

U

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

Division de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21 EXPEDIENTE No

06-1010

54 TITULO

AGENTES TERAPEUTICOS DERIVADOS DE ACIDO 3-FENIL PROPIONICO

SUSTITUIDO

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

C07C 317/46, 323/56, A61P 5/48,
A61K 31/192

71 SOLICITANTE

ASTRAZENECA AB

DOMICILIO

SODERTALJE, SUECIA

74 APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22 SANTAFE DE BOGOTA, D C

CA

2

PETITORIO

AS: 100.034



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 06001010 00000000 Folios: 120
 Fecha (DD): 2006-01-05 16:20:43
 Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 2006 - 01 - 10

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ASTRAZENECA AB

Dirección: S-1-51 85 Södertälje, Suecia
 Nacionalidad o Domicilio: Suecia
 Lugar de Constitución: Suecia
 Teléfono: Fax:
 E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9

Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700
 E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 80.410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Eva-Lotte Lindstedt-Alstermark, Anna Maria Persdotter Boije, Patrik Holm

Dirección: AstraZeneca R & D Mölndal, S-SE-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-SE-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-SE-431 83 Mölndal, Suecia (Respectivamente)

Nacionalidad o Domicilio: Suecia (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2004/002554 Fecha 16-06-2004
 Publicación Internacional No. WO 2004/113282 A1 Fecha 29-12-2004

Título (54): AGENTES TERAPÉUTICOS DERIVADOS DE ÁCIDO 3-FENILPROPIÓNICO SUSTITUIDO

7 Clasificación Internacional (51) C07C 317/46, 323/56, A61P 3/48, A61K 31/192

8 Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de
Origen

GB

(32) Fecha

18-06-2003

(31) Número de Solicitud

0314075.3

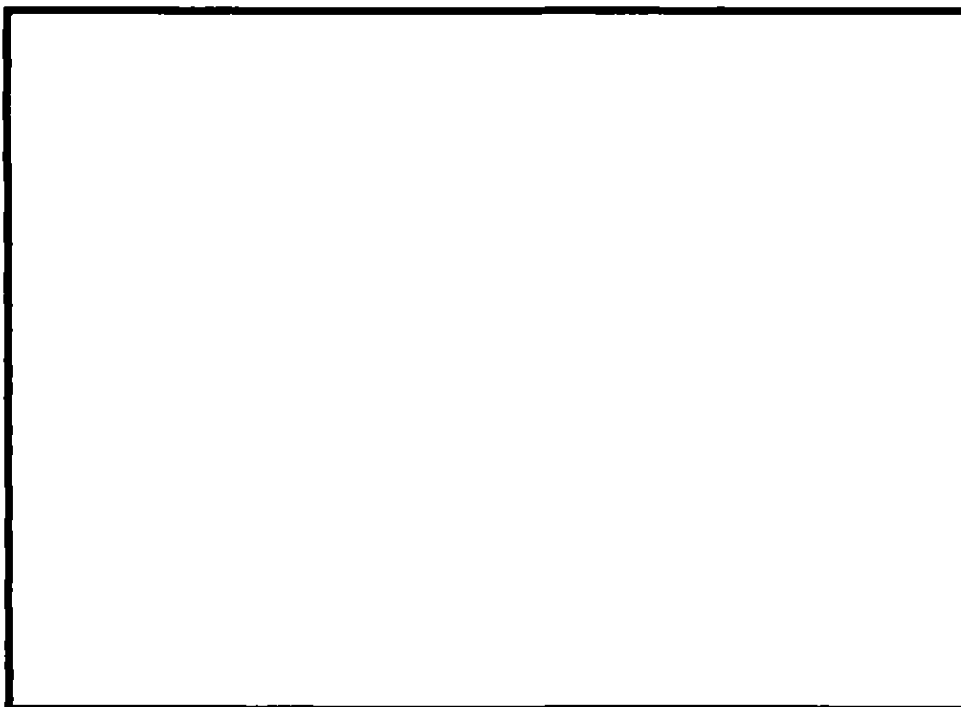
9 Comprobante de pago No. 05-90.200 - 06-83

Fecha 05-01-2006

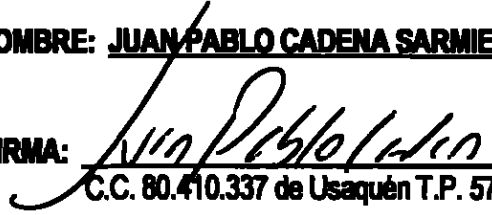
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$463.000
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia Autenticada
- ☒ 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, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ 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, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: Tarjeta de Propietarios
Extracto para publicación y Tarjeta de Archivo Temático

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTOFIRMA: 

C.C. 80.410.337 de Usaquén T.P. 57492 del C.S.J.

3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 06001010 00000000

Folios: 128

Fecha (AMD): 2006-01-05 16:29:43

Tramite : 011 PCT-PATENT 370 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 90,200

FECHA : NOVIEMBRE 24 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	30859389	24/11/2005	25,515,060.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 06001010 00000000
Fecha (MM): 2006-01-05 16:20:43
Tramite : 011 PCT-PATENT 370 FASE NDCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 120

CIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 03
CHA : ENERO 2 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
IGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32947951	20/06/0102	1,125,000.00

***** CONCEPTO *****

NT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA AMO ANTR	20,000.00
	TOTAL :	20,000.00

N: VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

CIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

AS: 100.034
85

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 December 2004 (29.12.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/113282 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07C 317/46,
323/56, A61P 5/48, A61K 31/192

S-SE-431 83 Molndal (SE). HOJLM, Patrik [FI/SE];
AstraZeneca R & D Molndal, S-SE-431 83 Molndal (SE).

(21) International Application Number:
PCT/GB2004/002554

(74) Agent: ASTRAZENECA: Global Intellectual Property,
S-SH-151 85 Sodertalje (SE).

(22) International Filing Date: 16 June 2004 (16.06.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0314075.3 18 June 2003 (18.06.2003) GB

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, 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.

(71) Applicant (*for AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE,
BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CY, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MW, MX, MY,
NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SY, SZ, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW only*): ASTRAZENECA
AB [SE/SE]; Sodertalje, S-SE-151 85 (SE).

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SR, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (*for MG only*): ASTRAZENECA UK LIM-
ITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London Greater Lon-
don W1K 1LN (GB).

Published:
— 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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): LINDSTEUT-AL-
STERMARK, Eva-Lotte [SE/SE]; AstraZeneca R &
D Molndal, S-SE-431 83 Molndal (SE). BOLJE, Anna,
Maria, Persdotter [SE/SE]; AstraZeneca R & D Molndal,

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: THERAPEUTIC AGENTS

(57) Abstract: Substituted 3-phenylpropionic acid derivatives, processes for preparing such compounds, their utility in treating
clinical conditions including lipid disorders (dyslipidemias) whether or not associated with insulin resistance, methods for their
therapeutic use and pharmaceutical compositions containing them.

WO 2004/113282 A1

9/6

THERAPEUTIC AGENTS

Field of the invention

The present invention relates to certain novel substituted 3-phenylpropionic acid derivatives, to processes for preparing such compounds, to their utility in treating clinical conditions including lipid disorders (dyslipidemias) whether or not associated with insulin resistance and other manifestations of the metabolic syndrome, to methods for their therapeutic use and to pharmaceutical compositions containing them.

Background of the invention

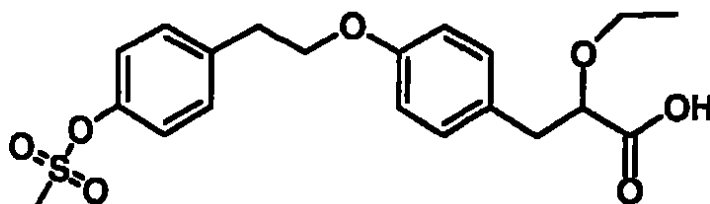
The metabolic syndrome including type 2 diabetes mellitus, refers to a cluster of manifestations including insulin resistance with accompanying hyperinsulinaemia, possibly type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, central (visceral) obesity, dyslipidaemia observed as deranged lipoprotein levels typically characterised by elevated VLDL (very low density lipoproteins), small dense LDL particles and reduced HDL (high density lipoprotein) concentrations and reduced fibrinolysis.

Recent epidemiological research has documented that individuals with insulin resistance run a greatly increased risk of cardiovascular morbidity and mortality, notably suffering from myocardial infarction and stroke. In type 2 diabetes mellitus atherosclerosis related conditions cause up to 80% of all deaths.

In clinical medicine there is awareness of the need to increase the insulin sensitivity in patients with the metabolic syndrome and thus to correct the dyslipidaemia which is considered to cause the accelerated progress of atherosclerosis. However, currently this is not a universally accepted diagnosis with well-defined pharmacotherapeutic indications.

2-Phenylpropionic acids and cinnamic acids derivatives, unsubstituted in their acid chains, are disclosed in WO95/15752 and EP 544 488 as leukotriene antagonists and EP 947 500 discloses similar compounds which also have a sulphonamide or carboxamide group have prostaglandin E₂ modulating activity.

The S-enantiomer of the compound of formula C below



C

2-ethoxy-3-[4-(2-{4-methanesulfonyloxyphenyl}ethoxy)phenyl]propanoic acid, is disclosed in PCT Publication Number WO99/62872. This compound is reported to be a modulator of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR, for a review of the PPARs see T.

M. Willaon et al, J Med Chem 2000, Vol 43, 527) and has combined PPAR α /PPAR γ agonist activity (Structure, 2001, Vol 9, 699, P. Cronet et al). This compound is effective in treating conditions associated with insulin resistance. Other 2-phenylpropionic acid derivatives are disclosed in WO99/62870, WO99/62871 and WO01/40172. 2-Phenylpropanol derivatives having PPAR activity are disclosed in WO01/40170 and WO02/96863.

2-Chloro-2-((4-phenoxyalkyl)phenyl)propionic acids derivatives are disclosed as having hypolipidemic and hypoglycaemic properties in GB 1,496,156.

(S)- 2-Ethoxy-3- [4-(4-methylsulfonyloxyphenethylamino)phenyl]propionic acid is disclosed WO03/048116 which describes compounds that are predominantly PPAR alpha agonists.

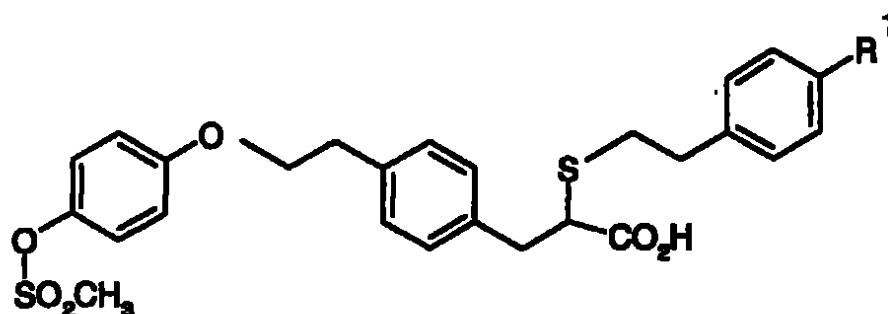
2-Alkoxy-3 -[(4 -(2-quinolinylmethoxy)phenoxyalkyl)phenyl]propionic acid derivatives are described as having PPAR activity in WO01/66098.

WO00/64888 discloses diaryl acid derivatives as PPAR receptor ligands.

WO02/100813 discloses 2-alkoxy-3 -[4-[(4-substitutedphenoxy)-alkyl]phenyl]propionic acid compounds that have PPAR activity.

EP 1 216 980 discloses 2-alkoxy-3-{3-[(4-substitutedphenoxy)alkyl]phenyl}propionic acid compounds that have PPAR activity.

Co-pending PCT application No. PCT/GB02/05743 discloses compounds of formula I



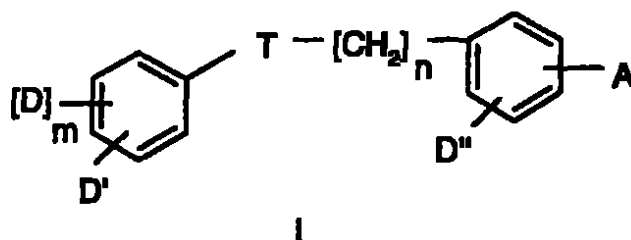
wherein R¹ represents chloro, fluoro or hydroxy as well as optical isomers and racemates thereof as well as pharmaceutically acceptable salts, prodrugs, solvates and crystalline forms thereof, to processes for preparing such compounds, to their the utility in treating clinical conditions including lipid disorders (dyslipidemias) whether or not associated with insulin

resistance, to methods for their therapeutic use and to pharmaceutical compositions containing them.

Surprisingly a series of compounds has now been found which are PPAR α and /or PPAR γ modulators.

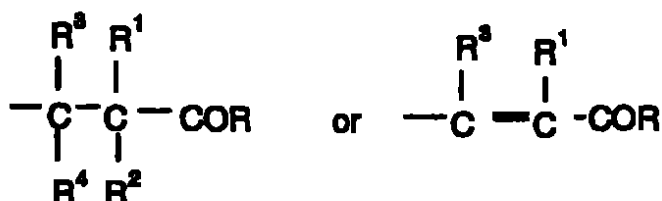
5 Description of the invention

The present invention provides a compound of formula I



and pharmaceutically acceptable salts thereof, in which

A is situated in the para position and represents A1 or A2 below



A1

A2

wherein

R is hydrogen;

-OR^a, wherein R^a represents hydrogen, alkyl, aryl or alkylaryl;

-NR^aR^b, wherein R^a and R^b are the same or different and R^a is as defined above and

R^b represents hydrogen, alkyl, aryl, alkylaryl, cyano, -OH, -Oalkyl, -Oaryl, -

Oalkylaryl, -COR^c or -SO₂R^d, wherein R^c represents hydrogen, alkyl, aryl or alkylaryl and R^d represents alkyl, aryl or alkylaryl;

R¹ is alkyl, aryl, alkenyl, alkynyl, cyano;

-OR^e, wherein R^e is alkyl, acyl, aryl or alkylaryl;

-O-[CH₂]_m-OR^f, wherein R^f represents hydrogen, alkyl, acyl, aryl or alkylaryl and m represents an integer 1-8;

-OCONR^aR^c, wherein R^a and R^c are as defined above;

- SR^d, wherein R^d is as defined above;
- SOR^d, wherein R^d is as defined above;
- SO₂R^d, wherein R^d is as defined above;
- SO₂NR^fR^a, wherein R^f and R^a are as defined above;
- 5 -SO₂OR^a, wherein R^a is as defined above;
- COOR^d, wherein R^d is as defined above;

R² is hydrogen, alkyl, aryl, or alkylaryl,

R³ and R⁴ are the same or different and each represents hydrogen, alkyl, aryl, or alkylaryl,

n is an integer 1-6,

10 m is an integer 0 or 1;

D is situated in the ortho, meta or para position and represents alkyl, acyl, aryl, alkylaryl, halogen, -CN and NO₂, wherein the alkyl, aryl, or alkylaryl group is optionally substituted by R^b;

- NR^eCOOR^a, wherein R^e and R^a are as defined above;
 - 15 -NR^eCOR^a, wherein R^e and R^a are as defined above;
 - NR^eR^a, wherein R^e and R^a are as defined above;
 - NR^eSO₂R^d, wherein R^e and R^d are as defined above;
 - NR^eCONR^bR^e, wherein R^e, R^e and R^b are as defined above;
 - NR^eCSNR^aR^b, wherein R^a, R^e and R^b are as defined above;
 - 20 -OR^a, wherein R^a is as defined above;
 - OSO₂R^d, wherein R^d is as defined above;
 - SO₂R^d, wherein R^d is as defined above;
 - SOR^d, wherein R^d is as defined above;
 - SR^e, wherein R^e is as defined above;
 - 25 -SO₂NR^fR^a, wherein R^f and R^a are as defined above;
 - SO₂OR^a, wherein R^a is as defined above;
 - CONR^eR^a, wherein R^e and R^a are as defined above;
 - OCONR^fR^a, wherein R^f and R^a are as defined above;
- D' is situated in the ortho, meta or para position and represents hydrogen, alkyl, acyl, aryl,
- 30 alkylaryl, halogen, -CN, -NO₂,
- NR^fR^b, wherein R^f and R^b are as defined above;

-OR^f, wherein R^f is as defined above;

-OSO₂R^d, wherein R^d is as defined above;

D'' is situated in the ortho, meta or para position and represents

hydrogen, alkyl, acyl, aryl, alkylaryl, halogen, -CN, -NO₂, -NR^fR^b wherein R^f and R^b are as defined above;

-OR^f, wherein R^f is as defined above.

-OSO₂R^d, wherein R^d is as defined above

and T represents O, S or NRⁱ wherein Rⁱ represents alkyl or alkylaryl provided that when A is A1 and R², R³, and R⁴ each represent hydrogen and R¹ is OR^e wherein R^e is as previously

defined then T is not O;

wherein the term "aryl" denotes a substituted or unsubstituted phenyl, furyl, thienyl or pyridyl group, or a fused ring system of any of these groups;

wherein the term "alkyl" denotes a straight or branched, substituted or unsubstituted alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms or a substituted or unsubstituted cycloalkyl having

from 3 to 6 carbon atoms and wherein the term "substituted" denotes substitution by one or more alkyl, alkoxy, halogen, thiol, nitro, hydroxy, acyl, aryl or cyano groups or an amino group optionally substituted by one or two alkyl groups:

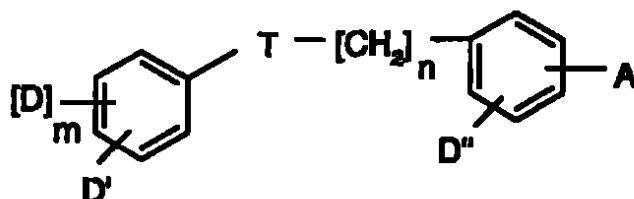
with a first proviso that when D is CH₃S(O)₂O and m is 1 and D' is H and T is O and n=2 and A is a group CH₂CH(SCH₂CH₃Ph)COR^x in which the phenyl is substituted in the 4

position by OH, Cl or F and in which R^x represents OH, or a protecting group for a carboxylic hydroxy group including an ethoxy or benzyloxy then D'' is not H;

and with a second proviso that when m is 1 and D is CH₃S(O)₂O and D' is H and T is O, S or NR and wherein R represents a H, a C₁₋₆alkyl group or a phenyl C₁₋₆alkyl group and n=2 and A is a group CH₂CH(OC₂H₅)COR^x in which R^x represents OH, or a protecting group for a

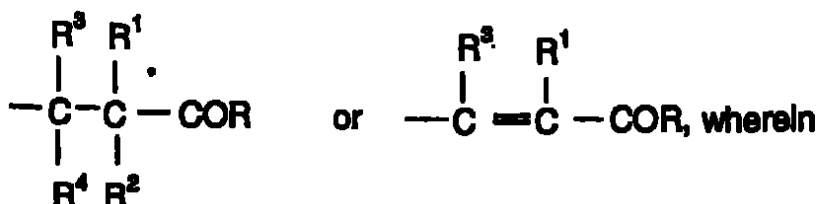
carboxylic hydroxy group including a C₁₋₆alkoxy group or benzyloxy then D'' is not H.

The present invention provides a compound of formula I



and pharmaceutically acceptable salts thereof, in which

A is situated in the ortho, meta or para position and represents



R is hydrogen;

-OR^a, wherein R^a represents hydrogen, alkyl, aryl or alkylaryl;

5 -NR^aR^b, wherein R^a and R^b are the same or different and R^a is as defined above and

R^b represents hydrogen, alkyl, aryl, alkylaryl, cyano, -OH, -Oalkyl, -Oaryl, -

Oalkylaryl, -COR^c or -SO₂R^d, wherein R^c represents hydrogen, alkyl, aryl or

alkylaryl and R^d represents alkyl, aryl or alkylaryl;

R¹ is alkyl, aryl, alkenyl, alkynyl, cyano;

10 -OR^e, wherein R^e is alkyl, acyl, aryl or alkylaryl;

-O-[CH₂]_m-OR^f, wherein R^f represents hydrogen, alkyl, acyl, aryl or alkylaryl and m represents an integer 1-8;

-OCONR^aR^c, wherein R^a and R^c are as defined above;

-SR^d, wherein R^d is as defined above;

15 -SO₂NR^aR^f, wherein R^f and R^a are as defined above;

-SO₂OR^a, wherein R^a is as defined above;

-COOR^d, wherein R^d is as defined above;

R² is hydrogen, halogen, alkyl, aryl, or alkylaryl,

R³ and R⁴ are the same or different and each represents hydrogen, alkyl, aryl, or alkylaryl,

20 n is an integer 1-6,

m is an integer 0 or 1 (preferably m is 1);

D is situated in the ortho, meta or para position (preferably D is situated in the para position) and represents alkyl, acyl, aryl, alkylaryl, halogen, -CN and NO₂, wherein the alkyl, aryl, or alkylaryl group is optionally substituted by R^b;

25 -NR^eCOOR^a, wherein R^e and R^a are as defined above;

12
H

- NR^cCOR^a, wherein R^c and R^a are as defined above;
- NR^cR^a, wherein R^c and R^a are as defined above;
- NR^cSO₂R^d, wherein R^c and R^d are as defined above;
- NR^cCONR^kR^c, wherein R^a, R^c and R^k are as defined above;
- 5 -NR^cCSNR^aR^k, wherein R^a, R^c and R^k are as defined above;
- OR^a, wherein R^a is as defined above;
- OSO₂R^d, wherein R^d is as defined above;
- SO₂R^d, wherein R^d is as defined above;
- SOR^d, wherein R^d is as defined above;
- 10 -SR^a, wherein R^a is as defined above;
- SO₂NR^fR^a, wherein R^f and R^a are as defined above;
- SO₂OR^a, wherein R^a is as defined above;
- CONR^aR^a, wherein R^c and R^a are as defined above;
- OCONR^fR^a, wherein R^f and R^a are as defined above;
- 15 D' is situated in the ortho, meta or para position (preferably D' is situated in the ortho or meta position) and represents hydrogen, alkyl, acyl, aryl, alkylaryl, halogen, -CN, -NO₂,
- NR^fR^b, wherein R^f and R^b are as defined above;
- OR^f, wherein R^f is as defined above;
- OSO₂R^d, wherein R^d is as defined above;
- 20 D'' is situated in the ortho, meta or para position and represents
- hydrogen, alkyl, acyl, aryl, alkylaryl, halogen, -CN, -NO₂, -NR^fR^b wherein R^f and R^b are as defined above;
- OR^f, wherein R^f is as defined above.
- OSO₂R^d, wherein R^d is as defined above
- 25 and T represents O, S or NRⁱ wherein Rⁱ represents alkyl or alkylaryl;
- wherein the term "aryl" denotes a substituted or unsubstituted phenyl, furyl, thienyl or pyridyl group, or a fused ring system of any of these groups;
- wherein the term "alkyl" denotes a straight or branched, substituted or unsubstituted alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms or a substituted or unsubstituted cycloalkyl having
- 30 from 3 to 6 carbon atoms and wherein the term "substituted" denotes substitution by one or more alkyl, alkoxy, halogen, thiol, nitro, hydroxy, acyl, aryl or cyano groups or an amino group optionally substituted by one or two alkyl groups:

with a first proviso that when D is $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ and D' is H and T is O and $n=2$ and A is a group $\text{CH}_2\text{CH}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{Ph})\text{COR}^x$ in which the phenyl is substituted in the 4 position by OH, Cl or F and in which R^x represents OH, or a protecting group for a carboxylic hydroxy group including an ethoxy or benzyloxy then D'' is not H; and

5 a second proviso that when m is 1 and D is $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ and D' is H and T is O, S or NR and wherein R represents a H, a C_{1-6} alkyl group or a phenyl C_{1-6} alkyl group and $n=2$ and A is a group $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)\text{COR}^x$ in which R^x represents OH, or a protecting group for a carboxylic hydroxy group including a C_{1-6} alkoxy group or benzyloxy then D'' is not H.

Preferably m is 1.

10 Preferably D is situated in the para position.

Preferably D' is situated in the ortho or meta position.

Further values of T, D and A in compounds of Formula I now follow. It will be understood that such values may be used where appropriate with any of the definitions, claims or embodiments defined hereinbefore or hereinafter.

15 In a first group of compounds of formula I, T is O.

In a second group of compounds of formula I, T is S.

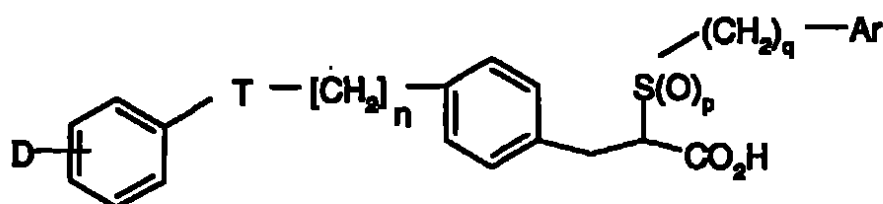
In a third group of compounds of formula I T is NH.

In a fourth group of compounds of formula I, A is a group $\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^y)\text{CO}_2\text{H}$ in which R^y represents arylethylthio in which the aryl is optionally substituted by one or more of the
20 following, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo, cyano or an amino group optionally substituted by one or two alkyl groups.

In a fifth group of compounds of formula I, m is 1 and D is methanesulphonyloxy.

In a sixth group of compounds of formula I, A represents a group of formula
25 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{S}(\text{O})_p(\text{CH}_2)_q\text{Ar}$ wherein p is 0, 1 or 2; q is 1, 2, 3 or 4; and Ar is phenyl or thienyl each of which is optionally substituted by one or more hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halogen, cyano or an amino group optionally substituted by one or two alkyl groups.

In another aspect the present invention provides a compound of formula IA



IA

or a pharmaceutically acceptable salt thereof in which

D represents C_{1-6} alkylsulfonyloxy, aroyl, benzyl or a C_{1-6} alkyl group;

T represents O, S or NR^t wherein R^t represents alkyl or alkylaryl;

5 n is 1, 2 or 3;

p is 0, 1 or 2;

q is 1 or 2; and

Ar is phenyl or thienyl each of which is optionally substituted by hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6}

alkoxy, halo, cyano or an amino group optionally substituted by one or two alkyl groups and

10 wherein the group containing the carboxylic acid group is attached to the phenyl ring meta or para to the group $(\text{CH}_2)_n\text{-T}$.

In a particular group of compounds of formula IA n is 2.

In a particular group of compounds of formula IA T is O.

In a particular group of compounds of formula IA D is $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{O}$, particularly in the

15 para position to T

It will be appreciated by those skilled in the art the compounds of formula I contain an optically active centre and therefore can exist as enantiomers which can be separated as described later. It is expected that most, if not all, of the activity of the compounds of formula I resides in one enantiomer: either the S or the R enantiomer or the (+) or the (-) enantiomer.

20 The enantiomers which are more active in the assays which are described later are preferred forms of the present invention. It will be understood that the present invention includes all mixtures of this active enantiomer with the other enantiomer, for example the racemic mixture, which is a useful intermediate for the active enantiomer.

The active enantiomers may be isolated by separation of racemate for example by
25 fractional crystallization, resolution or HPLC on a chiral column (for example a Chiralpak™ AD 250x50 column). Alternatively the active enantiomers may be made by chiral synthesis from chiral starting materials under conditions which will not cause racemisation or epimerisation, or by derivatisation with a chiral reagent.

The following definitions shall apply throughout the specification and the appended claims with regard to the group A.

Unless otherwise stated or indicated, the term "alkyl" denotes a straight or branched, substituted or unsubstituted alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms or a cyclic alkyl having from 3 to 6 carbon atoms. The term "lower alkyl" denotes a straight or branched, substituted or unsubstituted alkyl group having from 1 to 3 carbon atoms or a cyclic alkyl having 3 carbon atoms. Examples of said alkyl and lower alkyl include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, t-butyl and straight- and branched-chain pentyl and hexyl as well as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

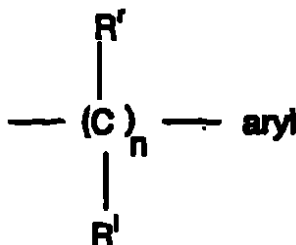
Unless otherwise stated or indicated, the term "alkoxy" denotes a group O-alkyl, wherein alkyl is as defined above.

Unless otherwise stated or indicated, the term "halogen" shall mean fluorine, chlorine, bromine or iodine.

Unless otherwise stated or indicated, the term "aryl" denotes a substituted or unsubstituted phenyl, furyl, thienyl or pyridyl group, or a fused ring system of any of these groups, such as naphthyl. Preferably aryl is a substituted or unsubstituted phenyl.

Unless otherwise stated or indicated, the term "substituted" denotes an alkyl or an aryl group as defined above which is substituted by one or more alkyl, alkoxy, halogen, amino, thiol, nitro, hydroxy, acyl, aryl or cyano groups.

Unless otherwise stated or indicated, the term "alkylaryl" denotes a



wherein n is an integer 1 to 6 and R^1 and R^1 are the same or different and each represents hydrogen or an alkyl or aryl group as defined above.

Unless otherwise stated or indicated, the term "acyl" denotes a group



wherein R^j is hydrogen, alkyl, aryl and alkylaryl as defined above.

Unless otherwise stated or indicated, the terms "alkenyl" and "alkynyl" denote a straight or branched, substituted or unsubstituted unsaturated hydrocarbon group having one or more double or triple bonds and having a maximum of 6 carbon atoms, preferably 3 carbon atoms.

Unless otherwise stated or indicated the term "protective group" (R^P) denotes a protecting group as described in the standard text "Protecting groups in Organic Synthesis", 2nd Edition (1991) by Greene and Wuts. The protective group may also be a polymer resin such as Wang resin or 2-chlorotriptyl chloride resin.

10 "Aroyl" means phenyl-(CO)-.

The term "prodrug" as used in this specification includes derivatives of the carboxylic acid group which are converted in a mammal, particularly a human, into the carboxylic acid group or a salt or conjugate thereof. The term "prodrug" also includes derivatives of the hydroxy substituent (when R^1 represents hydroxy) which are converted in a mammal, particularly a human, into the hydroxy group or a salt or conjugate thereof. It should be understood that, whilst not being bound by theory, it is believed that most of the activity associated with the prodrugs arises from the activity of the compound of formula I into which the prodrugs are converted. Prodrugs can be prepared by routine methodology well within the capabilities of someone skilled in the art. Various prodrugs of carboxy and hydroxy are known in the art. For examples of such prodrug derivatives, see:

- a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, 42: 309-396, edited by K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard
25 p.113-191 (1991);
- c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38 (1992);
- d) H. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988); and
- e) N. Kakeya, *et al.*, Chem Pharm Bull, 32:692 (1984).

The above documents a to e are herein incorporated by reference.

30 *In vivo* cleavable esters are just one type of prodrug of the parent molecule. An *in vivo* hydrolysable (or cleavable) ester of a compound of the formula (I) that contains a carboxy or a hydroxy group is, for example, a pharmaceutically acceptable ester which is hydrolysed in the human or animal body to produce the parent acid or alcohol. Suitable pharmaceutically

acceptable esters for carboxy include C₁₋₆alkoxymethyl esters, for example, methoxymethyl; C₁₋₆alkanoyloxymethyl esters, for example, pivaloyloxymethyl; phthalidyl esters; C₃₋₆cycloalkoxycarbonyloxyC₁₋₆alkyl esters, for example, 1-cyclohexyl-carbonyloxyethyl; 1,3-dioxolan-2-onylmethyl esters, for example, 5-methyl-1,3-dioxolan-2-onylmethyl; and C₁₋₆alkoxycarbonyloxyethyl esters, for example, 1-methoxycarbonyloxyethyl; and may be formed at any carboxy group in the compounds of this invention. An *in vivo* hydrolysable (or cleavable) ester of a compound of the formula (I) that contains a hydroxy group includes inorganic esters such as phosphate esters (including phosphoramidic cyclic esters) and α -acyloxyalkyl ethers and related compounds which as a result of the *in vivo* hydrolysis of the ester breakdown to give the parent hydroxy group/s. Examples of α -acyloxyalkyl ethers include acetoxymethoxy and 2,2-dimethylpropionyloxy-methoxy. A selection of *in vivo* hydrolysable ester forming groups for hydroxy include alkanoyl, benzoyl, phenylacetyl and substituted benzoyl and phenylacetyl, alkoxycarbonyl (to give alkyl carbonate esters), dialkylcarbamoyl and *N*-(dialkylaminoethyl)-*N*-alkylcarbamoyl (to give carbamates), dialkylaminoacetyl and carboxyacetyl. Examples of substituents on benzoyl include morpholino and piperazino linked from a ring nitrogen atom via a methylene group to the 3- or 4- position of the benzoyl ring.

The compounds of formula I have activity as medicaments, in particular the compounds of formula I are agonists of PPAR α and PPAR γ .

Specific compounds of the invention are one or more of the following:

- 2-[4-cyanobenzyl]thio]-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)-phenyl]propanoic acid;
- 2-([2-[4-(dimethylamino)phenyl]ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}-ethyl)phenyl]propanoic acid;
- 3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]-2-([2-(2-thienyl)ethyl]thio)-propanoic acid;
- 2-([2-(2-fluorophenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}-ethyl)phenyl]-propanoic acid;
- 2-([2-(3-methoxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}-ethyl)phenyl]propanoic acid;
- 2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]sulfinyl)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}-ethyl)phenyl]propanoic acid;

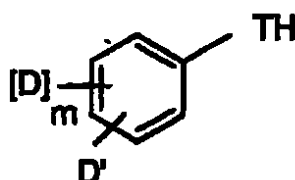
- 3-{4-[2-(4-benzoyloxy)ethyl]phenyl}-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)propanoic acid;
- methyl 2-([2-(4-(benzyloxy)phenyl)ethyl]thio)-3-{4-[2-(2-propylphenoxy)ethyl]phenyl}-propanoate;
- 5 2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-{4-[2-(2-propylphenoxy)ethyl]phenyl}propanoic acid;
- 2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[3-(2-{4-[(methanesulfonyloxy)phenoxy]ethyl}phenyl)propanoic acid;
- 3-{4-[2-(2-benzyl-4-methanesulfonyloxyphenoxy)ethyl]phenyl}-2-[2-(4-hydroxyphenyl)-ethylsulfanyl]propionic acid; and
- 10 2-[2-(4-tert-butoxy-phenyl)ethylsulfanyl]-3-{4-[2-(4-methanesulfonyloxyphenoxy)ethyl]-phenyl}propionic acid
- and pharmaceutically acceptable salts thereof.

It will also be understood that certain compounds of the present invention may exist in solvated, for example hydrated, as well as unsolvated forms. It is to be understood that the present invention encompasses all such solvated forms. Certain compounds of the present invention may exist as tautomers. It is to be understood that the present invention encompasses all such tautomers.

Methods of preparation

The compounds of the invention may be prepared as described in the Examples and analogous methods thereto known to persons skilled in the art. In particular methods disclosed in WO 99/62871 and analogous methods thereto may be used. However, the invention is not limited to these methods, the compounds may also be prepared as described for structurally related compounds in the prior art. The reactions can be carried out according to standard procedures or as described in the experimental section.

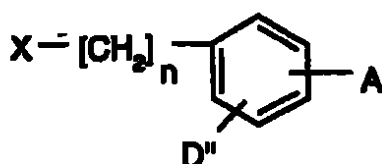
25 Compounds of formula I may be prepared by reacting a compound of formula II



II

in which D, m, D' and T are as previously defined with a compound of formula III

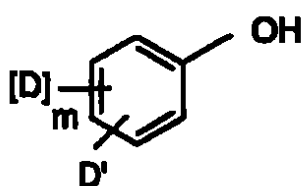
19



III

in which n , A and D'' are as previously defined and X is a leaving group for example halo or methanesulphonyloxy at a temperature in the range of $0-150^{\circ}\text{C}$ optionally on the presence of an inert solvent. Optionally protection and deprotection steps known to those skilled in the art
5 may be used as as necessary.

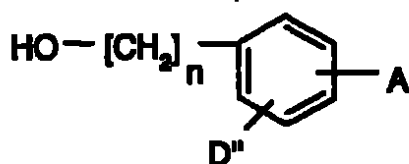
Compounds of formula I in which T is O may be prepared by reacting a compound of formula IV



IV

in which D , m and D' are as previously defined with a compound of formula V

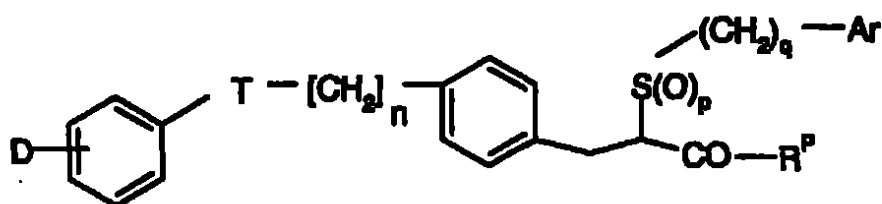
10



V

in which n , A and D'' are as previously defined using Mitsunobu conditions known to those skilled in the art for example in the presence of a coupling agent, for example cyanomethylenetri- N -butylphosphorane.

15 Compounds of formula IA may be prepared by reacting a compound of formula IB



IB

in which D, T, n, p, q and Ar are as previously defined and R^P represents a protecting group for a carboxylic hydroxy group as described in the standard text "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition (1999) by Greene and Wuts, with a de-protecting agent. The protecting group may also be a resin, such as Wang resin or 2-chlorotriptyl chloride resin.

5 Protecting groups may be removed in accordance to techniques which are well known to those skilled in the art. One such protecting group is where R^P represents a C_{1-6} alkoxy group for example methoxy or ethoxy or an arylalkoxy group eg benzyloxy, such that COR^4 represents an ester. Such esters can be reacted with a de-protecting agent e.g. a hydrolysing agent, for example lithium hydroxide in a mixture of THF and water, at a temperature in the
10 range of 0-100°C to give compounds of formula I.

Compounds of formula II, III, IV, and V may be prepared by methods known to those skilled in the art see for example WO 99/62871 herein incorporated by reference.

The compounds of the invention may be isolated from their reaction mixtures using conventional techniques.

15 Persons skilled in the art will appreciate that, in order to obtain compounds of the invention in an alternative and in some occasions, more convenient manner, the individual process steps mentioned hereinbefore may be performed in different order, and/or the individual reactions may be performed at different stages in the overall route (i.e. chemical transformations may be performed upon different intermediates to those associated
20 hereinbefore with a particular reaction).

The expression "inert solvent" refers to a solvent that does not react with the starting materials, reagents, intermediates or products in a manner which adversely affects the yield of the desired product.

Pharmaceutical preparations

25 The compounds of the invention will normally be administered via the oral, parenteral, intravenous, intramuscular, subcutaneous or in other injectable ways, buccal, rectal, vaginal, transdermal and/or nasal route and/or via inhalation, in the form of pharmaceutical preparations comprising the active ingredient either as a free acid, or a pharmaceutical acceptable organic or inorganic base addition salt, in a pharmaceutically acceptable dosage
30 form. Depending upon the disorder and patient to be treated and the route of administration, the compositions may be administered at varying doses.

Suitable daily doses of the compounds of the invention in therapeutical treatment of humans are about 0.0001-100 mg/kg body weight, preferably 0.001-10 mg/kg body weight.

Oral formulations are preferred particularly tablets or capsules which may be formulated by methods known to those skilled in the art to provide doses of the active compound in the range of 0.5mg to 500mg for example 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25mg, 50mg, 100mg and 250mg.

5 According to a further aspect of the invention there is thus provided a pharmaceutical formulation including any of the compounds of the invention, or pharmaceutically acceptable derivatives thereof, in admixture with pharmaceutically acceptable adjuvants, diluents and/or carriers.

Pharmacological properties

10 The present compounds of formula (I) are useful for the prophylaxis and/or treatment of clinical conditions associated with inherent or induced reduced sensitivity to insulin (insulin resistance) and associated metabolic disorders (also known as metabolic syndrome). These clinical conditions will include, but will not be limited to, general obesity, abdominal obesity, arterial hypertension, hyperinsulinaemia, hyperglycaemia, type 2 diabetes and the
15 dyslipidaemia characteristically appearing with insulin resistance. This dyslipidaemia, also known as the atherogenic lipoprotein profile, is characterised by moderately elevated non-esterified fatty acids, elevated very low density lipoprotein (VLDL) triglyceride rich particles, high Apo B levels, low high density lipoprotein (HDL) levels associated with low apoAI particle levels and high Apo B levels in the presence of small, dense, low density lipoproteins
20 (LDL) particles, phenotype B.

The compounds of the present invention are expected to be useful in treating patients with combined or mixed hyperlipidemias or various degrees of hypertriglyceridemias and postprandial dyslipidemia with or without other manifestations of the metabolic syndrome.

Treatment with the present compounds is expected to lower the cardiovascular
25 morbidity and mortality associated with atherosclerosis due to their antidyslipidaemic as well as antiinflammatory properties. The cardiovascular disease conditions include macro-angiopathies of various internal organs causing myocardial infarction, congestive heart failure, cerebrovascular disease and peripheral arterial insufficiency of the lower extremities. Because of their insulin sensitizing effect the compounds of formula I are also expected to
30 prevent or delay the development of type 2 diabetes from the metabolic syndrome and diabetes of pregnancy. Therefore the development of long-term complications associated with chronic hyperglycaemia in diabetes mellitus such as the micro-angiopathies causing renal disease, retinal damage and peripheral vascular disease of the lower limbs are expected to be

22
21
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
delayed. Furthermore the compounds may be useful in treatment of various conditions outside the cardiovascular system whether or not associated with insulin resistance, like polycystic ovarian syndrome, obesity, cancer and states of inflammatory disease including neurodegenerative disorders such as mild cognitive impairment, Alzheimer's disease,
5 Parkinson's disease and multiple sclerosis.

The compounds of the present invention are expected to be useful in controlling glucose levels in patients suffering from type 2 diabetes.

The present invention provides a method of treating or preventing dyslipidemias, the insulin resistance syndrome and/or metabolic disorders (as defined above) comprising the
10 administration of a compound of formula I to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating or preventing type 2 diabetes comprising the administration of an effective amount of a compound of formula I to a mammal (particularly a human) in need thereof.

15 In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula I as a medicament.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula I in the manufacture of a medicament for the treatment of insulin resistance and/or metabolic disorders.

20 Combination Therapy

The compounds of the invention may be combined with other therapeutic agents that are useful in the treatment of disorders associated with the development and progress of atherosclerosis such as hypertension, hyperlipidaemias, dyslipidaemias, diabetes and obesity. The compounds of the invention may be combined with another therapeutic agent that
25 decreases the ratio of LDL:HDL or an agent that causes a decrease in circulating levels of LDL-cholesterol. In patients with diabetes mellitus the compounds of the invention may also be combined with therapeutic agents used to treat complications related to micro-angiopathies.

The compounds of the invention may be used alongside other therapies for the
30 treatment of metabolic syndrome or type 2 diabetes and its associated complications, these include biguanide drugs, for example metformin, phenformin and buformin, insulin (synthetic insulin analogues, amylin) and oral antihyperglycemics (these are divided into prandial glucose regulators and alpha-glucosidase inhibitors). An example of an alpha-

glucosidase inhibitor is acarbose or voglibose or miglitol. An example of a prandial glucose regulator is repaglinide or nateglinide.

In another aspect of the invention, the compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, may be administered in association with a PPAR modulating agent.

5 PPAR modulating agents include but are not limited to a PPAR alpha and/or gamma and/or delta agonist, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof. Suitable PPAR alpha and/or gamma agonists, pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof are well known in the art. These include the compounds described in WO 01/12187, WO 01/12612, WO 99/62870, WO 99/62872,
10 WO 99/62871, WO 98/57941, WO 01/40170, WO 04/000790, WO 04/000295, WO 04/000294, WO 03/051822, WO 03/051821, WO 02/096863, WO 03/051826, WO 02/085844, WO 01/040172, J Med Chem, 1996, 39, 665, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 10 (5), 623-634 (in particular the compounds described in the patent applications listed on page 634) and J Med Chem, 2000, 43, 527 which are all incorporated herein by
15 reference. Particularly a PPAR alpha and/or gamma and/or delta agonist refers to miraglitazar (BMS 298585), rivoglitazone (CS-011), netoglitazone (MCC-555), balaglitazone (DRF-2593, NN-2344), clofibrate, fenofibrate, bezafibrate, gemfibrozil, ciprofibrate, pioglitazone, rosiglitazone, AVE-0847, AVE-8134, CLX-0921, DRF-10945, DRF-4832, LY-518674, LY-818, LY-929, 641597, GW-590735, GW-677954, GW-501516, MBX-102, ONO-5129,
20 KRP-101, R-483 (BM131258), TAK-559 or TAK-654. Particularly a PPAR alpha and/or gamma and/or delta agonist refers to tesaglitazar ((S)-2-ethoxy-3-[4-(2-(4-methanesulphonyloxyphenyl)ethoxy)phenyl]propanoic acid) and pharmaceutically acceptable salts thereof.

In addition the combination of the invention may be used in conjunction with a sulfonylurea for example: glimepiride, glibenclamide (glyburide), gliclazide, glipizide,
25 gliquidone, chlorpropamide, tolbutamide, acetohexamide, glycopyramide, carbutamide, glibomride, glisoxepid, glybuthiazole, glibuzole, glyhexamide, glymidine, glypinamide, phenbutamide, tolclamide and tolazamide. Preferably the sulfonylurea is glimepiride or glibenclamide (glyburide). More preferably the sulfonylurea is glimepiride. Therefore the present invention includes administration of a compound of the present invention in
30 conjunction with one, two or more existing therapies described in this paragraph. The doses of the other existing therapies for the treatment of type 2 diabetes and its associated complications will be those known in the art and approved for use by regulatory bodies for

24

example the FDA and may be found in the Orange Book published by the FDA. Alternatively smaller doses may be used as a result of the benefits derived from the combination.

The present invention also includes a compound of the present invention in combination with a cholesterol-lowering agent. The cholesterol-lowering agents referred to in this application include but are not limited to inhibitors of HMG-CoA reductase (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase). Suitably the HMG-CoA reductase inhibitor is a statin selected from the group consisting of atorvastatin, bervastatin, cerivastatin, dalvastatin, fluvastatin, itavastatin, lovastatin, mevastatin, nicostatin, nivistatin, pravastatin and simvastatin, or a pharmaceutically acceptable salt, especially sodium or calcium, or a solvate thereof, or a solvate of such a salt. A particular statin is atorvastatin, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof. A more particular statin is atorvastatin calcium salt. A particularly preferred statin is, however, a compound with the chemical name (E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)-amino]-pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid, [also known as (E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[N-methyl-N-(methylsulfonyl)-amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid] or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt. The compound (E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)-amino]-pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid, and its calcium and sodium salts are disclosed in European Patent Application, Publication No. EP-A-0521471, and in Bioorganic and Medicinal Chemistry, (1997), 5(2), 437-444. This latter statin is now known under its generic name rosuvastatin.

In the present application, the term "cholesterol-lowering agent" also includes chemical modifications of the HMG-CoA reductase inhibitors, such as esters, prodrugs and metabolites, whether active or inactive.

The present invention also includes a compound of the present invention in combination with an inhibitor of the ileal bile acid transport system (IBAT inhibitor).

Suitable compounds possessing IBAT inhibitory activity have been described, see for instance the compounds described in WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO 98/07449, WO 98/03818, WO 98/38182, WO 99/32478, WO 99/35135, WO 98/40375, WO 99/35153, WO 99/64409, WO 99/64410, WO 00/01687, WO 00/47568, WO 00/61568, WO 00/62810, WO 01/68906, DE 19825804, WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, WO 01/68906, WO 01/66533, WO 02/32428, WO 02/50051, EP 864 582, EP489423, EP549967,

25

EP573848, EP624593, EP624594, EP624595 and EP624596 and the contents of these patent applications are incorporated herein by reference.

Particular classes of IBAT inhibitors suitable for use in the present invention are benzothiepinines, and the compounds described in the claims, particularly claim 1, of WO 00/01687, WO 96/08484 and WO 97/33882 are incorporated herein by reference. Other suitable classes of IBAT inhibitors are the 1,2-benzothiazepines, 1,4-benzothiazepines and 1,5-benzothiazepines. A further suitable class of IBAT inhibitors is the 1,2,5-benzothiadiazepines.

One particular suitable compound possessing IBAT inhibitory activity is (3R,5R)-3-butyl-3-ethyl-1,1-dioxido-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin-8-yl β -D-glucopyranosiduronic acid (EP 864 582). Other suitable IBAT inhibitors include one of:

According to an additional further aspect of the present invention there is provided a combination treatment comprising the administration of an effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, with the simultaneous, sequential or separate administration one or more of the following agents selected from:

a CETP (cholesteryl ester transfer protein) inhibitor, for example those referenced and described in WO 00/38725 page 7 line 22 - page 10, line 17 which are incorporated herein by reference;

a cholesterol absorption antagonist for example azetidinones such as SCH 58235 and those described in US 5,767,115 which are incorporated herein by reference;

a MTP (microsomal transfer protein) inhibitor for example those described in Science, 282, 751-54, 1998 which are incorporated herein by reference;

a nicotinic acid derivative, including slow release and combination products, for example, nicotinic acid (niacin), acipimox and niceritrol;

a phytosterol compound for example stanols; probucol;

an anti-obesity compound for example orlistat (EP 129,748) and sibutramine (GB 2,184,122 and US 4,929,629);

an antihypertensive compound for example an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, an angiotensin II receptor antagonist, an adrenergic blocker, an alpha adrenergic

24

blocker, a beta adrenergic blocker, a mixed alpha/beta adrenergic blocker, an adrenergic stimulant, calcium channel blocker, an AT-1 blocker, a saluretic, a diuretic or a vasodilator; a CB1 antagonist or inverse agonist for example as described in WO01/70700 and EP 65635 ; a Melanin concentrating hormone (MCH) antagonist;

5 a PDK inhibitor; or

modulators of nuclear receptors for example LXR, FXR, RXR, and RORalpha;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier to a warm-blooded animal, such as man in need of such therapeutic treatment.

10 Particular ACE inhibitors or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvate of such salts or a prodrugs thereof, including active metabolites, which can be used in combination with a compound of formula I include but are not limited to, the following compounds: alacepril, alatriopril, altiopril calcium, ancovenin, benazepril, benazepril hydrochloride, benazeprilat, benzoylcaptopril, captopril, captopril-cysteine, captopril-
15 glutathione, ceranapril, ceranopril, ceronapril, cilazapril, cilazaprilat, delapril, delapril-diacid, enalapril, enalaprilat, enapril, epicaptopril, foroxymithine, fosfenopril, fosenopril, fosenopril sodium, fosinopril, fosinopril sodium, fosinoprilat, fosinoprilic acid, glycopril, hemorphan-4, idrapril, imidapril, indolapril, indolaprilat, libenzapril, lisinopril, lyciumin A, lyciumin B, mixanpril, moexipril, moexiprilat, movektipril, muracein A, muracein B, muracein C,
20 pentopril, perindopril, perindoprilat, pivalopril, pivopril, quinapril, quinapril hydrochloride, quinaprilat, ramipril, ramiprilat, spirapril, spirapril hydrochloride, spiraprilat, spiropril, spiropril hydrochloride, temocapril, temocapril hydrochloride, teprotide, trandolapril, trandolaprilat, utibapril, zabicipril, zabiciprilat, zofenopril and zofenoprilat. Preferred ACE inhibitors for use in the present invention are ramipril, ramiprilat, lisinopril, enalapril and
25 enalaprilat. More preferred ACE inhibitors for uses in the present invention are ramipril and ramiprilat.

Preferred angiotensin II antagonists, pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvate of such salts or a prodrugs thereof for use in combination with a compound of formula I include, but are not limited to, compounds: candesartan, candesartan cilexetil, losartan,
30 valsartan, irbesartan, tasosartan, telmisartan and eprosartan. Particularly preferred angiotensin II antagonists or pharmaceutically acceptable derivatives thereof for use in the present invention are candesartan and candesartan cilexetil.

Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a method for for the treatment of type 2 diabetes and its associated complications in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, 5 solvate of such a salt or a prodrug thereof in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a method of 10 treating hyperlipidemic conditions in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one the other compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable 15 salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and one of the other compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a 20 salt or a prodrug thereof, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and one of the other compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a 25 prodrug thereof.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising:

- a) a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a first unit dosage form;
- 30 b) one of the other compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof; in a second unit dosage form; and
- c) container means for containing said first and second dosage forms.

28

3

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising:

- a) a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, in a first unit dosage form;
- b) one of the other compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a second unit dosage form; and
- c) container means for containing said first and second dosage forms.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of metabolic syndrome or type 2 diabetes and its associated complications in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of hyperlipidaemic conditions in a warm-blooded animal, such as man.

According to a further aspect of the present invention there is provided a combination treatment comprising the administration of an effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, with the simultaneous, sequential or separate administration of an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier to a warm-blooded animal, such as man in need of such therapeutic treatment.

Examples

^1H NMR and ^{13}C NMR measurements were performed on a Varian Mercury 300 or Varian UNITY plus 400, 500 or 600 spectrometers, operating at ^1H frequencies of 300, 400,

29

500 and 600 MHz, respectively, and at ^{13}C frequencies of 75, 100, 125 and 150 MHz, respectively. Measurements were made on the delta scale (δ).

Unless otherwise stated, chemical shifts are given in ppm with the solvent as internal standard.

5 Abbreviations

DMSO	dimethyl sulfoxide
EtOAc	ethyl acetate
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
THF	tetrahydrofuran
10 MeCN	acetonitrile
MeOH	methanol
TFA	trifluoroacetic acid
NH ₄ OAc	ammonium acetate
t	triplet
15 s	singlet
d	doublet
q	quartet
m	multiplet
bs	broad singlet

20 Starting Materials and Intermediates

Compound A. *S*-(4-Cyanobenzyl) ethanethioate

To a stirred solution of 4-(bromomethyl)benzonitrile (4.00 mmol, 784 mg) and thioacetic acid (4.20 mmol, 320 mg) in MeOH (8 mL) was added dropwise triethylamine (4.20 mmol, 425 mg). After cooling, the resulting solution was used in the next reaction step.

25 Compound B. *S*-(2-[4-(Dimethylamino)phenyl]ethyl) ethanethioate

2-[4-(Dimethylamino)phenyl]ethanol (4.00 mmol, 661 mg) and triethylamine (4.80 mmol, 486 mg) were dissolved in DCM (15 mL) and cooled in an ice-bath. Methanesulfonyl chloride (4.40 mmol, 504 mg) was added in portions and the ice-bath was removed. After 1.5 h water was added. The phases were separated. The organic phase was filtered through MgSO₄ and
30 evaporated to dryness. The crude mesylate was dissolved in MeOH (8 mL). To this solution was added triethylamine (4.20 mmol, 425 mg) and thioacetic acid (4.20 mmol, 320 mg). After cooling, the resulting solution was used in the next reaction step.

Compound C. *S*-(2-(2-Thienyl)ethyl) ethanethioate

23

A solution of the title compound was prepared from 2-(2-thienyl)ethyl methanesulfonate using the procedure described for compound A.

Compound D. S-[2-(2-fluorophenyl)ethyl] ethanethioate

A solution of the title compound was prepared from 2-(2-fluorophenyl)ethanol using the procedure described for compound B.

Compound E. S-[2-(3-Methoxyphenyl)ethyl] ethanethioate

A solution of the title compound was prepared from 2-(3-methoxyphenyl)ethanol using the procedure described for compound B.

Compound F.

10 Methyl 2-chloro-3-[4-(2-(4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy)ethyl)phenyl]propanoate

(i) Methyl 2-chloro-3-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]propanoate

2-(4-Aminophenyl)ethanol (11g, 81mmol) and 32ml conc HCl was dissolved in acetone and cooled to 0°C. Sodium nitrite (5.6g, 81mmol) in 20ml water was added dropwise. The temperature was kept under 0°C. After one hour, methyl acrylate (70g, 808mmol) and CuI (1.6g, 8mmol) were added (<0°C). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was evaporated and water was added. The water phase was extracted three times with EtOAc, the organic phases were pooled and washed with water, dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using a 65:35 mixture of EtOAc and heptane as eluent. Further purification by preparative HPLC (using a gradient of CH₃CN/ 5%CH₃CN-waterphase containing 0.1M NH₄OAc as eluent) gave 9.7g product (yield 49%) as an oil.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 2.84 (t, 3H), 3.15 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.84 (t, 3H), 4.43 (t, 1H), 7.17 (d, 4H)

25 (ii) Methyl 3-(4-[2-[4-(benzyloxy)phenoxy]ethyl]phenyl)-2-chloropropanoate

Triphenylphosphine (2.4g, 9mmol) was added to a solution of methyl 2-chloro-3-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]propanoate (2.1g, 8.5mmol) and 4-(benzyloxy)phenol (1.7g, 8mmol) in 20ml toluene under nitrogen atmosphere. The solution was warmed to 55°C and diisopropyl azodicarboxylate (1.8g, 9mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 55°C overnight. The mixture was allowed to cool and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using a 80:20 mixture of heptane and EtOAc as eluent to yield 2.28g of the desired product (yield 61%) as colourless crystals.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 3.05 (t, 2H), 3.16 (dd, 1H), 3.36 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.12 (t, 2H), 4.45 (t, 1H), 5.01 (s, 2H), 6.82 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 7.13-7.27 (m, 4H), 7.29-7.47 (m, 5H).

(iii) Methyl 2-chloro-3-[4-[2-(4-hydroxyphenoxy)ethyl]phenyl]propanoate

5 Methyl 3-(4-{2-[4-(benzyloxy)phenoxy]ethyl}phenyl)-2-chloropropanoate (1.0g, 2.4mmol) and dimethyl sulfide (0.9g, 14mmol) was dissolved in 60ml CH₂Cl₂. Boron trifluoride etherate (2.0g, 14mmol) was added dropwise to the stirred solution. The reaction mixture was stirred for two days at room temperature. Another equivalent (0.4g, 2.87mmol) boron trifluoride etherate was added and the stirring was continued overnight.

10 Water was added. The phases were separated and the aqueous phase was extracted twice with CH₂Cl₂. The organic phases were pooled, washed (water, brine), dried (Na₂SO₄) and evaporated under reduced pressure. Further purification by preparative HPLC using a gradient of CH₃CN/5% CH₃CN-waterphase containing 0.1M NH₄OAc gave 0.55g of the desired product (yield 52%) as an oil.

15 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 3.04 (t, 2H), 3.16 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 4.40 (t, 1H), 6.75 (m, 4H), 7.12-7.29 (m, 4H).

(iv) Methyl 2-chloro-3-[4-(2-[4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy)ethyl]phenyl]propanoate

Methyl 2-chloro-3-[4-[2-(4-hydroxyphenoxy)ethyl]phenyl]propanoate (334mg, 1.0mmol) and triethylamine (303mg, 3.0mmol) was dissolved in 20ml dichloromethane and cooled to 20 -20°C under nitrogen atmosphere. Methanesulfonyl chloride (114mg, 1.0mmol) was added dropwise. The mixture was allowed to reach room temperature. After 2 hours dichloromethane was added, the mixture was washed (water, brine), dried (Na₂SO₄) and evaporated under reduced pressure to yield 394mg pure product (yield 96%).

25 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 3.02-3.11 (m, 5H), 3.15 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.14 (t, 2H), 4.44 (t, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.88 (d, 2H), 7.14-7.25 (m, 6H).

Examples

Example 1

2-[(4-Cyanobenzyl)thio]-3-[4-(2-[4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy)ethyl]-phenyl]propanoic acid

30 The reaction was performed under an argon atmosphere. To 0.80 mL of a stirred solution of compound A (0.40 mmol) in MeOH was added sodium methane thiolate (0.80 mmol, 56 mg) in MeOH (0.20 mL). After one hour of stirring, compound F (0.48 mmol, 200 mg) in MeCN was added. After 16 h of stirring, the mixture was evaporated to dryness using a vacuum

32

centrifuge. The residual crude product was dissolved in 0.5 M LiOH solution (THF/water 7:1, 0.50 mL) and stirred for 20 hours. After acidification with 12 M HCl (100 μ L) the stirring was continued for one hour. The crude product was filtered through a Teflon™ filter and purified using preparative HPLC (C8-column, gradient of 0.2 % TFA/MeCN) to give 24 mg of the title compound. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.80-2.88 (m, 1H), 3.06 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.10-3.18 (m, 1H), 3.30 (t, J=7.7 Hz, 1H), 3.77-3.93 (m, 2H), 4.15 (t, J=6.9 Hz, 2H), 6.85-6.90 (m, 2H), 7.00-7.06 (m, 2H), 7.14-7.20 (m, 4H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 2H)

Example 2

10 2-([2-[4-(Dimethylamino)phenyl]ethyl]thio)-3-[4-(2-[4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy)ethyl]phenyl]propanoic acid

The title compound (yield 6 mg) was prepared from compound B and F using the procedure described for example 1. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.70-2.96 (m, 5H), 2.90 (s, 6H), 3.05 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.13-3.20 (m, 2H), 3.47-3.53 (m, 2H), 4.12 (t, J=7.0 Hz, 2H), 13 6.66-6.72 (m, 2H), 6.83-6.89 (m, 2H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.13-7.20 (m, 4H)

Example 3

3-[4-(2-[4-[(Methylsulfonyl)oxy]phenoxy]ethyl]phenyl)-2-([2-(2-thienyl)ethyl]thio)propanoic acid

The title compound (yield 3 mg) was prepared from compound C and F using the procedure described for example 1. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.85-3.00 (m, 4H), 3.02-3.13 (m, 6H), 20 3.15-3.22 (m, 1H), 3.50-3.56 (m, 1H), 4.13 (t, J=7.0 Hz, 2H), 6.77-6.80 (m, 1H), 6.84-6.87 (m, 2H), 6.87-6.92 (m, 1H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 6 H)

Example 4

2-([2-(2-Fluorophenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-[4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy]ethyl]phenyl]propanoic acid

The title compound (yield 2 mg) was prepared from compound D and F using the procedure described for example 1. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.83-2.94 (m, 4H), 2.94-3.00 (m, 1H), 3.05 (t, J=7.1 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.14-3.22 (m, 1H), 3.51-3.57 (m, 1H), 4.13 (t, J=7.1 Hz, 2H), 6.83-6.88 (m, 2H), 6.96-7.02 (m, 1H), 7.03-7.06 (m, 1H), 7.11-7.22 (m, 8 H)

Example 5

2-([2-(3-Methoxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-[4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy]ethyl]phenyl]propanoic acid

The title compound (yield 16 mg) was prepared from compound E and F using the procedure described for example 1. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.99-2.19 (m, 5H), 2.30 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.35-2.41 (m, 1H), 2.69-2.75 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.37 (t, J=6.9 Hz), 5.92-6.04 (m, 6 H), 6.37-6.48 (m, 4H), 6.52-6.58 (m, 2H)

5 Example 6

2-([2-(4-Hydroxyphenyl)ethyl]sulfinyl)-3-[4-(2-[4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy)-ethyl]phenyl]propanoic acid

a) 2-[4-(Benzyloxy)phenyl]ethanol

2-(4-Hydroxyphenyl) ethyl alcohol (30.5g, 0.22mol), benzyl bromide (39.6g, 0.23mol) and
10 potassium carbonate (33.5g, 0.24mol) were mixed and boiled under reflux for 4 hours. The reaction was left at room temperature for 12 hours. The solvent was evaporated and the residue was dissolved in water and chloroform. The phases were separated and the water phase was extracted one more time. The organic phases were pooled, dried (MgSO₄) and evaporated to give 47g of the desired product (93% yield).

13 b) 2-[4-(Benzyloxy)phenyl]ethyl methanesulfonate

2-[4-(Benzyloxy)phenyl]ethanol (22g, 96mmol), triethylamine (29g, 289mmol) and 200ml of dichloromethane were mixed and cooled to -20°C under a nitrogen atmosphere. Mesyl chloride (11g, 96mmol) was added dropwise. The reaction was stirred until it reached room temperature. The mixture was diluted with dichloromethane, washed twice with water,
20 dried (MgSO₄) and evaporated to give 31g of the desired product as brown crystals in quantitative yield.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 2.82 (s, 3H), 2.98 (t, 2H), 4.37 (t, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.91-6.96 (m, 2H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.28-7.46 (m, 5H).

c) S-[2-[4-(benzyloxy)phenyl]ethyl] ethanethioate

25 Cesium carbonate (33g, 101mmol) was added to a solution of thioacetic acid (8.47g, 111mmol) in 60ml methanol. After 30 minutes the solvent was evaporated and 160ml DMF was added. 2-[4-(Benzyloxy)phenyl]ethyl methanesulfonate (31g, 101mmol) was added drop wise. The mixture was stirred overnight at room temperature. Diethyl ether was added (~1liter). The organic phase was washed 5 times with water and once with brine, dried
30 (MgSO₄) and evaporated. The crude was further purified by flash chromatography using toluene as eluent to give 19g of the desired product (65% yield).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 2.35 (s, 3H), 2.84 (t, 2H), 3.11 (t, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.92-6.97 (m, 2H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.33-7.47 (m, 5H).

d) Methyl 2-chloro-3-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]propanoate

4-Aminophenethyl alcohol (15g, 109mmol), 200ml acetone and 43ml hydrochloric acid were mixed and cooled on an ice bath. Sodium nitrite (7.5g, 109mmol) dissolved in 22ml water was added and the temperature was kept at -0°C . After 1h methyl acrylate (94.1g,

5 1093mmol) was added and then Cu(I) I (2.08g, 10.9mmol) in portions (still at 0°C). The reaction was stirred for -1.5h at 0°C and then overnight at room temperature. The acetone was evaporated and water was added. The water phase was extracted three times with ethyl acetate. The organic phase was washed with water, dried (MgSO_4) and evaporated. The crude product was filtered through a silica column (dichloromethane/methanol (99:1)). This crude
10 product was put on another silica column using toluene/ethyl acetate (50:50) as eluent to give 19g of the desired product plus a by-product. Further purification on preparative HPLC using a gradient of $\text{CH}_3\text{CN}/10\%\text{CH}_3\text{CN}$ -waterphase containing 0.1M ammoniumacetate, 20% CH_3CN to 100% CH_3CN in 50min, gave 12.7g pure product (46% yield) as a light yellow oil

15 $^1\text{HNMR}$ (400MHz, CDCl_3): 2.84 (t, 2H), 3.15 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.84 (t, 2H), 4.43 (t, 1H), 7.15-7.18 (m, 4H).

e) Methyl 3-(4-(2-[4-(benzyloxy)phenoxy]ethyl)phenyl)-2-chloropropanoate

Methyl 2-chloro-3-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]propanoate (12.2g, 50.6mmol) and 4-(benzyloxy)phenol (10.1g, 50.6mmol) was dissolved in 350ml dry toluene.

20 Triphenylphosphine (14.6g, 55.6mmol) was added. The mixture was heated to 55°C and diisopropyl azodicarboxylate (11.2g, 55.6mmol) was added. The reaction mixture was stirred overnight at 55°C . The reaction was followed on thin layer chromatography (heptane/ethyl acetate (80:20)). The solvent was evaporated and diethyl ether was added. The triphenylphosphine oxide was filtered off, the solvent was evaporated and the residue was
25 purified by flash chromatography using toluene as eluent to yield 12.3g of the desired product (57% yield) as white crystals.

$^1\text{HNMR}$ (400MHz, CDCl_3): 3.05 (t, 2H), 3.16 (dd, 1H), 3.36 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.11 (t, 2H), 4.45 (t, 1H), 5.02 (s, 2H), 6.80-6.84 (m, 2H), 6.88-6.91 (m, 2H), 7.14-7.28 (m, 4H), 7.29-7.44 (m, 5H).

30 f) Methyl 2-chloro-3-[4-[2-(4-hydroxyphenoxy)ethyl]phenyl]propanoate

Methyl 3-(4-(2-[4-(benzyloxy)phenoxy]ethyl)phenyl)-2-chloropropanoate (12.3g, 28.9mmol) and dimethyl sulfide (8.99g, 144.7mmol) were dissolved in 450ml dichloromethane. Boron trifluoride etherate (20.5g, 144.7mmol) was added dropwise. The

mixture was stirred for two days at room temperature. Water was added and the phases were separated. The water phase was extracted twice with dichloromethane. The organic phases were pooled and washed (water, brine), dried and evaporated. The crude product was further purified by flash chromatography using an 80:20 mixture of toluene/ethyl acetate as eluent to yield 8.9g (91% yield) of the desired product after freeze-drying.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 3.04 (t, 2H), 3.15 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 4.45 (t, 1H), 6.72-6.79 (m, 4H), 7.15-7.28 (m, 4H).

g) Methyl 2-chloro-3-[4-(2-[4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy]ethyl)phenyl]propanoate

To a solution of methyl 2-chloro-3-[4-[2-(4-hydroxyphenoxy)ethyl]phenyl]propanoate (8.9g, 26.6mmol) and triethylamine (8.07g, 79.7mmol) in 250ml dichloromethane cooled to -20°C under nitrogen atmosphere was added methanesulfonyl chloride (3.05g, 26.6mmol) drop wise. The reaction was stirred until it reached room temperature.

Dichloromethane was added and the organic phase was washed twice with water and once with brine, dried (MgSO₄) and evaporated. The crude product was further purified by flash chromatography using a 99.5:0.5 mixture of dichloromethane/methanol as eluent to give 10.6g (97% yield) of the desired product.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 3.07 (t, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.15 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.14 (t, 2H), 4.44 (t, 1H), 6.87-6.89 (m, 2H), 7.16-7.25 (m, 6H).

h) Methyl 2-[(2-[4-(benzyloxy)phenyl]ethyl)thio]-3-[4-(2-[4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy]ethyl)phenyl]propanoate

S-(2-[4-(benzyloxy)phenyl]ethyl) ethanethioate (6.70g, 23.4mmol) was dissolved in 43ml methanol under argon atmosphere. To this slurry was added sodium thiomethoxide (1.64g, 23.4mmol) dissolved in 22ml methanol. The reaction mixture was stirred for 30 minutes under an argon atmosphere. Half of the solvent volume was evaporated.

Methyl 2-chloro-3-[4-(2-[4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy]ethyl)phenyl]propanoate (9.65g, 23.4mmol) dissolved in 18ml dry DMF was added to the concentrated reaction mixture and stirred for 30min under an argon atmosphere. The solvent was evaporated and the residue was dissolved in ethyl acetate. The organic phase was extracted five times with water and once with brine, dried (MgSO₄) and evaporated. The crude product was further purified by flash chromatography using a 90:10 mixture of toluene/ethyl acetate as eluent to give 13.7g of the desired product (95% yield).

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 2.73-2.86 (m, 4H), 2.92 (dd, 1H), 3.06 (t, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.15 (dd, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.13 (t, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.86-6.91 (m, 4H), 7.05-7.09 (m, 2H), 7.11-7.22 (m, 6H), 7.30-7.43 (m, 5H).

i) Methyl 2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}-ethyl)phenyl]propanoate

Methyl 2-([2-[4-(benzyloxy)phenyl]ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}-ethyl)phenyl]propanoate (13.79g, 22.2mmol) and dimethyl sulfide (6.90g, 111mmol) was dissolved in 320ml dichloromethane. Boron trifluoride etherate (15.76g, 111mmol) was added dropwise. The reaction was stirred at room temperature for 2 days. Water was added and the phases were separated. The water phase was washed twice with dichloromethane. The organic phases were pooled and washed (water, brine), dried (MgSO₄) and evaporated. The crude product was purified by flash chromatography using a 30:70 mixture of ethyl acetate/toluene as eluent to give 10.35g of the desired product (87% yield).

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 2.71-2.84 (m, 4H), 2.91 (dd, 1H), 3.06 (t, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.17 (dd, 1H), 3.47-3.51 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.13 (t, 2H), 6.71-6.74 (m, 2H), 6.86-6.89 (m, 2H), 6.98-7.01 (m, 2H), 7.12-7.27 (m, 6H).

j) (+)-Methyl 2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]propanoate and (-)-Methyl 2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]propanoate

Preparative chiral chromatography of methyl 2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]propanoate Chiralpak AD (250 x 50 mm i.d.), 100% ethanol as mobile phase, flow rate 80 ml/min, UV-detection at 225 nm, ALP 670 nm. Methyl 2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}-ethyl)phenyl]propanoate (1.01 g) was dissolved in pure ethanol (10 mg/ml), 50-100 mg was loaded on the column. The separation of the two enantiomers was partial and therefore a middle fraction between the peaks was collected. The middle fractions were continuously evaporated to a proper volume which was re-injected, however, with an unknown sample concentration. Injections were made every 25 minutes when the second enantiomer's peak maximum had been passed. The optical rotation was monitored on-line with an ALP-detector: E1 rotated counter-clockwise (-), and E2 rotated clockwise (+).

E1 : 462 mg (91%), ee>99%, [α]_D²⁰ -37 (c 1, MeOH)

E2 : 461 mg (91%), ee 97.1%, [α]_D²⁰ +35 (c 1, MeOH)

Analytical conditions: Chiralpak AD (4.6 x 250 mm), 100% ethanol, 0.5 ml/min, 225 nm.

k'_1 : 2.35, k'_2 : 3.27, α : 1.39.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 2.71-2.83 (m, 4H), 2.91 (dd, 1H), 3.05 (t, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.17 (dd, 1H), 3.46-3.50 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.13 (t, 2H), 6.70-6.74 (m, 2H), 6.85-6.89 (m, 2H), 6.97-7.01 (m, 2H), 7.11-7.20 (m, 6H).

k) Methyl (2R)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]sulfinyl)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]propanoate or Methyl (2S)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]sulfinyl)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]propanoate

Methyl (2S)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]-

10 phenoxy)ethyl)phenyl]propanoate or methyl (2R)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]propanoate (188mg, 0.35mmol) was dissolved in 5ml dichloromethane and cooled on an ice bath. 3-Chloroperbenzoic acid (87mg, 0.35mmol) was added in portions. The mixture was stirred for 2h. 1M Na_2CO_3 was added. The phases were separated and the water phase was extracted twice with dichloromethane.
15 The organic phases were pooled and washed with 1M Na_2CO_3 -solution, dried (MgSO_4) and evaporated. The crude was further purified by preparative HPLC using a gradient of CH_3CN / 5% CH_3CN -waterphase containing 0.1M ammoniumacetate, 20% CH_3CN to 100% CH_3CN in 45 minutes to give 149mg product (77% yield) as a mixture of diastereomers/epimers.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) (diastereomers): 2.85-3.08 (m, 6H), 3.10 (s, 3H), 3.21-3.34 (m, 2H), 3.66, 3.73 (s, 3H), 3.73-3.77, 3.80-3.85 (m, 1H), 4.13 (t, 2H), 6.74-6.78 (m, 2H), 6.85-6.89 (m, 2H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.12-7.22 (m, 6H).

D) 2-([2-(4-Hydroxyphenyl)ethyl]sulfinyl)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]propanoic acid

Methyl (2R)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]sulfinyl)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]-
25 phenoxy)ethyl)phenyl]propanoate or methyl (2S)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]sulfinyl)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]propanoate (149mg, 0.27mmol) was dissolved in THF (4ml) and cooled on an ice bath. Lithium hydroxide (0.7M, 1.36mmol) (aq) was added dropwise. The mixture was stirred overnight at room temperature. Water was added and the solvent (THF) was removed by evaporation. The remaining water phase was
30 acidified with 1M HCl and extracted twice with ethyl acetate. The organic phases were pooled and washed with brine, dried (MgSO_4) and evaporated. The crude product was further purified by preparative HPLC using a gradient of CH_3CN / 5 % CH_3CN -waterphase containing

0.1M ammonium acetate, 20% CH₃CN to 100% CH₃CN in 30 minutes gave 89mg product (61% yield) as a racemate

¹HNMR (500MHz, CD₃OD): 2.90-3.32 (m, 11H), 3.84-3.91 (m, 1H), 4.17 (t, 2H), 6.70-6.75 (m, 2H), 6.92-6.95 (m, 2H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.18-7.26 (m, 6H).

5 **Example 7**

3-[4-[2-(4-Benzoylphenoxy)ethyl]phenyl]-2-[(2-(4-hydroxyphenyl)ethyl)thio]propanoic acid

a) **2-[4-(Benzyloxy)phenyl]ethanethiol**

Sodium thiomethoxide (0.86g, 12.2mmol) was added to a solution of S-[2-[4-(benzyloxy)phenyl]ethyl] ethanethioate (See Example 6 c) (3.5g, 12.2mmol) in 60ml methanol. The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. 1M HCl was added and the water phase was extracted three times with dichloromethane. The organic phase was washed (brine), dried and evaporated to give 2.4g of the desired product (80% yield).
¹HNMR (300MHz, CDCl₃): 2.71-2.97 (m, 4H), 5.08 (s, 2H), 6.92-6.98 (m, 2H), 7.11-7.17 (m, 15 2H), 7.32-7.48 (m, 5H).

b) **Methyl 2-chloro-3-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]propanoate**. See Example 6 step d.

c) **Methyl 2-[(2-[4-(benzyloxy)phenyl]ethyl)thio]-3-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]propanoate**
Methyl 2-chloro-3-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]propanoate (2g, 8.24mmol), 2-[4-(benzyloxy)phenyl]ethanethiol (2.4g, 9.89mmol), potassium carbonate (1.4g, 9.89mmol) and 20 100ml DMF was stirred overnight at room temperature. The solvent was evaporated and the residue was dissolved in toluene. The organic phase was washed (water, brine), dried (MgSO₄) and evaporated. The crude was further purified by preparative hplc to give 1.55g of the desired product (40% yield) as yellow oil.
¹HNMR (600MHz, CDCl₃): 2.75-2.86 (m, 6H), 2.91 (dd, 1H), 3.17 (dd, 1H), 3.47-3.51 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.83 (t, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.87-6.91 (m, 2H), 7.05-7.09 (m, 2H), 7.11-7.15 25 (m, 4H), 7.29-7.44 (m, 5H).

d) **Methyl 3-[4-[2-(4-benzoylphenoxy)ethyl]phenyl]-2-[(2-[4-(benzyloxy)phenyl]ethyl)thio]propanoate**

Triphenylphosphine (120mg, 0.46mmol) was added to a solution of 4-benzoylphenol (82mg, 0.42mmol) and methyl 2-[(2-[4-(benzyloxy)phenyl]ethyl)thio]-3-[4-(2-hydroxyethyl)-phenyl]propanoate (187mg, 0.42mmol) in 4ml toluene. The mixture was heated to 55°C and diisopropylazodicarboxylate (92mg, 0.46mmol) was added. The reaction was stirred at 55°C 30

39
42

for 24h. The solvent was evaporated and the crude residue was purified by preparative hplc to give 225mg of the desired product (83% yield).

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 2.75-2.90 (m, 4H), 2.96 (dd, 1H), 3.12 (t, 2H), 3.21 (dd, 1H), 3.51-3.57 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.25 (t, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.89-6.99 (m, 4H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.31-7.53 (m, 7H), 7.55-7.61 (m, 1H), 7.74-7.86 (m, 4H).

e) Methyl 3-(4-[2-(4-benzoylphenoxy)ethyl]phenyl)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)propanoate

Boron trifluoride etherate (128.3mg, 0.90mmol) was added dropwise to a solution of methyl 3-(4-[2-(4-benzoylphenoxy)ethyl]phenyl)-2-([2-(4-(benzyloxy)phenyl)ethyl]thio)propanoate (114mg, 0.18mmol) and dimethyl sulfide (56.2mg, 0.90mmol) in 4ml dichloromethane. The reaction was stirred overnight at room temperature. Water was added and the phases were separated. The organic phase was washed (water, brine), dried (MgSO₄) and evaporated to give 78mg of the desired product (78% yield).

¹HNMR (500MHz, CDCl₃): 2.74-2.88 (m, 4H), 2.95 (dd, 1H), 3.13 (t, 2H), 3.22 (dd, 1H), 3.51-3.56 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.26 (t, 2H), 6.76-6.80 (m, 2H), 6.95-6.99 (m, 2H), 7.01-7.05 (m, 2H), 7.16-7.26 (m, 4H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.76-7.85 (m, 4H).

f) 3-(4-[2-(4-Benzoylphenoxy)ethyl]phenyl)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)propanoic acid

Lithium hydroxide (6.9mg, 0.29mmol) dissolved in 0.5ml water was added dropwise to an ice-cooled solution of methyl 3-(4-[2-(4-benzoylphenoxy)ethyl]phenyl)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)propanoate (78mg, 0.14mmol) in 4ml THF. After 24h, water was added and the solvent was evaporated. The remaining water phase was acidified with 1M HCl and extracted three times with ethyl acetate. The organic phases were pooled and washed (water, brine), dried (Na₂SO₄) and evaporated. The crude product was further purified by preparative HPLC to give 40mg of the desired product (49% yield).

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 2.72-2.98 (m, 5H), 3.10 (t, 2H), 3.18 (dd, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 4.25 (t, 2H), 6.71-6.76 (m, 2H), 6.87-6.94 (m, 2H), 6.97-7.04 (m, 2H), 7.14-7.23 (m, 4H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.54-7.60 (m, 1H), 7.74-7.81 (m, 4H).

X7

Example 8

2-([2-(4-Hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-[2-(2-propylphenoxy)ethyl]phenyl]propanoic acid

a) Methyl 2-([2-[4-(benzyloxy)phenyl]ethyl]thio)-3-[4-[2-(2-propylphenoxy)ethyl]phenyl]propanoate

Triphenylphosphine (157mg, 0.60mmol) was added to a solution of 2-n-propylphenol (74mg, 0.54mmol) and methyl 2-([2-[4-(benzyloxy)phenyl]ethyl]thio)-3-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]propanoate (See Example 7 c) (245mg, 0.54mmol) in 6ml toluene. The mixture was heated to 55°C and diisopropylazodicarboxylate (121mg, 0.60mmol) was added. The reaction was stirred at 55°C for 24h. The solvent was evaporated and the crude residue was purified by preparative hplc to give 241mg of the desired product (77% yield).

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 0.96 (t, 3H), 1.52-1.61 (m, 2H), 2.57 (t, 2H), 2.76-2.90 (m, 4H), 2.95 (dd, 1H), 3.09 (t, 2H), 3.22 (dd, 1H), 3.52-3.57 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.17 (t, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.79-6.96 (m, 4H), 7.08-7.18 (m, 6H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.33-7.49 (m, 5H).

b) Methyl 2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-[2-(2-propylphenoxy)ethyl]phenyl]propanoate

Boron trifluoride etherate (146mg, 1.03mmol) was added dropwise to a solution of methyl 2-([2-[4-(benzyloxy)phenyl]ethyl]thio)-3-[4-[2-(2-propylphenoxy)ethyl]phenyl]propanoate (117mg, 0.21mmol) and dimethyl sulfide (63.9mg, 1.03mmol) in 4ml dichloromethane. The reaction was stirred overnight at room temperature. Water was added and the phases were separated. The organic phase was washed (water, brine), dried (MgSO₄) and evaporated. The crude product was further purified by preparative hplc to give 54mg of the desired product (54% yield).

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 0.95 (t, 3H), 1.50-1.61 (m, 2H), 2.57 (t, 2H), 2.75-2.87 (m, 4H), 2.94 (dd, 1H), 3.09 (t, 2H), 3.21 (dd, 1H), 3.50-3.57 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.17 (t, 2H), 6.73-6.77 (m, 2H), 6.79-6.91 (m, 2H), 6.99-7.05 (m, 2H), 7.11-7.18 (m, 4H), 7.21-7.26 (m, 2H).

c) 2-([2-(4-Hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-[2-(2-propylphenoxy)ethyl]phenyl]propanoic acid

Lithium hydroxide (5mg, 0.20mmol) dissolved in 0.3ml water was added dropwise to an ice cooled solution of methyl 2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-[2-(2-propylphenoxy)ethyl]phenyl]propanoate (50mg, 0.10mmol) in 3ml THF. After 24h water was added and the solvent was evaporated. The remaining water phase was acidified with 1M HCl and extracted three times with ethyl acetate. The organic phases were pooled and washed

(water, brine) and dried (Na_2SO_4). The crude product was further purified by preparative HPLC to give 44mg of the desired product (87% yield).

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): 0.94 (t, 3H), 1.51-1.60 (m, 2H), 2.57 (t, 2H), 2.72-2.98 (m, 5H), 3.08 (t, 2H), 3.20 (dd, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 4.16 (t, 2H), 6.69-6.75 (m, 2H), 6.79-6.83 (m, 1H), 6.85-6.91 (m, 1H), 6.97-7.03 (m, 2H), 7.09-7.19 (m, 4H), 7.21-7.26 (m, 2H).

Example 9

2-([2-(4-Hydroxyphenyl)ethyl]sulfonyl)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]propanoic acid

a) Methyl 2-([2-(4-(benzyloxy)phenyl)ethyl]sulfonyl)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]propanoate

3-Chloroperbenzoic acid (198.6mg, 0.81mmol) was added to an ice cooled solution of methyl 2-([2-(4-(benzyloxy)phenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]propanoate (Example 6) (200mg, 0.32mmol) in 24ml dichloromethane. The reaction was stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was washed with 1M NaHCO_3 and brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated under reduced pressure to give 233mg of the desired product as a yellow oil (99%).

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): 3.08 (t, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.14-3.19 (m, 2H), 3.28-3.39 (m, 2H), 3.42-3.52 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.01-4.06 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.88-6.93 (m, 2H), 6.95-6.99 (m, 2H), 7.13-7.26 (m, 8H), 7.33-7.48 (m, 5H)

b) Methyl 2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]sulfonyl)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]propanoate

Boron trifluoride etherate (130.5mg, 0.92mmol) was added dropwise during 5min to a solution of methyl 2-([2-(4-(benzyloxy)phenyl)ethyl]sulfonyl)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]propanoate (120mg, 0.18mmol) and dimethyl sulfide (57.1mg, 0.92mmol) in 5ml dichloromethane. The reaction was stirred overnight at room temperature. Water was added and the phases were separated. The organic phase was washed (water, brine), dried (MgSO_4) and evaporated. The crude product was further purified by preparative hplc to give 82mg of the desired product (71% yield).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 3.03-3.16 (m, 7H), 3.22-3.47 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.99-4.05 (m, 1H), 4.14 (t, 2H), 6.76-6.81 (m, 2H), 6.87-6.91 (m, 2H), 7.06-7.25 (m, 8H).

c) 2-([2-(4-Hydroxyphenyl)ethyl]sulfonyl)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]propanoic acid

Lithium hydroxide (6.98mg, 0.29mmol) dissolved in 0.5ml water was added dropwise to an ice-cooled solution of methyl 2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]sulfonyl)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]propanoate (82mg, 0.145mmol) in 5ml THF.

After 48h water was added and the solvent was evaporated. The remaining water phase was acidified with 1M HCl and extracted three times with ethyl acetate. The organic phases were pooled and washed (water, brine) and dried (Na₂SO₄). The crude product was further purified by preparative HPLC to give 47mg of the desired product (54% yield).

¹HNMR (400MHz, (CD₃)₂CO): 3.02-3.08 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 3.34 (t, 2H), 3.41-3.60 (m, 2H), 4.21 (t, 2H), 4.23-4.27 (m, 1H), 6.77-6.81 (m, 2H), 6.98-7.01 (m, 2H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 6H).

Example 10

2-([2-(4-Hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[3-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)-phenyl]propanoic acid

a) 2-(3-aminophenyl)ethanol

3-Nitrophenethyl alcohol (4.8g, 28.7mmol) was dissolved in 117ml ethyl acetate. A small amount of 5% palladium on activated carbon was added. The reaction was stirred overnight at room temperature under hydrogen atmosphere. According to thin layer chromatography all the starting material was consumed. The mixture was filtered through Calite and the solvent was evaporated to give 3.7g (93% yield) of the desired product.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 2.76 (t, 2H), 3.81 (t, 2H), 6.52-6.57 (m, 2H), 6.62 (d, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H).

b) Methyl 2-chloro-3-[3-(2-hydroxyethyl)phenyl]propanoate

2-(3-aminophenyl)ethanol (3.01g, 21.9mmol), acetone (53ml) and conc. HCl (9ml) was mixed and cooled to 0°C. Sodium nitrite (1.86g, 21.9mmol) dissolved in 4ml water was added. The temperature was kept under 0°C. After 1h methyl acrylate (18.9g, 219.4mmol) was added and then Cu(I)I (0.42g, 2.19mmol) in portions. The mixture was stirred at room temperature over night. The acetone was evaporated and water was added. The water phase was extracted three times with ethyl acetate. The organic phases were pooled and washed (water, brine), dried (MgSO₄) and evaporated. The crude product was purified by flash chromatography using a 60:40 mixture of ethyl acetate/toluene as eluent to yield 2.95g of the desired product (yield 55%).

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 2.85 (t, 2H), 3.16 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.85 (t, 2H), 4.45 (t, 1H), 7.05-7.28 (m, 4H).

46 43

c) Methyl 3-(3-(2-[4-(benzyloxy)phenoxy]ethyl)phenyl)-2-chloropropanoate

To a solution of methyl 2-chloro-3-[3-(2-hydroxyethyl)phenyl]propanoate (2.95g, 12.2mmol) and 4-(benzyloxy)phenol (2.44g, 12.2mmol) in dry toluene (50ml) was added triphenylphosphine (3.51g, 13.4mmol). The mixture was heated to 55°C and

5 diisopropylazodicarboxylate (2.70g, 13.4mmol) was added. The reaction was stirred over night at 55°C under nitrogen atmosphere.

The solvent was evaporated under reduced pressure and the residual oil was purified by flash chromatography using toluene as eluent to give 2.66g of the desired product (51% yield).

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 3.05 (t, 2H), 3.15 (dd, 1H), 3.36 (dd, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.11 (t, 2H), 4.44 (t, 1H), 5.01 (s, 2H), 6.80-6.84 (m, 2H), 6.87-6.91 (m, 2H), 7.06-7.20 (m, 4H), 7.23-7.43 (m, 5H).

d) Methyl 2-chloro-3-(3-(2-(4-hydroxyphenoxy)ethyl)phenyl)propanoate

Methyl 3-(3-(2-[4-(benzyloxy)phenoxy]ethyl)phenyl)-2-chloropropanoate (2.66g, 6.26mmol) and dimethyl sulfide (1.94g, 31.3mmol) was dissolved in dichloromethane (80ml). Boron trifluoride diethyl etherate (4.44g, 31.3mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 36 hours. Water was added, the phases were separated and the water phase was extracted twice with dichloromethane. The organic phases were pooled, washed with water and brine, dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure to give 2.03g (96% yield) of the desired product.

20 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 3.04 (t, 2H), 3.15 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 4.45 (t, 1H), 6.72-6.79 (m, 4H), 7.07-7.27 (m, 4H).

e) Methyl 2-chloro-3-(3-(2-(4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy)ethyl)phenyl)propanoate

To a solution of methyl 2-chloro-3-(3-(2-(4-hydroxyphenoxy)ethyl)phenyl)propanoate (2.03g, 6.06mmol) in dichloromethane was added triethylamine (1.84g, 18.2mmol). The mixture was cooled to -20°C under nitrogen atmosphere. Methanesulfonyl chloride (0.69g, 6.06mmol) was added dropwise. The mixture was stirred until it reached room temperature. Dichloromethane was added. The organic phase was washed twice with water, dried (MgSO₄) and evaporated. The crude product was purified by flash chromatography using a 99.5:0.5 mixture of dichloromethane/methanol as eluent to give 2.02g of the desired product (80% yield).

30 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 3.07 (t, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.16 (dd, 1H), 3.36 (dd, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.15 (t, 2H), 4.44 (t, 1H), 6.86-6.91 (m, 2H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H).

f) Methyl 2-([2-[4-(benzyloxy)phenyl]ethyl]thio)-3-[3-(2-[4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy]ethyl)phenyl]propanoate
S-[2-[4-(benzyloxy)phenyl]ethyl] ethanethioate (1.40g, 4.89mmol) and methanol (9ml) was added to a 2-necked round bottomed flask flushed with argon. To this slurry was added
5 sodiumthiomethoxide (0.34g, 4.89mmol) dissolved in 5ml methanol. The mixture was stirred at room temperature for ~30min. Half the solvent volume was evaporated under reduced pressure. To the concentrated reaction mixture was added methyl 2-chloro-3-[3-(2-[4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy]ethyl)phenyl]propanoate (2.02g, 4.89mmol) dissolved in 4.5ml dry DMF. The mixture was stirred at room temperature for ~30min under an argon
10 atmosphere. The solvent was evaporated and the residue was dissolved in ethyl acetate. The organic phase was extracted five times with water and once with brine, dried (MgSO₄) and evaporated. The crude product (3g) was further purified by preparative HPLC using a gradient of CH₃CN/ 5% CH₃CN-waterphase containing 0.1M NH₄OAc, 40% CH₃CN => 100% CH₃CN in 50min, to give 2.56g (84% yield) of the desired product.

15 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 2.74-2.85 (m, 4H), 2.92 (dd, 1H), 3.05 (t, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.18 (dd, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.12 (t, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.85-6.91 (m, 4H), 7.04-7.43 (m, 13H).

g) Methyl 2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[3-(2-[4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy]ethyl)phenyl]propanoate

20 Methyl 2-([2-[4-(benzyloxy)phenyl]ethyl]thio)-3-[3-(2-[4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy]ethyl)phenyl]propanoate (2.56g, 4.12mmol) and dimethyl sulfide (1.28g, 20.6mmol) was dissolved in dichloromethane (80ml). Boron trifluoride diethyl etherate (2.92g, 20.6mmol) was added drop wise. The reaction was stirred for 2 days at room temperature under nitrogen atmosphere. Water was added and the phases were separated. The water phase was extracted
25 twice with dichloromethane. The organic phases were pooled and washed once with water, dried (MgSO₄) and evaporated to give 1.99g (91% yield) of the desired product.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 2.70-2.84 (m, 4H), 2.92 (dd, 1H), 3.05 (t, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.18 (dd, 1H), 3.45-3.50 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.12 (t, 2H), 6.70-6.73 (m, 2H), 6.85-6.89 (m, 2H), 6.97-7.00 (m, 2H), 7.03-7.10 (m, 2H), 7.12-7.25 (m, 4H).

30 h) 2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[3-(2-[4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy]ethyl)phenyl]propanoic acid

Methyl 2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[3-(2-[4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy]ethyl)phenyl]propanoate (1.99g, 3.75mmol) was dissolved in THF(13.1ml) and cooled in an

45

ice-bath. Lithium hydroxide (0.45g, 18.75mmol) dissolved in 1.9ml water was added dropwise. The reaction was stirred at room temperature overnight. Water was added and the THF was evaporated. The remaining water phase was acidified with 1M HCl and extracted with ethyl acetate three times. The organic phases were pooled and washed with brine, dried (MgSO₄) and evaporated. The crude product was further purified by preparative HPLC using a gradient of CH₃CN/ 5% CH₃CN-waterphase containing 0.1M NH₄OAc, 20% CH₃CN=> 100% CH₃CN in 40minutes, to give 1.4g of the desired product (76% yield).
¹HNMR (400MHz, CD₃OD): 2.67-2.88 (m, 5H), 3.03 (t, 2H), 3.11 (dd, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.42-3.47 (m, 1H), 4.16 (t, 2H), 6.65-6.68 (m, 2H), 6.90-6.97 (m, 4H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.12-7.22 (m, 5H).

Example 11

3-{4-[2-(2-benzyl-4-methanesulfonyloxyphenoxy)ethyl]phenyl}-2-[2-(4-hydroxyphenyl)ethylsulfanyl]-propionic acid

Lithium hydroxide (62 mg, 2.58 mmol) in water (7.5 ml) was added to a stirred solution of 3-{4-[2-(2-benzyl-4-methanesulfonyloxyphenoxy)ethyl]phenyl}-2-[2-(4-hydroxyphenyl)ethylsulfanyl]-propionic acid methyl ester (234 mg, 0.377 mmol, prepared by analogous methods to the previous examples) in THF (15 ml) at room temperature. After 16 h 2M Potassium hydrogensulfate solution (5 ml, 10 mmol) was added and the THF was removed under reduced pressure. Dilution with water and extraction with methylene chloride, drying of the organic phase (magnesium sulfate) and evaporation of the solvent gave a residue which was purified by preparative HPLC (acetonitrile/ammonium acetate buffer) to give 3-{4-[2-(2-benzyl-4-methanesulfonyloxyphenoxy)ethyl]phenyl}-2-[2-(4-hydroxyphenyl)ethylsulfanyl]-propionic acid. Yield 66 mg (29%).

NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.31-7.08 (m, 9), 7.06-7.03 (m, 1), 6.95 (d, 1), 6.83 (d, 2), 6.71 (d, 1), 6.65 (d, 2), 4.04 (t, 2), 3.89 (s, 2), 3.50 ("t", 1), 3.19-3.10 (m, 1), 3.01 (s, 3), 2.99-2.94 (t, 2), 2.91-2.83 (m, 1), 2.80-2.58 (m, 4).

Example 12

2-[2-(4-tert-Butoxy-phenyl)-ethylsulfanyl]-3-{4-[2-(4-methanesulfonyloxyphenoxy)ethyl]-phenyl}propionic acid

2-[2-(4-tert-Butoxy-phenyl)-ethylsulfanyl]-3-{4-[2-(4-methanesulfonyloxyphenoxy)ethyl]-phenyl}propionic acid methyl ester (51 mg, 0.087 mmol, prepared by analogous methods to the previous examples) was stirred overnight with lithium hydroxide (3 mg, 0.13 mmol) in THF (0.5 ml) and water (0.1 ml). Water was added and THF was removed in vacuo. The

46

mixture was washed with diethyl ether and the aqueous phase was acidified with potassium hydrogensulfate and then extracted with methylene chloride. Preparative HPLC (acetonitrile/ammonium acetate buffer) yielded 2-[2-(4-tert-butoxy-phenyl)-ethylsulfanyl]-3-{4-[2-(4-methanesulfonyloxyphenoxy)ethyl]-phenyl}propionic acid (16 mg, 32%). NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.20-7.15 (m, 6), 7.04 (d, 2), 6.88 (dd, 4), 4.13 (t, 2), 3.51 (t, 1), 3.22-3.14 (m, 1), 3.10 (s, 3), 3.05 (t, 2), 2.96-2.73 (m, 5), 1.33 (s, 9).

Biological activity

The compounds of the invention were tested in the assays described in WO03/051821 which is incorporated herein by reference. For example the EC₅₀ of Example 7 for human PPAR alpha is 0.78 μ mol/l

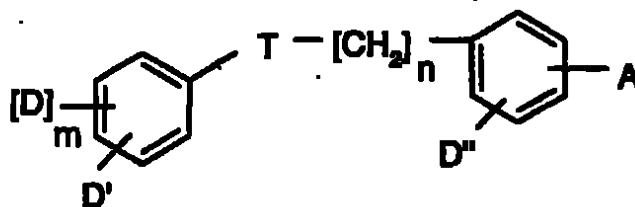
The compounds of formula I have an affinity for PPAR α and / or PPAR γ . The compounds of formula I are selected because of their superior potency *in vitro* and/or higher affinity and /or higher *in vivo* efficacy. The compounds also have a better selectivity profile, which is expected to improve *in vivo* safety.

In addition the compounds of the present invention may have improved DMPK (Drug Metabolism and Pharmacokinetic) properties, for example improved metabolic stability *in vitro* or bioavailability. The compounds also have an improved solubility and/or a promising toxicological profile.

47

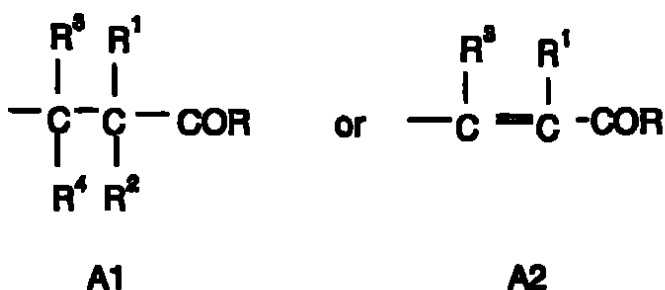
CLAIMS

1. A compound of formula I



and pharmaceutically acceptable salts thereof, in which

A is situated in the para position and represents A1 or A2 below



wherein

R is hydrogen;

-OR^a, wherein R^a represents hydrogen, alkyl, aryl or alkylaryl;

-NR^aR^b, wherein R^a and R^b are the same or different and R^a is as defined above and

R^b represents hydrogen, alkyl, aryl, alkylaryl, cyano, -OH, -Oalkyl, -Oaryl, -

Oalkylaryl, -COR^c or -SO₂R^d, wherein R^c represents hydrogen, alkyl, aryl or

alkylaryl and R^d represents alkyl, aryl or alkylaryl;

R¹ is alkyl, aryl, alkenyl, alkynyl, cyano;

-OR^e, wherein R^e is alkyl, acyl, aryl or alkylaryl;

-O-[CH₂]_m-OR^f, wherein R^f represents hydrogen, alkyl, acyl, aryl or alkylaryl and

m represents an integer 1-8;

-OCONR^aR^c, wherein R^a and R^c are as defined above;

-SR^d, wherein R^d is as defined above;

-SOR^d, wherein R^d is as defined above;

48
~~5~~

-SO₂R^d, wherein R^d is as defined above;

-SO₂NR^aR^f, wherein R^f and R^a are as defined above;

-SO₂OR^a, wherein R^a is as defined above;

-COOR^d, wherein R^d is as defined above;

5 R² is hydrogen, alkyl, aryl, or alkylaryl,

R³ and R⁴ are the same or different and each represents hydrogen, alkyl, aryl, or alkylaryl,

n is an integer 1-6,

m is an integer 0 or 1;

D is situated in the ortho, meta or para position and represents alkyl, acyl, aryl, alkylaryl,

10 halogen, -CN and NO₂, wherein the alkyl, aryl, or alkylaryl group is optionally substituted by R^b;

-NR^cCOOR^a, wherein R^c and R^a are as defined above;

-NR^cCOR^a, wherein R^c and R^a are as defined above;

-NR^cR^a, wherein R^c and R^a are as defined above;

15 -NR^cSO₂R^d, wherein R^c and R^d are as defined above;

-NR^cCONR^bR^e, wherein R^a, R^c and R^k are as defined above;

-NR^cCSNR^bR^k, wherein R^a, R^c and R^k are as defined above;

-OR^a, wherein R^a is as defined above;

-OSO₂R^d, wherein R^d is as defined above;

20 -SO₂R^d, wherein R^d is as defined above;

-SOR^d, wherein R^d is as defined above;

-SR^c, wherein R^c is as defined above;

-SO₂NR^aR^f, wherein R^f and R^a are as defined above;

-SO₂OR^a, wherein R^a is as defined above;

25 -CONR^aR^a, wherein R^c and R^a are as defined above;

-OCONR^fR^a, wherein R^f and R^a are as defined above;

D' is situated in the ortho, meta or para position and represents hydrogen, alkyl, acyl, aryl, alkylaryl, halogen, -CN, -NO₂,

-NR^fR^b, wherein R^f and R^b are as defined above;

30 -OR^f, wherein R^f is as defined above;

-OSO₂R^d, wherein R^d is as defined above;

D'' is situated in the ortho, meta or para position and represents

hydrogen, alkyl, acyl, aryl, alkylaryl, halogen, -CN, -NO₂, -NR^fR^b wherein R^f and R^b are as defined above;

-OR^f, wherein R^f is as defined above.

5 -OSO₂R^d, wherein R^d is as defined above

and T represents O, S or NRⁱ wherein Rⁱ represents alkyl or alkylaryl provided that when A is A1 and R², R³, and R⁴ each represent hydrogen and R¹ is OR^e wherein R^e is as previously defined then T is not O;

wherein the term "aryl" denotes a substituted or unsubstituted phenyl, furyl, thienyl or pyridyl
10 group, or a fused ring system of any of these groups;

wherein the term "alkyl" denotes a straight or branched, substituted or unsubstituted alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms or a substituted or unsubstituted cycloalkyl having from 3 to 6 carbon atoms and wherein the term "substituted" denotes substitution by one or more alkyl, alkoxy, halogen, thiol, nitro, hydroxy, acyl, aryl or cyano groups or an amino
15 group optionally substituted by one or two alkyl groups:

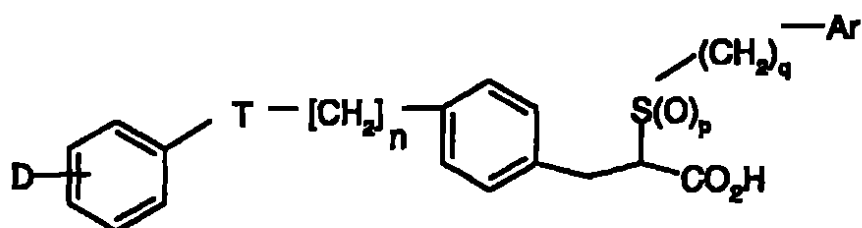
with a first proviso that when D is CH₃S(O)₂O and m is 1 and D' is H and T is O and n=2 and A is a group CH₂CH(SCH₂CH₂Ph)COR^x in which the phenyl is substituted in the 4 position by OH, Cl or F and in which R^x represents OH, or a protecting group for a carboxylic hydroxy group including a ethoxy or benzyloxy then D'' is not H;

20 and with a second proviso that when m is 1 and D is CH₃S(O)₂O and D' is H and T is O, S or NR and wherein R represents a H, a C₁₋₆alkyl group or a phenyl C₁₋₆alkyl group and n=2 and A is a group CH₂CH(OC₂H₅)COR^x in which R^x represents OH, or a protecting group for a carboxylic hydroxy group including a C₁₋₆alkoxy group or benzyloxy then D'' is not H.

25 2. A compound of formula I as claimed in claim 1 in which A represents a group of formula -CH₂-CH(CO₂H)-S(O)_p-(CH₂)_q-Ar wherein p is 0, 1 or 2; q is 1, 2, 3 or 4; and Ar is phenyl or thienyl each of which is optionally substituted by one or more hydroxy, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, halogen, cyano or an amino group optionally substituted by one or two alkyl groups.

30

3. A compound of formula I as claimed in claim 1 represented by formula IA



IA

or a pharmaceutically acceptable salt thereof in which

D represents C₁₋₆alkylsulfonyloxy, aryl, or a C₁₋₆alkyl group;

T represents O, S or NRⁱ wherein Rⁱ represents alkyl or alkylaryl;

n is 1, 2 or 3;

p is 0, 1 or 2;

q is 1 or 2; and

Ar is phenyl or thienyl each of which is optionally substituted by hydroxy, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, halogen, cyano or an amino group optionally substituted by one or two alkyl groups

and wherein the group containing the carboxylic acid group is attached to the phenyl ring meta or para to the group (CH₂)_n-T.

4. A compound selected from one or more of the following:

2-[(4-cyanobenzyl)thio]-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)-phenyl]propanoic acid;

2-([2-[4-(dimethylamino)phenyl]ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]propanoic acid;

3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]-2-([2-(2-thienyl)ethyl]thio)-propanoic acid;

2-([2-(2-fluorophenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]-propanoic acid;

2-([2-(3-methoxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]propanoic acid;

2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]sulfinyl)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]propanoic acid;

3-[4-[2-(4-benzoylphenoxy)ethyl]phenyl]-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)propanoic acid;

methyl 2-([2-[4-(benzyloxy)phenyl]ethyl]thio)-3-[4-[2-(2-propylphenoxy)ethyl]phenyl]-propanoate;

51

2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-{4-[2-(2-propylphenoxy)ethyl]phenyl}propanoic acid;

2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[3-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}-ethyl)phenyl]propanoic acid;

3-{4-[2-(2-benzyl-4-methanesulfonyloxyphenoxy)ethyl]phenyl}-2-[2-(4-hydroxyphenyl)-ethylsulfanyl]propionic acid; and

2-[2-(4-tert-butoxy-phenyl)ethylsulfanyl]-3-{4-[2-(4-methanesulfonyloxyphenoxy)ethyl]-phenyl}propionic acid

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

5. A pharmaceutical formulation comprising a compound according to any one of claims 1 to 4 in admixture with pharmaceutically acceptable adjuvants, diluents and/or carriers.

6. A pharmaceutical formulation comprising a compound according to any one of claims 1 to 4 in admixture with pharmaceutically acceptable adjuvants, diluents and/or carriers.

7. A method of treating or preventing lipid disorders (dyslipidemia) whether or not associated with insulin resistance comprising the administration of a compound according to any one of claims 1 to 4 to a mammal in need thereof.

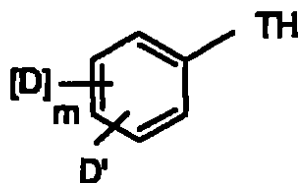
8. The use of a compound according to any one of claims 1 to 4 in the manufacture of a medicament for the treatment of lipid disorders (dyslipidemia) whether or not associated with insulin resistance.

9. A method of treating or preventing type 2 diabetes comprising the administration of an effective amount of a compound of formula I according to any one of claims 1 to 4 to a mammal in need thereof.

10. A pharmaceutical composition comprising a compound as claimed in any one of claims 1 to 4 combined with another therapeutic agent that is useful in the treatment of disorders associated with the development and progress of atherosclerosis such as hypertension, hyperlipidaemias, dyslipidaemias, diabetes and obesity.

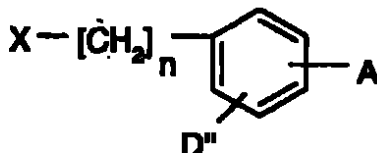
52

11. A process for preparing a compound of formula I as claimed in claim 1 by reacting a compound of formula II



II

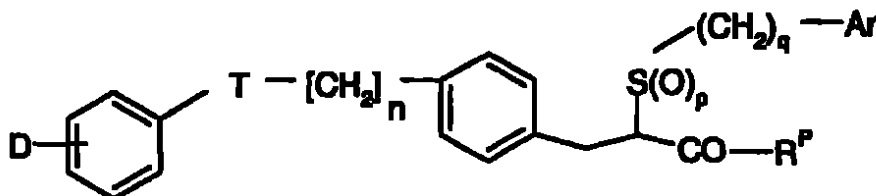
in which D, m, D' and T are as previously defined with a compound of formula III



III

in which n, A and D'' are as previously defined and X is a leaving group for example halo or methanesulphonyloxy at a temperature in the range of 0-150°C optionally in the presence of an inert solvent.

12. A process to prepare a compounds of formula IA as claimed in claim3 by reacting a compound of formula IB



IB

in which D, T, n, p, q and Ar are as previously defined and R^P represents a protecting group for a carboxylic hydroxy group with a de-protecting agent.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
29 de diciembre de 2004 (29.12.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/113282 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07C 317/48
323/56, A61P 5/48, A61K 31/192

R & D Mölndal, S-SE-431 83 Mölndal (SE). HOLM,
Patrik [FI/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-SE-
431 83 Mölndal (SE).

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/GB2004/002554

(74) Agentes: ASTRAZENECA; Global Intellectual
Property, S-SE-151 85 Södertälje (SE).

(22) Fecha de Presentación Internacional:
18 de junio de 2004 (18.06.2004)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
0314075.3 18 de junio de 2003 (18.06.2003) GB

(81) Países designados (a menos que se indique lo
contrario para cada clase de protección
disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD,
GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, 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.

(71) Solicitante (para AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BE, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD,
GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP,
KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN,
MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, SZ, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW
únicamente): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; Södertälje
S-SE-151 85 (SE)

(84) Países designados (a menos que se indique lo
contrario para cada clase de protección
disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eursalética
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europeas
(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 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante (para MG únicamente): ASTRAZENECA
UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London,
Greater London W1K 1LN(GB).

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente):
LINDSTEDT-ALSTERMARK, Eva-Lotte (SE/SE),
AstraZeneca R & D Mölndal, S-SE-431 83 Mölndal (SE).
BOIJE, Anna, Maria, Persdotter [SE/SE]; AstraZeneca

Publicado:

- con Informe Internacional de búsqueda
- antes del vencimiento del tiempo límite para
modificar las reivindicaciones y para volverse a
publicar en el caso de recibo de modificaciones

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas,
remítase a las "Notas Guía sobre Códigos y
Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada edición
regular del Boletín Oficial PCT.

(54) Título: AGENTES TERAPÉUTICOS

(57) Extracto: Derivados de ácido 3-fenilpropiónico sustituido, procesos para preparar tales compuestos, su
utilidad en tratar afecciones clínicas, incluidos trastornos de lípidos (dialipidemias), asociados o no con
resistencia a la insulina, métodos para su uso terapéutico y composiciones farmacéuticas que los contienen.

WO 2004/113282 A1



AGENTES TERAPÉUTICOS

Campo de la invención

La presente invención se refiere a ciertos derivados novedosos de ácido 3-fenilpropiónico sustituido, a procesos para preparar tales compuestos, a su utilidad en tratar afecciones clínicas, incluidos trastornos de lípidos (dislipidemias), asociados o no con resistencia a la insulina, y otras manifestaciones del síndrome metabólico, a métodos para su uso terapéutico y a composiciones farmacéuticas que las contienen.

Antecedentes de la invención

El síndrome metabólico, incluida la diabetes sacarina tipo 2, se refiere a un grupo de manifestaciones que incluyen la resistencia a la insulina con hiperinsulinemia concomitante, posiblemente diabetes sacarina tipo 2, hipertensión arterial, obesidad central (visceral), dislipidemia observada como niveles desordenados de lipoproteínas, caracterizados típicamente por VLDL elevadas (lipoproteínas de muy baja densidad), partículas densas y pequeñas de LDL y concentraciones disminuidas de HDL (lipoproteínas de alta densidad) y fibrinólisis reducida.

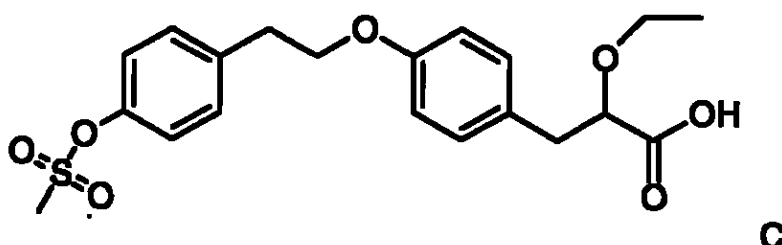
La reciente investigación epidemiológica ha documentado que los individuos con resistencia a la insulina corren un riesgo enormemente incrementado de morbilidad cardiovascular, sufriendo notablemente de infarto del miocardio y apoplejía. En diabetes sacarina tipo 2, las enfermedades relacionadas con arteriosclerosis causan hasta el 80% de todas las muertes.

En la medicina clínica existe conciencia de la necesidad de aumentar la sensibilidad a la insulina en pacientes con el síndrome metabólico y, por consiguiente, corregir la dislipidemia que se considera causante de la evolución acelerada de la arteriosclerosis. No obstante, en la actualidad éste no es un diagnóstico universalmente aceptado con indicaciones farmacoterapéuticas bien definidas.

55

Derivados de ácidos 2-fenilpropiónicos y ácidos cinámicos, no sustituidos en sus cadenas ácidas, se divulgan en WO95/15752 y EP 544 488 como antagonistas de leucotrieno y EP 947 500 divulga compuestos similares que poseen asimismo un grupo sulfonamida o carboxamida con actividad moduladora de prostaglandina E₂.

El S-enantiómero del compuesto de la siguiente fórmula C



ácido 2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanosulfoniloxifenil}etoxi)fenil]propanoico, se divulga en la Publicación PCT Número WO99/62872. Se informa que este compuesto es un modulador de receptores activados por proliferador de peroxisomas (PPAR, para una reseña de los PPARs véase T. M. Willson et al, J Med Chem 2000, Vol 43, 527) y posee actividad agonista PPAR α /PPAR γ combinada (Structure, 2001, Vol 9, 699, P. Cronet et al). Este compuesto es efectivo en tratar afecciones asociadas con resistencia a la insulina. Otros derivados de ácido 2-fenilpropiónico se divulgan en WO99/62870, WO99/62871 y WO01/40172. Derivados de 2-fenilpropanol con actividad PPAR se divulgan en WO01/40170 y WO02/96863.

Derivados de ácido 2-cloro-2-((4-fenoxialquil)fenil)propiónico se divulgan como poseedores de propiedades hipolipídicas e hipoglucémicas en GB 1,496,156.

Ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(4-metilsulfoniloxifenetilamino)fenil]propiónico se divulga en WO03/048116 que describe compuestos que son predominantemente agonistas de PPAR α .

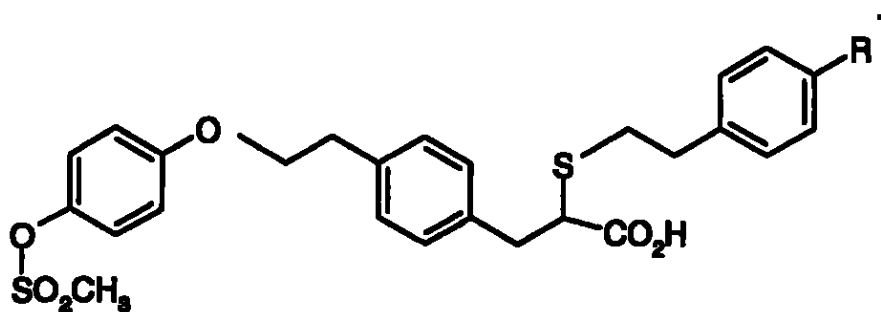
Derivados de ácido 2-alcoxi-3-[(4-(2-quinolinilmetoxi)fenoxialquil)fenil]propiónico se describen como poseedores de actividad PPAR en WO01/66098.

WO00/64888 divulga derivados de ácido diarílico como ligandos de receptor PPAR.

WO02/100813 divulga compuestos de ácido 2-alcoxi-3-{4-[(4-sustituidofenilfenoxi)-alquil]fenil}propiónico que poseen actividad PPAR.

EP 1 216 980 divulga compuestos de ácido 2-alcoxi-3-{3-[(4-sustituidofenoxi)alquil]fenil}propiónico que tienen actividad PPAR.

La Solicitud PCT co-pendiente No. PCT/GB02/05743 divulga compuestos de fórmula A



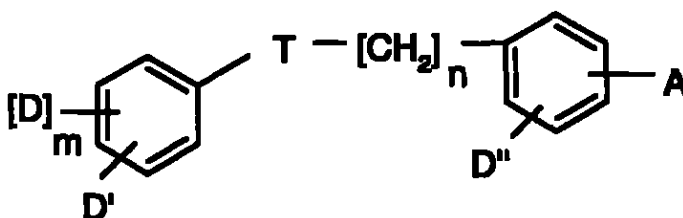
I

en donde R^1 representa cloro, fluoro o hidroxilo, así como isómeros ópticos y sus racematos, al igual que sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, solvatos y formas cristalinas, a procesos para preparar tales compuestos, a su utilidad en tratar afecciones clínicas, incluidos trastornos de lípidos (dislipidemias), asociados o no con resistencia a la insulina, a métodos para su uso terapéutico y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

Sorpresivamente se ha descubierto ahora una serie de compuestos los cuales son moduladores de $PPAR\alpha$ y/o $PPAR\gamma$.

Descripción de la invención

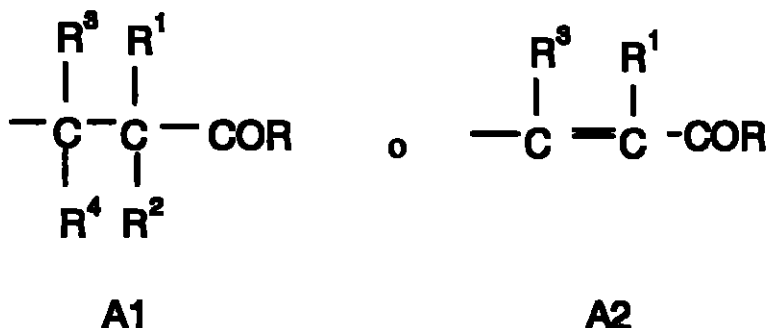
La presente invención provee un compuesto de fórmula I



I

52

y sus sales farmacéuticamente aceptables, en la cual A se sitúa en la posición *para* y representa A1 ó A2 a continuación



en donde

R es hidrógeno;

-OR^a, en donde R^a representa hidrógeno, alquilo, arilo o alquilarilo;

-NR^aR^b, en donde R^a y R^b son los mismos o diferentes y R^a es como se define anteriormente y

R^b representa hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo, ciano, -OH, -Oalquilo, -Oarilo, -Oalquilarilo, -COR^c ó -SO₂R^d, en donde R^c representa hidrógeno, alquilo, arilo o alquilarilo y R^d representa alquilo, arilo o alquilarilo;

R¹ es alquilo, arilo, alquenoilo, alquinilo, ciano;

-OR^e, en donde R^e es alquilo, acilo, arilo o alquilarilo;

-O-[CH₂]_m-OR^f, en donde R^f representa hidrógeno, alquilo, acilo, arilo o alquilarilo y m representa un entero 1-8;

-OCONR^aR^c, en donde R^a y R^c son como se definen anteriormente;

-SR^d, en donde R^d es como se define anteriormente;

-SOR^d, en donde R^d es como se define anteriormente;

-SO₂R^d, en donde R^d es como se define anteriormente;

-SO₂NR^aR^f, en donde R^f y R^a son como se definen anteriormente;

-SO₂OR^a, en donde R^a es como se define anteriormente;

-COOR^d, en donde R^d es como se define anteriormente;

R² es hidrógeno, alquilo, arilo, o alquilarilo,

R³ y R⁴ son los mismos o diferentes y cada uno representa hidrógeno, alquilo, arilo, o alquilarilo, n es un entero 1-6,

m es un entero 0 ó 1;

D se sitúa en la posición *orto*, *meta* o *para* y representa alquilo, acilo, arilo, alquilarilo, halógeno, -CN y NO₂, en donde el grupo alquilo, arilo, o alquilarilo se sustituye de manera opcional por R^b;

-NR^cCOOR^a, en donde R^c y R^a son como se definen anteriormente;

-NR^cCOR^a, en donde R^c y R^a son como se definen anteriormente;

-NR^cR^a, en donde R^c y R^a son como se definen anteriormente;

-NR^cSO₂R^d, en donde R^c y R^d son como se definen anteriormente;

-NR^cCONR^kR^c, en donde R^a, R^c y R^k son como se definen anteriormente;

-NR^cCSNR^aR^k, en donde R^a, R^c y R^k son como se definen anteriormente;

-OR^a, en donde R^a es como se define anteriormente;

-OSO₂R^d, en donde R^d es como se define anteriormente;

-SO₂R^d, en donde R^d es como se define anteriormente;

-SOR^d, en donde R^d es como se define anteriormente;

-SR^c, en donde R^c es como se define anteriormente;

-SO₂NR^aR^f, en donde R^f y R^a son como se definen anteriormente;

-SO₂OR^a, en donde R^a es como se define anteriormente;

-CONR^cR^a, en donde R^c y R^a son como se definen anteriormente;

-OCONR^fR^a, en donde R^f y R^a son como se definen anteriormente;

D' se sitúa en la posición *orto*, *meta* o *para* y representa hidrógeno, alquilo, acilo, arilo, alquilarilo, halógeno, -CN, -NO₂,

-NR^fR^b, en donde R^f y R^b son como se definen anteriormente;

-OR^f, en donde R^f es como se define anteriormente;

-OSO₂R^d, en donde R^d es como se define anteriormente;

D'' se sitúa en la posición *orto*, *meta* o *para* y representa

hidrógeno, alquilo, acilo, arilo, alquilarilo, halógeno, -CN, -NO₂, -

NR^fR^b en donde R^f y R^b son como se definen anteriormente;

-OR^f, en donde R^f es como se define anteriormente.

-OSO₂R^d, en donde R^d es como se define anteriormente

y T representa O, S ó NRⁱ en donde Rⁱ representa alquilo o alquilarilo, con la condición que cuando A es A1 y R², R³, y R⁴ cada uno representan

hidrógeno y R^1 es OR^e en donde R^e es como se define previamente, entonces T no es O;

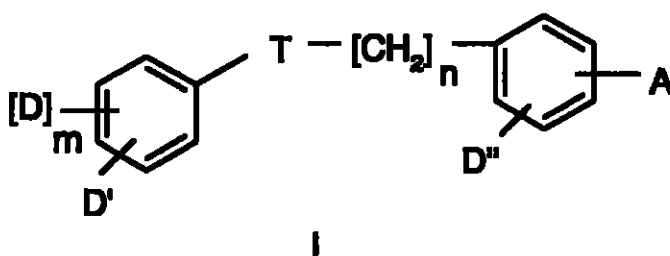
en donde el término "arilo" denota un grupo fenilo sustituido o no sustituido, furilo, tienilo o piridilo, o un sistema de anillo fusionado de cualquiera de estos grupos;

en donde el término "alquilo" denota un grupo alquilo recto o ramificado, sustituido o no sustituido, con 1 a 6 átomos de carbono o un cicloalquilo sustituido o no sustituido, con 3 a 6 átomos de carbono y en donde el término "sustituido" denota sustitución por uno o más grupos alquilo, alcoxi, halógeno, tiol, nitro, hidroxil, acilo, arilo o ciano o un grupo amino sustituido de manera opcional por uno o dos grupos alquilo:

con una primera condición que cuando D es $CH_3S(O)_2O$ y m es 1 y D' es H y T es O y $n=2$ y A es un grupo $CH_2CH(SCH_2CH_2Ph)COR^x$ en el cual el fenilo se sustituye en la posición 4 por OH, Cl ó F y en el cual R^x representa OH, o un grupo protector para un grupo hidroxil carboxílico incluidos un etoxil o benciloxil, entonces D" no es H;

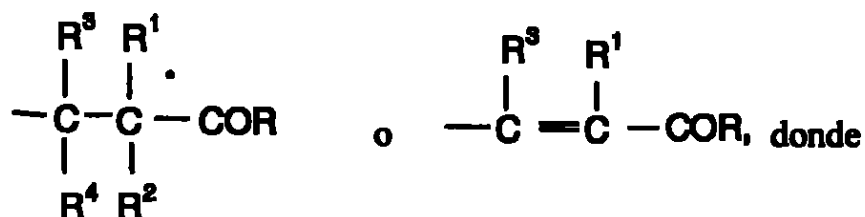
y con una segunda condición que cuando m es 1 y D es $CH_3S(O)_2O$ y D' es H y T es O, S ó NR y en donde R representa un H, un grupo C_{1-6} alquilo o un grupo fenil C_{1-6} alquilo y $n=2$ y A es un grupo $CH_2CH(OC_2H_5)COR^x$ en el cual R^x representa OH, o un grupo protector para un grupo hidroxil carboxílico incluidos un grupo C_{1-6} alcoxi o benciloxil, entonces D" no es H.

La presente invención provee un compuesto de fórmula I



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en la cual

A se sitúa en la posición *orto*, *meta* o *para* y representa

60
67

R es hidrógeno;

-OR^a, en donde R^a representa hidrógeno, alquilo, arilo o alquilarilo;

-NR^aR^b, en donde R^a y R^b son los mismos o diferentes y R^a es como se define anteriormente y R^b representa hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo, ciano, -OH, -Oalquilo, -Oarilo, -Oalquilarilo, -COR ó -SO₂R^d, en donde R^c representa hidrógeno, alquilo, arilo o alquilarilo y R^d representa alquilo, arilo o alquilarilo;

R¹ es alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, ciano;

-OR^e, en donde R^e es alquilo, acilo, arilo o alquilarilo;

-O-[CH₂]_m-OR^f, en donde R^f representa hidrógeno, alquilo, acilo, arilo o alquilarilo y m representa un entero 1-8;

-OCONR^aR^c, en donde R^a y R^c son como se definen anteriormente;

-SR^d, en donde R^d es como se define anteriormente;

-SO₂NR^aR^f, en donde R^f y R^a son como se definen anteriormente;

-SO₂OR^a, en donde R es como se define anteriormente;

-COOR^d, en donde R^d es como se define anteriormente;

R² es hidrógeno, halógeno, alquilo, arilo, o alquilarilo,

R³ y R⁴ son los mismos o diferentes y cada uno representa hidrógeno, alquilo, arilo, o alquilarilo,

n es un entero 1-6,

m es un entero 0 ó 1 (preferiblemente m es 1);

D se sitúa en la posición *orto*, *meta* o *para* (preferiblemente D se sitúa en la posición *para*) y representa alquilo, acilo, arilo, alquilarilo, halógeno, -CN y NO₂, en donde el grupo alquilo, arilo, o alquilarilo se sustituye de manera opcional por R^b;

-NR^cCOOR^a, en donde R^c y R^a son como se definen anteriormente;

-NR^cCOR^a, en donde R^c y R^a son como se definen anteriormente;

- NR^cR^a, en donde R^c y R^a son como se definen anteriormente;
- NR^cSO₂R^d, en donde R^c y R^d son como se definen anteriormente;
- NR^cCONR^kR^c, en donde R^a, R^c y R^k son como se definen anteriormente;
- NR^cCSNR^aR^k, en donde R^a, R^c y R^k son como se definen anteriormente;
- OR^a, en donde R^a es como se define anteriormente;
- OSO₂R^d, en donde R^d es como se define anteriormente;
- SO₂R^d, en donde R^d es como se define anteriormente;
- SOR^d, en donde R^d es como se define anteriormente;
- SR^c, en donde R^c es como se define anteriormente;
- SO₂NR^aR^f, en donde R^f y R^a son como se definen anteriormente;
- SO₂OR^a, en donde R^a es como se define anteriormente;
- CONR^cR^a, en donde R^c y R^a son como se definen anteriormente;
- OCONR^fR^a, en donde R^f y R^a son como se definen anteriormente;

D' se sitúa en la posición *orto*, *meta* o *para* (preferiblemente D se sitúa en la posición *orto* o *meta*) y representa hidrógeno, alquilo, acilo, arilo, alquilarilo, halógeno, -CN, -NO₂, NR^fR^b, en donde R^f y R^b son como se definen anteriormente;

-OR^f, en donde R^f es como se define anteriormente; -OSO₂R^d, en donde R^d es como se define anteriormente;

D" se sitúa en la posición *orto*, *meta* o *para* y representa

hidrógeno, alquilo, acilo, arilo, alquilarilo, halógeno, -CN, -NO₂, -

NR^fR^b en donde R^f y R^b son como se definen anteriormente;

-OR^f, en donde R^f es como se define anteriormente.

-OSO₂R^d, en donde R^d es como se define anteriormente

y T representa O, S ó NRⁱ en donde Rⁱ representa alquilo o alquilarilo;

en donde el término "arilo" denota un grupo fenilo sustituido o no sustituido, furilo, tienilo o piridilo, o un sistema de anillo fusionado de cualquiera de estos grupos;

en donde el término "alquilo" denota un grupo alquilo recto o ramificado, sustituido o no sustituido, con 1 a 6 átomos de carbono o un cicloalquilo sustituido o no sustituido, con 3 a 6 átomos de carbono y en donde el término "sustituido" denota sustitución por uno o más grupos alquilo,

alcoxi, halógeno, tiol, nitro, hidroxilo, acilo, arilo o ciano o un grupo amino sustituido de manera opcional por uno o dos grupos alquilo:

con una primera condición que cuando D es $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ y D' es H y T es O y $n=2$ y A es un grupo $\text{CH}_2\text{CH}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{Ph})\text{COR}^x$ en el cual el fenilo se sustituye en la posición 4 por OH, Cl ó F y en el cual R^x representa OH, o un grupo protector para un grupo hidroxilo carboxílico, incluidos un etoxi o benciloxi, entonces D" no es H; y

una segunda condición que cuando m es 1 y D es $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ y D' es H y T es O, S ó NR y en donde R representa un H, un grupo C_{1-6} alquilo o un grupo fenil C_{1-6} alquilo y $n=2$ y A es un grupo $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)\text{COR}^x$ en el cual R^x representa OH, o un grupo protector para un grupo hidroxilo carboxílico, incluidos un grupo C_{1-6} alcoxi o benciloxi, entonces D" no es H.

Preferiblemente m es 1.

Preferiblemente D se sitúa en la posición *para*.

Preferiblemente D se sitúa en la posición *orto* o *meta*.

Siguen ahora valores adicionales de T, D y A en compuestos de Fórmula I. Se entenderá que tales valores pueden utilizarse donde se considera apropiado con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o incorporaciones definidas antes o más adelante.

En un primer grupo de compuestos de fórmula I, T es O.

En un segundo grupo de compuestos de fórmula I, T es S.

En un tercer grupo de compuestos de fórmula I, T es NH.

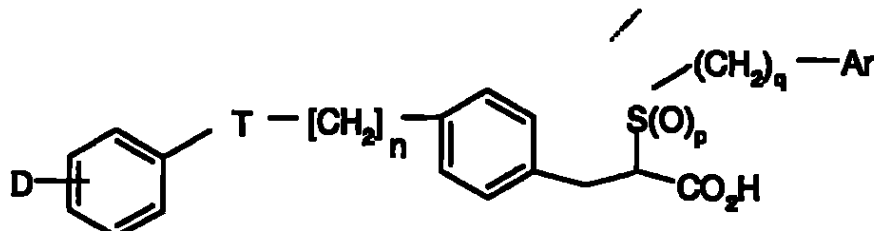
En un cuarto grupo de compuestos de fórmula I, A es un grupo $\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^y)\text{CO}_2\text{H}$ en el cual R^y representa ariletilio en el cual el arilo se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halo, ciano o un grupo amino sustituido de manera opcional por uno o dos grupos alquilo.

En un quinto grupo de compuestos de fórmula I, m es 1 y D es metanosulfonilo.

En un sexto grupo de compuestos de fórmula I, A representa un grupo de fórmula $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{-S}(\text{O})_p\text{-(CH}_2)_q\text{-Ar}$ en donde p es 0, 1 ó 2; q es 1, 2, 3 ó 4; y

Ar es fenilo o tienilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por uno o más hidroxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, halógeno, ciano o un grupo amino sustituido de manera opcional por uno o dos grupos alquilo.

En otro aspecto la presente invención provee un compuesto de fórmula IA



IA

o su sal farmacéuticamente aceptable, en la cual

D representa C₁₋₆alquilsulfonilo, aroilo, bencilo o un grupo C₁₋₆alquilo;

T representa O, S ó NR^t en donde R^t representa alquilo o alquilarilo;

n es 1, 2 ó 3;

p es 0, 1 ó 2;

q es 1 ó 2; y

Ar es fenilo o tienilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por hidroxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, halo, ciano o un grupo amino sustituido de manera opcional por uno o dos grupos alquilo y en donde el grupo que contiene el grupo ácido carboxílico se une al anillo fenilo *meta* o *para* al grupo (CH₂)_n-T-.

En un grupo particular de compuestos de fórmula IA, n es 2.

En un grupo particular de compuestos de fórmula IA, T es O.

En un grupo particular de compuestos de fórmula IA, D es CH₃SO₂O, particularmente en la posición *para* a T.

Se observará por aquellas personas expertas en el arte que los compuestos de fórmula I contienen un centro ópticamente activo y, por lo tanto, pueden existir como enantiómeros los cuales pueden separarse, tal como se describe más tarde. Se espera que la mayoría, si no toda, la actividad de los compuestos de fórmula I reside en un enantiómero: sea el enantiómero S o el R o sea el enantiómero (+) o el (-). Los enantiómeros

que son más activos en los análisis descritos más tarde son formas preferidas de la presente invención. Se entenderá que la presente invención incluye todas las mezclas de este enantiómero activo con el otro enantiómero, por ejemplo la mezcla racémica, que es un intermedio útil para el enantiómero activo.

Los enantiómeros activos pueden aislarse por separación de racemato, por ejemplo por cristalización fraccionaria, resolución o HPLC en una columna quiral (por ejemplo una columna Chiralpak AD 250x50). Alternativamente, los enantiómeros activos pueden elaborarse por síntesis quiral a partir de materiales de partida quirales bajo condiciones que no causen racemización o epimerización, o por derivación, con un reactivo.

Las siguientes definiciones se aplicarán de principio a fin de la especificación y las reivindicaciones anexas con respecto al grupo A.

A menos que se manifieste o indique otra cosa, el término "alquilo" denota un grupo alquilo recto o ramificado, sustituido o no sustituido, con 1 a 6 átomos de carbono o un alquilo cíclico con 3 a 6 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" denota un grupo alquilo recto o ramificado, sustituido o no sustituido, con 1 a 3 átomos de carbono o un alquilo cíclico con 3 átomos de carbono. Ejemplos de dicho alquilo y alquilo inferior incluyen metilo, etilo, n- propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo y pentilo de cadena recta y ramificada, y hexilo, así como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

A menos que se manifieste o indique otra cosa, el término "alcoxi" denota un grupo O-alquilo, en donde alquilo es como se define anteriormente.

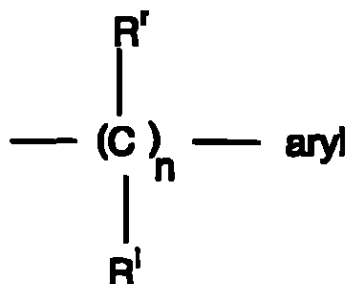
A menos que se manifieste o indique otra cosa, el término "halógeno" significará flúor, cloro, bromo o yodo.

A menos que se manifieste o indique otra cosa, el término "arilo" denota un grupo fenilo sustituido o no sustituido, furilo, tienilo o piridilo, o un sistema de anillo fusionado de cualquiera de estos grupos, tal como naftilo. Preferiblemente arilo es un fenilo sustituido o no sustituido.

68 63

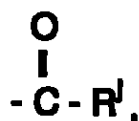
A menos que se manifieste o indique otra cosa, el término "sustituido" denota un grupo alquilo o arilo como se define anteriormente, el cual se sustituye por uno o más grupos alquilo, alcoxi, halógeno, amino, tiol, nitro, hidroxilo, acilo, arilo o ciano.

A menos que se manifieste o indique otra cosa, el término "alquilarilo" denota un



en donde n es un entero 1 a 6 y R^{r} y R^{i} son los mismos o diferentes y cada uno representa hidrógeno o un grupo alquilo o arilo como se definen anteriormente.

A menos que se manifieste o indique otra cosa, el término "acilo" denota un grupo



en donde R^{j} es hidrógeno, alquilo, arilo y alquilarilo como se definen anteriormente.

A menos que se manifieste o indique otra cosa, los términos "alquenilo" y "alquinilo" denotan un grupo hidrocarburo insaturado, recto o ramificado, sustituido o no sustituido, con uno o más enlaces dobles o triples y con un máximo de 6 átomos de carbono, preferiblemente 3 átomos de carbono.

A menos que se manifieste o indique otra cosa, el término "grupo protector" (R^{p}) denota un grupo protector como se describe en el texto estándar "Protecting groups in Organic Synthesis", 2ª Edición (1991) de los autores Greene y Wuts. El grupo protector puede ser igualmente una resina

66

polimérica, tal como una resina de Wang ó resina de cloruro de 2-clorotritilo.

"Aroilo" significa fenil-(CO)-.

El término "profármaco" como se emplea en esta especificación incluye derivados del grupo ácido carboxílico que, en un mamífero particularmente un humano, se convierten en el grupo ácido carboxílico o su sal o conjugado. El término "profármaco" incluye asimismo derivados del sustituyente hidroxí (cuando R¹ representa hidroxí), los cuales se convierten en un mamífero, particularmente un humano, en el grupo hidroxí o su sal o conjugado. Sin entrar en limitaciones teóricas, debe entenderse que la mayor parte de la actividad asociada con los profármacos se considera proveniente de la actividad del compuesto de la fórmula I, en el cual se convierten los profármacos. Los profármacos pueden prepararse por una metodología rutinaria que está muy al alcance de las capacidades de alguien experto en el arte. Varios profármacos de carboxi e hidroxí son conocidos en el arte. Para ejemplos de tales derivados de profármaco, véase:

a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology. 42: 309-396, edited by K. Widder, *et al*, (Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard p.113-191 (1991);

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38 (1992);

d) H. Bundgaard, *et al*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988); y

e) N. Kakeya, *et al.*, Chem Pharm Bull, 32:692 (1984).

Los anteriores documentos relacionados bajo a - e se incorporan aquí por referencia.

Ésteres escindibles *in vivo* son precisamente un tipo de profármaco de la molécula original. Un éster hidrolizable (o escindible) *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I), que contiene un grupo carboxi o un grupo

70 62

hidroxi, es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo animal o humano para producir el ácido original. Ésteres apropiados farmacéuticamente aceptables para carboxi incluyen ésteres de C₁₋₆alcoximetilo, por ejemplo, metoximetilo; ésteres de C₁₋₆alcanoiloximetilo, por ejemplo, pivaloiloximetilo; ésteres de ftalidilo; ésteres de C₃₋₈cicloalcoxycarboniloxiC₁₋₆alquilo, por ejemplo, 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo, por ejemplo, 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y ésteres de C₁₋₆alcoxycarboniloxietilo, por ejemplo, 1-metoxycarboniloxietilo; y pueden formarse en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

Un éster hidrolizable (o escindible) *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I) que contiene un grupo hidroxi incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato (incluidos ésteres cíclicos fosforamídicos) y éteres de α -aciloxialquilo y compuestos relacionados, los cuales, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster, se descomponen para producir el grupo(s) hidroxi precursor(es).

Ejemplos de éteres de α -aciloxialquilo incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloximetoxi. Una selección de grupos formadores de éster hidrolizable *in vivo* para hidroxi incluye alcanilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo sustituido y fenilacetilo, alcoxycarbonilo (para producir ésteres de alquylcarbonato), dialquylcarbamoilo y *N*-(dialquylaminoetil)-*N*-alquylcarbamoilo (para producir carbamatos), dialquylaminoacetilo y carboxiacetilo. Ejemplos de sustituyentes en benzoilo incluyen morfolino y piperazino enlazados, desde un átomo de nitrógeno de anillo por medio de un grupo metileno, a la posición 3 ó 4 del anillo benzoilo.

Los compuestos de fórmula I tienen actividad como medicamentos, en particular los compuestos de fórmula I son agonistas de PPAR α y PPAR γ .

Compuestos específicos de la invención son uno o más de los siguientes:

ácido 2-[(4-cianobencil)tio]-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)-fenil]propanoico;

68

ácido 2-({2-[4-(dimetilamino)fenil]etil}tio)-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}-etil)fenil]propanoico;

ácido 3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]-2-{[2-(2-tienil)etil]tio}-propanoico;

ácido 2-{[2-(2-fluorofenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}-etil)fenil]propanoico;

ácido 2-{[2-(3-metoxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}-etil)fenil]propanoico;

ácido 2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]sulfinil}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}-etil)fenil]propanoico;

ácido 3-{4-[2-(4-benzoilfenoxi)etil]fenil}-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}propanoico;

metil 2-({2-[4-(benciloxi)fenil]etil}tio)-3-{4-[2-(2-propilfenoxi)etil]fenil}propanoato;

ácido 2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-{4-[2-(2-propilfenoxi)etil]fenil}propanoico;

ácido 2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[3-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}-etil)fenil]propanoico;

ácido 3-{4-[2-(2-bencil-4-metanosulfoniloxifenoxi)etil]fenil}-2-[2-(4-hidroxifenil)-etilsulfanil]propiónico; y

ácido 2-[2-(4-*terc*-butoxi-fenil)etilsulfanil]-3-{4-[2-(4-metanosulfoniloxifenoxi)etil]-fenil}propiónico

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

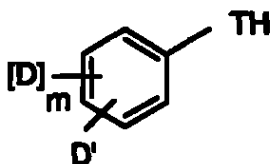
Se entenderá asimismo que ciertos compuestos cristalinos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como no solvatadas. Hay que entender que la presente invención abarca la totalidad de tales formas solvatadas. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. Hay que entender que la presente invención abarca la totalidad de dichos tautómeros.

X 69

Métodos de Preparación

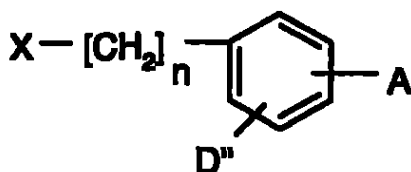
Los compuestos de la invención pueden prepararse como se describe en los Ejemplos y métodos análogos a ellos conocidos por las personas expertas en el arte. En particular, pueden usarse los métodos divulgados en WO 99/62871 y métodos análogos a ellos. Sin embargo, la invención no se limita a estos métodos. Los compuestos pueden prepararse igualmente como se describe para compuestos estructuralmente relacionados en el arte previo. Las reacciones pueden llevarse a cabo de acuerdo con procedimientos estándar o como se describe en la sección experimental.

Compuestos de fórmula I pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II



II

en la cual D, m, D' y T son como se definen previamente, con un compuesto de fórmula III

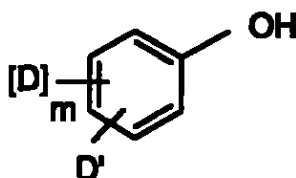


III

en la cual n, A y D'' son como se definen previamente, y X es un grupo saliente por ejemplo halo o metanosulfonilo a una temperatura en el margen de 0-150°C, de manera opcional en la presencia de un disolvente inerte. Opcionalmente, pueden emplearse según sea necesario los pasos de protección y desprotección conocidos por aquellas personas expertas en el arte.

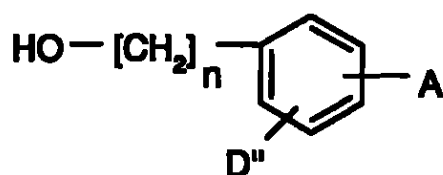
Compuestos de fórmula I, en la cual T es O, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV

770



IV

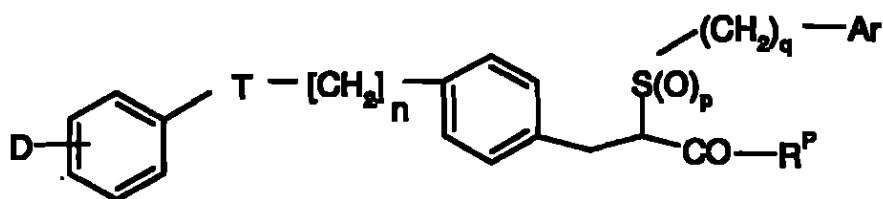
en la cual D, m y D' son como se definen previamente, con un compuesto de fórmula V



V

en la cual n, A y D'' son como se definen previamente, empleando condiciones de Mitsunobu, conocidas por aquellas personas expertas en el arte, por ejemplo en la presencia de un agente de acoplamiento, por ejemplo cianometilenti-N-butilfosforano.

Compuestos de fórmula IA pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IB



IB

en la cual D, T, n, p, q y Ar son como se definen previamente, y R^P representa un grupo protector para un grupo hidroxí carboxílico como se describe en el texto estándar "Protective Groups in Organic Synthesis", 3^a Edición (1999) de los autores Greene y Wuts, con un agente desprotector. El grupo protector puede ser igualmente una resina, tal como una resina de Wang o una resina de cloruro de 2-clorotritilo. Los grupos protectores pueden retirarse de acuerdo con técnicas que son bien conocidas por las personas expertas en el arte. Un grupo protector similar es cuando R^P

21 71

representa un grupo C₁₋₆alcoxi, por ejemplo metoxi o etoxi o un grupo ariloalcoxi, por ejemplo benciloxi, tal que COR⁴ representa un éster. Tales ésteres pueden hacerse reaccionar con un agente desprotector, por ejemplo un agente hidrolizante, por ejemplo hidróxido de litio en una mezcla de THF y agua, a una temperatura en el margen de 0-100°C para producir compuestos de fórmula I.

Compuestos de fórmula II, III, IV, y V pueden prepararse por métodos conocidos por las personas expertas en el arte. Véase, por ejemplo WO 99/62871 incorporada aquí por referencia.

Los compuestos de la invención pueden aislarse a partir de sus mezclas de reacción utilizando técnicas convencionales.

Personas expertas en el arte observarán que, con el fin de obtener compuestos de la invención en una manera alternativa y, en algunas ocasiones, más conveniente, los pasos individuales del proceso mencionados anteriormente pueden realizarse en diferente orden, y/o las reacciones individuales pueden llevarse a cabo en una etapa diferente en la ruta total (es decir, las transformaciones químicas pueden efectuarse sobre intermedios diferentes a los asociados anteriormente con una reacción particular).

La expresión "disolvente inerte" se refiere a un disolvente que no reacciona con los materiales de partida, reactivos, intermedios o productos en una manera que afecte negativamente el rendimiento del producto deseado.

Preparaciones farmacéuticas

Los compuestos de la invención se administrarán normalmente por la vía oral, parenteral, intravenosa, intramuscular, subcutánea o en otras vías inyectables, por la vía sublingual, rectal, vaginal, transdérmica y/o nasal y/o por inhalación, en la forma de preparaciones farmacéuticas que comprenden el ingrediente activo sea como un ácido libre, o una sal de adición de base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable, en una presentación farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del trastorno y el paciente a

172

tratarse y la vía de administración, las composiciones pueden administrarse en dosis variables.

Dosis diarias apropiadas del compuesto de la invención en tratamiento terapéutico de humanos son de alrededor de 0.0001-100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente 0.001-10 mg/kg de peso corporal.

Se prefieren formulaciones orales particularmente tabletas o cápsulas que pueden formularse por métodos conocidos por aquellas personas expertas en el arte para proporcionar dosis del compuesto activo en el intervalo de 0.5mg a 500mg por ejemplo 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25mg, 50mg, 100mg y 250mg.

Por consiguiente, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una formulación farmacéutica, que incluye cualquiera de los compuestos de la invención, o sus derivados farmacéuticamente aceptables, en mezcla con coadyuvantes diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Propiedades farmacológicas

Los presentes compuestos de fórmula (I) son útiles para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones asociadas con sensibilidad inherente o inducida a la insulina (resistencia a la insulina) y trastornos metabólicos asociados (también conocidos como síndrome metabólico). Estas enfermedades incluirán, pero no se limitarán a, obesidad general, obesidad abdominal, hipertensión arterial, hiperinsulinemia, hiperglucemia, diabetes tipo 2 y la dislipidemia que aparecen característicamente con resistencia a la insulina. Esta dislipidemia, también conocida como el perfil de lipoproteína aterogénica, se caracteriza por ácidos grasos no-esterificados moderadamente elevados, partículas ricas en triglicéridos en lipoproteínas elevadas de muy baja densidad (VLDL), altos niveles de Apo B, bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL), asociados con bajos niveles de partículas apoAI y altos niveles de Apo B en la presencia de

7673

partículas densas y pequeñas de lipoproteínas de baja densidad (LDL), fenotipo B.

Se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en tratar pacientes con hiperlipidemias combinadas o mixtas o varios grados de hipertrigliceridemias y dislipidemia postprandial, con o sin otras manifestaciones del síndrome metabólico.

Se espera que el tratamiento con los presentes compuestos reduzca la morbimortalidad cardiovascular asociada con arteriosclerosis, debido a sus propiedades antidislipidémicas, así como antiinflamatorias. Las enfermedades cardiovasculares incluyen macro-angiopatías de varios órganos internos que causan infarto del miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad cerebrovascular e insuficiencia arterial periférica de las extremidades inferiores. Debido a su efecto sensibilizador a la insulina, se espera también que los compuestos prevengan o retrasen la evolución de diabetes tipo 2 del síndrome metabólico y diabetes del embarazo. Por lo tanto, se espera retrasar la evolución de complicaciones a largo plazo asociadas con hiperglucemia crónica en diabetes sacarina, tales como las micro-angiopatías causantes de nefropatía, lesión retiniana e insuficiencia venosa periférica de los miembros inferiores. Además, los compuestos puede ser útil en el tratamiento de varias afecciones fuera del sistema cardiovascular, asociadas o no con resistencia a la insulina, como síndrome ovárico poliquístico, obesidad, cáncer y estados de enfermedad inflamatoria, incluidos trastornos neurodegenerativos tales como deterioro cognitivo benigno, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple.

Se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en controlar niveles de glucosa en pacientes que sufren de diabetes tipo 2.

La presente invención provee un método de tratar o prevenir dislipidemias, el síndrome de resistencia a la insulina y/o trastornos metabólicos (como ya se definieron), que comprende la administración de un compuesto de la presente invención a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de él.

X 74

La presente invención provee un método de tratar o prevenir diabetes tipo 2 que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de él.

En un aspecto adicional la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula I como un medicamento.

En un aspecto adicional la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula I en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de resistencia a la insulina y/o trastornos metabólicos.

Terapia de Combinación

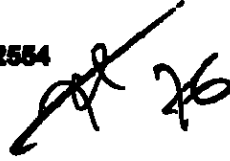
Los compuestos de la invención pueden combinarse con otro agente terapéutico que sea útil en el tratamiento de trastornos asociados con el desarrollo y evolución de arteriosclerosis, tales como hipertensión, hiperlipidemias, dislipidemias, diabetes y obesidad. El compuesto de la invención puede combinarse con otro agente terapéutico que disminuya la relación de LDL:HDL o un agente que cause una disminución en los niveles en circulación de colesterol LDL. En pacientes con diabetes sacarina, el compuesto de la invención puede combinarse asimismo con agentes terapéuticos usados para tratar complicaciones relacionadas con micro-angiopatías.

Los compuestos de la invención pueden usarse junto con otras terapias para el tratamiento de síndrome metabólico o diabetes tipo 2 y sus complicaciones asociadas; éstos incluyen fármacos de biguanida, por ejemplo metformina, fenformina y buformina, insulina (análogos sintéticos de insulina, amilina) y anti-hiperglucémicos orales (éstos se dividen en reguladores de glucosa prandial e inhibidores de alfa-glucosidasa). Un ejemplo de un inhibidor de alfa-glucosidasa es acarbosa o voglibosa o miglitol. Un ejemplo de un regulador de glucosa prandial es repaglinida o nateglinida.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, pueden administrarse en asociación con un

agente modulador de PPAR. Agentes moduladores de PPAR incluyen pero no se limitan a un agonista PPAR alfa y/o gamma y/o delta, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o sus profármacos. Agonistas apropiados de PPAR alfa y/o gamma, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o sus profármacos son bien conocidos en el arte. Éstos incluyen los compuestos descritos en WO 01/12187, WO 01/12612, WO99/62870, WO 99/62872, WO 99/62871, WO98/57941, WO01/40170, WO 04/000790, WO04/000295, WO 04/000294, WO 03/051822, WO 03/051821, WO02/096863, WO03/051826, WO02/085844, WO01/040172, J Med Chem, 1996,39, 665, Concepto Experto sobre Patentes Terapéuticas, 10 (5), 623-634 (en particular los compuestos descritos en las solicitudes de patente enumeradas en página 634) y J Med Chem, 2000, 43, 527, todas las cuales se incorporan aquí por referencia. Particularmente un agonista PPAR alfa y/o gamma y/o delta se refiere a muraglitazar (BMS 298585), rivoglitazona (CS-011), netoglitazona (MCC-555), balaglitazona (DRF-2593, NN-2344), clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, gemfibrozil, ciprofibrato, pioglitazona, rosiglitazona, AVE-0847, AVE-8134, CLX-0921, DRF-10945, DRF-4832, LY-518674, LY-818, LY-929, 641597, GW-590735, GW-677954, GW-501516, MBX-102, ONO-5129, KRP-101, R-483 (BM131258), TAK-559 ó TAK-654. Particularmente un agonista PPAR alfa y/o gamma y/o delta se refiere a tesaglitazar (ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanosulfonil-oxifenil}etoxi)fenil]propanoico) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Adicionalmente, la combinación de la invención puede usarse en conjunción con una sulfonilurea por ejemplo: glimepirida, glibenclamida (gliburida), gliclazida, glipizida, gliquidona, cloropropamida, tolbutamida, acetohexamida, glicopiramida, carbutamida, glibonurida, glisoxepid, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida, tolcilamida y tolazamida. Preferiblemente la sulfonilurea es glimepirida o glibenclamida (gliburida). Más preferiblemente la sulfonilurea es glimepirida. Por lo tanto, la presente invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención en conjunción con una, dos o más



terapias existentes descritos en este párrafo. Las dosis de las otras terapias existentes para el tratamiento de diabetes tipo 2 y sus complicaciones asociadas serán aquellas conocidas en el arte y aprobadas para uso por organismos de regulación, por ejemplo la FDA, y pueden encontrarse en el Orange Book publicado por la FDA. Alternativamente pueden usarse dosis más pequeñas como resultado de los beneficios derivados de la combinación.

La presente invención incluye igualmente un compuesto de la presente invención en combinación con un agente reductor de colesterol. Los agentes reductores de colesterol mencionados en esta solicitud incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de HMG-CoA reductasa (3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa). Convenientemente el inhibidor de HMG-CoA reductasa es una estatina seleccionada del grupo conformado por atorvastatina, bervastatina, cerivastatina, dalvastatina, fluvastatina, itavastatina, lovastatina, mevastatina, nicostatina, nivastatina, pravastatina y simvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable, en especial sodio o calcio, o su solvato, o un solvato de tal sal. Una estatina particular es atorvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco. Una estatina más particular es sal de calcio de atorvastatina. Una estatina particularmente preferida es, sin embargo, un compuesto con la designación química ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)-amino]-pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico [también conocido como ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[N-metil-N-(metilsulfonil)-amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico] o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal. El compuesto ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)-amino]-pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, y sus sales de calcio y sodio se divulgan en la Solicitud de Patente Europea, Publicación No. EP-A-0521471, y en Bioorganic and Medicinal Chemistry, (1997), 5(2), 437-444. Esta última estatina se conoce bajo su designación genérica rosuvastatina.

Handwritten: 27

En la presente solicitud, el término "agente redactor de colesterol" incluye asimismo modificaciones químicas de los inhibidores de HMG-CoA reductasa, tales como ésteres, profármacos y metabolitos, activos o inactivos.

La presente invención incluye además un compuesto de la presente invención en combinación con un inhibidor del sistema de transporte de ácido biliar en el íleon (inhibidor de IBAT).

Se han descrito compuestos apropiados que poseen actividad inhibidora de IBAT; véase por ejemplo los compuestos descritos en WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO 98/07449, WO 98/03818, WO 98/38182, WO 99/32478, WO 99/35135, WO98/40375, WO 99/35153, WO 99/64409, WO99/64410, WO 00/01687, WO 00/47568, WO 00/61568, WO 00/62810, WO 01/68906, DE 19825804, WO 00/38725, WO 00/38726, WO00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, WO 01/68906, WO01/66533, WO 02/32428, WO 02/50051, EP 864 582, EP489423, EP549967, EP573848, EP624593, EP624594, EP624595 y EP624596 y el contenido de estas solicitudes de patente se incorporan aquí por referencia.

Clases particulares de inhibidores de IBAT, apropiados para uso en la presente invención son benzotiepinas, y los compuestos descritos en las reivindicaciones, particularmente la reivindicación 1, de WO 00/01687, WO 96/08484 y WO 97/33882 se incorporan aquí por referencia. Otras clases adecuadas de inhibidores de IBAT son las 1,2-benzotiazepinas, 1,4-benzotiazepinas y 1,5-benzotiazepinas. Una clase adicional apropiada de inhibidores de IBAT son las 1,2,5- benzotiadiazepinas.

Un compuesto particular apropiado que posee actividad inhibidora de IBAT es ácido (3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il β-D-glucopiranosidurónico (EP 864 582). Otros inhibidores apropiados de IBAT incluyen una de: (sic)

De acuerdo con otro aspecto adicional de la presente invención se provee un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, o su sal

6
28

farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, consecutiva o separada de uno o más de los siguientes agentes seleccionados de:

un inhibidor de CETP (proteína de transporte de colesterol éster), por ejemplo los referenciados y descritos en WO 00/38725, página 7 renglón 22- página 10, renglón 17, la cual se incorpora aquí por referencia;

un antagonista de absorción de colesterol, por ejemplo azetidinonas tales como SCH 58235 y las descritas en US 5,767,115, la cual se incorpora aquí por referencia;

un inhibidor de MTP (proteína de transporte de microsomas), por ejemplo los descritos en Science, 282, 751-54, 1998, que se incorporan aquí por referencia;

un derivado de ácido nicotínico, incluidos productos de combinación y liberación lenta, por ejemplo, ácido nicotínico (niacina), acipimox y niceritrol;

un compuesto de fitosterol por ejemplo estanoles;
probucol;

un compuesto anti-obesidad por ejemplo orlistat (EP 129,748) y sibutramina (GB 2,184,122 y US 4,929,629);

un compuesto anti-hipertensor, por ejemplo un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (ACE),

un antagonista de receptor de angiotensina II, un bloqueador adrenérgico, un bloqueador adrenérgico alfa, un bloqueador adrenérgico beta, un bloqueador alfa/beta mixto, un estimulante adrenérgico, un bloqueador de canal de calcio, un bloqueador AT-1, un salurético, un diurético o un vasodilatador;

un antagonista de CB 1 ó agonista inverso por ejemplo como se describe en WO01/70700 y EP65635;

un antagonista de hormona concentradora de melanina (MCH);

un inhibidor de PDK; o

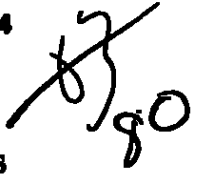
✓
82
79

moduladores de receptores nucleares por ejemplo LXR, FXR, RXR, y ROR α ;

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco, opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, a un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento terapéutico.

Inhibidores particulares de ACE o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o sus profármacos, incluidos metabolitos activos, que pueden usarse en combinación con un compuesto de la formula I incluyen, pero no se limitan a, los siguientes compuestos: alacepril, alatriopril, altiopril cálcico, ancovenin, benazepril, clorhidrato de benazepril, benazeprilat, benzoilcaptopril, captopril, captopril-cisteína, captopril-glutación, ceranapril, ceranopril, ceronapril, cilazapril, cilazaprilat, delapril, delapril-diácido, enalapril, enalaprilat, enapril, epicaptopril, foroximitina, fosfenopril, fosenopril, fosenopril sódico, fosinopril, fosinopril sódico, fosinoprilat, ácido fosinoprilico, glicopril, hemorfina-4, idrapril, imidapril, indolapril, indolaprilat, libenzapril, lisinopril, liciumina A, liciumina B, mixanpril, moexipril, moexiprilat, moveltipril, muraceína A, muraceína B, muraceína C, pentopril, perindopril, perindoprilat, pivalopril, pivopril, quinapril, clorhidrato de quinapril, quinaprilat, ramipril, ramiprilat, spirapril, clorhidrato de spirapril, spiraprilat, spiropril, clorhidrato de spiropril, temocapril, clorhidrato de temocapril, teprotide, trandolapril, trandolaprilat, utibapril, zabicipril, zabiciprilat, zofenopril y zofenoprilat. Inhibidores preferidos de ACE para uso en la presente invención son ramipril, ramiprilat, lisinopril, enalapril y enalaprilat. Inhibidores más preferidos de ACE para usos en la presente invención son ramipril y ramiprilat.

Antagonistas preferidos de angiotensina II, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o sus profármacos para uso en combinación con un compuesto de la Formula I incluyen, pero no se limitan a, los compuestos: candesartán, candesartán cilexetil, losartán, valsartán, irbesartán, tasosartán, telmisartán y eprosartán. Antagonistas de



angiotensina II particularmente preferidos o sus derivados farmacéuticamente aceptables para uso en la presente invención son candesartán y candesartán cilexetil.

Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se provee un método para el tratamiento de diabetes tipo 2 y sus complicaciones asociadas en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se provee un método de tratar afecciones hiperlipidémicas un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco, en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, uno



de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención se provee un estuche que comprende:

- a) un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en una primera presentación farmacéutica unitaria;
- b) uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco en una segunda presentación farmacéutica unitaria; y
- c) medios de envase para contener dichas presentaciones farmacéuticas primera y segunda.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende:

- a) un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, en una primera presentación farmacéutica unitaria;
- b) uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco, en una segunda presentación farmacéutica unitaria; y
- c) medios de envase para contener dichas presentaciones farmacéuticas primera y segunda.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco, en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de síndrome metabólico o diabetes tipo 2 y sus complicaciones en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

82

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco, en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedades hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, consecutiva o separada de una cantidad efectiva de uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco, opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable a un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento terapéutico.

Experimental

Las mediciones ^1H NMR y ^{13}C NMR se llevaron a cabo en un espectrómetro Varian Mercury 300 o espectrómetros Varian UNITY plus 400, 500 ó 600, que operan en frecuencias ^1H de 300, 400, 500 y 600 MHz, respectivamente, y a frecuencias ^{13}C de 75, 100, 125 y 150 MHz, respectivamente. Las mediciones se realizaron en la escala delta (δ).

A menos que se especifique lo contrario, las variaciones químicas se dan en ppm con el disolvente como estándar interno.

Abreviaturas

DMSO	sulfóxido de dimetilo
EtOAc	acetato de etilo

86
83

DMF	N,N-dimetilformamida
THF	tetrahidrofurano
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
TFA	ácido trifluoroacético
NH ₄ OAc	acetato de amonio
t	tripleto
s	singleto
d	doblete
q	cuarteto
m	multiplete
bs	singleto amplio

Materiales de Partida e Intermedios

Compuesto A. S-(4-Cianobencil)etanotioato

A una solución agitada de 4-(bromometil)benzonitrilo (4.00 mmol, 784 mg) y ácido tioacético (4.20 mmol, 320mg) en MeOH (8 mL) se agregó gota a gota trietilamina (4.20 mmol, 425 mg). Una vez enfriada, la solución resultante se usó en el siguiente paso de reacción.

Compuesto B. S-{2-[4-(Dimetilamino)fenil]etil} etanotioato

2-[4-(Dimetilamino)fenil]etanol (4.00 mmol, 661 mg) y trietilamina (4.80 mmol, 486 mg) se disolvieron en DCM (15 mL) y se enfriaron en un baño helado. Se agregó cloruro de metanosulfonilo (4.40 mmol, 504mg) en porciones y el baño helado se retiró. Después de 1.5 horas se agregó agua. Las fases se separaron. La fase orgánica se filtró a través de MgSO₄ y se evaporó a sequedad. El mesilato crudo se disolvió en MeOH (8 mL). A esta solución se agregó trietilamina (4.20 mmol, 425 mg) y ácido tioacético (4.20 mmol, 320 mg). Una vez enfriada, la solución resultante se usó en el siguiente paso de reacción.

Compuesto C. S-[2-(2-Tienil)etil]etanotioato

Una solución del compuesto del título se preparó de 2-(2-tienil)etil metanosulfonato usando el procedimiento descrito para compuesto A.

Compuesto D. S-[2-(2-Fluorofenil)etil]etanotioato

Una solución del compuesto del título se preparó de 2-(2-fluorofenil)etanol usando el procedimiento descrito para compuesto B.

Compuesto E. S-[2-(3-Metoxifenil)etil]etanotioato

Una solución del compuesto del título se preparó de 2-(3-metoxifenil)etanol usando el procedimiento descrito para compuesto B.

Compuesto F.**Metil 2-cloro-3-[4-(2-{4-[(metilsufonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoato****(i) Metil 2-cloro-3-[4-(2-hidroxietil)fenil]propanoato**

2-(4-Aminofenil)etanol (11g, 81mmol) y 32ml HCl concentrado se disolvieron en acetona y se enfriaron a 0°C. Se agregó gota a gota nitrito de sodio (5.6g, 81mmol) en 20ml de agua. La temperatura se mantuvo por debajo de 0°C. Luego de una hora, se agregaron (< 0°C) acrilato de metilo (70g, 808mmol) y CuI (1.6g, 8mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala de un día para otro. El disolvente se evaporó y se agregó agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc, las fases orgánicas se agruparon y se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de destello usando una mezcla 65:35 de EtOAc y heptano como eluyente. La purificación posterior por HPLC preparativa (usando una gradiente de CH₃CN/5% CH₃CN-fase acuosa que contenía 0.1 MNH₄OAc como eluyente) produjo 9.7g de producto (rendimiento 49%) como un aceite. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 2.84 (t, 3H), 3.15 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.84 (t, 3H), 4.43 (t, 1H), 7.17 (d, 4H)

(ii) Metil 3-(4-{2-[4-(benciloxi)fenoxietil}fenil)-2-cloropropanoato

Trifenilfosfina (2.4g, 9mmol) se agregó a una solución de metil 2-cloro-3-[4-(2-hidroxietil)fenil] propanoato (2.1g, 8.5mmol) y 4-(benciloxi)fenol (1.7g, 8mmol) en 20ml de tolueno bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se calentó a 55°C y se agregó diisopropil azodicarboxilato (1.8g, 9mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55°C de un día para otro. La

85

mezcla se dejó enfriar y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de destello usando una mezcla 80:20 de heptano y EtOAc como eluyente para producir 2.28g del producto deseado (rendimiento 61%) como cristales incoloros.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 3.05 (t, 2H), 3.16 (dd, 1H), 3.36 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.12 (t, 2H), 4.45 (t, 1H), 5.01 (s, 2H), 6.82 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 7.13-7.27 (m, 4H), 7.29 - 7.47 (m, 5H).

(iii) Metil 2-cloro-3-[4-[2-(4-hidroxifenoxi)etil]fenil]propanoato

Metil 3-(4-{2-[4-(benciloxi)fenoxi]etil}fenil)-2-cloropropanoato (1.0g, 2.4mmol) y sulfuro de dimetilo (0.9g, 14mmol) se disolvió en 60ml CH₂Cl₂. Eterato de trifluoruro de boro (2.0g, 14mmol) se agregó gota a gota a la solución agitada. La mezcla de reacción se agitó durante dos días a temperatura de la sala. Se agregó otro equivalente (0.4g, 2.87mmol) eterato de trifluoruro de boro y la agitación se continuó de un día para otro. Se agregó agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se agruparon, se lavaron (agua, salmuera), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron bajo presión reducida. La purificación posterior por HPLC preparativa usando una gradiente de CH₃CN/5% CH₃CN-fase acuosa que contenía 0.1M NH₄OAc produjo 0.55g del producto deseado (rendimiento 52%) como un aceite.

¹HNMR(400MHz, CDCl₃): 3.04 (t, 2H), 3.16 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 4.40 (t, 1H), 6.75 (m, 4H), 7.12-7.29 (m, 4H).

(iv) Metil 2-cloro-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoato

Metil 2-cloro-3-[4-[2-(4-hidroxifenoxi)etil]fenil]propanoato 334mg, 1.0mmol) y trietilamina (303mg, 3.0mmol) se disolvieron en 20ml de diclorometano y se enfriaron a -20°C bajo atmósfera de nitrógeno. Cloruro de metanosulfonilo (114mg, 1.0mmol) se agregó gota a gota. La mezcla se dejó alcanzar la temperatura de la sala. Después de 2 horas se agregó diclorometano, la mezcla se lavó (agua, salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se

86
86

evaporó bajo presión reducida para proporcionar 394mg de producto puro (rendimiento 96%).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 3.02-3.11 (m, 5H), 3.15 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.14 (t, 2H), 4.44 (t, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.88 (d, 2H), 7.14-7.25 (m, 6H).

Ejemplos

Ejemplo 1

Ácido 2-[(4-cianobencil)tio]-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)-fenil]propanoico

La reacción se realizó bajo una atmósfera de argón. A 0.80 mL de una solución agitada de compuesto A (0.40 mmol) en MeOH se agregó metanotiolato de sodio (0.80 mmol, 56 mg) en MeOH (0.20 mL). Luego de una hora de agitación, se agregó compuesto F (0.48 mmol, 200 mg) en MeCN. Luego de 16 horas de agitación, la mezcla se evaporó a sequedad usando una centrífuga de vacío. El producto crudo residual se disolvió en 0.5 M de solución de LiOH (THF/agua 7:1, 0.50mL) y se agitó por 20 horas. Luego de la acidificación con 12 M HCl (100μL) la agitación se continuó por una hora. El producto crudo se filtró a través de un filtro Teflon™ y se purificó usando HPLC preparativa (columna C8, gradiente de 0.2 % TFA/MeCN) para producir 24 mg del compuesto del título. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.80-2.88 (m, 1H), 3.06 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.10-3.18 (m, 1H), 3.30 (t, J=7.7 Hz, 1H), 3.77-3.93 (m, 2H), 4.15 (t, J=6.9 Hz, 2H), 6.85-6.90 (m, 2H), 7.00-7.06 (m, 2H), 7.14-7.20 (m, 4H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.50- 7.55 (m, 2H)

Ejemplo 2

Ácido 2-({2-[4-(dimetilamino)fenil]etil}tio)-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]-fenoxi}etil)fenil]propanoico

El compuesto del título (rendimiento 6 mg) se preparó a partir de compuesto B y F usando el procedimiento descrito para Ejemplo 1. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.70-2.96 (m, 5H), 2.90 (s, 6H), 3.05 (t, J=7.0

87

Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.13-3.20 (m, 2H), 3.47-3.53 (m, 2H), 4.12 (t, J=7.0 Hz, 2H), 6.66-6.72 (m, 2H), 6.83-6.89 (m, 2H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.13-7.20 (m, 4H)

Ejemplo 3

Ácido 3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]-2-{[2-(2-tienil)etil]tio}propanoico

El compuesto del título (rendimiento 3 mg) se preparó a partir de compuesto C y F usando el procedimiento descrito para Ejemplo 1. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.85-3.00 (m, 4H), 3.02-3.13 (m, 6H), 3.15-3.22 (m, 1H), 3.50-3.56 (m, 1H), 4.13 (t, J=7.0 Hz, 2H), 6.77-6.80 (m, 1H), 6.84-6.87 (m, 2H), 6.87-6.92 (m, 1H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 6H)

Ejemplo 4

Ácido 2-{[2-(2-fluorofenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}-etil)fenil]propanoico

El compuesto del título (rendimiento 2 mg) se preparó a partir de compuesto D y F usando el procedimiento descrito para Ejemplo 1. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.83-2.94 (m, 4H), 2.94-3.00 (m, 1H), 3.05 (t, J=7.1 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.14-3.22 (m, 1H), 3.51-3.57 (m, 1H), 4.13 (t, J=7.1 Hz, 2H), 6.83-6.88 (m, 2H), 6.96-7.02 (m, 1H), 7.03-7.06 (m, 1H), 7.11-7.22 (m, 8 H)

Ejemplo 5

Ácido 2-{[2-(3-metoxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}-etil)fenil]propanoico

El compuesto del título (rendimiento 16 mg) se preparó a partir de compuesto E y F usando el procedimiento descrito para Ejemplo 1. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.99-2.19 (m, 5H), 2.30 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.35-2.41 (m, 1H), 2.69-2.75 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.37 (t, J=6.9 Hz), 5.92-6.04 (m, 6 H), 6.37-6.48 (m, 4H), 6.52-6.58 (m, 2H)

88

Ejempl 6

Ácido 2-[[2-(4-hidroxifenil)etil]sulfinil]-3-[4-(2-[4-[(metilsulfonyl)oxy]fenoxi)-etil]fenil]propanoico

a) 2-[4-(Benciloxi)fenil]etanol

Alcohol 2-(4-hidroxifenil)etílico (30.5g, 0.22mol), bromuro de bencilo (39.6g, 0.23mol) y carbonato de potasio (33.5g, 0.24mol) se mezclaron e hirvieron bajo reflujo por 4 horas. La reacción se dejó reposar a temperatura de la sala por 12 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en agua y cloroformo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo una vez más. Las fases orgánicas se agruparon, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para proporcionar 47g del producto deseado (93% de rendimiento).

b) 2-[4-(Benciloxi)fenil]etil metanosulfonato

2-[4-(Benciloxi)fenil]etanol (22g, 96mmol), trietilamina (29g, 289mmol) y 200ml de diclorometano se mezclaron y se enfriaron a -20°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Cloruro de mesilo (11g, 96mmol) se agregó gota a gota. La reacción se agitó hasta que alcanzó la temperatura de la sala. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó dos veces con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar 31g del producto deseado como cristales marrón en rendimiento cuantitativo.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 2.82 (s, 3H), 2.98 (t, 2H), 4.37 (t, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.91-6.96 (m, 2H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.28-7.46 (m, 5H).

c) S-{2-[4-(benciloxi)fenil]etil}etanotioato

Carbonato de cesio (33g, 101mmol) se agregó a una solución de ácido tioacético (8.47g, 111 mmol) en 60ml metanol. Luego de 30 minutos el disolvente se evaporó y se agregaron 160ml DMF. 2-[4-(Benciloxi)fenil]etil metanosulfonato (31g, 101mmol) se agregó gota a gota. La mezcla se agitó de un día para otro a temperatura de la sala. Se agregó éter dietílico (~1 litro). La fase orgánica se lavó 5 veces con agua y una vez con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El crudo se purificó posteriormente por cromatografía de destello usando tolueno como eluyente para proporcionar 19g del producto deseado (65% de rendimiento).

89

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 2.35 (s, 3H), 2.84 (t, 2H), 3.11 (t, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.92-6.97 (m, 2H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.33-7.47 (m, 5H).

d) Metil 2-cloro-3-[4-(2-hidroxietil)fenil]propanoato

Alcohol 4-aminofenético (15g, 109mmol), 200ml de acetona y 43ml de ácido clorhídrico se mezclaron y se enfriaron en un baño helado. Se agregó nitrito de sodio (7.5g, 109 mmol) disuelto en 22ml de agua y la temperatura se mantuvo a ~0°C. Después de 1 hora, se agregó acrilato de metilo (94.1g, 1093mmol) y luego Cu(I) I (2.08g, 10.9mmol) en porciones (todavía a 0°C). La reacción se agitó por ~1.5 horas a 0°C y luego de un día para otro a temperatura de la sala. La acetona se evaporó y se agregó agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El producto crudo se filtró a través una columna de sílice (diclorometano/metanol (99:1)). Este producto crudo se puso en otra columna de sílice usando tolueno/acetato de etilo (50:50) como eluyente para proporcionar 19g del producto deseado más un sub-producto. La posterior purificación en HPLC preparativa usando una gradiente de CH₃CN/10% CH₃CN-fase acuosa que contenía 0.1M de acetato de amonio, 20%CH₃CN a 100% CH₃CN en 50 minutos, proporcionó 12.7g de producto puro (46% de rendimiento) como un aceite amarillo claro.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 2.84 (t, 2H), 3.15 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.84 (t, 2H), 4.43 (t, 1H), 7.15-7.18 (m, 4H).

e) Metil 3-(4-{2-[4-(benciloxi)fenoxi]etil}fenil)-2-cloropropanoato

Metil 2-cloro-3-[4-(2-hidroxietil)fenil]propanoato (12.2g, 50.6mmol) y 4-(benciloxi)fenol (10.1g, 50.6mmol) se disolvieron en 350ml de tolueno seco. Se agregó trifenilfosfina (14.6g, 55.6mmol). La mezcla se calentó a 55°C y se agregó diisopropil azodicarboxilato (11.2g, 55.6mmol). La mezcla de reacción se agitó de un día para otro a 55°C. La reacción se siguió en cromatografía de capa delgada (heptano/acetato de etilo (80:20)). El disolvente se evaporó y se agregó éter dietílico. El óxido de trifenilfosfina se extrajo por filtración, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de destello usando tolueno como eluyente

2/20

para proporcionar 12.3g del producto deseado (57% de rendimiento) como cristales blancos.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 3.05 (t, 2H), 3.16 (dd, 1H), 3.36 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.11 (t, 2H), 4.45 (t, 1H), 5.02 (s, 2H), 6.80-6.84 (m, 2H), 6.88-6.91 (m, 2H), 7.14-7.28 (m, 4H), 7.29-7.44 (m, 5H).

f) Metil 2-cloro-3-{4-[2-(4-hidroxifenoxi)etil]fenil} propanoato

Metil 3-(4-{2-[4-(benciloxi)fenoxi]etil}fenil)-2-cloropropanoato (12.3g, 28.9mmol) y sulfuro de dimetilo (8.99g, 144.7mmol) se disolvieron en 450ml de diclorometano. Se agregó gota a gota eterato de trifluoruro de boro (20.5g, 144.7mmol). La mezcla se agitó por dos días a temperatura de la sala. Se agregó agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se agruparon y se lavaron (agua, salmuera), se secaron y se evaporaron. El producto crudo se purificó posteriormente por cromatografía de destello usando una mezcla 80:20 de tolueno/acetato de etilo como eluyente para proporcionar 8.9g (91% de rendimiento) del producto deseado después del secamiento por congelamiento.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 3.04 (t, 2H), 3.15 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 4.45 (t, 1H), 6.72-6.79 (m, 4H), 7.15-7.28 (m, 4H).

g) Metil 2-cloro-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoato

A una solución de metil 2-cloro-3-{4-[2-(4-hidroxifenoxi)etil]fenil} propanoato (8.9g, 26.6mmol) y trietilamina (8.07g, 79.7mmol) en 250ml de diclorometano enfriado a -20°C bajo atmósfera de nitrógeno se agregó cloruro de metanosulfonilo (3.05g, 26.6mmol) gota a gota. La reacción se agitó hasta que alcanzó la temperatura de la sala.

Se agregó diclorometano y la fase orgánica se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El producto crudo se purificó posteriormente por cromatografía de destello usando una mezcla 99.5:0.5 de diclorometano/metanol como eluyente para proporcionar 10.6g (97% de rendimiento) del producto deseado.

24
a1

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 3.07 (t, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.15 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.14 (t, 2H), 4.44 (t, 1H), 6.87-6.89 (m, 2H), 7.16-7.25 (m, 6H).

h) Metil 2-({2-[4-(benciloxi)fenil]etil}tio)-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoato

S-{2-[4-(benciloxi)fenil]etil}etanotioato (6.70g, 23.4mmol) se disolvió en 43ml de metanol bajo atmósfera de argón. A esta lechada se agregó tiometóxido de sodio (1.64g, 23.4mmol) disuelto en 22ml de metanol. La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos bajo una atmósfera de argón. La mitad del volumen del disolvente se evaporó.

Metil 2-cloro-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoato (9.65g, 23.4mmol) disuelto en 18ml de DMF seco se agregó a la mezcla de reacción concentrada y se agitó por 30 minutos bajo una atmósfera de argón. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se extrajo cinco veces con agua y una vez con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El producto crudo se purificó posteriormente por cromatografía de destello usando una mezcla 90:10 de tolueno/acetato de etilo como eluyente para proporcionar 13.7g del producto deseado (95% de rendimiento). ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 2.73-2.86 (m, 4H), 2.92 (dd, 1H), 3.06 (t, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.18 (dd, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.13 (t, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.86-6.91 (m, 4H), 7.05-7.09 (m, 2H), 7.11-7.22 (m, 6H), 7.30-7.43 (m, 5H).

i) Metil 2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}-etil)fenil]propanoato

Metil 2-({2-[4-(benciloxi)fenil]etil}tio)-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}-etil)fenil]propanoato (13.79g, 22.2mmol) y sulfuro de dimetilo (6.90g, 111mmol) se disolvieron en 320ml de diclorometano. Eterato de trifluoruro de boro (15.76g, 111mmol) se agregó gota a gota. La reacción se agitó a temperatura de la sala por 2 días. Se agregó agua y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se agruparon y se lavaron (agua, salmuera), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El producto crudo se purificó por cromatografía de destello

usando una mezcla 30:70 de acetato de etilo/tolueno como eluyente para proporcionar 10.35g del producto deseado (87% de rendimiento).

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 2.71-2.84 (m, 4H), 2.91 (dd, 1H), 3.06 (t, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.17 (dd, 1H), 3.47-3.51 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.13 (t, 2H), 6.71-6.74 (m, 2H), 6.86-6.89 (m, 2H), 6.98-7.01 (m, 2H), 7.12-7.27 (m, 6H).

j) (+)-Metil 2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoato y (-)-Metil 2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoato

Cromatografía quiral preparativa de metil 2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoato (Chiralpak AD (250 x 50 mm i.d., 100% etanol como fase móvil, velocidad de flujo 80 ml/min, detección UV a 225 nm, ALP 670 nm). Metil 2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}-etil)fenil]propanoato (1.01 g) se disolvió en etanol puro (10mg/ml), 50-100 mg se cargaron en la columna. La separación de los dos enantiómeros fue parcial y, por lo tanto, se recogió una fracción media entre los picos. Las fracciones medias se evaporaron continuamente a un volumen apropiado, el cual se reinyectó, no obstante, con una concentración de muestra desconocida. Las inyecciones se hicieron cada 25 minutos cuando había pasado el pico máximo del segundo enantiómero. Se monitoreó la rotación óptica en línea con un detector ALP: E1 rotó en sentido antihorario (-), y E2 rotó en sentido horario (+).

E1: 462 mg (91%), ee > 99%, $[\alpha]_D^{20}$ -37 (c 1, MeOH)

E2: 461 mg (91%), ee 97.1%, $[\alpha]_D^{20}$ + 35 (c 1, MeOH)

Condiciones analíticas: Chiralpak AD (4.6 x 250 mm), 100% etanol, 0.5 ml/min, 225 nm.

k'₁: 2.35, k'₂: 3.27, α: 1.39.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 2.71-2.83 (m, 4H), 2.91 (dd, 1H), 3.05 (t, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.17 (dd, 1H), 3.46-3.50 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.13 (t, 2H),

6.70-6.74 (m, 2H), 6.85-6.89 (m, 2H), 6.97-7.01 (m, 2H), 7.11-7.20 (m, 6H).

k) Metil (2R)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]sulfinil}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonyl)oxi]-fenoxi}etil)fenil]propanoato ó Metil (2S)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]sulfinil}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonyl)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoato

Metil (2S)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonyl)oxi]-fenoxi}etil)fenil]propanoato ó metil (2R)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonyl)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoato (188mg, 0.35mmol) se disolvieron en 5ml diclorometano y se enfriaron en un baño helado. Se agregó ácido 3-cloroperbenzoico (87mg, 0.35mmol) en porciones. La mezcla se agitó por 2 horas. Se agregó 1M de Na₂CO₃. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se agruparon y se lavaron con 1M de solución Na₂CO₃, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El crudo se purificó posteriormente por HPLC preparativa usando una gradiente de CH₃CN/ 5% CH₃CN-fase acuosa que contenía 0.1M de acetato de amonio, 20% CH₃CN a 100% CH₃CN en 45 minutos para proporcionar 149mg de producto (77% de rendimiento) como una mezcla de diastereómeros/epímeros.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) (diastereómeros): 2.85-3.08 (m, 6H), 3.10 (s, 3H), 3.21-3.34 (m, 2H), 3.66, 3.73 (s, s 3H), 3.73-3.77, 3.80-3.85 (m, m, 1H), 4.13 (t, 2H), 6.74-6.78 (m, 2H), 6.85-6.89 (m, 2H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.12-7.22 (m, 6H).

1) Ácido 2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]sulfinil}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonyl)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoico

Metil (2R)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]sulfinil}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonyl)oxi]-fenoxi}etil)fenil]propanoato ó metil (2S)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]sulfinil}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonyl)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoato (149mg, 0.27mmol) se disolvió en THF (4ml) y se enfrió en baño helado. Se agregó hidróxido de litio (0.7M, 1.36mmol) (acuoso) gota a gota. La mezcla se agitó de un día para otro a temperatura de la sala. Se agregó agua y el disolvente (THF) se retiró por evaporación.

AK 94

La fase acuosa restante se acidificó con 1M de HCl y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se agruparon y se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron. El producto crudo se purificó posteriormente por HPLC preparativa usando una gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/5\%$ CH_3CN -fase acuosa que contenía 0.1M de acetato de amonio, 20% CH_3CN a 100% CH_3CN en 30 minutos produjo 89mg de producto (61% de rendimiento) como un racemato.

$^1\text{HNMR}$ (500MHz, CD_3OD): 2.90-3.32 (m, 11H), 3.84-3.91 (m, 1H), 4.17 (t, 2H), 6.70-6.75 (m, 2H), 6.92-6.95 (m, 2H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.18-7.26 (m, 6H).

Ejemplo 7

Ácido 3-{4-[2-(4-benzoilfenoxi)etil]fenil}-2-[[2-(4-hidroxifenil)etil]tio]propanoico

a) 2-[4-(Benciloxi)fenil]etanotiol

Tiometóxido de sodio (0.86g, 12.2mmol) se agregó a una solución de S-{2-[4-(benciloxi)fenil]etil}etanotioato (véase Ejemplo 6 c) (3.5g, 12.2mmol) en 60ml de metanol. La mezcla se agitó a temperatura de la sala por 30 minutos. 1M de HCl se agregó y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. La fase orgánica se lavó (salmuera), se secó y se evaporó para proporcionar 2.4g del producto deseado (80% de rendimiento).

$^1\text{HNMR}$ (300MHz, CDCl_3): 2.71-2.97 (m, 4H), 5.08 (s, 2H), 6.92-6.98 (m, 2H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.32-7.48 (m, 5H).

b) Metil 2-cloro-3-[4-(2-hidroxietil)fenil]propanoato. Véase Ejemplo 6 paso d.

c) Metil 2-({2-[4-(benciloxi)fenil]etil}tio)-3-[4-(2-hidroxietil)fenil]propanoato

Metil 2-cloro-3-[4-(2-hidroxietil)fenil] propanoato (2g, 8.24mmol), 2-[4-(benciloxi)fenil]etanotiol (2.4g, 9.89mmol), carbonato de potasio (1.4g, 9.89mmol) y 100ml DMF se agitaron de un día para otro a temperatura de la sala. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en tolueno. La fase orgánica se lavó (agua, salmuera), se secó (MgSO_4) y se evaporó. El

af
as

crudo se purificó posteriormente por HPLC preparativa para proporcionar 1.55g del producto deseado (40% de rendimiento) como un aceite amarillo.

¹HNMR (600MHz, CDCl₃): 2.75-2.86 (m, 6H), 2.91 (dd, 1H), 3.17 (dd, 1H), 3.47-3.51 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.83 (t, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.87-6.91 (m, 2H), 7.05-7.09 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 4H), 7.29-7.44 (m, 5H).

d) Metil 3-{4-[2-(4-benzoilfenoxi)etil]fenil}-2-({2-[4-(benciloxi)fenil]etil}-tio)propanoato

Trifenilfosfina (120mg, 0.46mmol) se agregó a una solución de 4-benzoilfenol (82mg, 0.42mmol) y metil 2-({2-[4-(benciloxi)fenil]etil}tio)-3-[4-(2-hidroxietil)-fenil]propanoato (187mg, 0.42mmol) en 4ml tolueno. La mezcla se calentó a 55°C y se agregó diisopropilazodicarboxilato (92mg, 0.46mmol). La reacción se agitó a 55°C por 24 horas. El disolvente se evaporó y el residuo crudo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 225mg del producto deseado (83% de rendimiento).

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 2.75-2.90 (m, 4H), 2.96 (dd, 1H), 3.12 (t, 2H), 3.21 (dd, 1H), 3.51-3.57 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.25 (t, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.89-6.99 (m, 4H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.31-7.53 (m, 7H), 7.55-7.61 (m, 1H), 7.74-7.86 (m, 4H).

e) Metil 3-{4-[2-(4-benzoilfenoxi)etil]fenil}-2-([2-(4-hidroxifenil)etil]tio)-propanoato

Eterato de trifluoruro de boro (128.3mg, 0.90mmol) se agregó gota a gota a una solución de metil 3-{4-[2-(4-benzoilfenoxi)etil]fenil}-2-({2-[4-(benciloxi)fenil]etil}tio)propanoato (114mg, 0.18mmol) y sulfuro de dimetilo (56.2mg, 0.90mmol) en 4ml diclorometano. La reacción se agitó de un día para otro a temperatura de la sala. Se agregó agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó (agua, salmuera), se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar 78mg del producto deseado (78% de rendimiento).

¹HNMR (500MHz, CDCl₃): 2.74-2.88 (m, 4H), 2.95 (dd, 1H), 3.13 (t, 2H), 3.22 (dd, 1H), 3.51-3.56 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.26 (t, 2H), 6.76-6.80 (m, 2H), 6.95-6.99 (m, 2H), 7.01-7.05 (m, 2H), 7.16-7.26 (m, 4H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.76-7.85 (m, 4H).

at
a6

f) **Ácido 3-{4-[2-(4-benzoilfenoxi)etil]fenil}-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}propanoico**

Hidróxido de litio (6.9mg, 0.29mmol) disuelto en 0.5ml de agua se agregó gota a gota a una solución helada de metil 3-{4-[2-(4-benzoilfenoxi)etil]fenil}-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}propanoato (78mg, 0.14mmol) en 4ml THF. Después de 24 horas, se agregó agua y el disolvente se evaporó. La fase acuosa restante se acidificó con 1M de HCl y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se agruparon y se lavaron (agua, salmuera), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El producto crudo se purificó posteriormente por HPLC preparativa para proporcionar 40mg del producto deseado (49% de rendimiento).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 2.72-2.98 (m, 5H), 3.10 (t, 2H), 3.18 (dd, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 4.25 (t, 2H), 6.71-6.76 (m, 2H), 6.87-6.94 (m, 2H), 6.97-7.04 (m, 2H), 7.14-7.23 (m, 4H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.54-7.60 (m, 1H), 7.74-7.81 (m, 4H).

Ejemplo 8

Ácido 2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-{4-[2-(2-propilfenoxi)etil]fenil}propanoico

a) Metil 2-({2-[4-(benciloxi)fenil]etil}tio)-3-{4-[2-(2-propilfenoxi)etil]fenil}propanoato

Trifenilfosfina (157mg, 0.60mmol) se agregó a una solución de 2-n-propilfenol (74mg, 0.54mmol) y metil 2-({2-[4-(benciloxi)fenil]etil}tio)-3-[4-(2-hidroxietil)fenil]propanoato (véase Ejemplo 7c) (245mg, 0.54mmol) en 6ml tolueno. La mezcla se calentó a 55°C y se agregó diisopropilazodicarboxilato (121mg, 0.60mmol). La reacción se agitó a 55°C por 24 horas. El disolvente se evaporó y el residuo crudo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 241mg del producto deseado (77% de rendimiento).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 0.96 (t, 3H), 1.52-1.61 (m, 2H), 2.57 (t, 2H), 2.76-2.90 (m, 4H), 2.95 (dd, 1H), 3.09 (t, 2H), 3.22 (dd, 1H), 3.52-3.57 (m,

100
92

1H), 3.70 (s, 3H), 4.17 (t, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.79-6.96 (m, 4H), 7.08-7.18 (m, 6H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.33-7.49 (m, 5H).

b) Metil 2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-{4-[2-(2-propilfenoxi)etil]fenil}-propanoato

Eterato de trifluoruro de boro (146mg, 1.03mmol) se agregó gota a gota a una solución de metil 2-({2-[4-(benciloxi)fenil]etil}tio)-3-{4-[2-(2-propilfenoxi)etil]fenil}propanoato (117mg, 0.21mmol) y sulfuro de dimetilo (63.9mg, 1.03mmol) en 4ml de diclorometano. La reacción se agitó de un día para otro a temperatura de la sala. Se agregó agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó (agua, salmuera), se secó (MgSO₄) y se evaporó. El producto crudo se purificó posteriormente por HPLC preparativa para proporcionar 54mg del producto deseado (54% de rendimiento).

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 0.95 (t, 3H), 1.50-1.61 (m, 2H), 2.57 (t, 2H), 2.75-2.87 (m, 4H), 2.94 (dd, 1H), 3.09 (t, 2H), 3.21 (dd, 1H), 3.50-3.57 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.17 (t, 2H), 6.73-6.77 (m, 2H), 6.79-6.91 (m, 2H), 6.99-7.05 (m, 2H), 7.11-7.18 (m, 4H), 7.21-7.26 (m, 2H).

c) Ácido 2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-{4-[2-(2-propilfenoxi)etil]fenil}propanoico

Hidróxido de litio (5mg, 0.20mmol) disuelto en 0.3ml de agua se agregó gota a gota a una solución helada de metil 2-({2-[4-(benciloxi)fenil]etil}tio)-3-{4-[2-(2-propilfenoxi)etil]fenil}propanoato (50mg, 0.10mmol) en 3ml THF. Luego de 24 horas se agregó agua y el disolvente se evaporó. La fase acuosa restante se acidificó con 1M de HCl y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se agruparon y se lavaron (agua, salmuera) y se secaron (Na₂SO₄). El producto crudo se purificó posteriormente por HPLC preparativa para proporcionar 44mg del producto deseado (87% de rendimiento).

¹HNMR (500 MHz, CDCl₃): 0.94 (t, 3H), 1.51-1.60 (m, 2H), 2.57 (t, 2H), 2.72-2.98 (m, 5H), 3.08 (t, 2H), 3.20 (dd, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 4.16 (t, 2H), 6.69-6.75 (m, 2H), 6.79-6.83 (m, 1H), 6.85-6.91 (m, 1H), 6.97-7.03 (m, 2H), 7.09-7.19 (m, 4H), 7.21-7.26 (m, 2H).

401
98**Ejemplo 9**

Ácido 2-([2-(4-hidroxifenil)etil]sulfonil)-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}-etil)fenil]propanoico

a) Metil 2-([2-[4-(benciloxi)fenil]etil]sulfonil)-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoato

Ácido 3-cloroperbenzoico (198.6mg, 0.81mmol) se agregó a una solución helada de metil 2-([2-[4-(benciloxi)fenil]etil]tio)-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)-fenil]propanoato (Ejemplo 6) (200mg, 0.32mmol) en 24ml de diclorometano. La reacción se agitó a temperatura de la sala por 2 horas. La mezcla se lavó con 1M NaHCO₃ y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 233mg del producto deseado como un aceite amarillo (99%).

¹HNMR (500MHz, CDCl₃): 3.08 (t, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.14-3.19 (m, 2H), 3.28-3.39 (m, 2H), 3.42-3.52 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.01-4.06 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.88-6.93 (m, 2H), 6.95-6.99 (m, 2H), 7.13- 7.26 (m, 8H), 7.33-7.48 (m, 5H)

b) Metil 2-([2-(4-hidroxifenil)etil]sulfonil)-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoato

Eterato de trifluoruro de boro (130.5mg, 0.92mmol) se agregó gota a gota durante 5 minutos a una solución de metil 2-([2-[4-(benciloxi)fenil]etil]sulfonil)-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoato (120mg, 0.18mmol) y sulfuro de dimetilo (57.1mg, 0.92mmol) en 5ml de diclorometano. La reacción se agitó de un día para otro a temperatura de la sala. Se agregó agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó (agua, salmuera), se secó (MgSO₄) y se evaporó. El producto crudo se purificó posteriormente por HPLC preparativa para proporcionar 82mg del producto deseado (71% de rendimiento).

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 3.03-3.16 (m, 7H), 3.22-3.47 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.99-4.05 (m, 1H), 4.14 (t, 2H), 6.76-6.81 (m, 2H), 6.87-6.91 (m, 2H), 7.06-7.25 (m, 8H).

102
99

c) Ácido 2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]sulfonil}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoico

Hidróxido de litio (6.98mg, 0.29mmol) disuelto en 0.5ml de agua se agregó gota a gota a una solución helada de metil 2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]sulfonil}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoato (82mg, 0.145mmol) en 5ml THF.

Después de 48 horas se agregó agua y el disolvente se evaporó. La fase acuosa restante se acidificó con 1M de HCl y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se agruparon y se lavaron (agua, salmuera) y se secaron (Na₂SO₄). El producto crudo se purificó posteriormente por HPLC preparativa para proporcionar 47mg del producto deseado (54% de rendimiento).

¹HNMR (400MHz, (CD₃)₂CO): 3.02-3.08 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 3.34 (t, 2H), 3.41-3.60 (m, 2H), 4.21 (t, 2H), 4.23-4.27 (m, 1H), 6.77-6.81 (m, 2H), 6.98-7.01 (m, 2H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 6H).

Ejemplo 10

Ácido 2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[3-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)-fenil]propanoico

a) 2-(3-aminofenil)etanol

Alcohol 3-nitrofenético (4.8g, 28.7mmol) se disolvió en 117ml de acetato de etilo. Se agregó una pequeña cantidad de 5% de paladio sobre carbón activado. La reacción se agitó de un día para otro a temperatura de la sala bajo atmósfera de hidrógeno. De acuerdo con cromatografía de capa delgada, se consumió la totalidad del material de partida. La mezcla se filtró a través de Celita y el disolvente se evaporó para proporcionar 3.7g (93% de rendimiento) del producto deseado.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 2.76 (t, 2H), 3.81 (t, 2H), 6.52-6.57 (m, 2H), 6.62 (d, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H).

b) Metil 2-cloro-3-[3-(2-hidroxietil)fenil]propanoato

2-(3-Aminofenil)etanol (3.01g, 21.9mmol), acetona (53ml) y HCl concentrado (9ml) se mezclaron y se enfriaron a 0°C. Se agregó nitrito de

104
101

presión reducida para proporcionar 2.03g (96% de rendimiento) del producto deseado.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 3.04 (t, 2H), 3.15 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 4.45 (t, 1H), 6.72-6.79 (m, 4H), 7.07-7.27 (m, 4H).

e) Metil 2-cloro-3-[3-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoato

A una solución de metil 2-cloro-3-{3-[2-(4-hidroxifenoxi)etil]fenil}propanoato (2.03g, 6.06mmol) en diclorometano se agregó trietilamina (1.84g, 18.2mmol). La mezcla se enfrió a -20°C bajo atmósfera de nitrógeno. Cloruro de metanosulfonilo (0.69g, 6.06mmol) se agregó gota a gota. La mezcla se agitó hasta que alcanzó la temperatura de la sala. Diclorometano se agregó. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía de destello usando una mezcla 99.5:0.5 de diclorometano/metanol como eluyente para proporcionar 2.02g del producto deseado (80% de rendimiento).

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 3.07 (t, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.16 (dd, 1H), 3.36 (dd, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.15 (t, 2H), 4.44 (t, 1H), 6.86-6.91 (m, 2H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H).

f) Metil 2-({2-[4-(benciloxi)fenil]etil}tio)-3-[3-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoato

S-{2-[4-(benciloxi)fenil]etil}etanotioato (1.40g, 4.89mmol) y metanol (9ml) se agregó a un matraz de fondo redondo, de 2 cuellos, enjuagado con argón. A esta lechada se agregó tiometóxido de sodio (0.34g, 4.89mmol) disuelto en 5ml metanol. La mezcla se agitó a temperatura de la sala por ~30min. La mitad del volumen del disolvente se evaporó bajo presión reducida. A la mezcla de reacción concentrada se agregó metil 2-cloro-3-[3-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoato (2.02g, 4.89mmol) disuelto en 4.5ml de DMF seco. La mezcla se agitó a temperatura de la sala por ~30 minutos bajo una atmósfera de argón. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se extrajo cinco veces con agua y una vez con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El

102

producto crudo (3g) se purificó posteriormente por HPLC preparativa usando una gradiente de CH₃CN/5% CH₃CN-fase acuosa que contenía 0.1M NH₄OAc, 40% CH₃CN => 100% CH₃CN en 50 minutos, para proporcionar 2.56g (84% de rendimiento) del producto deseado.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 2.74-2.85 (m, 4H), 2.92 (dd, 1H), 3.05 (t, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.18 (dd, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.12 (t, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.85-6.91 (m, 4H), 7.04-7.43 (m, 13H).

g) Metil 2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[3-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}-etil)fenil]propanoato

Metil 2-({2-[4-(benciloxi)fenil]etil}tio)-3-[3-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}-etil)fenil]propanoato (2.56g, 4.12mmol) y sulfuro de dimetilo (1.28g, 20.6mmol) se disolvieron en diclorometano (80ml). Dietil eterato de trifluoruro de boro (2.92g, 20.6mmol) se agregó gota a gota. La reacción se agitó por 2 días a temperatura de la sala bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se agruparon y se lavaron una vez con agua, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para proporcionar 1.99g (91% de rendimiento) del producto deseado.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 2.70-2.84 (m, 4H), 2.92 (dd, 1H), 3.05 (t, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.18 (dd, 1H), 3.45-3.50 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.12 (t, 2H), 6.70-6.73 (m, 2H), 6.85-6.89 (m, 2H), 6.97-7.00 (m, 2H), 7.03-7.10 (m, 2H), 7.12-7.25 (m, 4H).

h) Ácido 2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[3-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)-fenil]propanoico

Metil 2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[3-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}-etil)fenil]propanoato (1.99g, 3.75mmol) se disolvió en THF (13.1ml) y se enfriaron en un baño helado. Hidróxido de litio (0.45g, 18.75mmol) disuelto en 1.9ml de agua se agregó gota a gota. La reacción se agitó a temperatura de la sala de un día para otro. Se agregó agua y el THF se evaporó. La fase acuosa restante se acidificó con 1M de HCl y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas se agruparon y se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El producto

crudo se purificó posteriormente por HPLC preparativa usando una gradiente de CH₃CN/5% CH₃CN-fase acuosa que contenía 0.1M NH₄OAc, 20% CH₃CN=> 100% CH₃CN en 40 minutos, para proporcionar 1.4g del producto deseado (76% de rendimiento).

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): 2.67-2.88 (m, 5H), 3.03 (t, 2H), 3.11 (dd, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.42-3.47 (m, 1H), 4.16 (t, 2H), 6.65-6.68 (m, 2H), 6.90-6.97 (m, 4H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.12-7.22 (m, 5H).

Ejemplo 11

Ácido 3-{4-[2-(2-bencil-4-metanosulfoniloxifenoxi)etil]fenil}-2-[2-(4-hidroxifenil)etilsulfanil]-propiónico

Hidróxido de litio (62 mg, 2.58 mmol) en agua (7.5ml) se agregó a una solución agitada de metil éster de ácido 3-{4-[2-(2-bencil-4-metanosulfoniloxifenoxi)etil]fenil}-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-etilsulfanil]-propiónico (234 mg, 0.377 mmol, preparada por métodos análogos a los Ejemplos anteriores) en THF (15 ml) a temperatura de la sala. Después de 16 horas se agregó 2M de una solución de sulfato hidrogenado de potasio (5ml, 10 mmol) y el THF se retiró bajo presión reducida. La dilución con agua y la extracción con cloruro de metileno, secamiento de la fase orgánica (sulfato de magnesio) y evaporación del disolvente produjeron un residuo que se purificó por HPLC preparativa (tampón de acetonitrilo/acetato de amonio) para proporcionar ácido 3-{4-[2-(2-bencil-4-metanosulfoniloxifenoxi)etil]fenil}-2-[2-(4-hidroxifenil)etilsulfanil]-propiónico. Rendimiento 66 mg (29%).

NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.31-7.08(m, 9), 7.06-7.03 (m, 1), 6.95 (d, 1), 6.83 (d, 2), 6.71 (d, 1), 6.65 (d, 2), 4.04 (t, 2), 3.89 (s, 2), 3.50 ("t", 1), 3.19-3.10 (m, 1), 3.01 (s, 3), 2.99-2.94 (t, 2), 2.91-2.83 (m, 1), 2.80-2.58 (m, 4).

Ejemplo 12

Ácido 2-[2-(4-*terc*-butoxi-fenil)-etilsulfanil]-3-{4-[2-(4-metanosulfoniloxifenoxi)etil]-fenil}propiónico

Metil éster de ácido 2-[2-(4-*terc*-butoxi-fenil)-etilsulfanil]-3-{4-[2-(4-metanosulfoniloxifenoxi)etil]-fenil}propiónico (51 mg, 0.087 mmol, preparado por métodos análogos a los Ejemplos previos) se agitó de un día para otro con hidróxido de litio (3 mg, 0.13 mmol) en THF (0.5 ml) y agua (0.1ml). Se agregó agua y el THF se retiró *in vacuo*. La mezcla se lavó con éter dietílico y la fase acuosa se acidificó con sulfato hidrogenado de potasio y luego se extrajo con cloruro de metileno. HPLC preparativa (tampón de acetonitrilo/acetato de amonio) produjo ácido 2-[2-(4-*terc*-butoxi-fenil)-etilsulfanil]-3-{4-[2-(4-metanosulfoniloxifenoxi)etil]-fenil}propiónico (16 mg, 32%). NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.20-7.15 (m, 6), 7.04 (d, 2), 6.88 (dd, 4), 4.13 (t, 2), 3.51 (t, 1), 3.22- 3.14 (m, 1), 3.10 (s, 3), 3.05 (t, 2), 2.96-2.73 (m, 5), 1.33 (s, 9).

Actividad Biológica

Los compuestos de la invención se probaron en los análisis descritos en W003/051821 la cual se incorpora aquí por referencia. Por ejemplo, la EC₅₀ de Ejemplo 7 para PPAR α humano es 0.78 μ mol/l

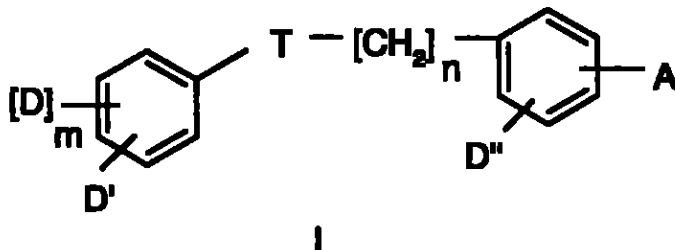
Los compuestos de fórmula I poseen una afinidad para PPAR α y/o PPAR γ . Los compuestos de fórmula I se seleccionan debido a su potencia superior *in vitro* y/o mayor afinidad y/o eficacia más alta *in vivo*. Los compuestos tienen asimismo un mejor perfil de selectividad, el cual se espera que mejore la seguridad *in vivo*.

Además, los compuestos de la presente invención pueden tener propiedades DMPK (Metabolismo y Farmacocinética del Medicamento) mejoradas, por ejemplo estabilidad metabólica mejorada *in vitro* o biodisponibilidad. Los compuestos poseen igualmente una solubilidad mejorada y/o un perfil toxicológico promisorio.

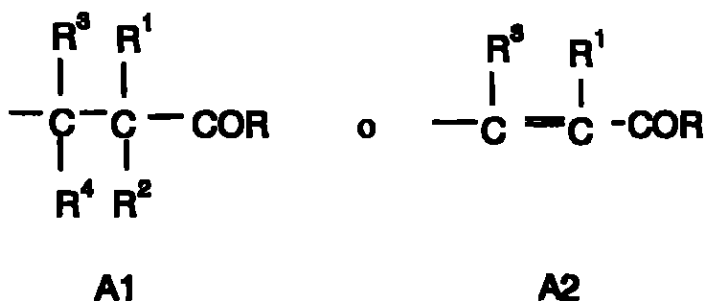
10
105

Reivindicaciones:

1. Un compuesto de fórmula I



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en la cual A se sitúa en la posición *para* y representa A1 ó A2 a continuación



en donde

R es hidrógeno;

-OR^a, en donde R^a representa hidrógeno, alquilo, arilo o alquilarilo;

-NR^aR^b, en donde R^a y R^b son los mismos o diferentes y R^a es como se define anteriormente y

R^b representa hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo, ciano, -OH, -Oalquilo, -Oarilo, -Oalquilarilo, -COR^c ó -SO₂R^d, en donde R^c representa hidrógeno, alquilo, arilo o alquilarilo y R^d representa alquilo, arilo o alquilarilo;

R¹ es alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, ciano;

-OR^e, en donde R^e es alquilo, acilo, arilo o alquilarilo;

-O-[CH₂]_m-OR^f, en donde R^f representa hidrógeno, alquilo, acilo, arilo o alquilarilo y m representa un entero 1-8;

-OCONR^aR^c, en donde R^a y R^c son como se definen anteriormente;

-SR^d, en donde R^d es como se define anteriormente;

108
106

- SOR^d, en donde R^d es como se define anteriormente;
- SO₂R^d, en donde R^d es como se define anteriormente;
- SO₂NR^aR^f, en donde R^f y R^a son como se definen anteriormente;
- SO₂OR^a, en donde R^a es como se define anteriormente;
- COOR^d, en donde R^d es como se define anteriormente;

R² es hidrógeno, alquilo, arilo, o alquilarilo,

R³ y R⁴ son los mismos o diferentes y cada uno representa hidrógeno, alquilo, arilo, o alquilarilo,

n es un entero 1-6,

m es un entero 0 ó 1;

D se sitúa en la posición *orto*, *meta* o *para* y representa alquilo, acilo, arilo, alquilarilo, halógeno, -CN y NO₂, en donde el grupo alquilo, arilo, o alquilarilo se sustituye de manera opcional por R^b;

- NR^cCOOR^a, en donde R^c y R^a son como se definen anteriormente;
 - NR^cCOR^a, en donde R^c y R^a son como se definen anteriormente;
 - NR^cR^a, en donde R^c y R^a son como se definen anteriormente;
 - NR^cSO₂R^d, en donde R^c y R^d son como se definen anteriormente;
 - NR^cCONR^kR^c, en donde R^a, R^c y R^k son como se definen anteriormente;
 - NR^cCSNR^aR^k, en donde R^a, R^c y R^k son como se definen anteriormente;
 - OR^a, en donde R^a es como se define anteriormente;
 - OSO₂R^d, en donde R^d es como se define anteriormente;
 - SO₂R^d, en donde R^d es como se define anteriormente;
 - SOR^d, en donde R^d es como se define anteriormente;
 - SR^c, en donde R^c es como se define anteriormente;
 - SO₂NR^aR^f, en donde R^f y R^a son como se definen anteriormente;
 - SO₂OR^a, en donde R^a es como se define anteriormente;
 - CONR^cR^a, en donde R^c y R^a son como se definen anteriormente;
 - OCONR^fR^a, en donde R^f y R^a son como se definen anteriormente;
- D' se sitúa en la posición *orto*, *meta* o *para* y representa hidrógeno, alquilo, acilo, arilo, alquilarilo, halógeno, -CN, -NO₂,
- NR^fR^b, en donde R^f y R^b son como se definen anteriormente;
 - OR^f, en donde R^f es como se define anteriormente;

$-\text{OSO}_2\text{R}^d$, en donde R^d es como se define anteriormente;

D'' se sitúa en la posición *orto*, *meta* o *para* y representa

hidrógeno, alquilo, acilo, arilo, alquilarilo, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^f\text{R}^b$ en donde R^f y R^b son como se definen anteriormente;

$-\text{OR}^f$, en donde R^f es como se define anteriormente.

$-\text{OSO}_2\text{R}^d$, en donde R^d es como se define anteriormente

y T representa O , S ó NR^t en donde R^t representa alquilo o alquilarilo, con la condición que cuando A es A^1 y R^2 , R^3 , y R^4 cada uno representan hidrógeno y R^1 es OR^c en donde R^c es como se define previamente, entonces T no es O ;

en donde el término "arilo" denota un grupo fenilo sustituido o no sustituido, furilo, tienilo o piridilo, o un sistema de anillo fusionado de cualquiera de estos grupos;

en donde el término "alquilo" denota un grupo alquilo recto o ramificado, sustituido o no sustituido, con 1 a 6 átomos de carbono o un cicloalquilo sustituido o no sustituido, con 3 a 6 átomos de carbono y en donde el término "sustituido" denota sustitución por uno o más grupos alquilo, alcoxi, halógeno, tiol, nitro, hidroxilo, acilo, arilo o ciano o un grupo amino sustituido de manera opcional por uno o dos grupos alquilo:

con una primera condición que cuando D es $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ y m es 1 y D' es H y T es O y $n=2$ y A es un grupo $\text{CH}_2\text{CH}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{Ph})\text{COR}^x$ en el cual el fenilo se sustituye en la posición 4 por OH , Cl ó F y en el cual R^x representa OH , o un grupo protector para un grupo hidroxilo carboxílico incluidos un etoxi o benciloxi, entonces D'' no es H ;

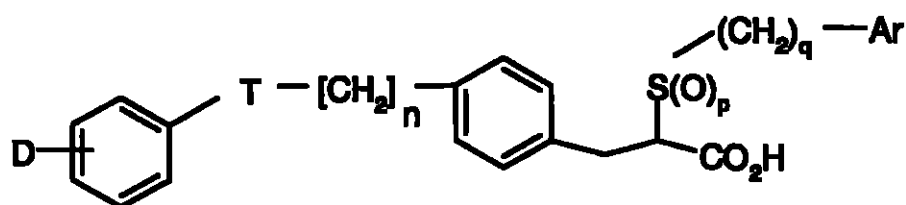
y con una segunda condición que cuando m es 1 y D es $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ y D' es H y T es O , S ó NR y en donde R representa un H , un grupo C_{1-6} alquilo o un grupo fenil C_{1-6} alquilo y $n=2$ y A es un grupo $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)\text{COR}^x$ en el cual R^x representa OH , o un grupo protector para un grupo hidroxilo carboxílico, incluidos un grupo C_{1-6} alcoxi o benciloxi, entonces D'' no es H .

2. Un compuesto de fórmula I, como se reivindica en la reivindicación 1, en la cual A representa un grupo de fórmula $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-\text{S}(\text{O})_p-$

108

$(CH_2)_q$ -Ar en donde p es 0, 1 ó 2; q es 1, 2, 3 ó 4; y Ar es fenilo o tienilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por uno o más hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halógeno, ciano o un grupo amino sustituido de manera opcional por uno o dos grupos alquilo.

3. Un compuesto de fórmula I como se reivindica en la reivindicación 1 representado por fórmula IA



IA

o su sal farmacéuticamente aceptable, en la cual

D representa C_{1-6} alquilsulfonilo, aroilo, bencilo o un grupo C_{1-6} alquilo;

T representa O, S ó NR^1 en donde R^1 representa alquilo o alquilarilo;

n es 1, 2 ó 3;

p es 0, 1 ó 2;

q es 1 ó 2; y

Ar es fenilo o tienilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halo, ciano o un grupo amino sustituido de manera opcional por uno o dos grupos alquilo y en donde el grupo que contiene el grupo ácido carboxílico se une al anillo fenilo *meta* o *para* al grupo $(CH_2)_n$ -T-.

4. Un compuesto seleccionado de uno o más de los siguientes:

ácido 2-[(4-cianobencil)tio]-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)-fenil]propanoico;

ácido 2-({2-[4-(dimetilamino)fenil]etil}tio)-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}-etil)fenil]propanoico;

ácido 3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]-2-{[2-(2-tienil)etil]tio}-propanoico;

11/2
169

ácido 2-{[2-(2-fluorofenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}-etil)fenil]-propanoico;

ácido 2-{[2-(3-metoxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}-etil)fenil]propanoico;

ácido 2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]sulfinil}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}-etil)fenil]propanoico;

ácido 3-{4-[2-(4-benzoilfenoxi)etil]fenil}-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}propanoico;

metil 2-({2-[4-(benciloxi)fenil]etil}tio)-3-{4-[2-(2-propilfenoxi)etil]fenil}-propanoato;

ácido 2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-{4-[2-(2-propilfenoxi)etil]fenil}propanoico;

ácido 2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[3-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}-etil)fenil]propanoico;

ácido 3-{4-[2-(2-bencil-4-metanosulfoniloxifenoxi)etil]fenil}-2-[2-(4-hidroxifenil)-etilsulfanil]propiónico; y

ácido 2-[2-(4-*terc*-butoxi-fenil)etilsulfanil]-3-{4-[2-(4-metanosulfoniloxifenoxi)etil]-fenil}propiónico

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en mezcla con coadyuvantes, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

6. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en mezcla con coadyuvantes, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

7. Un método de tratar o prevenir trastornos de lípidos (dislipidemia), asociados o no con resistencia a la insulina, que comprende la administración de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 a un mamífero necesitado de él.

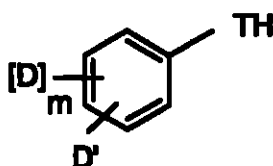
117
110

8. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de trastornos de lípidos (dislipidemia), asociados o no con resistencia a la insulina.

9. Un método de tratar o prevenir diabetes tipo 2, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, a un mamífero necesitado de él.

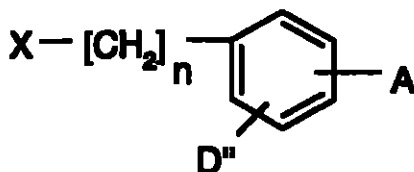
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 combinado con otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento de trastornos asociados con el desarrollo y la evolución de arteriosclerosis tales como hipertensión, hiperlipidemias, dislipidaemias, diabetes y obesidad.

11. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I, como se reivindica en la reivindicación 1, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II



II

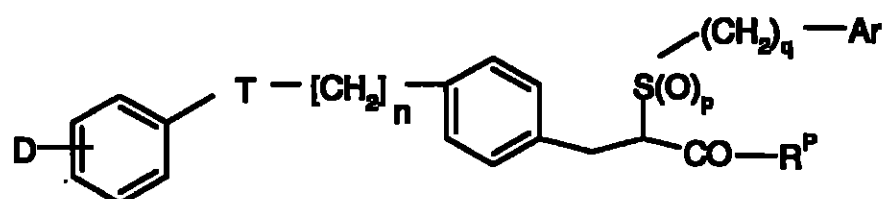
en la cual D, m, D' y T son como se definen previamente, con un compuesto de fórmula III



III

en la cual n, A y D" son como se definen previamente, y X es un grupo saliente por ejemplo halo o metanosulfonilo a una temperatura en el margen de 0-150 °C, de manera opcional en la presencia de un disolvente inerte.

12. Un proceso para preparar compuestos de fórmula IA, como se reivindica en la reivindicación 3, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IB



IB

en la cual D, T, n, p, q y Ar son como se definen previamente, y R^p representa un grupo protector para un grupo hidroxilo carboxílico, con un agente desprotector.

PCT REQUEST

Duplicate of Original

112

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.162)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United Kingdom Patent Office (RO/GB)
0-7	Applicant's or agent's file reference	101113-1 WO
I	Title of invention	THERAPEUTIC AGENTS
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	AP: (BW GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW); EA: (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR); OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH& LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MK MN MW MX MZ NA 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 UZ VC VN YU ZA ZM ZW
II-4	Name:	ASTRAZENECA AB
II-5	Address:	Sodertalje SE-151 85 Sweden
II-6	State of nationality	SE
II-7	State of residence	SE
II-8	Telephone No.	+44 1625 230148
II-9	Facsimile No.	+46 8553 28820

PCT REQUEST

Duplicate of Original

116
113

III-1	Applicant and/or Inventor	
III-1-1	This person is:	applicant only
III-1-2	Applicant for	MG
III-1-4	Name:	ASTRAZENECA UK LIMITED
III-1-5	Address:	15 Stanhope Gate London Greater London W1K 1LN United Kingdom
III-1-6	State of nationality	GB
III-1-7	State of residence	GB
III-2	Applicant and/or Inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	LINDSTEDT-ALSTERMARK, Eva-Lotte
III-2-5	Address:	AstraZeneca R&D Molndal SE-431 83 Molndal Sweden
III-2-6	State of nationality	SE
III-2-7	State of residence	SE
III-3	Applicant and/or Inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	BOIJE, Anna, Maria, Persdotter
III-3-5	Address:	AstraZeneca R&D Molndal SE-431 83 Molndal Sweden
III-3-6	State of nationality	SE
III-3-7	State of residence	SE
III-4	Applicant and/or Inventor	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	HOLM, Patrik
III-4-5	Address:	AstraZeneca R&D Molndal SE-431 83 Molndal Sweden
III-4-6	State of nationality	FI
III-4-7	State of residence	SE

PCT REQUEST

Duplicate of Original

~~114~~
114

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent	
IV-1-1	Name:	ASTRAZENECA	
IV-1-2	Address:	Global Intellectual Property SE-151 85 Sodertalje Sweden	
IV-1-3	Telephone No.	+44 1625 230148	
IV-1-4	Facsimile No.	+46 8553 28820	
V	DESIGNATIONS		
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(e), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.		
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	18 June 2003 (18.06.2003)	
VI-1-2	Number	0314075.3	
VI-1-3	Country	GB	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

PCT REQUEST

Duplicate of Original

~~11/6~~
11/5

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	✓
IX-2	Description	41	-
IX-3	Claims	6	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	53	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. AZAB/ MAY04/002-AZUK/MAY0 4/002	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name:	ASTRAZENECA	
X-1-2	Name of signatory	Thomas Kerr MILLER	
X-1-3	Capacity	Agent	
X-2	Signature of applicant, agent or common representative		
X-2-1	Name (LAST, First)		
X-2-2	Name of signatory		
X-2-3	Capacity		

~~116~~
116

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

117

**I, KENNETH GREENWOOD, Notary Public of the Town of Egham in Surrey,
duly admitted and sworn, practising in the said Town,**

DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

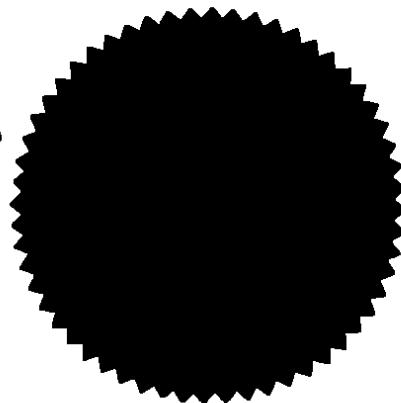
**THAT the signatures set and subscribed at the foot of the hereunto annexed
document marked "K.G.A." signed by me and dated are genuine.**

**ASSIGNMENT, signed by EVA-LOTTE LINDSTEDT-ALSTERMARK.
PATRIK HOLM.
ANNA MARIA PERSDOTTER BOIJE.**

**IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal
of Office in the Town of Egham aforesaid, this 5th day of December Two
Thousand and Five**



**HORNE ENGALL AND FREEMAN
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION IS PERMANENT**



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

118

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Kenneth Greenwood**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **06 December 2005**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G873908**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **K. Khan**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

119

SIGNMENT

The undersigned,

LINDSTEDT-ALSTERMARK, Eva-Lotte; BOJE,
Anna, Maria, Persdotter and HOLM, Patrik

domiciled in

AstraZeneca R&D Mölndal, SE-431 83 Mölndal,
Swedenhereby state under oath to be the sole and true inventor
of

THERAPEUTIC AGENTS

I state as well that I assign, without reservations or
limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.
LINDSTEDT-ALSTERMARK, Eva-Lotte
HOLM, Patrik

TRASPASO

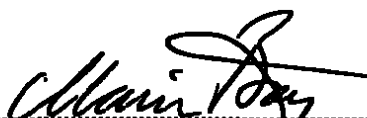
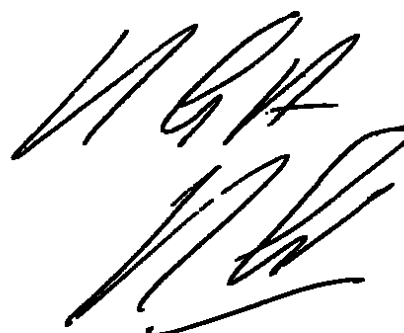
abajo firmado

domiciliado en

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.Declaro asimismo que cedo y
transfiero sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

organizada y existente de conformidad con la leyes de

domiciliada en

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.
BOJE, Anna, Maria, Persdotter

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Cesión a AstraZeneca AB
firmado por los cedentes y el cesionario.

YO, KENNETH GREENWOOD, Notario Público del Pueblo de Egham en Surrey,
debidamente admitido y jurado, practicando en dicho pueblo,

POR LA PRESENTE CERTIFICO Y DOY TESTIMONIO:

**QUE las firmas puestas y suscritas al pie del documento anexo a ésta marcadas
"K.G.A." firmado por mí y fechado son genuinas**

**CESIÓN firmada por, EVA-LOTTE LINDSTEDT-ALSTERMARK.
 PATRICK HOLM.
 ANNA MARIA PERSDOTTER BOIJE**

**EN TESTIMONIO DE LO CUAL he puesto mi firma y fijado mi sello de Oficina en
el Pueblo de Egham, este 5 de diciembre de dos mil cinco.**

**HORNE ENGALL AND FREEMAN
NOTARIO PUBLICO
MI COMISION ES PERMANENTE**

APOSTILLA

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento público
2. ha sido firmado por **Kenneth Greenwood**
3. Actuando en capacidad de **Notario Público**
4. lleva el sello/timbre de **Dicho Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el **06 de diciembre de 2005**
7. por el Secretario Principal de Estado de Su Majestad para Relaciones Extranjeras y de la Mancomunidad
8. No. **G873908**
9. Sello/Timbre
10. Firma: **K. Kahn**

Por el Secretario de Estado

Si este documento ha de ser utilizado en un país el cual no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe ser presentado ante la sección consular de la misión que representa ese país. Una apostilla o certificado de legalización solo confirma que la firma, sello o timbre en el documento es genuino. No significa que los contenidos del documento estén correctos o que la Oficina Extranjera y de la Mancomunidad apruebe sus contenidos.

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

124 122

Yo (nosotros)

I (We) ASTRAZENECA AB

domiciliado(a) en

domiciled in SE-151-3odertalje, Sweden

Nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.

de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages: claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures: and in other actions or similar proceedings.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

To that effect they are hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kind of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.

domiciliado(a) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Otorgado y firmado en

Granted and signed in Macclesfield, Cheshire,

hoy de de 200

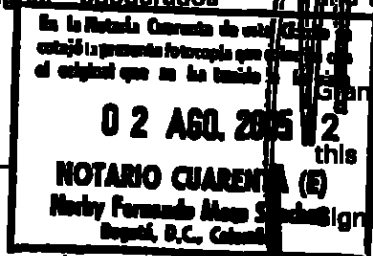
England 18th day of July 2003

Firma

Signature

Nombre
Cargo

Name KEVIN BILL
Title Director, IP Services



12316

21123

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; 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 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 hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

On this 18th day of July 2003 of
personally appeared before me

KEVIN BILL
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 he (she) is the

ATTORNEY
of
ATTRAZNECA AB

Which is legally constituted for a term not yet expired, that 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 purpose for which this instrument is granted included within the corporate purpose of company.

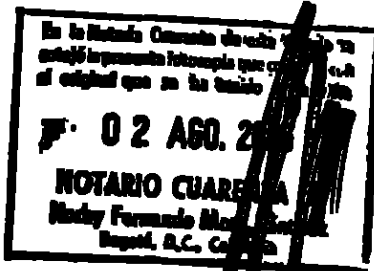
The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of Sweden
under date of 1st January 2003

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**



Notary Public (Seal)

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

Hoy de de , compareció(eron)
ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

On this day of of
personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notario Público (sello)

Notary Public (Seal)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

70
124

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by J B Hodgson
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/A Londres

6. the/le 17 February 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No G348987

9. Stamp:
timbre:

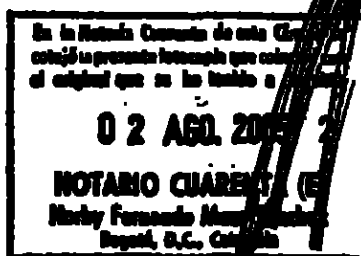
10. Signature: J. Ireland

[Handwritten signature]



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



12X
125

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL del la Apostilla que vienen junto con el Certificado Notarial (Sociedad) y el Poder concedido por ASTRAZENECA AB, domiciliada en SE - 151 Sodertalje, Suecia a Ramiro Castro Duque y/o Juan Pablo Cadena Sarmiento y/o Beatriz Jaramillo S, domiciliados en la Carrera 7 #16-56, P. 9, Bogotá D.C., Colombia.

AUTENTICACIÓN

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

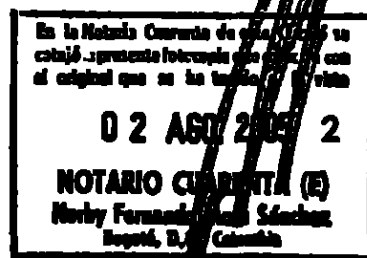
1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público
ha sido firmado por **J. B. Hodgson**
3. actuando en capacidad de **Notario Público**
4. lleva el sello de: **Dicho Notario Público**

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el 17 de Febrero de 2004
7. por El secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Comunidad
8. No. **G348987**
9. Sello
10. Firma

J. Ireland (Firma)

Si este documento va a ser utilizado en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe ser presentado a la sección consular de la misión que representa a ese país.





GAVIRI A

ORGANIZACIÓN ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo
Serial

5562241

Datos de la oficina de registro													
Clase de oficina: Registraduría		Notaría ☒		Consulado		Corregimiento		Ins. de Policía		Código 9995			
País - Departamento - Municipio - Corregimiento o Inspección de Policía													
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.						NOTARIA 32.							
Datos del inscrito													
Apellido y nombres completos													
CASTRO DUQUE RAMIRO													
Documento de identificación (Clase y número)						Sexo (en Letras)							
C.C. No. 170322 DE BOGOTA						MASCULINO							
Datos de la defunción													
Lugar de la Defunción: País - Departamento - Municipio - Corregimiento o Inspección de Policía													
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.													
Fecha de la defunción				Hora		Número de certificado de defunción							
Año	2	0	0	4	Me	1	0	Día	3	0	04:10 PM	A-	2094375.
Presunción de muerte													
Lugar que profesa la sepultura					Fecha de la sepultura								
-----					Año Mes Día								
Documento presentado					Nombre y cargo del funcionario								
Autorización judicial ☐ Certificado Médico ☒					ANDRES DIAZ CAMPOS. R. M. No. 79982662								
Datos del denunciante													
Apellido y nombres completos													
EDGAR DAVID REGINO II.													
Documento de identificación (Clase y número)						Firma							
C.C. No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA													
Primer testigo													
Apellido y nombres completos													

Documento de identificación (Clase y número)						Firma							
-----						-----							
Segundo testigo													
Apellido y nombres completos													

Documento de identificación (Clase y número)						Firma							
-----						-----							
Fecha de inscripción				Notario y firma del notario que actúa									
Año	2	0	0	4	Me	1	0	Día	0	2	BLANCA REPOS REST REPO		
PADRES: ALFONSO CASTRO										ESPACIO PARA NOTAS			
MERCEDES DUQUE													

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

NOTARIA 32

DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

Germán Eleázar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICO QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número: **56224**
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy: **05 NOV. 2004**

SECRETARIO DELEGADO



127

127

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 06001010 00000000 Folios: 128

Fecha (MM): 2006-01-05 16:20:43

Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NNCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	☒	☒
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	☒	☒
Descripción de la invención.	☒	☒
Dibujos de ser estos pertinentes.	☒	☒
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	☒	☒
COMPLETA	()	()
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 o 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 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 de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA	()	()
INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable:

Fecha:

~~1302~~
128

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Folio 0

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	06 1010
	Solicitud internacional	GB2004/002554
	Fecha inicio fase nacional	18/01/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	95
	Folios	1

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,

20 FEB 2006

ALIX CARMENZA CUSPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa1