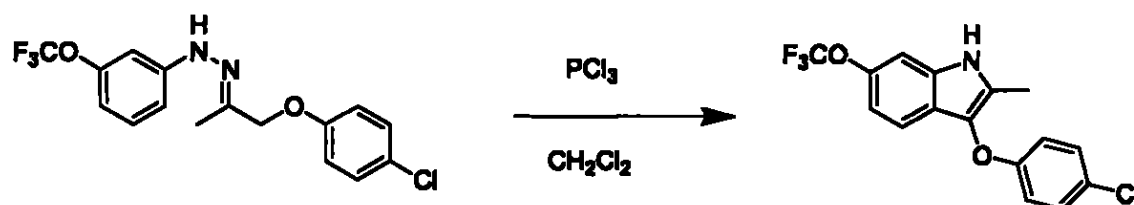


10

La cetona obtenida arriba (12.89 g) y 3-trifluorometoxifenil hidrazina (12.22 g) fueron disueltas en benceno (50 mL). La mezcla de reacción fue calentada a 60° C durante 45 min, enfriado a temperatura ambiente, secado sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrado, y concentrado en vacío para dar la fenilhidrazona (23 g), la cual fue utilizada

15

inmediatamente sin más purificación.



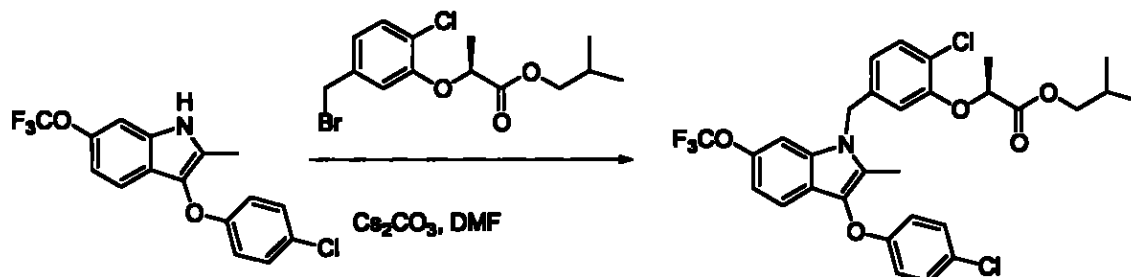
20

A una solución de la hidrazona obtenida arriba (23 g) en CH_2Cl_2 (200 mL) a temperatura ambiente se añadió PCl_3 (11 mL). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 24 h antes de que el agua (3 mL) fuera introducida y la reacción fue vigorosamente agitada durante otros 15 min. Después de enfriarlo a 0 °C mediante un

99

baño de hielo-agua, la reacción fue neutralizada a pH 7 mediante adición de una solución acuosa de NaOH 5N. La mayoría del solvente fue eliminado en vacío. El residuo fue dividido entre eter y agua. La capa orgánica fue lavada con agua y aguas madre, secada sobre MgSO₄ anhidro, filtrada, y concentrada en vacío. La purificación mediante cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/hex 25/1) dio el producto deseado (7.3 g) con el correspondiente isómero 4-trifluorometoxiindol (2.4 g). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.80 (s, anchura, 1H), 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H).

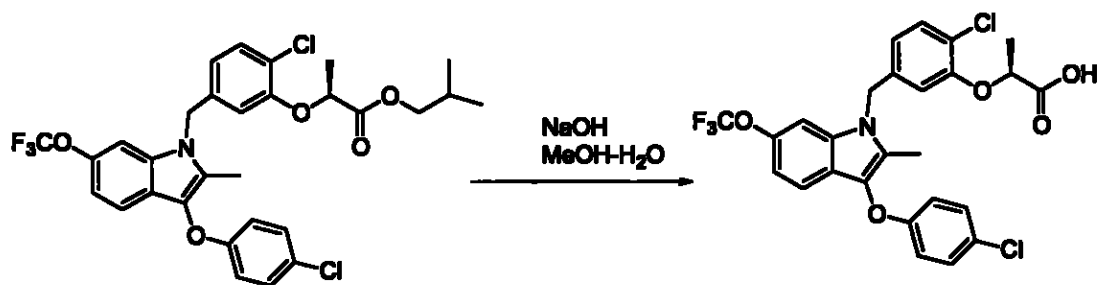
10



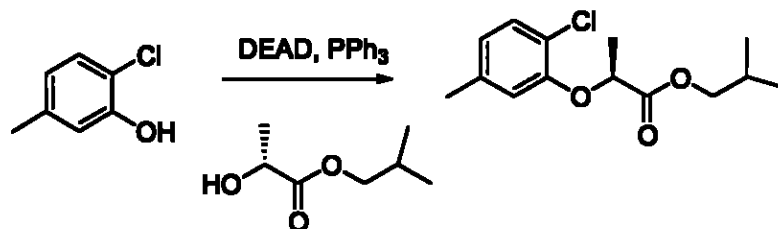
15

A una solución del indol (3.16 g) obtenido arriba y bromuro de bencilo (3.55 g) en DMF (40 mL) a temperatura ambiente fue añadido Cs₂CO₃ (6.03 g). La mezcla de reacción fue agitada durante 15 h, echada en agua, extraída con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y aguas madre, secadas sobre MgSO₄ anhidro, filtradas, y concentradas en vacío. La purificación por cromatografía flash dio el producto deseado. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.60 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.62 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 6.8, 10.5 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 6.8, 10.5 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.81 (m, 1H), 1.64 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 6H)..

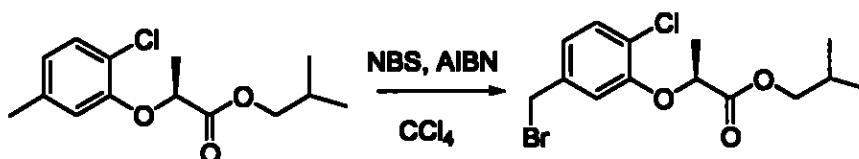
20



- A una solución del ester (5.0 g) en MeOH (200 mL) fue añadido NaOH acuoso (1.0 N, 20 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 5 h, enfriada a 0 °C, acidificada con 1.0 N HCl, diluida con agua (200 mL), extraída con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y aguas madre, secadas sobre MgSO₄ anhidro, filtradas, y concentradas en vacío. El residuo fue purificado mediante cristalización con eter/hexanos para dar el producto. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.63 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.64 (d, J = 6.9 Hz, 3H).



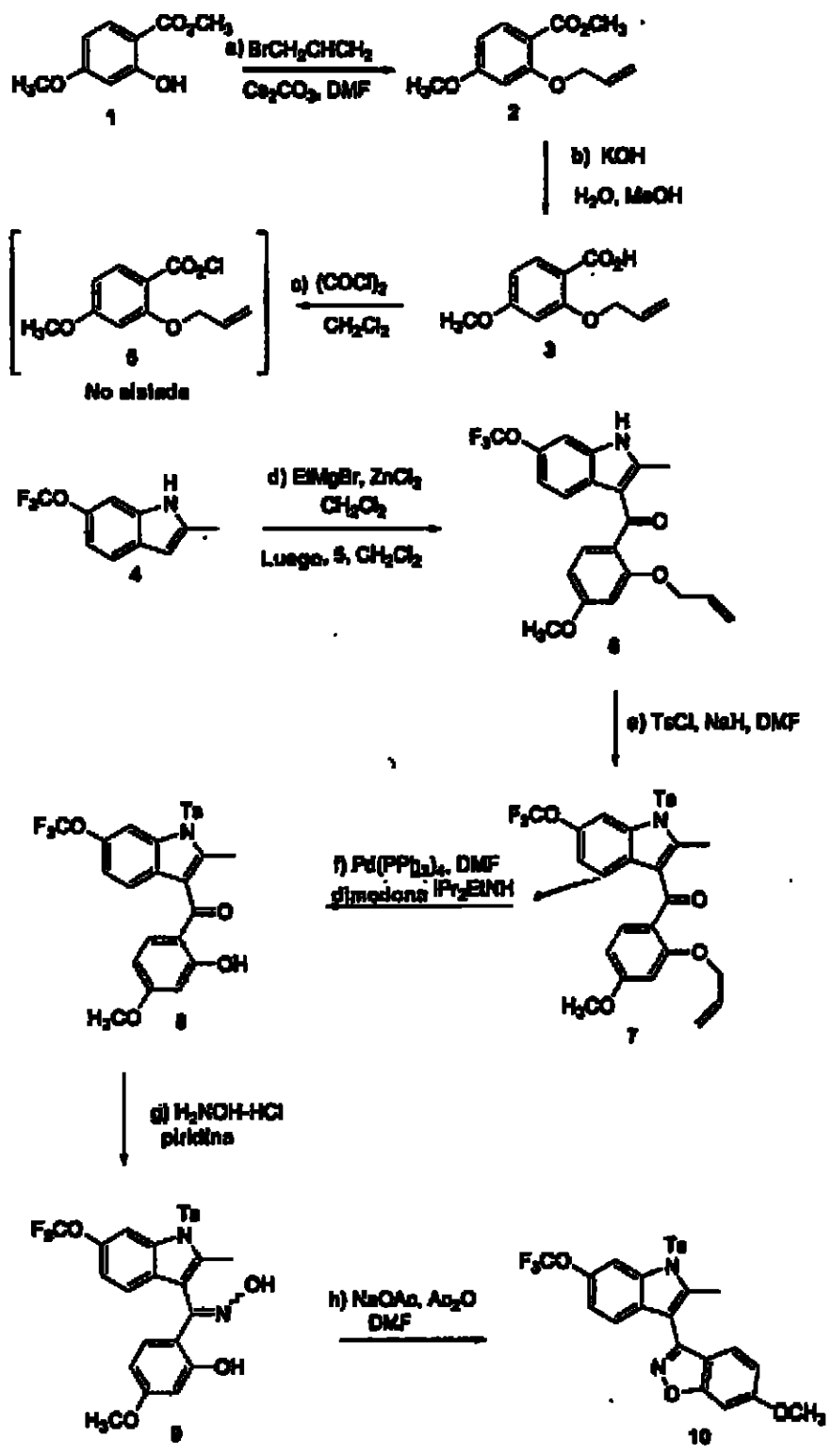
- A una solución de fenol (10.23 g) en cloruro de metileno (200 mL) a temperatura ambiente fueron añadidos alcohol (14.1 mL), PPh₃ (24.4 g), y DEAD (14.6 mL). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche. El solvente fue eliminado en vacío. La purificación mediante cromatografía flash dio el producto deseado. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.79 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 2.30 (s 3H), 1.97 (m, 1H), 1.70 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

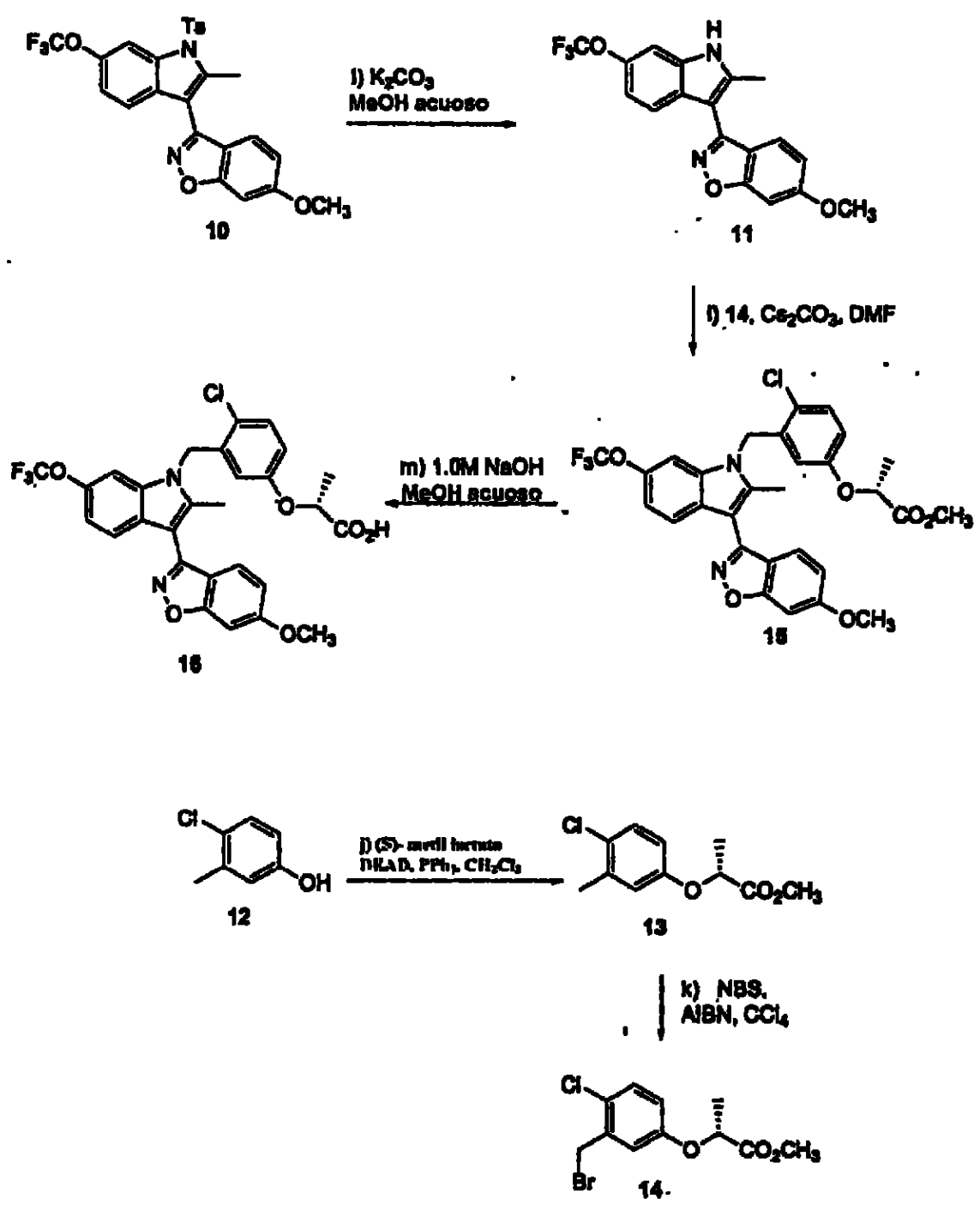


A una solución del ester de partida (15.3 g) en CCl_4 fue añadido NBS (9.58 g) y AIBN catalítico (200 mg). La mezcla fue agitada a 80°C durante la noche, enfriada a temperatura ambiente, filtrada, y concentrada en vacío. La purificación mediante cromatografía dio el bromuro de bencilo deseado. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.84 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.72 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

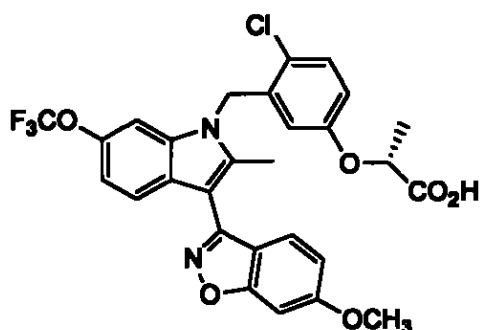
COMPUESTOS EN LOS CUALES R^3 ES BENCISOXAZOL (TABLA 2)

La síntesis de un compuesto en el cual R^3 es bencisoxazol es mostrada en el esquema de abajo, el cual es seguido mediante una descripción del procedimiento en el Ejemplo 31. Otros compuestos en el cual R^3 es bencisoxazol son mostrados en la Tabla 2. Todo esto puede ser hecho por un conocedor en la síntesis de química orgánica utilizando los métodos y estrategias comentados aquí.





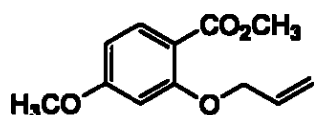
Ejemplo 31



5 ácido (2*R*)-2-(4-cloro-3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il]metil]fenoxi) propanoico

Paso 1. Metil 2-(aliloxi)-4-metoxibenzoato (2):

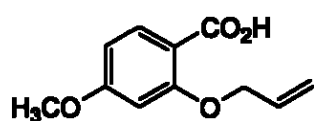
10



15 A una solución de metil 4-metoxisalicilato (2.0g, 11 mmol) en DMF (20 mL) a temperatura ambiente fue añadido Cs_2CO_3 (1.3 eq, 4.7g) y bromuro de alilo (1.3 eq, 1.23 mL). Después de 2 hr, la mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y lavada con agua (3x), aguas madre (1x). La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 y concentrada para dar el producto como un aceite amarillo pálido. El producto fue utilizado sin más purificaciones.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (d, 1H), 6.53 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.08 (m, 1H), 5.55 (d, 1H), 5.33 (d, 1H), 4.63 (d, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).

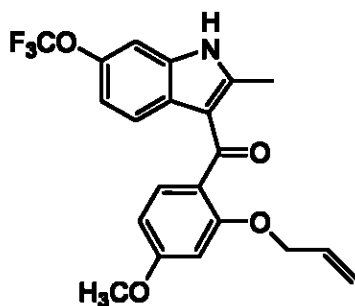
Paso 2. ácido 2-(aliloxi)-4-metoxibenzoico (3):



25

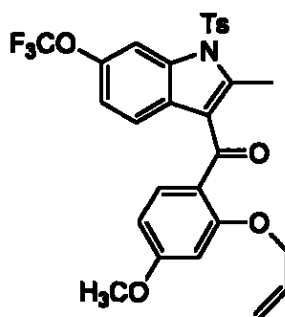
- A una solución de **2** (2.5g, 11 mmol) en metanol acuoso (30 mL) fue añadido KOH (1 eq, 630 mg). La reacción se calentó a 50°C durante 12 horas antes de la adición de mas KOH (630 mg). Después de 12 horas, la mezcla se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1M. La capa acuosa fue extraída con EtOAc (3x). Se combinaron las capas orgánicas, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El producto fue aislado como un sólido blanco apagado y utilizado sin más purificación.
- ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 7.85 (d, 1H), 6.60 (m, 2H), 6.08 (m, 1H), 5.49 (d, 1H), 5.30 (d, 1H), 4.68 (d, 2H), 3.84 (s, 3H).

- 10 Paso 3. [2-(aliloxi)-4-metoxifenil][2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-il]metanona (**6**):



- 15 A una suspensión de **4** (6.34g, 29 mmol) y ZnCl₂ (2.1 eq, 8.3g) en CH₂Cl₂ (220 mL) a temperatura ambiente se añadió EtMgBr (3.0M en eter). En un matraz separado, cloruro de oxalilo (1.3 eq, 3.3 mL) fue añadido a una solución de **3** (1.1 eq, 6.8g) en CH₂Cl₂ (200 mL). Después de 1 hora, la nuevamente formada solución de cloruro de acido (**5**) fue añadida via cánula al indol. La reacción se agitó durante 1 hora antes de
- 20 ser parada mediante la adición en una solución de NH₄Cl saturada. Se dejó que las capas se separaran y luego la capa orgánica fue lavada con NH₄Cl (2x) y NaHCO₃ (2x). La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ antes de ser filtrada a través de un relleno de silica gel, eluyendo con CH₂Cl₂/EtOAc 2:1. El filtrado fue concentrado para dar un sólido rojo el cual fue triturado con MeOH (50-100 mL). El licor madre
- 25 fue concentrado y el proceso repetido. El producto fue aislado como un sólido coloreado.
- ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.48 (bs, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 5.67 (m, 1H), 5.03 (d, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.40 (d, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).

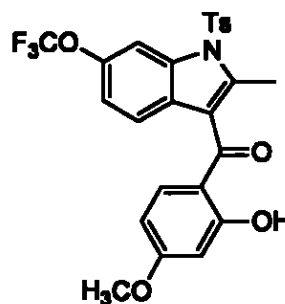
Paso 4. [2-(Aliloxi)-4-metoxifenil][2-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metanona (7):



5

A una solución de 6 (8.0g, 20mmol) en DMF (200mL) se añadió NaH (1.5 eq). La mezcla se agitó durante 15 min antes de la adición de TsCl (1.5 eq, 5.6g). Después de 1 hora, la mezcla de reacción fue añadida en agua de hielo y extraída con CH₂Cl₂. La
 10 capa orgánica fue lavada con NH₄Cl (2x), NaHCO₃ y aguas madre, luego secada con Na₂SO₄ y concentrada. La purificación via cromatografía flash eluyendo con 20% EtOAc/hexanos proporcionó el producto como un aceite amarillo viscoso.
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.17 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.60 (dd, 1H), 6.42 (d, 1H), 5.41 (m, 1H), 4.91 (m, 2H),
 15 4.20 (d, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

Paso 5. (2-Hidroxi-4-metoxifenil)[2-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metanona (8):



20

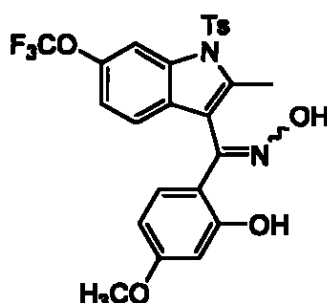
A una solución de 7 (9.0g, 16mmol), dimedona (1.5 eq, 3.4g), y Pd(PPh₃)₄ (5mol%, 930mg) en DMF (160 mL) se añadió diisopropiletilamina (1.5eq, 4.2 mL). Después de 30 min, la mezcla de reacción fue diluida con DCM y lavada con HCl 0.05M (3x),

NaHCO₃, y aguas madre. La capa orgánica fue secada con Na₂SO₄ luego filtrada a través de un relleno de silica gel para retirar el paladio remanente. El producto fue purificado via cromatografía flash eluyendo con EtOAc/hexanos 14% para dar el producto como un sólido amorfo amarillo contaminado con ~10% de dimedona

5 alilada. El producto fue utilizado sin más purificación.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 12.66 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.14 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.37 (dd, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

10 Paso 6. (2-Hidroxi-4-metoxifenil)[2-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-il]metanona oxima (9):

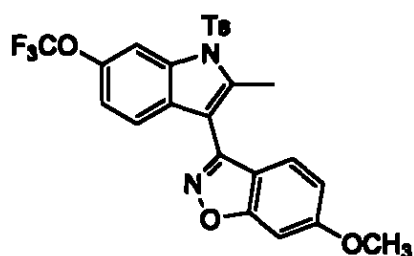


15 Una solución de 8 (16mmol), hidrocloreuro de hidroxilamina (10eq, 11.2 g) y piridina (270 mL) se calentó a 80°C durante 24 horas. Adicionalmente se añadió hidroxilamina (3g) y la temperatura se incrementó a 90°C. Después de un análisis LC se confirmó el consumo del material de partida, la reacción fue enfriada y la piridina eliminada mediante evaporación por rotor. El residuo fue disuelto en DCM y lavado

20 con agua y HCl 1M. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ y concentrada. La mezcla de reacción fue purificada mediante cromatografía flash eluyendo con 20% EtOAc/hexanos, R_f = 0.4. El producto fue aislado como una espuma blanca.

25 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.45 (bs, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.56 (m, 2H), 6.23 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

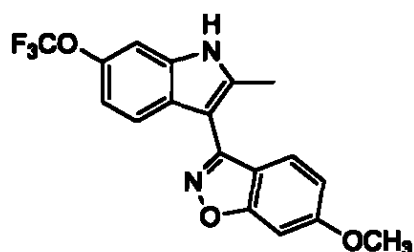
Paso 7. 6-Metoxi-3-[2-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-il]-1,2-bencisoxazol (10):



A una solución de 9 (3.8g, 7.1mmol) y NaOAc (3eq, 1.8g) en DMF (120mL) se añadió Ac₂O (3eq, 2mL). La reacción se calentó a 110°C durante 4 horas en ese momento no se detectó el material de partida mediante análisis LC . La reacción fue enfriada y diluida con DCM. La solución fue lavada con NH₄Cl, aguas madre y NaHCO₃, luego secada sobre Na₂SO₄ y concentrada. El residuo fue purificado via cromatografía flash eluyendo con 20% EtOAc/hexanos. El producto fue aislado como una espuma blanca.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.23 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

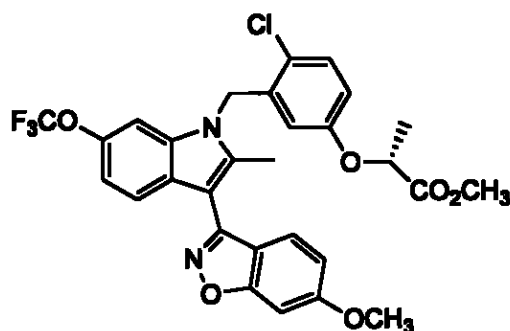
Paso 8. 6-Metoxi-3-[2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-il]-1,2-bencisoxazol (11):



K₂CO₃ (3 eq) y 10 (2.5g, 4.8mmol) fueron calentados a reflujo en metanol acuoso durante 2 horas en este momento el material de partida había sido consumido. La mezcla de reacción fue concentrada, diluida con EtOAc y lavada con aguas madre. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ y concentrada. El residuo fue purificado via cromatografía flash eluyendo con 20% EtOAc/hexanos para dar el producto como un sólido verde pálido.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.45 (bs, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).

Paso 9. Metil (2*R*)-2-(4-cloro-3-([3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il]metil) fenoxi)propanoato (15):



5

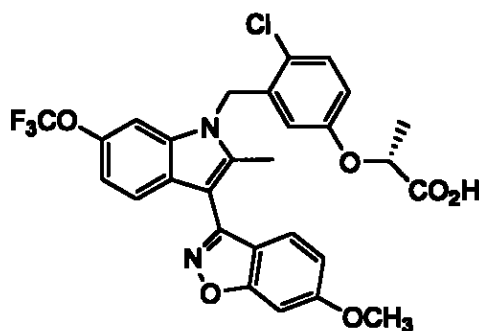
Una mezcla de 11 (208 mg, 0.57mmol), Cs₂CO₃ (3eq, 500mg), 14 (1.1eq, 202mg) y DMF (4mL) fueron combinados a temperatura ambiente y agitados durante 15 horas. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y lavada con HCl (2x) 1M. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ y concentrada. El residuo fue purificado via cromatografía flash eluyendo con 5-15% EtOAc/hexanos. El producto aislado fue una espuma blanca.

10

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.71 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.11 (m, 3H), 6.96 (dd, 1H), 6.72 (dd, 1H), 5.94 (d, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.41 (q, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.44 (d, 3H).

15

Paso 10. ácido (2*R*)-2-(4-Cloro-3-([3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il]metil) fenoxi)propanoico (16):



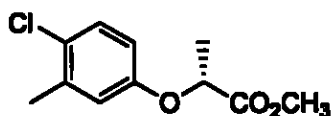
20

A una solución de 15 (312mg, 0.46mmol) en metanol acuoso se añadió una solución de NaOH 1.0M (1.5eq). Después de 2 horas, la reacción fue completada mediante

TLC. La solución fue concentrada y purificada mediante LC preparatoria (C18, 100 x 20mm I.D., 5µm). El producto fue aislado como un sólido blanco amorfo.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.99 (dd, 1H), 6.80 (dd, 1H), 5.61 (d, 1H), 5.41 (dd, 2H), 4.22 (q, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.46 (d, 3H). t_R = 4.34min, 575.1 (M+H).

Paso 11. Metil (2*R*)-2-(4-cloro-3-metilfenoxi)propanoato (13):



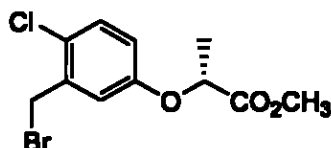
10

A una solución de 3-metil-4-clorofenol (10.0g, 69mmol), trifenilfosfina (1.3eq, 22g), (S)-metil lactato (1.3eq, 9.4mL) en DCM (230mL) a 0°C se añadió DEAD (1.2eq, 13mL) durante 1 min. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla fue luego filtrada a través de un relleno de silica gel y concentrada.

15 El residuo fue purificado via cromatografía flash eluyendo con 10% EtOAc/hexanos para dar el aceite como un aceite sin color.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.19 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 4.71 (q, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.60 (d, 3H).

20 Paso 12. Metil (2*R*)-2-[3-(bromometil)-4-clorofenoxi]propanoato (14):



25 A una solución de lactato (15.8g, 69mmol) en CCl₄ (150mL) se añadió NBS (1.1eq, 13.5g) y AIBN (100mg). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. La solución se filtró a través de un relleno de silica gel y se concentró. El residuo fue purificado via cromatografía flash eluyendo con 5% EtOAc/hexanos para dar el producto como un sólido blanco.

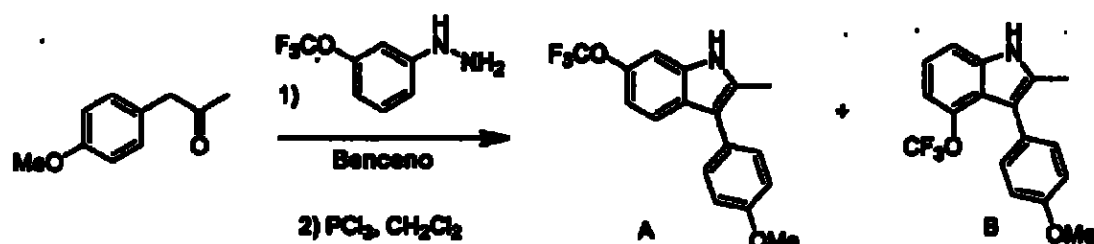
30 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.27 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 4.74 (q, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.62 (d, 3H).

SÍNTESIS DE COMPUESTOS EN EL CUAL R³ ES FENIL

Un método sintético es mostrado abajo en el Ejemplo 32 para un compuesto en el cual R³ es fenil. Este y otros compuestos en el cual R³ es fenil se muestra en la Tabla 4.

Los otros compuestos en la Tabla 4 fueron sintetizados utilizando los métodos y estrategias descritas aquí y con materiales disponibles. Tales métodos sintéticos y materiales son conocidos por un conocedor en el campo de la química sintética.

Ejemplo 32



10

Fueron disueltos 4-Metoxifenilacetona (1.12 g) y 3-trifluorometoxifenil hidracina (0.96 g) en benceno (20 mL). La mezcla de reacción fue calentada a 60 °C durante 45 min, enfriada a temperatura ambiente, secada sobre Na₂SO₄ anhidra, filtrada, y concentrada en vacío para dar la fenilhidrazona, la cual fue utilizada inmediatamente sin más purificación.

15

A una solución de la hidrazona arriba obtenida (2.0 g) en CH₂Cl₂ (100 mL) a temperatura ambiente se añadió PCl₃ (0.76 mL). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 24 h. Después de enfriarlo a 0 °C mediante un baño de agua helada, la reacción fue neutralizada a pH 7 mediante la adición de una solución de NaOH 5N acuoso. La mayoría del solvente fue eliminado en vacío. El residuo fue separado entre eter y agua. La capa orgánica fue lavada con agua y aguas madre, secada sobre MgSO₄ anhidro, filtrada, y concentrada en vacío. La purificación mediante una cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/hex 25/1) dio el producto A 6-trifluorometoxi (1.0 g) junto con el correspondiente isómero B 4-trifluorometoxiindol (0.5 g).

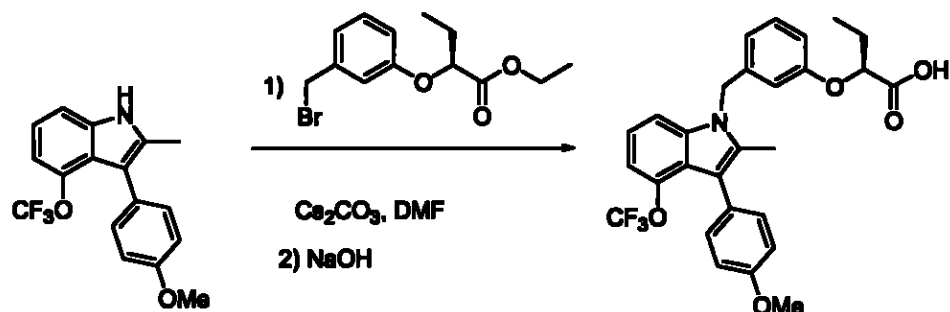
20

25

Isómero A: ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.01 (s, anchura, 1H), 7.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

5

Isómero B: ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.09 (s, anchura, 1H), 7.31 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.1 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.96 (señales solapadas, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).



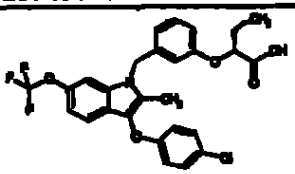
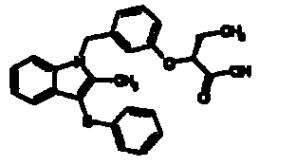
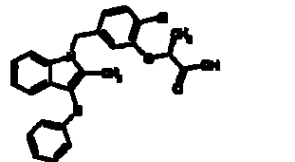
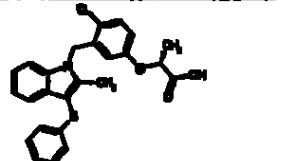
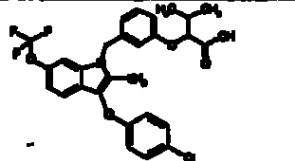
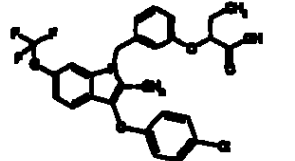
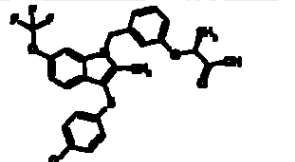
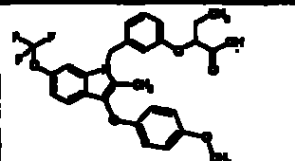
10

A una solución del indol B (1.0 g) y bencil bromuro (1.0 g) en DMF (40 mL) a temperatura ambiente se añadió Cs₂CO₃ (2.0 g). La mezcla de reacción se agitó durante 15 h, se añadió en agua, se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y aguas madre, secadas sobre MgSO₄ anhidro, filtrado, y concentrado en vacío. La purificación mediante cromatografía flash dio el producto asociado.

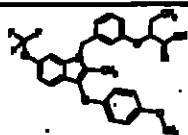
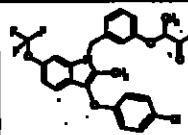
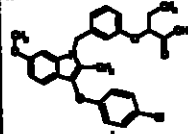
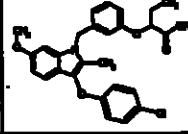
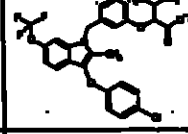
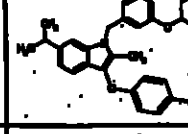
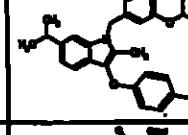
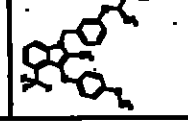
A una solución del ester arriba obtenido (1.5 g) en MeOH (100 mL) se añadió NaOH acuoso (1.0 N, 10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, se enfrió a 0 °C, se acidificó con HCl 1.0 N, se diluyó con agua (200 mL), se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y aguas madre, secadas sobre MgSO₄ anhidro, filtradas, y concentradas en vacío. El residuo fue purificado mediante cristalización de eter/hexanos para dar el producto. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J =$

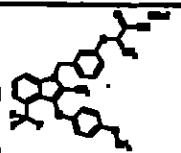
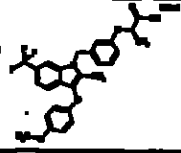
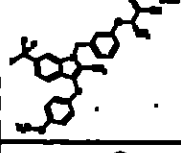
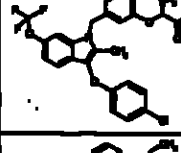
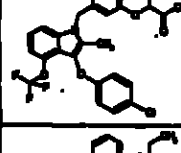
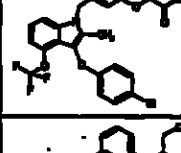
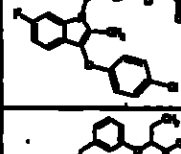
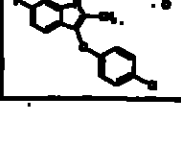
8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.96 (d + d, señales solapadas, 3H), 6.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.53 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)

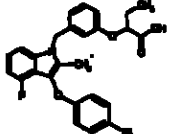
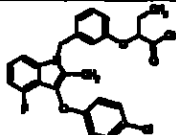
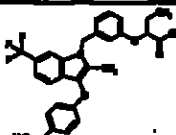
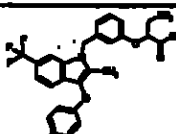
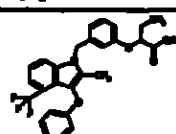
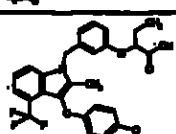
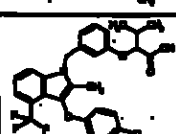
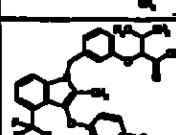
111

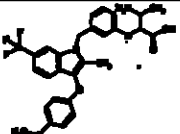
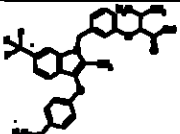
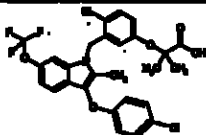
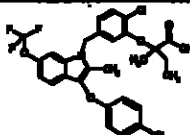
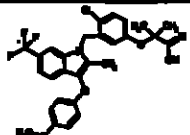
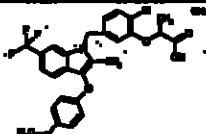
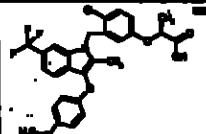
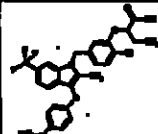
Tabla 1. Compuestos en donde R ³ es Fenoxi o Tiofenoxi				
	ESTRUCTURA MOL	PESO BASE	Espec. de Masas	Tiempo de Retención
1		533.936	M + H	4.45
2		431.558	432	4.15
3		451.976	452	4.14
4		451.976	452	4.21
5		547.983	M + H	4.51
6		533.936	M + H	4.45
7		535.974	536	4.7
8		529.518	M + H	4.18

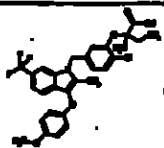
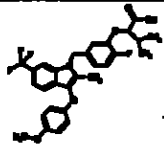
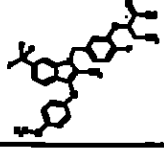
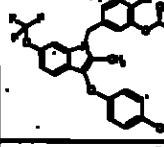
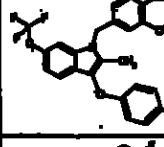
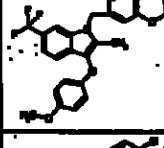
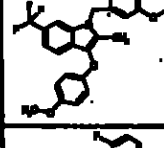
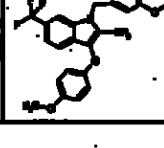
115

9		529.518	M+H	4.21
10		519.908	M+H	4.49
11		478.965	M+H	4.18
12		478.965	M+H	4.21
13		547.983	4.51	548 (M+1)
14		482.02		
15		482.02		
16		489.481	500 (M+1)	3.8 min

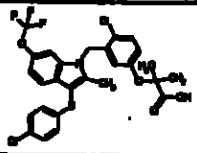
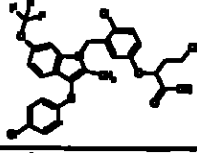
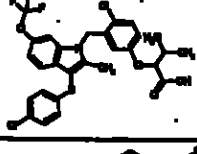
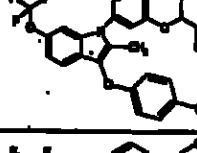
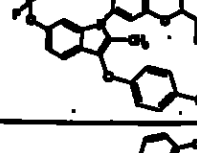
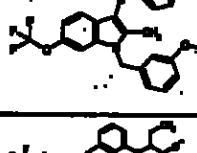
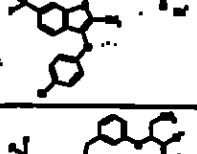
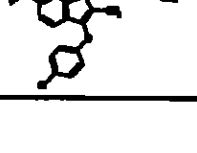
17		489.481	500 (M+1)	3.8 min
18		489.481	500 (M+1)	3.99 min
19		489.481	500 (M+1)	4.08 min
20		518.909	M + H	4.49
21		533.936	M + H	4.32
22		533.936	M + H	4.32
23		487.929	M + H	4.26
24		487.929	M + H	4.26

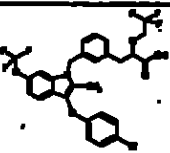
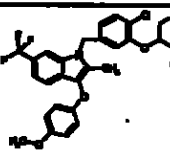
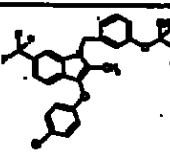
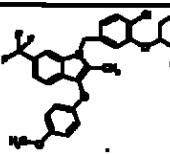
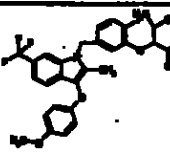
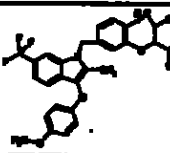
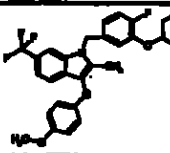
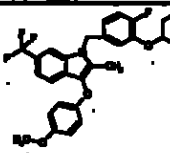
25		467.929	M + H	4.16
26		467.929	M + H	4.18
27		513.518	514.4 (M+1)	3.87
28		513.518	514.4 (M+1)	3.87
29		513.518	514.3 (M+1)	3.85
30		513.518	514.4 (M+1)	3.85
31		527.545	528.4 (M+1)	3.95
32		527.545	528.4 (M+1)	3.95

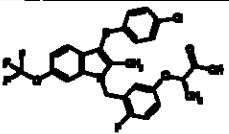
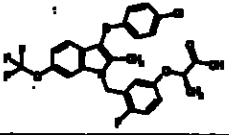
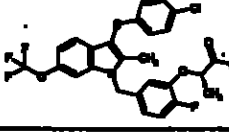
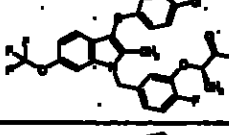
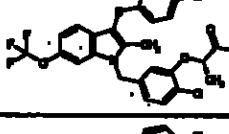
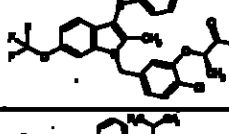
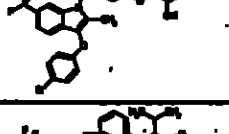
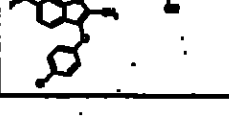
33		527.545	528.4 (M+1)	4.58
34		527.545	528.4 (M+1)	4.58
35		588.381	M + H	4.79
36		582.408	M + H	4.89
37		547.963	548 (M+1)	4.19 min
38		533.936	534 (M+1)	4.08 min
39		533.936	534 (M+1)	3.89 min
40		547.963	548 (M+1)	4.18 min

41		581.99	582 (M+1)	4.26 min
42		545.536	546 (M+1)	4.14 min
43		531.509	532 (M+1)	4.08 min
44		554.354	M + H	4.64
45		538.381		
46		517.482	518 (M+1)	3.78 min
47		533.936	534 (M+1)	3.98 min
48		517.482	518 (M+1)	3.85 min

49		517.482	518 (M+1)	3.91 min
50		517.482	518 (M+1)	3.91 min
51		554.354	M+H	4.5
52		558.351	M+H	4.78
53		551.327	M+H	4.63
54		515.481	M+H	4.13
55		533.336	M+H	4.59
56		554.354	M+H	4.85

57		584.448	584	4.74
58		588.473	588	5.05
59		588.473	588	5.02
60		519.909		
61		519.909		
62		550.001	550.3 (M+H)	4.35 min
63		517.937	518.4 (M+1)	4.17
64		517.937	518.4 (M+1)	4.17

65		501.835		
66		547.963	548 (M+1)	4.18 min
67		517.837	518 (M+1)	4.12 min
68		547.963	548 (M+1)	4.18 min
69		545.538	546 (M+1)	4.34 min
70		545.538	546 (M+1)	4.34 min
71		531.509	532 (M+1)	4.19 min
72		531.509	532 (M+1)	4.21 min

73		553.984	554.3	4.23
74		553.984	554.3	4.23
75		553.984	554.3 (M+H)	4.22
76		553.984	554.3 (M+H)	4.23
77		570.418	570.3 (M+H)	4.35
78		570.418	570.3 (M+H)	4.38
79		531.984	532 (M+1)	4.85 min
80		531.984	532 (M+1)	4.85 min

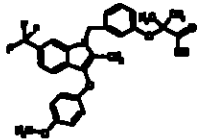
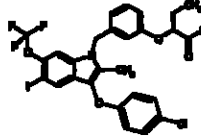
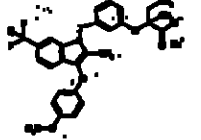
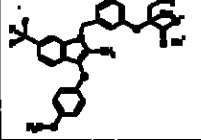
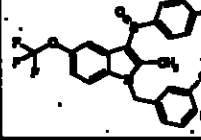
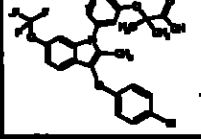
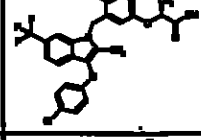
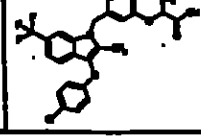
81		513.518	514 (M+1)	4.14 min
82		559.533	M + H	4.43
83		527.545	528.4 (M+1)	4.02
84		527.545	528.4 (M+1)	4.02
85		586	586.3 (M+H)	3.52
86		516.909	M + H	4.33
87		521.9	522.4(M+1)	4.08
88		538.355	538.4(M+1)	4.13

	Tabla 1A. Compuestos en donde R ³ es Fenoxi o Tiofenoxi
1	Acido (2R)-2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
2	Acido (2R)-2-(3-[2-metil-3-(feniltio)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
3	Acido (2S)-2-(2-cloro-5-[[2-metil-3-(feniltio)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
4	Acido (2R)-2-(4-cloro-3-[[2-metil-3-(feniltio)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
5	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-3-metilbutanóico
6	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
7	Acido (2S)-2-(3-[[3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
8	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
9	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
10	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
11	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-6-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
12	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-6-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
13	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-3-metilbutanóico
14	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-6-isopropil-2-metil-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico

15	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-6-isopropil-2-metil-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
16	Acido (2R)-2-(3-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-4-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
17	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-4-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
18	Acido (2R)-2-(3-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
19	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
20	Acido (2R)-2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
21	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-4-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
22	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-4-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
23	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-6-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
24	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-6-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
25	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-4-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
26	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-4-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
27	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
28	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
29	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-4-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico

30	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-4-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
31	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-4-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-3-metilbutanóico
32	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-4-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-3-metilbutanóico
33	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-3-metilbutanóico
34	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-3-metilbutanóico
35	Acido 2-(4-cloro-3-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-2-metilpropanóico
36	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-2-metilbutanóico
37	Acido 2-(4-cloro-3-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-2-metilpropanóico
38	Acido (2S)-2-(2-cloro-5-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
39	Acido (2S)-2-(4-cloro-3-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
40	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
41	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-2-metilbutanóico
42	Acido 2-(2-fluoro-5-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-3-metilbutanóico
43	Acido 2-(2-fluoro-5-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
44	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico

45	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
46	Acido (2S)-2-(2-fluoro-5-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
47	Acido (2R)-2-(2-cloro-5-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
48	Acido (2R)-2-(4-fluoro-3-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
49	Acido (2S)-2-(4-fluoro-3-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
50	Acido (2R)-2-(2-fluoro-5-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
51	Acido (2S)-2-(4-cloro-3-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
52	Acido 2-(4-cloro-3-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
53	Acido 2-(5-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]-2-fluorofenoxi)butanóico
54	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
55	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-2-metilpropanóico
56	Acido (2R)-2-(2-cloro-5-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
57	Acido 2-(4-cloro-3-[[3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-2-metilpropanóico
58	Acido 2-(4-cloro-3-[[3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)pentanóico
59	Acido 2-(4-cloro-3-[[3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-3-metilbutanóico

126

60	Acido 2-{3-[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}butanóico
61	Acido 2-{3-[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}butanóico
62	Acido (2R)-2-(3-[[3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
63	Acido 2-(3-{[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
64	Acido 2-(3-{[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
65	Acido 3-(3-{[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)propanóico
66	Acido 2-(2-cloro-5-{[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
67	Acido 2-(3-{[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-metilpropanóico
68	Acido 2-(2-cloro-5-{[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
69	Acido 2-(2-fluoro-5-{[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-3-metilbutanóico
70	Acido 2-(2-fluoro-5-{[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-3-metilbutanóico
71	Acido 2-(2-fluoro-5-{[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
72	Acido 2-(2-fluoro-5-{[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
73	Acido (2S)-2-(3-[[3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]-4-fluorofenoxi)propanóico
74	Acido (2R)-2-(3-[[3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]-4-fluorofenoxi)propanóico

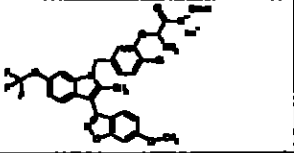
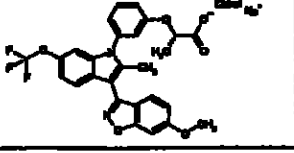
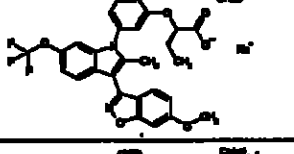
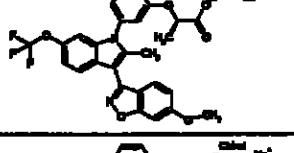
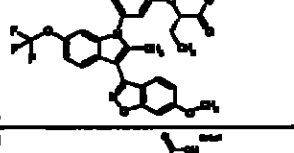
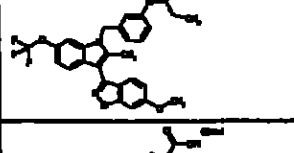
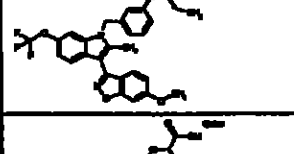
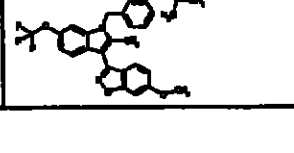
130

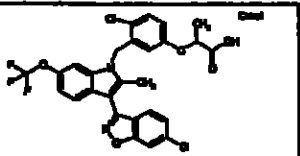
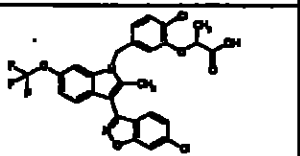
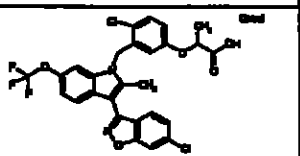
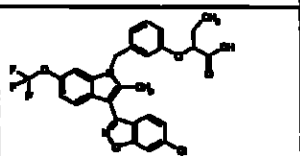
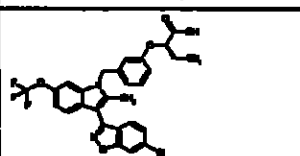
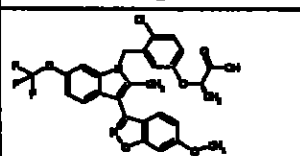
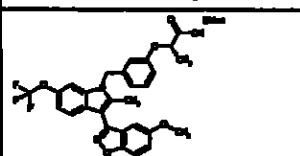
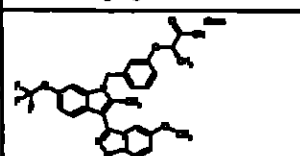
75	Acido (2S)-2-(5-[[3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]-2-fluorofenoxi)propanóico
76	Acido (2R)-2-(5-[[3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]-2-fluorofenoxi)propanóico
77	Acido (2S)-2-(2-cloro-5-[[3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
78	Acido (2R)-2-(2-cloro-5-[[3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
79	Acido 2-(3-[[3-[(4-clorofenoxi)tio]-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-3-metilbutanóico
80	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-3-metilbutanóico
81	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-2-metilpropanóico
82	Acido (2R)-2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-5-yodo-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
83	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-2-metilbutanóico
84	Acido 2-(3-[[3-[(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-2-metilbutanóico
85	Acido (2R)-2-(3-[[3-[(4-clorofenil)sulfinil]-2-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
86	Acido 2-(3-[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi)-2-metilpropanóico
87	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]-4-fluorofenoxi)propanóico
88	Acido (2S)-2-(2-cloro-5-[[3-[(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico

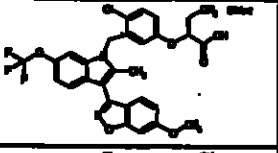
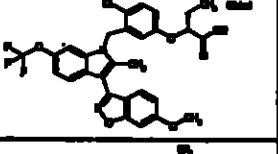
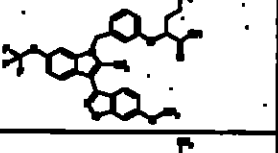
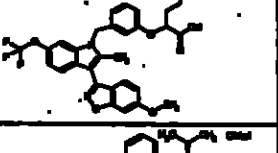
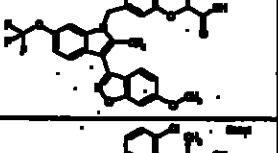
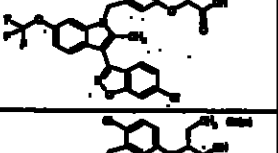
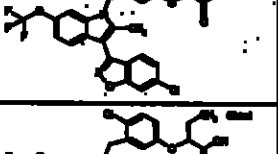
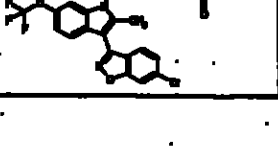
128

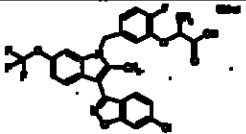
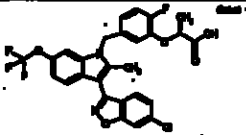
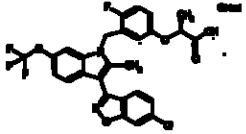
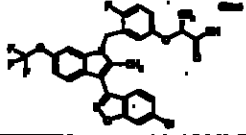
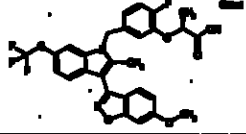
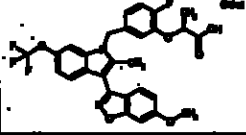
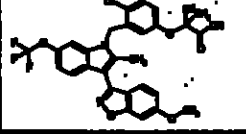
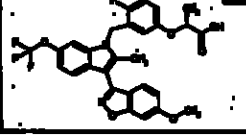
Tabla 2. Compuestos en donde R ³ es Bencloxazol				
	Estructura Mol	Peso Base	Espec. de Masas	Tiempo de Retención
1		540.501	541.1 (M+H)	3.91
2		544.919	545.3 (M+H)	4.41
3		544.919	545.3 (M+H)	4.41
4		540.501	541.1 (M+H)	4.09
5		540.501	541.1 (M+H)	4.08
6		540.501	541.1 (M+H)	4.11
7		574.946	575.4 (M+H)	4.28
8		574.946	575.1 (M+H)	4.34

132

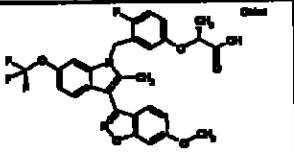
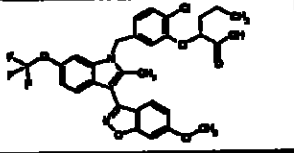
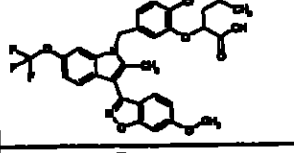
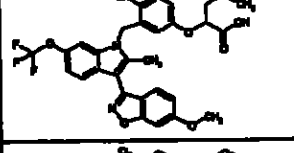
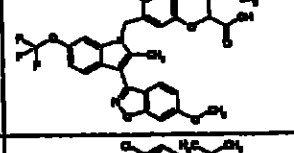
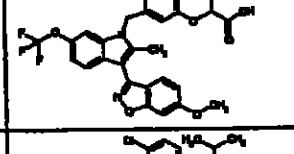
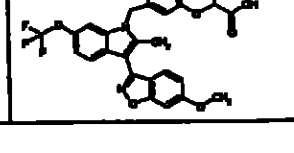
9		574.948	575.4 (M+H)	4.27
10		528.473		
11		540.501		
12		528.473		
13		540.501		
14		554.528	555.2 (M+H)	3.79
15		554.528	555.2 (M+H)	3.98
16		568.555	569.4 (M+H)	4.38

17		579.384	579.1 (M+H)	4.49
18		579.384	579.1 (M+H)	4.48
19		579.384	579.3	4.8
20		558.946	558.1 (M+H)	4.44
21		558.946	559.3 (M+H)	4.54
22		574.948	575.3 (M+H)	4.31
23		540.501		
24		540.501		

25		588.973	589.1 (M+H)	4.35
26		588.973	589.1 (M+H)	4.35
27		588.555	589.2 (M+H)	4.30 min
28		588.555	589.2 (M+H)	4.30 min
29		588.555	589.2 (M+H)	4.29 min
30		578.364	579.1	4.49 min
31		583.381	583.1	4.81 min
32		583.381	583.1	4.82 min

33		582.909	583.1	4.94 min
34		582.909	583.1	4.93 min
35		582.909	583.1	4.94 min
36		582.909	583.1	4.93 min
37		588.491	589.0	4.06 min
38		588.491	589.1	4.06 min
39		588.973	589.3	4.81 min
40		588.491	589.3	4.11 min

133

41		558.481	559.3	4.11 min
42		603	603.4	4.58 min
43		603	603.0	4.58 min
44		603	603.4	4.58 min
45		603	603.4	4.59 min
46		603	603.4	4.57 min
47		603	603.4	4.56 min

137

Tabla 2A. Compuestos en donde R ³ es Bencisoxazol	
1	Acido (2S)-2-(3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
2	Acido (2S)-2-(3-[[3-(6-cloro-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
3	Acido (2R)-2-(3-[[3-(6-cloro-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
4	Acido (2R)-2-(3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
5	Acido (2S)-2-(3-[[3-(7-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
6	Acido (2R)-2-(3-[[3-(7-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
7	Acido (2R)-2-(2-cloro-5-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
8	Acido (2R)-2-(4-cloro-3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
9	Acido (2S)-2-(2-cloro-5-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenil)propanóico
10	Acido (2S)-2-{3-[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}propanóico
11	Acido (2R)-2-{3-[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}butanóico
12	Acido (2R)-2-{3-[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}propanóico
13	Acido (2S)-2-{3-[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}butanóico
14	Acido (2S)-2-(3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-

135

	(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
15	Acido (2R)-2-(3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
16	Acido (2R)-2-(3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-3-metilbutanóico
17	Acido (2S)-2-(4-cloro-3-[[3-(6-cloro-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
18	Acido (2S)-2-(2-cloro-5-[[3-(6-cloro-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
19	Acido (2R)-(4-cloro-3-[[3-(6-cloro-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
20	Acido (2S)-2-(3-[[3-(6-cloro-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
21	Acido (2R)-2-(3-[[3-(6-cloro-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
22	Acido (2S)-2-(4-cloro-3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
23	Acido (2S)-2-(3-[[3-(5-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
24	Acido (2R)-2-(3-[[3-(5-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
25	Acido (2R)-2-(4-cloro-3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
26	Acido (2S)-2-(4-cloro-3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
27	Acido 2-(3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)pentanóico
28	Acido 2-(3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)pentanóico
29	Acido (2S)-2-(3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-

139

	(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-3-metilbutanóico
30	Acido (2R)-2-(2-cloro-5-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
31	Acido (2S)-2-(4-cloro-3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
32	Acido (2R)-2-(4-cloro-3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
33	Acido (2S)-2-(5-[[3-(6-cloro-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}-2-fluorofenoxi)propanóico
34	Acido (2R)-2-(5-[[3-(6-cloro-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}-2-fluorofenoxi)propanóico
35	Acido (2S)-2-(3-[[3-(6-cloro-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}-4-fluorofenoxi)propanóico
36	Acido (2R)-2-(3-[[3-(6-cloro-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}-4-fluorofenoxi)propanóico
37	Acido (2S)-2-(2-fluoro-5-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
38	Acido (2R)-2-(2-fluoro-5-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
39	Acido 2-(4-cloro-3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-metilpropanóico
40	Acido (2S)-2-(4-fluoro-3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
41	Acido (2R)-2-(4-fluoro-3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
42	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)pentanóico
43	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)pentanóico
44	Acido 2-(4-cloro-3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-

	(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)pentanóico
45	Acido 2-(4-cloro-3-([3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)pentanóico
46	Acido 2-(4-cloro-3-([3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-3-metilbutanóico
47	Acido 2-(4-cloro-3-([3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-3-metilbutanóico

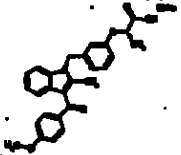
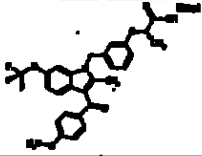
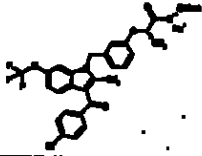
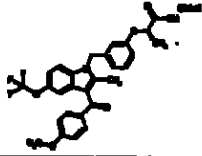
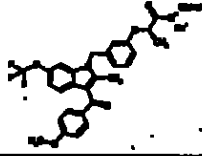
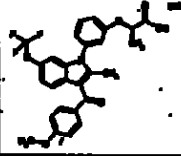
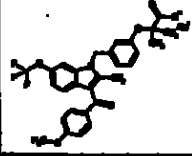
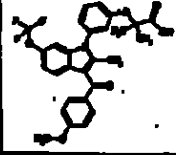
5

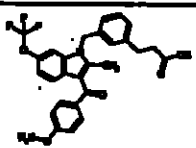
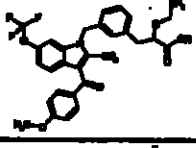
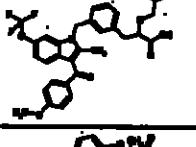
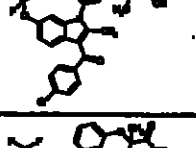
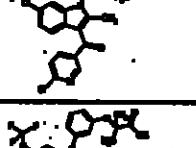
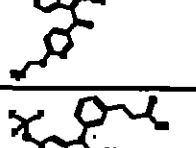
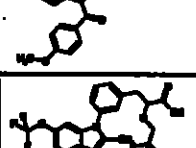
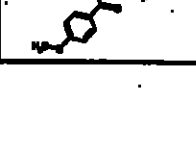
10

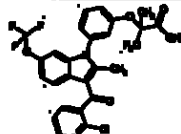
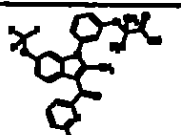
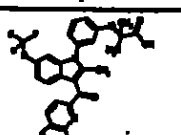
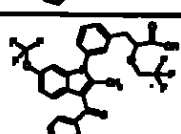
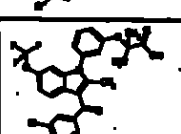
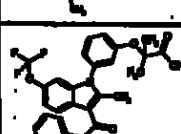
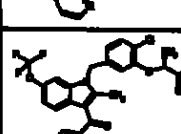
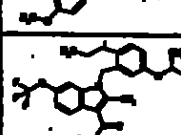
15

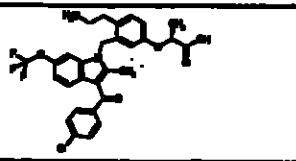
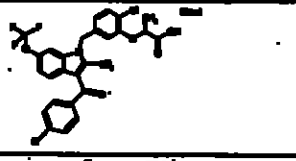
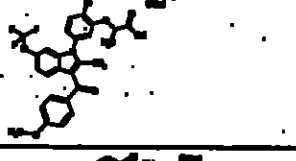
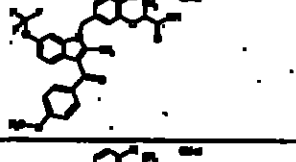
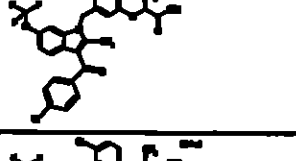
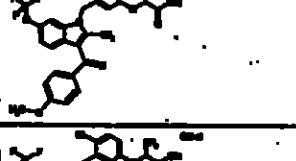
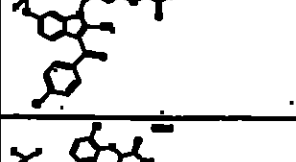
20

25

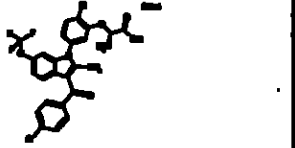
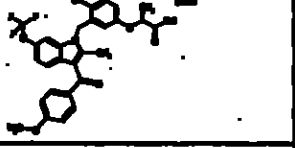
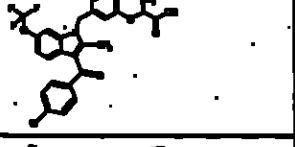
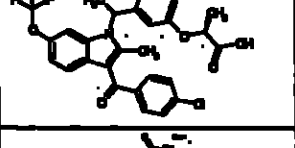
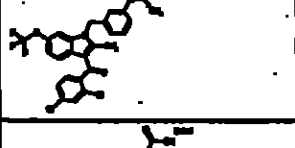
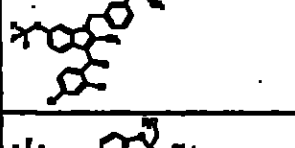
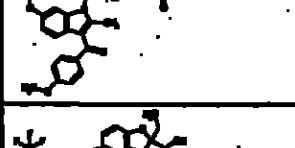
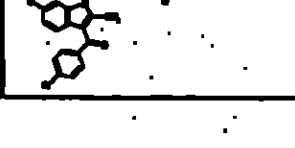
Tabla 3. Compuestos en donde R ³ es Benzolil				
	Estructura Mol	Peso Base	Espec. de Masas	Tiempo de Retención
1		443.504	444.1 (M+H)	3.44 min
2		527.502	528.1 (M+H)	3.87 min
3		531.92	532.0 (M+H)	4.11 min
4		527.502	528.1	3.75 min
5		527.502	528.1 (M+H)	3.77 min
6		513.475	514.0(M+1)	3.88 min
7		541.529	542.0 (M+H)	3.91 min
8		527.502	528.2(M+1)	3.98 min

9		511.502	512 (M+1)	3.85
10		555.558		
11		606.527		
12		531.92	532.0(M+1)	4.33 min
13		532.908	533.1(M+1)	3.85 min
14		542.516	543.1(M+1)	4.12 min
15		497.475		
16		595.5		

17		532.908	533.1(M+1)	3.70 min
18		512.49	513.2(M+1)	3.23 min
19		548.523	549.2(M+1)	4.02 min
20		599.919	M + H	4.43
21		548.935		
22		548.523	549.2(M+1)	3.75 min
23		561.947	M + H	3.89
24		574.002	574 (M+1)	4.28

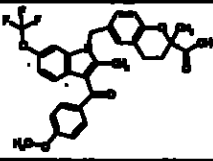
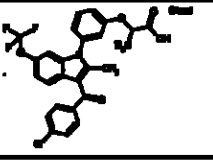
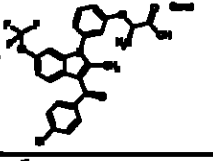
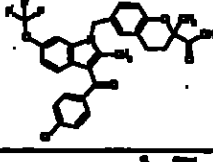
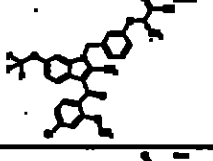
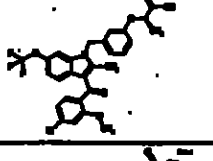
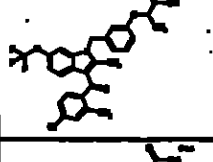
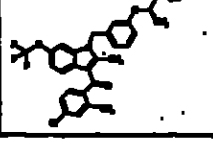
25		574.002	574 (M+1)	4.28
26		568.385	M + H	4.3
27		547.32	M + H	4.08
28		581.847	M + H	3.99
29		568.385	M + H	4.3
30		581.847	M + H	4.04
31		568.385	M + H	4.32
32		562.338		

142

33		552.338		
34		561.947	M + H	4.04
35		566.365	M + H	4.32
36		545.947	545	4.19
37		566.365	566 (M+1)	4.09
38		566.365	566 (M+1)	4.09
39		553.54	554 (M+1)	3.98
40		557.969	558 (M+1)	4.01

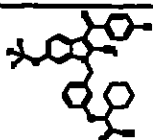
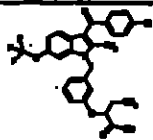
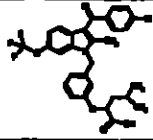
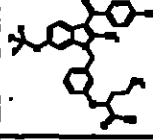
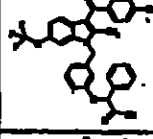
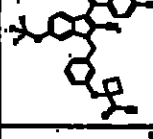
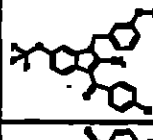
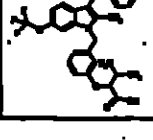
144

143

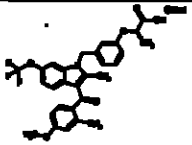
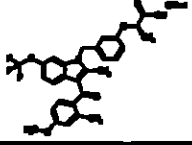
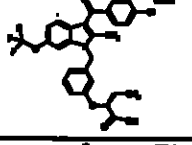
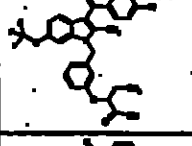
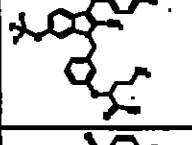
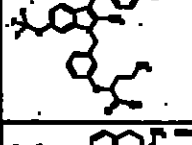
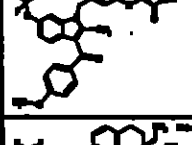
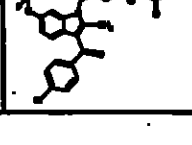
41		553.54	554 (M+1)	3.95
42		517.893	518.2(M+1)	4.17 min
43		517.893	518.2(M+1)	4.18 min
44		557.959	558 (M+1)	3.89
45		581.947	582 (M+1)	3.87
46		581.947	582 (M+1)	3.88
47		545.947	546 (M+1)	4.13
48		545.947	546 (M+1)	4.13

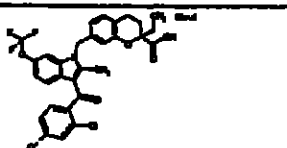
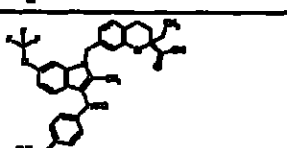
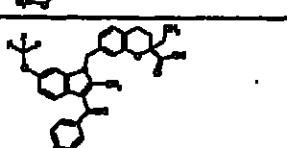
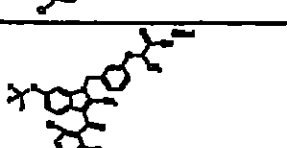
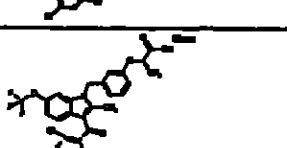
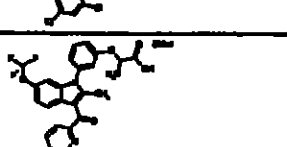
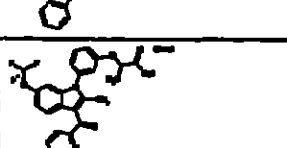
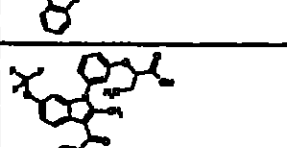
145

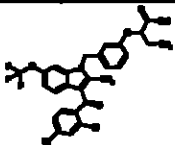
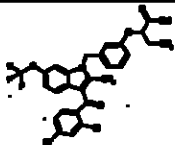
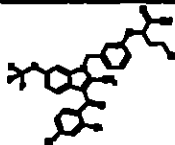
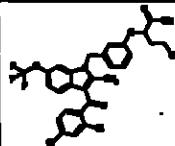
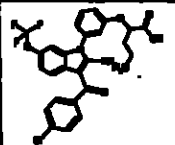
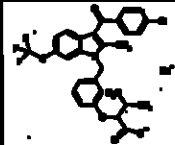
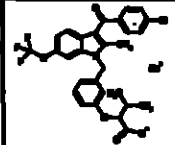
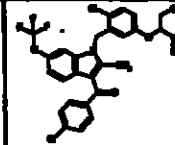
144

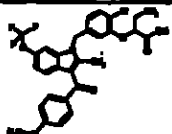
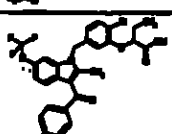
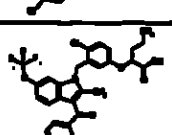
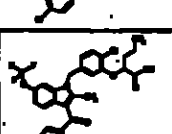
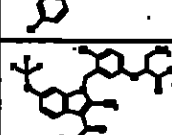
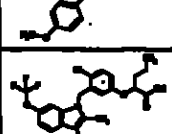
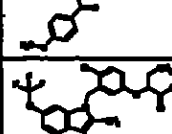
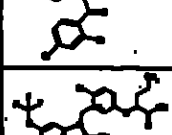
49		600.04	M+1=600	4.88
50		545.947	M+1=546	4.21
51		574.002	M+1=574	4.49
52		559.975	M+1=560	4.4
53		593.992	M+1=594	4.29
54		557.959	M+1=558	4.29
55		531.92	532.3 (M+1)	4.09 min
56		559.975	M+1=560	4.35

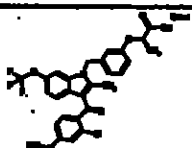
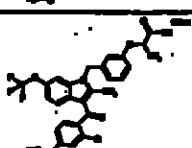
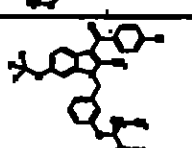
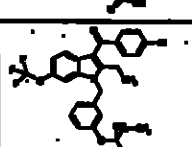
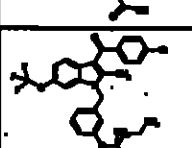
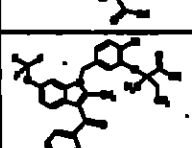
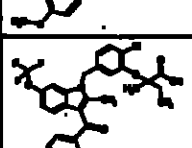
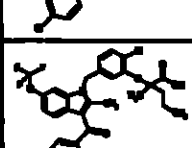
148

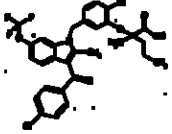
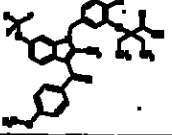
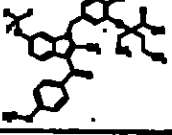
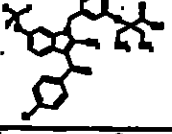
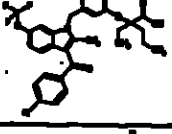
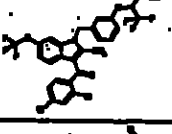
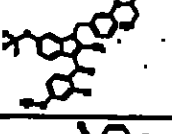
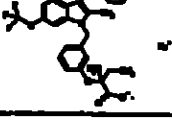
57		541.529	542 (M+1)	3.87
58		541.529	542 (M+1)	3.82
59		545.947	M+1=548	4.2
60		545.947	M+1=548	4.2
61		559.975	M+1=560	4.38
62		559.975	M+1=560	4.38
63		567.557	M+H	4.05
64		571.988	M+H	4.29

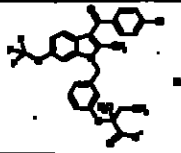
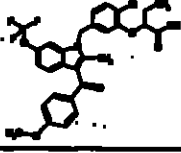
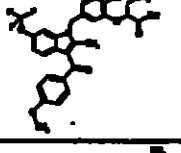
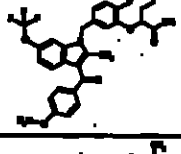
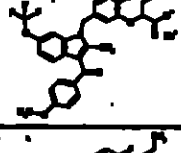
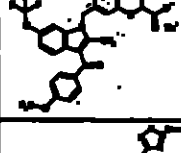
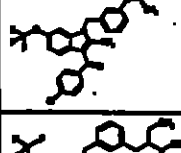
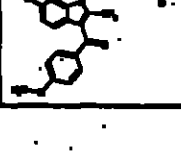
65		608.431	M + H	4.39
66		567.567	568 (M+1)	3.92
67		571.986	571 (M+1)	3.88
68		600.81	602 (M+1)	4.18
69		600.81	602 (M+1)	4.18
70		534.496	535.2(M+1)	3.83 min
71		534.496	535.2(M+1)	3.84 min
72		531.92		

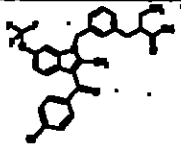
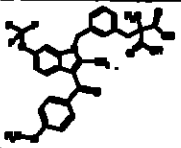
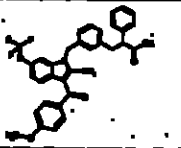
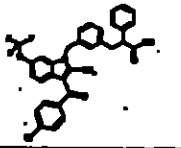
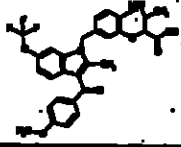
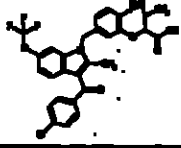
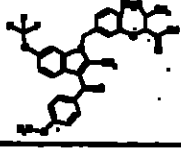
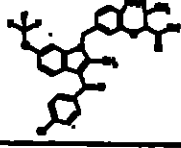
73		580.382	580 (M+1)	4.22
74		580.382	580 (M+1)	4.22
75		584.42	584 (M+1)	4.36
76		584.42	584 (M+1)	4.36
77		546.947		
78		558.975	M+1=580	4.36
79		558.975	M+1=580	4.36
80		580.382	580 (M+1)	3.78

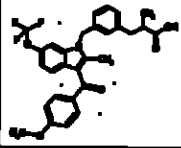
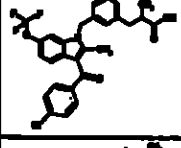
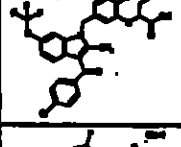
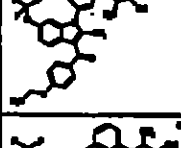
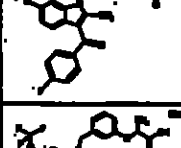
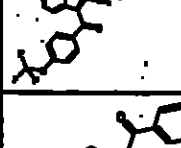
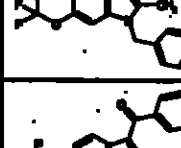
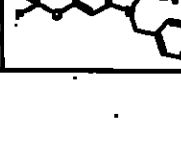
81		575.974	M + H	4.13
82		580.382	M + H	4.34
83		594.42	594 (M+1)	3.88
84		594.42	M + H	4.8
85		575.974	580 (M+1)	3.88
86		590.001	590 (M+1)	3.88
87		614.837	614 (M+1)	3.77
88		628.865	628 (M+1)	3.82

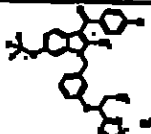
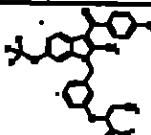
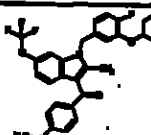
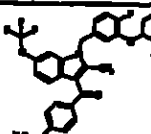
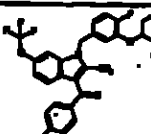
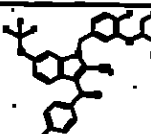
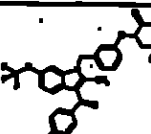
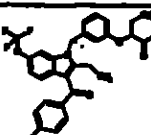
89		561.947	562 (M+1)	2.26
90		561.947	562 (M+1)	2.26
91		566.975	M+1=560	4.31
92		574.002	M+1=574	4.46
93		574.002	M+1=574	4.46
94		580.001	M + H	4.26
95		584.42	M + H	4.31
96		604.026	M + H	4.37

97		608.447	M + H	4.59
98		604.028	M + H	4.34
99		618.058	M + H	4.45
100		608.447	M + H	4.72
101		622.474	M + H	4.88
102		620.337	620 (M+1)	4.18
103		675.974	576 (M+1)	3.83
104		659.975	M+1-880	4.31

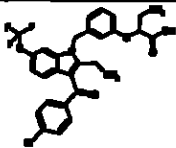
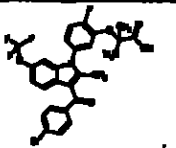
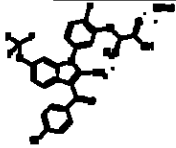
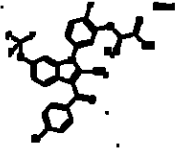
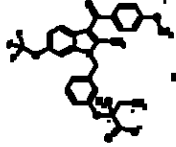
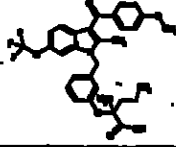
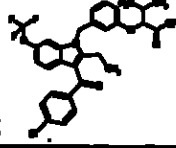
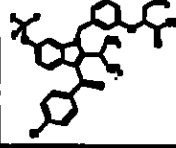
105		559.976	M+1=560	4.31
106		576.974	M+H	4.17
107		576.974	M+H	4.17
108		578.548	574 (M+1)	3.91
109		578.548	574 (M+1)	3.92
110		578.548	574 (M+1)	3.92
111		568.948	568.2 (M+H)	3.98 min
112		539.557	M+H	4.04

113		549.975	M + H	4.35
114		560.539		
115		567.601	M + H	4.12
116		582.02	M + H	4.43
117		573.549	574 (M+1)	3.86
118		577.985	578 (M+1)	4.12
119		590.001	590 (M+1)	4.01
120		594.42	594 (M+1)	3.89

121		525.529	M + H	3.88
122		529.948	M + H	4.23
123		577.985	578 (M+1)	4.02
124		581.557	582.0(M+1)	4.37 min
125		515.468	M + H	3.87
126		581.473	M + H	4.2
127		513.905	514.2 (M+H)	4.03 min
128		547.92	548.2 (M+H)	3.82 min

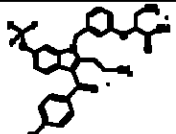
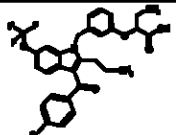
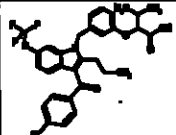
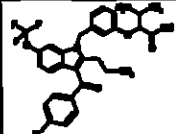
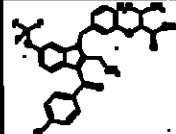
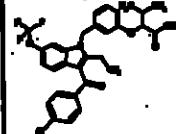
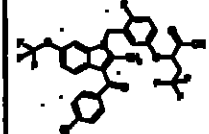
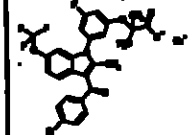
129		569.975	570.0 (M+H)	4.14 min
130		541.529	M+1=542	3.82
131		559.519	560 (M+1)	3.82
132		559.519	560 (M+1)	3.82
133		563.938	564 (M+1)	3.85
134		563.938	564 (M+1)	3.85
135		569.919	600 (M+1)	4.21
136		569.975	M+H	4.42

155

137		559.975	M + H	4.42
138		549.911	550.0(M+1)	4.33 min
139		535.894	536.1 (M+1)	4.16 min
140		535.894	536.1 (M+1)	4.15 min
141		555.558	M+1=558	4.01
142		569.583	M+1=570	4.22
143		574.002		
144		574.002	M + Na	4.43

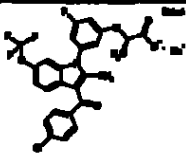
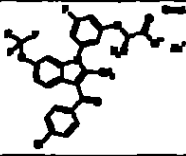
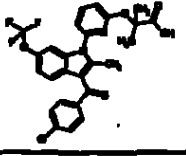
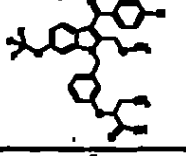
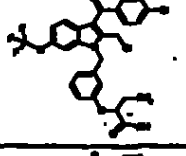
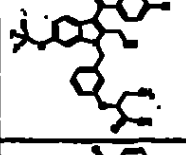
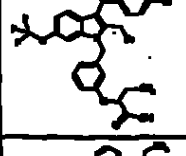
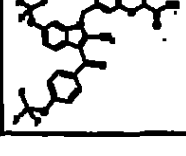
159

156

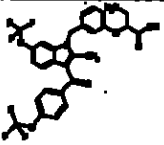
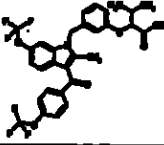
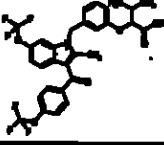
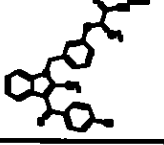
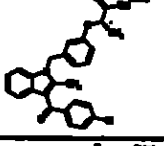
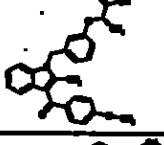
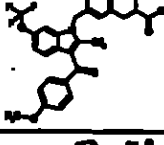
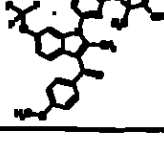
145		574.002	M + H	4.4
146		574.002	M + H	4.4
147		588.029	M + H	4.51
148		588.029	M + H	4.51
149		574.002	M + H	4.43
150		574.002	M + H	4.43
151		617.909	618 (M+1)	4.28
152		549.811	550.2 (M+1)	4.38 min

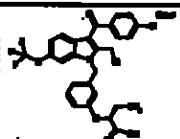
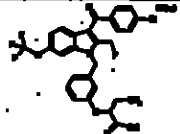
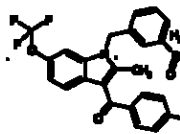
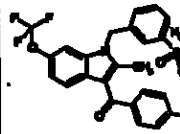
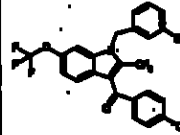
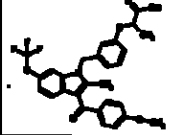
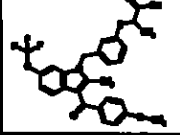
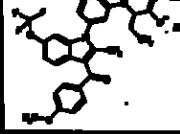
160

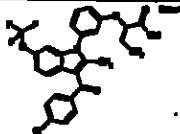
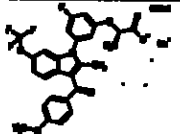
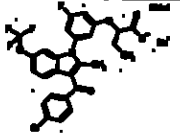
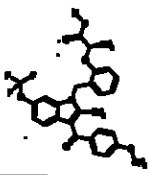
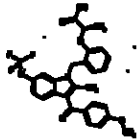
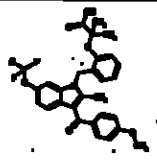
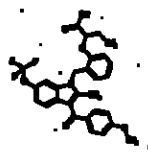
157

153		535.884	535.9 (M+1)	4.27 min
154		535.884	536.1 (M+1)	4.21 min
155		532.908	533.1 (M+1)	4.24 min
156		575.874	M+1+Na=598	4.26
157		580.982	M+1=580	4.34
158		581.947	M+1+Na=584	3.98
159		624.843	M-Br=544	4.88
160		595.5	M+H	4.24

161

181		595.5	M + H	4.24
182		609.527		
183		609.527		
184		447.923	448	3.68 min
185		447.923	448.1	3.63 min
186		443.504	444.1	3.32 min
187		599.557	M + H	4.05
188		529.489	529.2 (M+1)	3.94 min

169		580.302	M+1 = 580	4.43
170		583.938	M+1 = 584	4.27
171		573.593	574.1	3.43 min
172		589.592	590.3	3.81 min
173		557.599	558	4.24 min
174		543.598	543.9	3.87 min
175		543.599	544.1	3.81 min
176		537.502	538.4(M+1)	3.73 min

177		531.92	532.4(M+1)	3.99 min
178		531.465	532.3(M+1)	3.93 min
179		548.911	550.3(M+1)	4.03 min
180				
181				
182				
183				

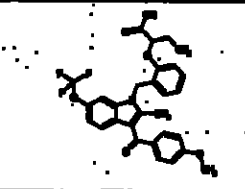
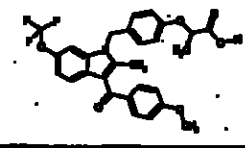
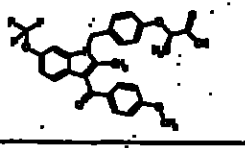
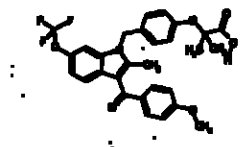
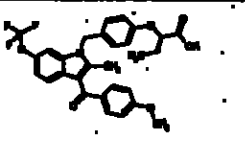
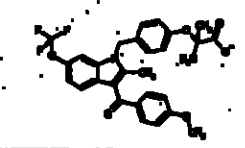
184				
185				
186				
187				
188				
189				

Tabla 3A. Compuestos en donde R ³ es Benzoilo	
1	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
2	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
3	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
4	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-5-trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
5	Acido (2R)-2-(3-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
6	Acido (2S)-2-{3-[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}propanóico
7	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-2-metilpropanóico
8	Acido 2-{3-[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}-2-metilpropanóico
9	Acido 3-(3-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenil)propanóico
10	Acido 2-etoxi-3-(3[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenil)propanóico
11	Acido 3-(3-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)propanóico
12	Acido 2-{3-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}-2-metilpropanóico
13	Acido 2-{3-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}-2-metilpropanóico
14	Acido 2-{3-[3-[(6-etoxipiridin-3-il)carbonil]-2-metil-6-(trifluorometoxi)-

	1H-indol-1-il]fenoxi)-2-metilpropanóico
15	Acido 3-{3-[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenil}propanóico
16	Acido 3-{3-[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenil}-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)propanóico
17	Acido 2-{3-[3-[(2-cloropiridin-3-il)carbonil]-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi)-2-metilpropanóico
18	Acido 2-metil-2-{3-[2-metil-3-[(6-metilpiridin-2-il)carbonil]-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}propanóico
19	Acido 2-metil-2-{3-[2-metil-3-(quinolin-2-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}propanóico
20	Acido 3-{3-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenil}-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)propanóico
21	Acido 2-{3-[3-(2-cloro-6-metilisonicotinoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi)-2-metilpropanóico
22	Acido 2-{3-[3-(isoquinolin-1-ilcarbonil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi)-2-metilpropanóico
23	Acido (2S)-2-(2-cloro-5-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
24	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]-4-propilfenoxi)propanóico
25	Acido (2R)-2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]-4-propilfenoxi)propanóico
26	Acido (2S)-2-(2-cloro-5-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
27	Acido (2S)-2-(2-cloro-5-[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi)propanóico
28	Acido (2R)-2-(2-cloro-5-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
29	Acido (2R)-2-(2-cloro-5-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-

	1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
30	Acido (2S)-2-(4-cloro-3-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
31	Acido (2S)-2-(4-cloro-3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
32	Acido (2R)-2-{2-cloro-5-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}propanóico
33	Acido (2S)-2-{2-cloro-5-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}propanóico
34	Acido (2R)-2-(4-cloro-3-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
35	Acido (2R)-2-(4-cloro-3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
36	Acido (2S)-2-(3-{1-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]etil}fenoxi)propanóico
37	Acido (2S)-2-(3-[[3-(2,4-diclorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
38	Acido (2R)-2-(3-[[3-(2,4-diclorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
39	Acido 2-etil-5-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-carboxílico
40	Acido 5-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]-2-etil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-carboxílico
41	Acido 6-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]-2-metilcroman-2-carboxílico
42	Acido (2S)-2-{3-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}propanóico
43	Acido (2R)-2-{3-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}propanóico
44	Acido 6-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-

	il]metil}-2-metilcroman-2-carboxílico
45	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-cloro-2-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
46	Acido (2R)-2-(3-[[3-(4-cloro-2-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
47	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-cloro-2-metilbenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
48	Acido (2R)-2-(3-[[3-(4-cloro-2-metilbenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
49	Acido 3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)(ciclohexil)acético
50	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
51	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-4-metilpentanóico
52	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)pentanóico
53	Acido (3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)(fenil)acético
54	Acido 1-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)ciclobutanocarboxílico
55	Acido (2R)-2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
56	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-3-metilbutanóico
57	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-metoxi-2-metilbenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
58	Acido (2R)-2-(3-[[3-(4-metoxi-2-metilbenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
59	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-

	indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
60	Acido (2R)-2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
61	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)pentanóico
62	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)pentanóico
63	Acido (2R)-2-etil-7-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}croman-2-carboxílico
64	Acido (2R)-7-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}-2-etilcroman-2-carboxílico
65	Acido (2R)-7-[[3-(2,4-diclorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}-2-etilcroman-2-carboxílico
66	Acido (2S)-2-etil-7-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}croman-2-carboxílico
67	Acido (2S)-7-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}-2-etilcroman-2-carboxílico
68	Acido (2S)-2-(3-[[2-metil-3-(2,4,6-triclorobenzoil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
69	Acido (2R)-2-(3-[[2-metil-3-(2,4,6-triclorobenzoil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
70	Acido (2S)-2-(3-[2-metil-3-(quinolin-2-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi)propanóico
71	Acido (2R)-2-(3-[2-metil-3-(quinolin-2-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi) propanóico
72	Acido 2-(3-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi)butanóico
73	Acido 2-(3-[[3-(2,4-diclorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
74	Acido 2-(3-[[3-(2,4-diclorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-

	indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
75	Acido 2-(3-[[3-(2,4-diclorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)pentanóico
76	Acido 2-(3-[[3-(2,4-diclorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)pentanóico
77	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi)pentanóico
78	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-3-metilbutanóico
79	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-3-metilbutanóico
80	Acido 2-(4-cloro-3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
81	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
82	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
83	Acido 2-(4-cloro-3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)pentanóico
84	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)pentanóico
85	Acido 2-(2-cloro-3-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
86	Acido 2-(4-cloro-3-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)pentanóico
87	Acido 2-(4-cloro-3-[[3-(2,4-diclorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
88	Acido 2-(4-cloro-3-[[3-(2,4-diclorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)pentanóico
89	Acido (2R)-2-(3-[[3-(2-cloro-4-metoxibenzoil)-2-metil-6-

	(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
90	Acido (2S)-2-(3-[[3-(2-cloro-4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
91	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-metilbutanóico
92	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-etil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-metilbutanóico
93	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-metilpentanóico
94	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-metilbutanóico
95	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-metilbutanóico
96	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-metilpentanóico
97	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-metilpentanóico
98	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-etilbutanóico
99	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-etilpentanóico
100	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-etilbutanóico
101	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-etilpentanóico
102	Acido 2-(3-[[3-(2,4-diclorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-3,3,3-trifluoropropanóico
103	Acido 2-(3-[[3-(2-cloro-4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
104	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-metilbutanóico

	il]metil}fenoxi)-2-metilbutanóico
105	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-metilbutanóico
106	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
107	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
108	Acido 2-(2-fluoro-5-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)pentanóico
109	Acido 2-(2-fluoro-5-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)pentanóico
110	Acido 2-(2-fluoro-5-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)pentanóico
111	(4-clorofenil)[2-metil-1-{3-[(1S)-1-(2H-tetrazol-5-il)etoxi]bencil}-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-il]metanona
112	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}bencil)butanóico
113	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}bencil)butanóico
114	Acido 3-(3-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}bencil)(metil)malónico
115	Acido 3-(3-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenil)-2-fenilpropanóico
116	Acido 3-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenil)-2-fenilpropanóico
117	Acido 2-(2-fluoro-5-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-3-metilbutanóico
118	Acido 2-(5-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}-2-fluorofenoxi)-2-metilbutanóico
119	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-

	1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-3-metilbutanóico
120	Acido 2-(2-cloro-5-{[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-3-metilbutanóico
121	Acido 3-(3-{[3-(4-metoxibenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenil)-2-metilpropanóico
122	Acido 3-(3-{[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenil)-2-metilpropanóico
123	Acido 2-(5-{[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}-2-fluorofenoxi)pentanóico
124	Acido (2S)-2-{5-[3-(4(etiltio)benzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]-2-fluorofenoxi}propanóico
125	Acido (2R)-2-(3-{[3-(4-fluorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
126	Acido (2R)-2-[3-({2-metil-6-(trifluorometoxi)-3-[4-(trifluorometoxi)benzoi]-1H-indol-1-il}metil}fenoxi)]propanóico
127	Acido (2E)-3-(3-{[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenil)acrílico
128	Acido (2S,3R)-3-(3-{[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenil)-2,3-dihidroxipropanóico
129	(4-clorofenil)[2-metil-1-{3-[1-(2H-tetrazol-5-il)propoxi]bencil}-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-il]metanona
130	Acido (2R)-2-(3-{[3-(4-metoxibenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
131	Acido 2-(2-fluoro-5-{[3-(4-metoxibenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
132	Acido 2-(2-fluoro-5-{[3-(4-metoxibenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
133	Acido 2-(5-{[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}-2-fluorofenoxi)butanóico
134	Acido 2-(5-{[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-

	il]metil}-2-fluorofenoxi)butanóico
135	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-4,4,4-trifluorobutanóico
136	Acido (2R)-2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-etil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
137	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-etil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
138	Acido 2-{5-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]-2-fluorofenoxi}-2-metilpropanóico
139	Acido (2S)-2-{5-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]-2-fluorofenoxi}propanóico
140	Acido (2R)-2-{5-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]-2-fluorofenoxi}propanóico
141	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-metilbutanóico
142	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-metilpentanóico
143	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-etil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-3-metilbutanóico
144	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-isopropil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
145	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-propil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
146	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-propil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
147	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-propil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-3-metilbutanóico
148	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-propil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-3-metilbutanóico
149	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-etil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-

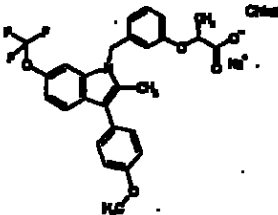
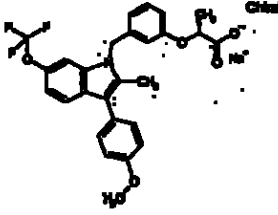
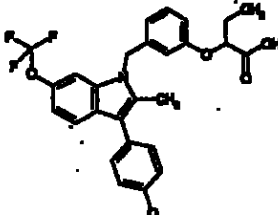
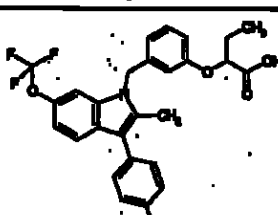
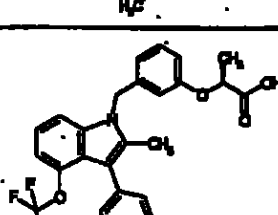
	il]metil}fenoxi)-3-metilbutanóico
150	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-etil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-3-metilbutanóico
151	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}-4-fluorofenoxi)-4,4,4-trifluorobutanóico
152	Acido 2-{3-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]-5-fluorofenoxi}-2-metilpropanóico
153	Acido (2S)-2-{3-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]-5-fluorofenoxi}propanóico
154	Acido (2R)-2-{3-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]-5-fluorofenoxi}propanóico
155	Acido 2-({6-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]piridin-2-il}oxi)-2-metilpropanóico
156	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-(metoximetil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
157	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-(clorometil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
158	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-(hidroximetil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
159	Acido 2-(3-[[3-(bromometil)-3-(4-clorobenzoil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
160	Acido 2-[3-({[2-metil-6-(trifluorometoxi)-3-[4-(trifluorometoxi)benzoil]-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)]butanóico
161	Acido 2-[3-({[2-metil-6-(trifluorometoxi)-3-[4-(trifluorometoxi)benzoil]-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)]butanóico
162	Acido 3-metil-2-[3-({[2-metil-6-(trifluorometoxi)-3-[4-(trifluorometoxi)benzoil]-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)]butanóico
163	Acido 3-metil-2-[3-({[2-metil-6-(trifluorometoxi)-3-[4-(trifluorometoxi)benzoil]-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)]butanóico
164	Acido (2R)-2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-1H-indol-1-

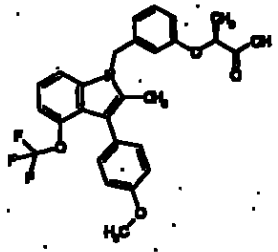
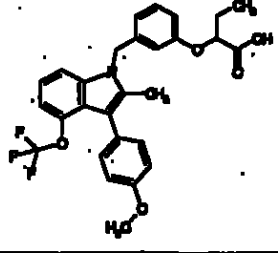
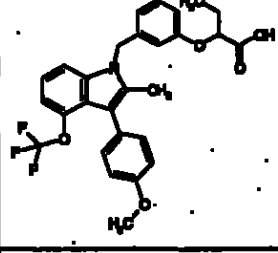
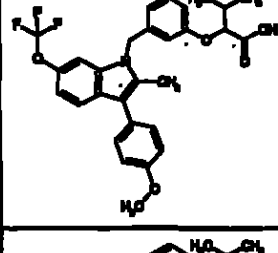
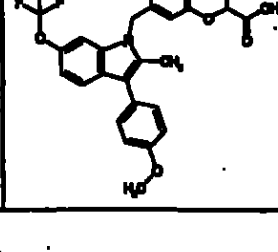
	il]metil}fenoxi]propanóico
165	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-1H-indol-1-il]metil}fenoxi]propanóico
166	Acido (2R)-2-(3-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-1H-indol-1-il]metil}fenoxi]propanóico
167	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}bencil)butanóico
168	Acido 2-({6-[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]piridin-2-il}oxi)-2-metilpropanóico
169	Acido (2R)-2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-(clorometil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi]butanóico
170	Acido (2R)-2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-(fluorometil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi]butanóico
171	Acido 2-[(3-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenil)sulfinil]-2-metilpropanóico
172	Acido 2-[(3-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenil)sulfonil]-2-metilpropanóico
173	Acido 2-[(3-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenil)tio]-2-metilpropanóico
174	Acido 2-[(3-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenil)tio]propanóico
175	Acido 2-[(3-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenil)tio]propanóico
176	Acido (2R)-2-{3-[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}butanóico
177	Acido (2R)-2-{3-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}butanóico
178	Acido (2R)-2-{3-fluoro-5-[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}propanóico
179	Acido (2R)-2-{3-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-

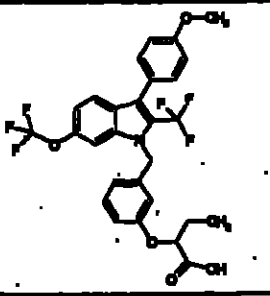
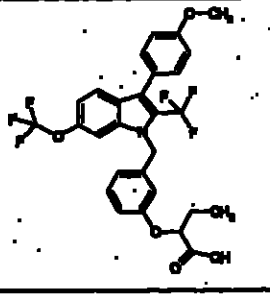
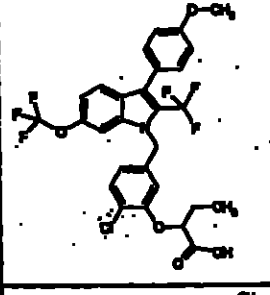
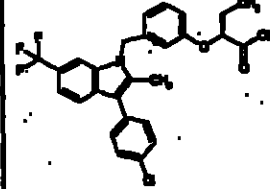
	indol-1-il]-5-fluorofenoxi}butanóico
180	Acido (2S)-2-(2-([3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
181	Acido (2R)-2-(2-([3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
182	Acido 2-(2-([3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-metilpropanóico
183	Acido (2R)-2-(2-([3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
184	Acido (2S)-2-(2-([3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
185	Acido (2S)-2-(4-([3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
186	Acido (2R)-2-(4-([3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
187	Acido 2-(4-([3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-metilpropanóico
188	Acido (2R)-2-(4-([3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
189	Acido 2-(4-([3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-metilpropanóico

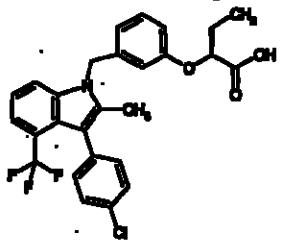
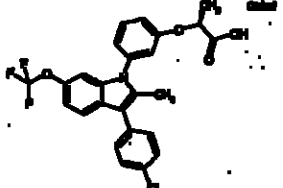
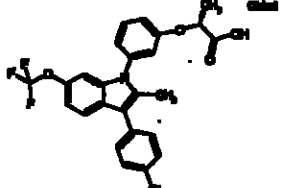
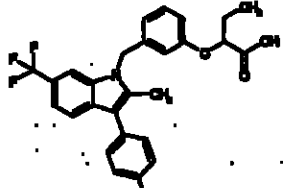
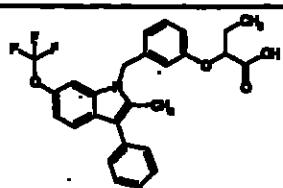
5

10

Tabla 4. Compuestos en donde R es Fenil				
	Estructura Mol	Peso Base	Espec. de Masas	Tiempo de retención
1		498.491	500 (M+1)	4.22
2		498.491	500(M+1)	4.22
3		513.518	514 (M+1)	4.28
4		513.518	514 (M+1)	4.29
5		498.491	500 (M+1)	4.14

6		489.491	500 (M+1)	4.14
7		513.518	514 (M+1)	4.19
8		513.518	514 (M+1)	4.19
9		527.545	528 (M+1)	4.35
10		527.545	528 (M+1)	4.39

11		557.49	558 (M+1)	4.07
12		557.49	558 (M+1)	4.07
13		501.935	502 (M+1)	4.21
14		501.937	502 (M+1)	4.15

15		501.937	502 (M+1)	4
16		489.863	M + H	4.28
17		489.863	M + H	4.28
18		501.937	502 (M+1)	4.15
19		517.937	518 (M+1)	4.2

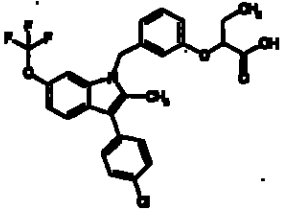
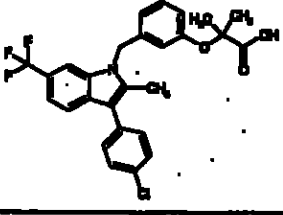
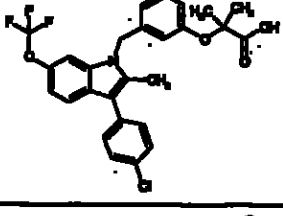
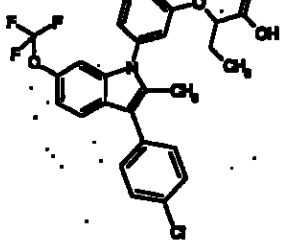
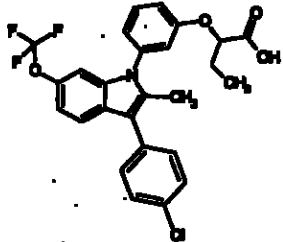
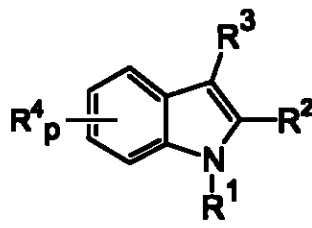
20		517.937	518 (M+1)	4.2
21		501.937	502 (M+1)	4.18
22		517.937	502 (M+1)	4.21
23		503.91	M + H	4.45
24		503.91	M + H	4.43

Tabla 4A. Compuestos en donde R ³ es Fenilo	
1	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-metoxifenil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
2	Acido (2R)-2-(3-[[3-(4-metoxifenil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
3	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxifenil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
4	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxifenil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
5	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-metoxifenil)-2-metil-4-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
6	Acido (2R)-2-(3-[[3-(4-metoxifenil)-2-metil-4-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
7	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxifenil)-2-metil-4-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
8	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxifenil)-2-metil-4-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
9	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxifenil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-3-metilbutanóico
10	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxifenil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-3-metilbutanóico
11	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxifenil)-6-(trifluorometoxi)-2-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
12	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxifenil)-6-(trifluorometoxi)-2-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
13	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-metoxifenil)-6-(trifluorometoxi)-2-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
14	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico

15	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-clorofenil)-2-metil-4-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
16	Acido (2S)-2-{3-[3-(4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}propanóico
17	Acido (2R)-2-{3-[3-(4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}propanóico
18	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
19	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
20	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
21	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-2-metilpropanóico
22	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-2-metilpropanóico
23	Acido 2-{3-[3-(4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}butanóico
24	Acido 2-{3-[3-(4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}butanóico

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de fórmula I:



5

I

O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

R¹ es seleccionado de

(a) -X-Aril-Y-Z, y

10

(b) -X-Heteroaril-Y-Z,

donde Aril y Heteroaril son no sustituidos o sustituidos con de 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de A;

Aril es fenil o naftil;

15

Heteroaril es una estructura anular aromática monocíclica o bicíclica fusionada que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S(O)_n, donde el anillo monocíclico o cada anillo de la estructura anular bicíclica es una anillo de 5 a 6 miembros;

20

X es seleccionado entre el grupo consistente en un enlace, CH₂, CH(CH₃), C(CH₃)₂, y C₃-C₆cicloalquilideno;

25

Y es seleccionado del grupo consistente en -CH=CH-, -CH(OH)CH(OH)-, -OCR⁷R⁸-, -SCR⁷R⁸-, y -CH₂CR⁵R⁶-;

Z es seleccionado del grupo consistente en -CO₂H y tetrazol;

A es seleccionado del grupo consistente en C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ alquenil, -OC₁₋₄ alquil, y halógeno, donde alquil, alquenil, y -Oalquil son cada uno opcionalmente substituido con de 1 a 5 halógenos;

- 5 R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ son cada uno independientemente seleccionados del grupo consistente en H, halógeno, C₁₋₅ alquil, -OC₁₋₅ alquil, C₂₋₅ alquenil, -OC₂₋₅ alquenil, C₃₋₆ cicloalquil, fenil, y -CO₂H, donde C₁₋₅ alquil, -OC₁₋₅ alquil, C₂₋₅ alquenil, -OC₂₋₅ alquenil, C₃₋₆ cicloalquil, y fenil son opcionalmente substituidas con de 1 a 5 halógenos, y C₃₋₆ cicloalquil y fenil son además
- 10 opcionalmente substituidos con de 1 a 3 grupos independientemente seleccionados entre C₁₋₃ alquil y -OC₁₋₃ alquil, dicho C₁₋₃ alquil y -OC₁₋₃ alquil estando opcionalmente substituido con de 1 a 3 halógenos;

- O alternativamente R⁷ y R⁸ puede estar unido para formar un grupo C₃₋₆ cicloalquilo, dicho grupo C₃₋₆ cicloalquil está opcionalmente substituido con de 1 a
- 15 3 halógenos;

- O alternativamente, donde R¹ es -X-fenil-Y-Z, Y es -OCR⁷R⁸, y R⁷ es seleccionado del grupo consistente en H, halógeno, C₁₋₅ alquil, -OC₁₋₅ alquil, C₂₋₅ alquil, -OC₂₋₅ alquil, C₃₋₆ cicloalquil, y fenil, luego R⁸ puede opcionalmente ser un puente 1-2-carbono conectado al anillo de fenil a la posición orto respecto a Y,
- 20 así rindiendo un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros fusionado a un anillo de fenil;

R² es C₁₋₄ alquil, el cual está opcionalmente substituido con de 1 a 5 halógenos;

- 25 R³ está seleccionado del grupo consistente en

- (a) bencisoxazolil,
- (b) bencisotiazolil,
- (c) benzpirazolil,
- (d) Aril
- 30 (e) -C(=O)Aril,
- (f) -C(=O)Heteroaril,
- (g) -OAril,
- (h) -OHeteroaril,
- (i) -S(O)_nAril, y

(j) $-S(O)_n$ Heteroaril,

donde R^3 está opcionalmente substituido con de 1 a 3 grupos substituyentes independientemente seleccionado de halógeno, C_1 -3alquil, - OC_1 -3alquil, y - SC_1 -3alquil, donde C_1 -3alquil, - OC_1 -3alquil, y - SC_1 -3alquil están opcionalmente substituidos con de 1 a 5 halógenos;

cada R^4 está opcionalmente seleccionado entre H, halógeno, C_1 - C_5 alquil y - OC_1 - C_5 alquil, donde C_1 - C_5 alquil y - OC_1 - C_5 alquil están opcionalmente substituidos con de 1 a 5 halógenos;

n es un número entero de 0-2; y

p es un número entero de 1 a 3.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^3 está seleccionado del grupo consistente en 3-bencisoxazolil, -O-fenil, y -C(=O)fenil, donde R^3 está opcionalmente substituido con de 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, - OC_1 - C_3 alquil, y C_1 -3alquil, donde dicho - OC_1 - C_3 alquil y C_1 - C_3 alquil está opcionalmente substituidos con de 1 a 5 halógenos.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 es -X-fenil-Y-Z, donde el fenil está no substituido o substituido con de 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de A.

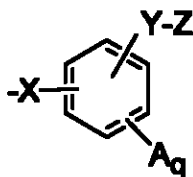
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es un enlace.

5. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde X es CH_2 .

6. El compuesto de la Reivindicación 1, donde Y es - OCR^7R^8 -, R^7 está seleccionada del grupo consistente en H y C_1 - C_3 alquil, y R^8 es C_1 - C_3 alquil, donde R^7 y R^8 están opcionalmente substituidos con de 1 a 3 halógenos.

185

7. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde Y es $-\text{OCR}^7\text{R}^8-$, R^7 está seleccionada del grupo consistente en H y $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquil, y R^8 es $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquil.
- 5 8. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde Y es $-\text{CH}_2\text{CHR}^6-$, donde R^6 es seleccionado del grupo consistente en $\text{C}_1\text{-3}$ alquil y $-\text{OC}_1\text{-3}$ alquil, los cuales están opcionalmente substituidos con de 1 a 3 halógenos.
- 10 9. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde A es seleccionado del grupo consistente en $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquil, CF_3 , $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, y halógeno.
10. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde R^2 está seleccionado de $\text{C}_1\text{-3}$ alquil y CF_3 .
- 15 11. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde R^3 es $-\text{C}(=\text{O})$ fenil, donde R^3 está opcionalmente substituido con de 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, y halógeno.
- 20 12. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde p es 1.
13. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde Z es $-\text{CO}_2\text{H}$.
- 25 14. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde R^1 es



- 30 donde X es seleccionado del grupo consistente en un enlace, CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, y $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilideno;
Y es seleccionado del grupo consistente en $-\text{OCR}^7\text{R}^8-$ y $\text{CH}_2\text{CR}^5\text{R}^6$;

189

Z es seleccionado entre -CO₂H y tetrazol;

A es seleccionado del grupo consistente en C₁-C₃ alquil, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, y halógeno;

5 R⁵, R⁶, y R⁷ son cada uno independientemente seleccionados del grupo consistente en H, halógeno, C₁-C₃ alquil, y -OC₁-C₃ alquil, y R⁸ es seleccionado del grupo consistente en halógeno, C₁-C₃ alquil, y -OC₁-C₃ alquil, donde C₁-C₃ alquil y -OC₁-C₃ alquil de R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ están cada uno opcionalmente substituidos con de 1 a 3 halógenos;

q es un número entero desde 0 a 3;

10

p es 1;

R² es seleccionada entre CF₃ y C₁-C₃ alquil;

15

R³ está seleccionado del grupo consistente de

(a) 3-bencisoxazolil,

(b) 3-bencisotiazolil,

(c) 3-benzpirazolil,

(d) Aril

20

(e) -C(=O)fenil,

(f) -C(=O)Heteroaril,

(g) -Ofenil,

(h) -OHeteroaril,

(i) -S(O)_nfenil, y

25

(j) -S(O)_nHeteroaril,

donde heteroaril está seleccionado del grupo consistente en piridil y quinolil,

n es un número entero desde 0 a 2, y

30

R³ está opcionalmente substituidos con de 1 a 3 grupos independientemente seleccionado entre halógeno, -OC₁-C₃alquil, y C₁-C₃alquil, donde dicho -OC₁-C₃alquil y C₁-C₃alquil están opcionalmente substituidos con de 1 a 5 halógenos.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, donde

X está seleccionado entre un enlace y CH_2 ;

Y está seleccionado de un grupo consistente en $-\text{OCR}^7\text{R}^8-$ y
5 $-\text{CH}_2\text{CR}^5\text{R}^6-$;

Z es $-\text{CO}_2\text{H}$;

A está seleccionado del grupo consistente en CH_3 , CF_3 , $-\text{OCH}_3$,
10 $-\text{OCF}_3$, y halógeno;

R^5 es H;

R^6 está seleccionado del grupo consistente en H, C_1 - C_3 alquil, y
15 $-\text{OC}_1$ - C_3 alquil, donde C_1 - C_3 alquil, y $-\text{OC}_1$ - C_3 alquil están opcionalmente
substituidos con de 1 a 3 halógenos;

R^7 es seleccionado del grupo consistente en H y C_1 - C_3 alquil;

R^8 es C_1 - C_3 alquil;

20

R^2 es CH_3 ;

R^3 está seleccionado del grupo consistente en

25

(a) 3-bencisoxazolil,

(b) Aril,

(c) $-\text{C}(=\text{O})$ fenil,

(d) $-\text{C}(=\text{O})$ Piridil, y

(e) $-\text{C}(=\text{O})$ Quinolil,

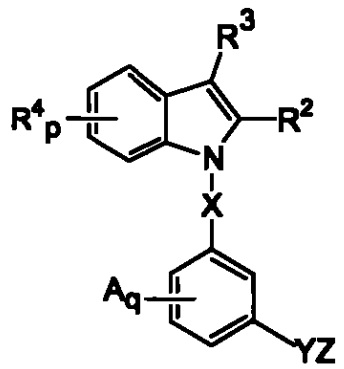
30 donde R^3 está opcionalmente substituido con de 1 a 3 grupos
independientemente seleccionados entre halógeno, $-\text{OC}_1$ - C_3 alquil, y C_1 -3alquil,
donde dicho $-\text{OC}_1$ - C_3 alquil y C_1 - C_3 alquil están opcionalmente substituidos con de 1
a 5 halógenos; y

35

q es un número entero de 0 a 3.

16. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 15, donde q es 0 o 1, y X y YZ son meta o para entre ellos.

17. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, dicho
5 compuesto teniendo Fórmula 1A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



1A

10 donde X es seleccionado entre un enlace y CH₂;

Y está seleccionado del grupo consistente en -OCR⁷R⁸- y -CH₂CR⁵R⁶-;

15 Z es -CO₂H;

A es seleccionado del grupo consistente en CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, y halógeno;

20 q es 0 o 1;

R⁴ es seleccionado del grupo consistente en C₁₋₃alquil, CF₃, -OCH₃, y -OCF₃;

p es 0 o 1;

25 R⁵ está seleccionado del grupo consistente en H y C_{1-C3} alquil, donde C_{1-C3} alquil está opcionalmente substituido con de 1 a 3 halógenos;

R⁶ está seleccionado del grupo consistente en C₁-C₃ alquil y -OC₁-C₃ alquil, donde C₁-C₃ alquil, y -OC₁-C₃ alquil están opcionalmente substituidos con de 1 a 3 halógenos;

5 R⁷ está seleccionado del grupo consistente en H y C₁-C₃ alquil, el cual está opcionalmente substituido con de 1 a 3 halógenos;

R⁸ es C₁-C₃ alquil, el cual está opcionalmenre substituido con de 1 a 3 halógenos;

10

R² es CH₃; y

R³ está seleccionado del grupo consistente en

- 15 (a) 3-bencisoxazolil,**
(b) -O-fenil, y
(c) -C(=O)fenil,

donde R³ está opcionalmente substituido con de 1 a 3 grupos independientemente seleccionado entre halógeno, -OC₁-C₃alquil, y C₁-3alquil, donde dicho -OC₁-C₃alquil y C₁-C₃alquil están opcionalmente substituidos con de 1 a 5

20

halógenos.

18. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 17, donde X es un enlace;

25

Y es -OC*R⁷R⁸- ;

R⁴ está seleccionado del grupo consistente en CH₃, CF₃, -OCH₃, y -OCF₃ ;

30

R⁷ es H; y

R⁸ es C₁-C₃ alquil, el cual está opcionalmente substituido con de 1 a 3 halógenos.

19. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 18, donde el átomo de carbono C* de dicho grupo Y tiene la configuración estereoquímica R.
20. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 18, donde el átomo de carbono C* de dicho grupo Y tiene la configuración estereoquímica S.
21. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 18, donde R³ es -C(=O)fenil, el cual está opcionalmente substituido con de 1 a 2 substituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en Cl, CH₃, CF₃, -OCH₃, y -OCF₃.
22. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 17, donde X es CH₂ ;
Y es -OC*R⁷R⁸- ;
R⁴ es seleccionado del grupo consistente en CH₃, CF₃, -OCH₃, y -OCF₃ ;
R⁷ es H; y
R⁸ es C₁-C₃ alquil, el cual está opcionalmente substituida con de 1 a 3 halógenos.
23. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 22, donde el átomo carbono C* de dicho grupo Y tiene la configuración estereoquímica R.
24. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 22, donde el átomo de carbono C* de dicho grupo Y tiene una configuración estereoquímica S.
25. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 22, donde R³ es -C(=O)Fenil, el cual es opcionalmente substituido con de 1 a 2 substituyentes independientemente seleccionado del grupo consistente en Cl, CH₃, CF₃, -OCH₃, y -OCF₃.

26. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 como el nombrado debajo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5

I	
1	Acido (2R)-2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
2	Acido (2R)-2-(3-[2-metil-3-(feniltio)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
3	Acido (2S)-2-(2-cloro-5-[[2-metil-3-(feniltio)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
4	Acido (2R)-2-(4-cloro-3-[[2-metil-3-(feniltio)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
5	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-3-metilbutanóico
6	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
7	Acido (2S)-2-(3-[[3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
8	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
9	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
10	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
11	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-6-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
12	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-6-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
13	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-

	il]metil}fenoxi)-3-metilbutanóico
14	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-6-isopropil-2-metil-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
15	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-6-isopropil-2-metil-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
16	Acido (2R)-2-(3-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-4-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
17	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-4-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
18	Acido (2R)-2-(3-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
19	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
20	Acido (2R)-2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
21	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-4-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
22	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-4-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
23	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-6-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
24	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-6-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
25	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-4-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
26	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-4-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
27	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
28	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico

	il]metil}fenoxi)butanóico
29	Acido 2-(3-{[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-4-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
30	Acido 2-(3-{[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-4-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
31	Acido 2-(3-{[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-4-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-3-metilbutanóico
32	Acido 2-(3-{[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-4-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-3-metilbutanóico
33	Acido 2-(3-{[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-3-metilbutanóico
34	Acido 2-(3-{[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-3-metilbutanóico
35	Acido 2-(4-cloro-3-{[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-metilpropanóico
36	Acido 2-(2-cloro-5-{[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-metilbutanóico
37	Acido 2-(4-cloro-3-{[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-metilpropanóico
38	Acido (2S)-2-(2-cloro-5-{[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
39	Acido (2S)-2-(4-cloro-3-{[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
40	Acido 2-(2-cloro-5-{[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
41	Acido 2-(2-cloro-5-{[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-metilbutanóico
42	Acido 2-(2-fluoro-5-{[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-3-metilbutanóico
43	Acido 2-(2-fluoro-5-{[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-

	indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
44	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
45	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
46	Acido (2S)-2-(2-fluoro-5-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
47	Acido (2R)-2-(2-cloro-5-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
48	Acido (2R)-2-(4-fluoro-3-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
49	Acido (2S)-2-(4-fluoro-3-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
50	Acido (2R)-2-(2-fluoro-5-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
51	Acido (2S)-2-(4-cloro-3-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
52	Acido 2-(4-cloro-3-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
53	Acido 2-(5-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}-2-fluorofenoxi)butanóico
54	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
55	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-metilpropanóico
56	Acido (2R)-2-(2-cloro-5-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
57	Acido 2-(4-cloro-3-[[3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-metilpropanóico
58	Acido 2-(4-cloro-3-[[3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-

	indol-1-il]metil}fenoxi)pentanóico
59	Acido 2-(4-cloro-3-[[3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-3-metilbutanóico
60	Acido 2-(3-[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}butanóico
61	Acido 2-(3-[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}butanóico
62	Acido (2R)-2-(3-[[3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
63	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
64	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
65	Acido 3-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)propanóico
66	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
67	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-metilpropanóico
68	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
69	Acido 2-(2-fluoro-5-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-3-metilbutanóico
70	Acido 2-(2-fluoro-5-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-3-metilbutanóico
71	Acido 2-(2-fluoro-5-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
72	Acido 2-(2-fluoro-5-[[3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
73	Acido (2S)-2-(3-[[3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-

	indol-1-il]metil)-4-fluorofenoxi)propanóico
74	Acido (2R)-2-(3-([3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil)-4-fluorofenoxi)propanóico
75	Acido (2S)-2-(5-([3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil)-2-fluorofenoxi)propanóico
76	Acido (2R)-2-(5-([3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil)-2-fluorofenoxi)propanóico
77	Acido (2S)-2-(2-cloro-5-([3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil)fenoxi)propanóico
78	Acido (2R)-2-(2-cloro-5-([3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil)fenoxi)propanóico
79	Acido 2-(3-([3-[(4-clorofenoxi)tio]-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil)fenoxi)-3-metilbutanóico
80	Acido 2-(3-([3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil)fenoxi)-3-metilbutanóico
81	Acido 2-(3-([3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil)fenoxi)-2-metilpropanóico
82	Acido (2R)-2-(3-([3-(4-clorofenoxi)-5-yodo-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil)fenoxi)butanóico
83	Acido 2-(3-([3-(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil)fenoxi)-2-metilbutanóico
84	Acido 2-(3-([3-[(4-metoxifenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil)fenoxi)-2-metilbutanóico
85	Acido (2R)-2-(3-([3-[(4-clorofenil)sulfinil]-2-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil)fenoxi)butanóico
86	Acido 2-(3-[3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi)-2-metilpropanóico
87	Acido (2S)-2-(3-([3-(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil)-4-fluorofenoxi)propanóico
88	Acido (2S)-2-(2-cloro-5-([3-[(4-clorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometil)-

	1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
II	
1	Acido (2S)-2-(3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
2	Acido (2S)-2-(3-[[3-(6-cloro-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
3	Acido (2R)-2-(3-[[3-(6-cloro-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
4	Acido (2R)-2-(3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
5	Acido (2S)-2-(3-[[3-(7-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
6	Acido (2R)-2-(3-[[3-(7-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
7	Acido (2R)-2-(2-cloro-5-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
8	Acido (2R)-2-(4-cloro-3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
9	Acido (2S)-2-(2-cloro-5-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenil)propanóico
10	Acido (2S)-2-{3-[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}propanóico ..
11	Acido (2R)-2-{3-[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}butanóico
12	Acido (2R)-2-{3-[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}propanóico
13	Acido (2S)-2-{3-[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}butanóico
14	Acido (2S)-2-(3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico

15	Acido (2R)-2-(3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
16	Acido (2R)-2-(3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-3-metilbutanóico
17	Acido (2S)-2-(4-cloro-3-[[3-(6-cloro-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
18	Acido (2S)-2-(2-cloro-5-[[3-(6-cloro-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
19	Acido (2R)-(4-cloro-3-[[3-(6-cloro-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
20	Acido (2S)-2-(3-[[3-(6-cloro-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico .
21	Acido (2R)-2-(3-[[3-(6-cloro-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico .
22	Acido (2S)-2-(4-cloro-3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
23	Acido (2S)-2-(3-[[3-(5-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
24	Acido (2R)-2-(3-[[3-(5-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
25	Acido (2R)-2-(4-cloro-3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
26	Acido (2S)-2-(4-cloro-3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
27	Acido 2-(3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)pentanóico
28	Acido 2-(3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)pentanóico
29	Acido (2S)-2-(3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-3-metilbutanóico

30	Acido (2R)-2-(2-cloro-5-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
31	Acido (2S)-2-(4-cloro-3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
32	Acido (2R)-2-(4-cloro-3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
33	Acido (2S)-2-(5-[[3-(6-cloro-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]-2-fluorofenoxi)propanóico
34	Acido (2R)-2-(5-[[3-(6-cloro-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]-2-fluorofenoxi)propanóico
35	Acido (2S)-2-(3-[[3-(6-cloro-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]-4-fluorofenoxi)propanóico
36	Acido (2R)-2-(3-[[3-(6-cloro-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]-4-fluorofenoxi)propanóico
37	Acido (2S)-2-(2-fluoro-5-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
38	Acido (2R)-2-(2-fluoro-5-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
39	Acido 2-(4-cloro-3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-2-metilpropanóico
40	Acido (2S)-2-(4-fluoro-3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
41	Acido (2R)-2-(4-fluoro-3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
42	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)pentanóico
43	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)pentanóico
44	Acido 2-(4-cloro-3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)pentanóico

200

45	Acido 2-(4-cloro-3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)pentanóico
46	Acido 2-(4-cloro-3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-3-metilbutanóico
47	Acido 2-(4-cloro-3-[[3-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-3-metilbutanóico
III	
1	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
2	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
3	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
4	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-5-trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
5	Acido (2R)-2-(3-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
6	Acido (2S)-2-{3-[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}propanóico
7	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-2-metilpropanóico
8	Acido 2-{3-[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}-2-metilpropanóico
9	Acido 3-(3-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenil)propanóico
10	Acido 2-etoxi-3-(3[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenil)propanóico
11	Acido 3-(3-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)propanóico
12	Acido 2-{3-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-

201

	il]fenoxi}-2-metilpropanóico
13	Acido 2-{3-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}-2-metilpropanóico
14	Acido 2-{3-[3-[(6-etoxipiridin-3-il)carbonil]-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}-2-metilpropanóico
15	Acido 3-{3-[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenil}propanóico
16	Acido 3-{3-[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenil}-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)propanóico
17	Acido 2-{3-[3-[(2-cloropiridin-3-il)carbonil]-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}-2-metilpropanóico
18	Acido 2-metil-2-{3-[2-metil-3-[(6-metilpiridin-2-il)carbonil]-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}propanóico
19	Acido 2-metil-2-{3-[2-metil-3-(quinolin-2-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}propanóico
20	Acido 3-{3-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenil}-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)propanóico
21	Acido 2-{3-[3-(2-cloro-6-metilisonicotinoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}-2-metilpropanóico
22	Acido 2-{3-[3-(isoquinolin-1-ilcarbonil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}-2-metilpropanóico
23	Acido (2S)-2-(2-cloro-5-{[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
24	Acido (2S)-2-(3-{[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}-4-propilfenoxi)propanóico
25	Acido (2R)-2-(3-{[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}-4-propilfenoxi)propanóico
26	Acido (2S)-2-(2-cloro-5-{[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
27	Acido (2S)-2-{2-cloro-5-[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-

	(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi)propanóico
28	Acido (2R)-2-(2-cloro-5-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
29	Acido (2R)-2-(2-cloro-5-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
30	Acido (2S)-2-(4-cloro-3-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
31	Acido (2S)-2-(4-cloro-3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
32	Acido (2R)-2-(2-cloro-5-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi)propanóico
33	Acido (2S)-2-(2-cloro-5-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi)propanóico
34	Acido (2R)-2-(4-cloro-3-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
35	Acido (2R)-2-(4-cloro-3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
36	Acido (2S)-2-(3-{1-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]etil}fenoxi)propanóico
37	Acido (2S)-2-(3-[[3-(2,4-diclorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
38	Acido (2R)-2-(3-[[3-(2,4-diclorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
39	Acido 2-etil-5-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-carboxílico
40	Acido 5-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]-2-etil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-carboxílico
41	Acido 6-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]-2-metilcroman-2-carboxílico
42	Acido (2S)-2-{3-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-

	indol-1-il]fenoxi}propanóico
43	Acido (2R)-2-{3-[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}propanóico
44	Acido 6-[[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]-2-metilcroman-2-carboxílico
45	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-cloro-2-metoxibenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
46	Acido (2R)-2-(3-[[3-(4-cloro-2-metoxibenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
47	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-cloro-2-metilbenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
48	Acido (2R)-2-(3-[[3-(4-cloro-2-metilbenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
49	Acido (3-[[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)(ciclohexil)acético
50	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
51	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-4-metilpentanóico
52	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)pentanóico
53	Acido (3-[[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)(fenil)acético
54	Acido 1-(3-[[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)ciclobutanocarboxílico
55	Acido (2R)-2-(3-[[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
56	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-3-metilbutanóico
57	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-metoxi-2-metilbenzoi)-2-metil-6-

204

	(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
58	Acido (2R)-2-(3-[[3-(4-metoxi-2-metilbenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
59	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
60	Acido (2R)-2-(3-[[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
61	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)pentanóico
62	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)pentanóico
63	Acido (2R)-2-etil-7-[[3-(4-metoxibenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}croman-2-carboxílico
64	Acido (2R)-7-[[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}-2-etilcroman-2-carboxílico
65	Acido (2R)-7-[[3-(2,4-diclorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}-2-etilcroman-2-carboxílico
66	Acido (2S)-2-etil-7-[[3-(4-metoxibenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}croman-2-carboxílico
67	Acido (2S)-7-[[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}-2-etilcroman-2-carboxílico
68	Acido (2S)-2-(3-[[2-metil-3-(2,4,6-triclorobenzoi)-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
69	Acido (2R)-2-(3-[[2-metil-3-(2,4,6-triclorobenzoi)-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
70	Acido (2S)-2-(3-[2-metil-3-(quinolin-2-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi)propanóico .
71	Acido (2R)-2-(3-[2-metil-3-(quinolin-2-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi) propanóico
72	Acido 2-(3-[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-

205

205

	il]fenoxi)butanóico
73	Acido 2-(3-[[3-(2,4-diclorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
74	Acido 2-(3-[[3-(2,4-diclorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
75	Acido 2-(3-[[3-(2,4-diclorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)pentanóico
76	Acido 2-(3-[[3-(2,4-diclorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)pentanóico
77	Acido 2-{3-[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}pentanóico
78	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-3-metilbutanóico
79	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-3-metilbutanóico
80	Acido 2-(4-cloro-3-[[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
81	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-metoxibenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
82	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
83	Acido 2-(4-cloro-3-[[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)pentanóico
84	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)pentanóico
85	Acido 2-(2-cloro-3-[[3-(4-metoxibenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
86	Acido 2-(4-cloro-3-[[3-(4-metoxibenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)pentanóico
87	Acido 2-(4-cloro-3-[[3-(2,4-diclorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-

209

	1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
88	Acido 2-(4-cloro-3-[[3-(2,4-diclorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)pentanóico
89	Acido (2R)-2-(3-[[3-(2-cloro-4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
90	Acido (2S)-2-(3-[[3-(2-cloro-4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
91	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-metilbutanóico
92	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-etil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-metilbutanóico
93	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-metilpentanóico
94	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-metilbutanóico
95	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-metilbutanóico
96	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-metilpentanóico
97	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-metilpentanóico
98	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-etilbutanóico
99	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-etilpentanóico
100	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-etilbutanóico
101	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-etilpentanóico
102	Acido 2-(3-[[3-(2,4-diclorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-

	indol-1-il]metil}fenoxi)-3,3,3-trifluoropropanóico
103	Acido 2-(3-[[3-(2-cloro-4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
104	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-metilbutanóico
105	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-metilbutanóico
106	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
107	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
108	Acido 2-(2-fluoro-5-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)pentanóico
109	Acido 2-(2-fluoro-5-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)pentanóico
110	Acido 2-(2-fluoro-5-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)pentanóico
111	(4-clorofenil)[2-metil-1-(3-[(1S)-1-(2H-tetrazol-5-il)etoxi]bencil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-il]metanona
112	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}bencil)butanóico
113	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}bencil)butanóico
114	Acido (3-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}bencil)(metil)malónico
115	Acido 3-(3-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenil)-2-fenilpropanóico
116	Acido 3-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenil)-2-fenilpropanóico
117	Acido 2-(2-fluoro-5-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-

	1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-3-metilbutanóico
118	Acido 2-(5-[[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]-2-fluorofenoxi)-2-metilbutanóico
119	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-metoxibenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-3-metilbutanóico
120	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-3-metilbutanóico
121	Acido 3-(3-[[3-(4-metoxibenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenil)-2-metilpropanóico
122	Acido 3-(3-[[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenil)-2-metilpropanóico
123	Acido 2-(5-[[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]-2-fluorofenoxi)pentanóico
124	Acido (2S)-2-{5-[3-(4-(etiltio)benzoi]-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]-2-fluorofenoxi}propanóico
125	Acido (2R)-2-(3-[[3-(4-fluorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)propanóico
126	Acido (2R)-2-[3-({2-metil-6-(trifluorometoxi)-3-[4-(trifluorometoxi)benzoi]-1H-indol-1-il}metil}fenoxi)]propanóico
127	Acido (2E)-3-(3-[[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenil)acrilico
128	Acido (2S,3R)-3-(3-[[3-(4-clorobenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenil)-2,3-dihidroxiopropanóico
129	(4-clorofenil)[2-metil-1-{3-[1-(2H-tetrazol-5-il)propoxi]bencil}-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-il]metanona
130	Acido (2R)-2-(3-[[3-(4-metoxibenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
131	Acido 2-(2-fluoro-5-[[3-(4-metoxibenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
132	Acido 2-(2-fluoro-5-[[3-(4-metoxibenzoi)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-

	1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
133	Acido 2-(5-{[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}-2-fluorofenoxi)butanóico
134	Acido 2-(5-{[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}-2-fluorofenoxi)butanóico
135	Acido 2-(3-{[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-4,4,4-trifluorobutanóico
136	Acido (2R)-2-(3-{[3-(4-clorobenzoil)-2-etil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
137	Acido (2S)-2-(3-{[3-(4-clorobenzoil)-2-etil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
138	Acido 2-{5-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]-2-fluorofenoxi}-2-metilpropanóico
139	Acido (2S)-2-{5-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]-2-fluorofenoxi}propanóico
140	Acido (2R)-2-{5-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]-2-fluorofenoxi}propanóico
141	Acido 2-(3-{[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-metilbutanóico
142	Acido 2-(3-{[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-2-metilpentanóico
143	Acido 2-(3-{[3-(4-clorobenzoil)-2-etil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-3-metilbutanóico
144	Acido 2-(3-{[3-(4-clorobenzoil)-2-isopropil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
145	Acido 2-(3-{[3-(4-clorobenzoil)-2-propil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
146	Acido 2-(3-{[3-(4-clorobenzoil)-2-propil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
147	Acido 2-(3-{[3-(4-clorobenzoil)-2-propil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-

210

	il]metil}fenoxi)-3-metilbutanóico
148	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-propil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-3-metilbutanóico
149	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-etil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-3-metilbutanóico
150	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-etil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)-3-metilbutanóico
151	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}-4-fluorofenoxi)-4,4,4-trifluorobutanóico
152	Acido 2-{3-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]-5-fluorofenoxi}-2-metilpropanóico
153	Acido (2S)-2-{3-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]-5-fluorofenoxi}propanóico
154	Acido (2R)-2-{3-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]-5-fluorofenoxi}propanóico
155	Acido 2-({6-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]piridin-2-il}oxi)-2-metilpropanóico
156	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-(metoximetil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
157	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-(clorometil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
158	Acido 2-(3-[[3-(4-clorobenzoil)-2-(hidroximetil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
159	Acido 2-(3-[[3-(bromometil)-3-(4-clorobenzoil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil}fenoxi)butanóico
160	Acido 2-[3-({2-metil-6-(trifluorometoxi)-3-[4-(trifluorometoxi)benzoi]-1H-indol-1-il}metil}fenoxi)]butanóico
161	Acido 2-[3-({2-metil-6-(trifluorometoxi)-3-[4-(trifluorometoxi)benzoi]-1H-indol-1-il}metil}fenoxi)]butanóico
162	Acido 3-metil-2-[3-({2-metil-6-(trifluorometoxi)-3-[4-

214

211

	(trifluorometoxi)benzoil]-1H-indol-1-il]metil)fenoxi]butanóico
163	Acido 3-metil-2-[3-([2-metil-6-(trifluorometoxi)-3-[4-(trifluorometoxi)benzoil]-1H-indol-1-il]metil)fenoxi]butanóico
164	Acido (2R)-2-(3-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-1H-indol-1-il]metil)fenoxi]propanóico
165	Acido (2S)-2-(3-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-1H-indol-1-il]metil)fenoxi]propanóico
166	Acido (2R)-2-(3-[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-1H-indol-1-il]metil)fenoxi]propanóico
167	Acido 2-(3-[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil)bencil]butanóico
168	Acido 2-([6-[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]piridin-2-il]oxi)-2-metilpropanóico
169	Acido (2R)-2-(3-[3-(4-clorobenzoil)-2-(clorometil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil)fenoxi]butanóico
170	Acido (2R)-2-(3-[3-(4-clorobenzoil)-2-(fluorometil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil)fenoxi]butanóico
171	Acido 2-([3-[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenil)sulfinil]-2-metilpropanóico
172	Acido 2-([3-[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenil)sulfonil]-2-metilpropanóico
173	Acido 2-([3-[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenil)tio]-2-metilpropanóico
174	Acido 2-([3-[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenil)tio]propanóico
175	Acido 2-([3-[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenil)tio]propanóico
176	Acido (2R)-2-[3-[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi]butanóico
177	Acido (2R)-2-[3-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-

216

	indol-1-il]fenoxi}butanóico
178	Acido (2R)-2-{3-fluoro-5-[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}propanóico
179	Acido (2R)-2-{3-[3-(4-clorobenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]-5-fluorofenoxi}butanóico
180	Acido (2S)-2-(2-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
181	Acido (2R)-2-(2-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
182	Acido 2-(2-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-2-metilpropanóico
183	Acido (2R)-2-(2-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
184	Acido (2S)-2-(2-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
185	Acido (2S)-2-(4-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
186	Acido (2R)-2-(4-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
187	Acido 2-(4-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-2-metilpropanóico
188	Acido (2R)-2-(4-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
189	Acido 2-(4-[[3-(4-metoxibenzoil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-2-metilpropanóico
IV	
1	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-metoxifenil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
2	Acido (2R)-2-(3-[[3-(4-metoxifenil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico

3	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxifenil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
4	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxifenil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
5	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-metoxifenil)-2-metil-4-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
6	Acido (2R)-2-(3-[[3-(4-metoxifenil)-2-metil-4-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)propanóico
7	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxifenil)-2-metil-4-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
8	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxifenil)-2-metil-4-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
9	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxifenil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-3-metilbutanóico
10	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxifenil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-3-metilbutanóico
11	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxifenil)-6-(trifluorometoxi)-2-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
12	Acido 2-(3-[[3-(4-metoxifenil)-6-(trifluorometoxi)-2-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
13	Acido 2-(2-cloro-5-[[3-(4-metoxifenil)-6-(trifluorometoxi)-2-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
14	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
15	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-clorofenil)-2-metil-4-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
16	Acido (2S)-2-(3-[[3-(4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi]propanóico
17	Acido (2R)-2-(3-[[3-(4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi]propanóico

18	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
19	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
20	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)butanóico
21	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-2-metilpropanóico
22	Acido 2-(3-[[3-(4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]metil]fenoxi)-2-metilpropanóico
23	Acido 2-(3-[3-(4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi)butanóico
24	Acido 2-(3-[3-(4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi)butanóico

27. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un transportador farmacéuticamente aceptable.

28. Un método para el tratamiento de la diabetes mellitus Tipo 2 en un mamífero con necesidad de ello el cual comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Reivindicación 1.

29. El método de la Reivindicación 28, el cual comprende la co-administración al mamífero de uno o más compuestos antidiabéticos adicionales seleccionados del grupo consistente en metformin, una sulfonilurea, insulina, y un inhibidor DP-IV.

30. El método de la Reivindicación 28, el cual comprende la co-administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de una estatina

215

seleccionada del grupo consistente en simvastatina, lovastatina, rosuvastatina, atorvastatina, fluvastatina, itavastatina, rivastatina, y ZD-4522.

- 5 31. El uso del compuesto de la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente acceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus Tipo 2.

9/10/10 2112645
216

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-02-15-085
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Cristy L Craig
3. actuando en su condición de Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/timbre de Cristy L Craig, Notario

CERTIFICADO

5. en Trenton, New Jersey
 6. el día 9 de febrero de 2009
 7. por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
 8. No. A218873
 9. Sello/timbre
 10. Firma: ilegible
- Hay un sello dorado.

TRADUCTORA OFICIAL
R.N. 8177/08 MINJUR

VITA ESCOBAR DE TAMAYO

2009 FEB 10 10:05
C P P 80

220

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Quiza
089945
Protan

ESTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB 16 P 1 02
mas

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTO DOMINGO DE LOS RIOS, D.C.

217

Yo, MARGARET M. DOUGHERTY, mediante el presente juro que la fotocopia adjunta de: Cesión y Acuerdo de los EE.UU., Caso No. 21116YS, llamada "INDOLES CON ACTIVIDAD ANTIDIABETICA," es una copia fiel, correcta y completa del documento original para el cual tengo responsabilidad de custodia.

(firma: ilegible)
MARGARET M. DOUGHERTY
SENIOR STAFF ASSOCIATE

Suscrito y juramentado ante mí, este día 22 de noviembre de 2004.

(firma: ilegible)
Notario Público



Caso Extranjero No. 21116YS

Hay un sello repujado.

CRISTY L. CRAIG
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 4 de septiembre de 2006



221

218

PATENTE

Número de Agenda del Apoderado 21116YS

No. Serial EE.UU. _____

Fecha de Presentación _____

CESION Y ACUERDO

Por el valor recibido, nosotros, John J. Acton III, Sheryl D. Debenham, Kun Liu, Peter T. Meinke, Harold B. Wood, Regina M. Black

de 39 Richmond Avenue, Cranford, NJ 07016, 2 Blue Ridge Circle, Scotch Plains, NJ 07076, 39 Winding Brook Way, Edison, NJ 08820, 531 W. 8th Street, Plainfield, NJ 07060, 724 Hanford Place, Westfield, NJ 07090, 6 Roselle Ave, Cranford, NJ 07016

por el presente vendemos, cedemos y transferimos a MERCK & CO., INC., una corporación del Estado de New Jersey, que tiene una oficina en Lincoln Avenue, Ciudad de Rahway, Estado de New Jersey, y a sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todo nuestro derecho, título e interés, para todos los países, en y de ciertas invenciones relacionadas con

INDOLES CON ACTIVIDAD ANTIDIABETICA

descrita en una solicitud de Patente que tiene Número de Agenda del Apoderado 21116YS y en la solicitud No. Serial 60/406.741 presentada el 08/29/2002; No. Serial 60/440.672 presentada el 01/17/2003; No. Serial presentada el (si aplica),

22

y todos nuestros derechos y privilegios, incluyendo cualquiera y todos los beneficios bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial bajo cualquiera y todas las Patentes de Invención que puedan otorgarse con el presente y bajo cualquiera y todas las extensiones, divisiones, reemisiones y continuaciones de dichas solicitudes para Patentes, incluyendo cualquier solicitud extranjera de derivada de ello, equivalente a ello o que reivindique prioridad sobre ello.

Solicitamos que cualquiera y todas las Patentes para dichas invenciones sean otorgadas a dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales o a dichos nominatarios según se designen.

Acordamos que, cuando así se solicite, nosotros, sin costo alguno para dicho cesionario pero a expensas suyas, firmaremos todos los documentos, haremos todos los juramentos legales, y haremos todos los actos que sean necesarios, deseables o convenientes para asegurar y mantener las Patentes para dichas invenciones en cualquiera y todos los paises y para traspasar el título de ello a dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales o nominatarios.

Acordamos con dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, que los derechos y propiedad por el presente transferida están libres de todo gravamen y que tenemos todo el derecho de traspasar el mismo como se expresa por el presente.

Por el presente autorizamos a nuestro apoderado, James L. McGinnis o a un apoderado con Poder en esta solicitud de MERCK & CO., Inc., para insertar el N . Serial y la Fecha de Presentación de dicha solicitud cuando se conozca.

220

Firmado en Rahway, New Jersey, este día 9 de octubre de 2003.

(firma: ilegible)
John J. Acton III

(firma: ilegible)
Sheryl D. Debenham

(firma: ilegible)
Kun Liu

(firma: ilegible)
Peter T. Meinke

(firma: ilegible)
Harold B. Wood

(firma: ilegible)
Regina M. Black

PATENTE

Número de Agenda del Apoderado 21116YS

No. Serial EE.UU. _____

Fecha de Presentación _____

CESION Y ACUERDO

ESTADO DE NEW JERSEY)
) ss:
Condado de UNION)

Comparecieron personalmente ante mí, los anteriormente nombrados John J. Acton III Kun Liu Harold B. Wood Sheryl D. Debenham Peter T. Meinke Regina M. Black
a quienes conozco y quien sé que son las personas que ejecutaron el documento anterior y reconocieron que dicho instrumento era su propio acto y acción, este día 9 de octubre de 2003.

224
225

221

(firma: ilegible) Notario Público

Violet Burgess
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 5/30/2007

Firmado en _____ este día _____ de _____ de _____.

_____)
) ss:
Condado de _____)

Compareció personalmente ante mí, el anteriormente nombrado _____ a
quien conozco y quien sé que es la persona que ejecutó el documento anterior y
reconoció que dicho instrumento era su propio acto y acción, este día _____ de
_____ de _____.

Notario Público

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 15 de febrero de
2005, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora
Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

225

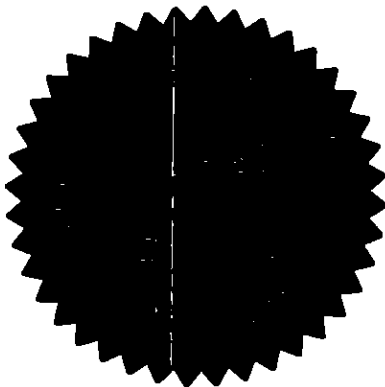
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
CRISTY L CRAIG
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
CRISTY L CRAIG, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 9TH DAY OF FEBRUARY 2005
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A218873
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

I, **MARGARET M. DOUGHERTY**, hereby swear that the attached photocopy of:
**U.S. Assignment and Agreement, Case No. 21116YS, entitled "INDOLES HAVING ANTI-DIABETIC
ACTIVITY"**, is a true, correct, and complete copy of the original document for which I have custodial
responsibility.

Margaret M. Dougherty
MARGARET M. DOUGHERTY
SENIOR STAFF ASSOCIATE

Subscribed and sworn to before me this 22nd day of November, 2004.

Cristy L. Craig
NOTARY PUBLIC
CRISTY L. CRAIG
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires Sept 4, 2006

Foreign Case No.: 21116YS



ASSIGNMENT AND AGREEMENT

For value received, we, John J. Acton III, Sheryl D. Debenham, Kun Liu, Peter T. Meinke, Harold B. Wood, Regina M. Black 224

of 39 Richmond Avenue, Cranford, NJ 07016, 2 Blue Ridge Circle, Scotch Plains, NJ 07076, 39 Winding Brook Way, Edison, NJ 08820, 531 W. 8th Street, Plainfield, NJ 07060, 724 Hanford Place, Westfield, NJ 07090, 6 Roselle Ave, Cranford, NJ 07016

hereby sell, assign and transfer to MERCK & CO., Inc., a corporation of the State of New Jersey, having an office at Lincoln Avenue, City of Rahway, State of New Jersey, and its successors, assigns and legal representatives, our entire right, title and interest, for all countries, in and to certain inventions relating to

INDOLES HAVING ANTI-DIABETIC ACTIVITY

described in an application for Patents having Attorney Docket Number 21116YS and in application(s) Serial No. 60/406,741 filed on 08/29/2002 ; Serial No. 60/440,672 filed on 01/17/2003 ; Serial No. _____ filed on _____ (if applicable),

and all our rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under any and all Patents which may be granted therefor, and under any and all extensions, divisionals, reissues and continuations of said application for Patents, including any foreign applications derived therefrom, equivalent thereto or claiming priority thereof.

We request that any and all Patents for said inventions be issued to said assignee, its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as it may designate.

We agree that, when requested, we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining Patents for said inventions in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns and legal representatives or nominees.

We covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that we have full right to convey the same as herein expressed.

We hereby authorize our attorney, James L. McGinnis or an attorney with Power of Attorney in this application, of the said MERCK & CO., Inc., to insert Serial No., (s) and Filing Date(s) of said application(s) when known.

Signed at Rahway, NJ this 9th day of October, 2003.

John J. Acton III
John J. Acton III

Kun Liu
Kun Liu

Harold B. Wood
Harold B. Wood

Sheryl D. Debenham
Sheryl D. Debenham

Peter T. Meinke
Peter T. Meinke

Regina M. Black
Regina M. Black

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

225

STATE OF NEW JERSEY

County of UNION

SS.

Personally appeared before me the above-named John J. Acton III Kun Liu Harold B. Wood Sheryl D. Debenham Peter
T. Meinke Regina M. Black

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be
their free act and deed this 9th day of October, 2007.



Notary Public

VIOLET BURGESS
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 5/30/2007

Signed at _____ this _____ day of _____

County of _____

SS.

Personally appeared before me the above-named

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be
their free act and deed this _____ day of _____.

Notary Public

229

226
230

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 85817678 00000000
Fecha (AMU): 2005-02-24 17:04:44
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HACI 411 PRESENTI
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 22



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]
- ♦ 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 gráfica 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 ☐ []

Claudia M Nsua
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
Bogotá, D.C., Colombia



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio ~~281~~

2020
Bogotá DC

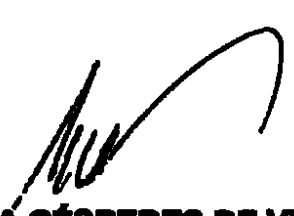
Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Representante y/o Apoderado(a)
MERCK & CO., INC

REFERENCIA:	Radicación No.	05 17678
	Solicitud Internacional	PCT/US2003/028677
	Fecha inicio fase nacional	29-03-2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	070
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

21 ABR. 2005


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia