



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-31466

54. TÍTULO

ACIDOS 4-((FENOXIALQUIL)TIO)-FENOXIACETICOS Y ANALOGOS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07C 323/20, 323/62, C07D 333/28,
A61K 31/142, 31/237, 31/381, A61P 3/04, 3/10.

71. SOLICITANTE

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO

BEERSE, BELGICA

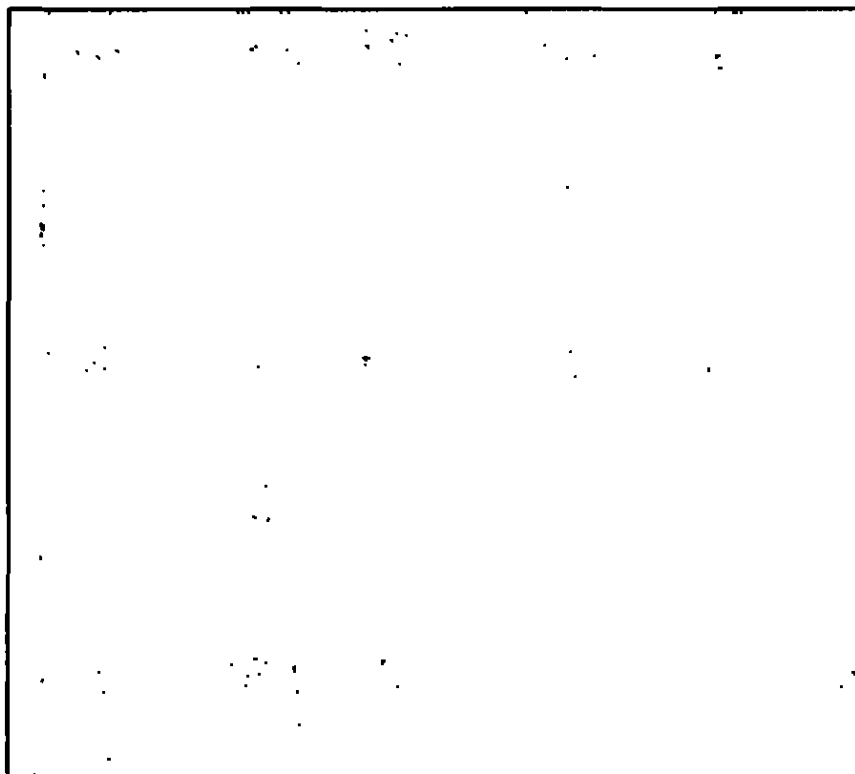
74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C., Marzo - 30 - 2006

OK

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ Poderes si fuere el caso * Protocolo No. 17.154
- ☐ 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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredita 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 12 X 12 .
- ☐ 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.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 S Ilcito la concesión de la patente**NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBÉFIRMA: *Jimena Escobar*

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2951/PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800176089-2

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 05431466 05400000 Folios: 298
Fecha (IMP): 2006-03-16 13:58:01
Trámite : 011 PCT-PATENT 370 FASE MPOL 411 PRESENCIAL
Dependencia: 2203 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 21,182
FECHA : MARZO 16 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

SITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48487977	15/03/2006	6,184,000.00

***** 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	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS**INVENTORES**

- 1.) **KUO, Gee-Hong**
(3 Traveller Way, Scotch Plains, New Jersey 07076, Estados Unidos de América);
- 2.) **ZHANG, Rui**
(155 Matthews Farm Road, Belle Mead, New Jersey 08502, Estados Unidos de América);
- 3.) **WANG, Aihua**
(1723 Foxwood Dr., Jamison, Pennsylvania 18929, Estados Unidos de América);
- 4.) **DEANGELIS, Alan, R.**
(108 Route 31 South, Pennington, New Jersey 08534, Estados Unidos de América).

ψ

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., sociedad
constituida de conformidad con las leyes de Belgica,
domiciliada en Turnhoutseweg 30, B-B2340 Beerse,
Belgica, el otorgamiento de Patente para la invención
titulada " **ACIDOS 4-((FENOXIALQUIL)TIO)-
FENOXIACETICOS Y ANALOGOS**".

Clase: C07C 323/20


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

FOLIO 5 PARA PUBLICACION .

2006-07-12

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se refiere a ácidos 4-((fenoxialquil)tio)-
fenoxiacéticos y análogos, composiciones que los contienen y métodos de uso
5 de los mismos como moduladores de PPAR delta para tratar o inhibir la
progresión de, por ejemplo, dislipidemia.

10

15

20

JJ

P06/381F

ACID S 4-((FENOXIALQUIL)TIO)-FENOXIACETICOS Y ANALOGOS**REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS**

5 Esta solicitud reclama prioridad a la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos No. 60/504146, presentada el 19 de septiembre de 2003, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

DECLARACION REFERENTE A INVESTIGACION Y DESARROLLO

10 **AUSPICIADA POR EL GOBIERNO FEDERAL**

La investigación y desarrollo de la invención descrita más adelante no fue auspiciada por el gobierno federal.

15 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

La enfermedad cardiovascular (CVD, por sus siglas en inglés) es frecuente en el mundo y a menudo está asociada con otros estados de enfermedad tales como diabetes y obesidad. Muchos estudios de poblaciones han intentado identificar los factores de riesgo para CVD; de éstos, los niveles elevados en el plasma de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-C), niveles elevados en el plasma de triglicéridos (>200mg/dl), y niveles bajos de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL-C) se considera que están

20

entre los más importantes. Actualmente, hay pocas terapias dirigidas a niveles bajos de HDL-C y triglicéridos.

Los receptores activados por proliferador de peroxisoma (PPARs) son sensores metabólicos que regulan la expresión de genes implicados en la homeostasis de glucosa y lípidos. Los agonistas del subtipo PPAR α , tales como LOPID[®] (gemfibrozil) y TRICOR[®] (fenofibrato), y agonistas del subtipo PPAR γ , tales como AVANDIA[®] (maleato de rosiglitazona), se usan para el tratamiento de dislipidemia y diabetes, respectivamente. Otro miembro de esta familia de receptor nuclear, el receptor activado por proliferador de peroxisoma delta (PPAR delta o PPAR δ) también es un factor de transcripción necesario reportado por estar implicado en genes reguladores implicados en el metabolismo de lípidos y gasto de energía. Se ha mostrado que PPAR delta actúa como un receptor de "compuerta" que modula la expresión de los otros PPARs (Shi et al., 2002, Proc Natl. Acad. Sci USA, 99 (5): 2613-2618). Cada subtipo de receptor tiene una distribución de tejido distinta: 1) PPAR α muestra la más alta expresión en el hígado, 2) PPAR γ aparece principalmente en tejido adiposo, y 3) PPAR δ tiene la más amplia distribución – de manera ubicua en rata adulta (Braissant et al., 1996, Endocrinology 137 (1): 354-366) y en todos los tejidos humanos probados hasta la fecha, incluyendo hígado, riñón, tejido adiposo abdominal y músculo esquelético (Auboeuf et al., 1997, Diabetes 46 (8): 1319-1327).

Recientemente, se han publicado ligandos potentes para PPAR δ , que proveen una mejor comprensión de su función en el metabolismo de los

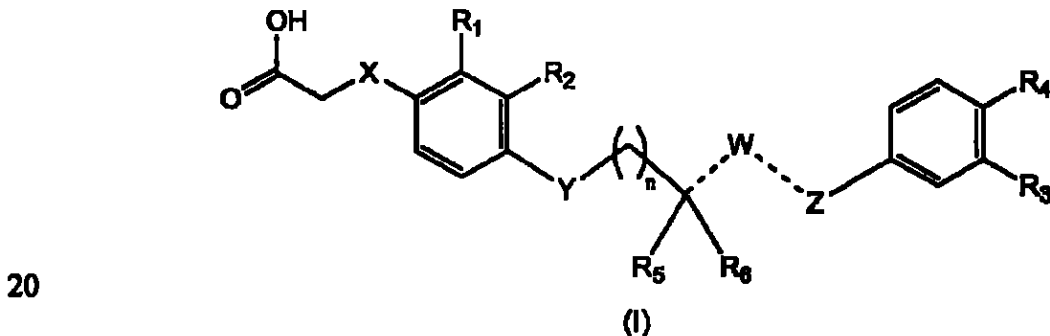
lípidos. El efecto principal de estos compuestos en ratones db/db (Leibowitz et al., 2000, FEBS Lett. 473 (3): 333-336) y monos rhesus obesos (Oliver et al., 2001, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98 (9): 5306-5311) fue un incremento en colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL-C) y una disminución en triglicéridos, con poco efecto sobre la glucosa (aunque los niveles de insulina se redujeron en monos). HDL-C remueve colesterol de células periféricas a través de un proceso llamado transporte de colesterol inverso. El primer paso y limitante de velocidad, una transferencia de colesterol celular y fosfolípidos al componente de apolipoproteína A-1 de HDL, es mediada por el transportador de casete de unión a ATP A1 (ABCA1) (Lawn et al., 1999, J. Clin. Investigation 104 (8): R25-R31). Se ha mostrado que la activación de PPAR δ incrementa el nivel de HDL-C a través de la regulación transcripcional de ABCA1 (Oliver et al., 2001, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98 (9): 5306-5311). A través de la inducción de expresión de ARNm de ABCA1 en macrófagos, los agonistas de PPAR δ puede incrementar los niveles de HDL-C en pacientes y remueven el exceso de colesterol de macrófagos cargados de lípidos, inhibiendo así el desarrollo de lesiones ateroscleróticas. La terapia existente para hipercolesterolemia incluye los fármacos de estatina, que reducen LDL-C pero muestran poco efecto sobre HDL-C, y los fibratos, los agonistas de PPAR α que tienen baja potencia e inducen sólo elevación moderada de HDL-C. Además, de igual manera que los fibratos, los agonistas de PPAR δ también pueden reducir los triglicéridos, un factor de riesgo adicional para enfermedad cardiovascular y diabetes. Se ha mostrado que el nivel elevado de ácido graso

libre contribuye a resistencia a la insulina y progresión de diabetes (Boden, G. PROCEEDINGS OF THE ASSOCIATION OF AMERICAN PHYSICIANS (Mayo-Junio de 1999), 111 (3), 241-8).

Ejemplos de agonistas de PPAR delta conocidos variadamente
 5 útiles para hiperlipidemia, diabetes o aterosclerosis incluyen L-165041
 (Leibowitz et al., 2000) y GW501516 (Oliver et al., Proceedings of the National
 Academy of Sciences of the United States of America (2001), 98 (9), 5306-
 5311). El tratamiento de monocitos THP-1 diferenciados con GW501516
 indujo la expresión del ARNm de ABCA1 e incrementó el flujo saliente de
 10 colesterol de estas células.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) más
 15 adelante:



en donde

X se selecciona de un enlace covalente, S o O;

Y es S o O;

— W— representa un grupo seleccionado de =CH-, -CH=, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, =CH-CH₂-, -CH₂-CH=, =CH-CH=, y -CH=CH-;

Z se selecciona de O, CH, y CH₂, siempre que cuando Y es O, Z

5 es O;

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, halógeno, y NR_aR_b en donde R_a y R_b son independientemente H o alquilo de C₁₋₃;

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, halógeno, ciano, hidroxilo, acetilo, alquilo de C₁₋₅, alcoxi de C₁₋₄, y NR_cR_d en donde R_c y R_d son independientemente H o alquilo de C₁₋₃, siempre que R₃ y R₄ no son ambos H;

R₅ se selecciona de halógeno, fenilo, fenoxi, (fenilo)alcoxi de C₁₋₅, (fenilo)alquilo de C₁₋₅, heteroariloxi de C₂₋₅, heteroarilo de C₂₋₅-alcoxi de C₁₋₅, heterociclioxi de C₂₋₅, alquilo de C₁₋₈, alcoxi de C₁₋₈, alquenilo de C₂₋₈, alqueniloxi de C₂₋₈, alquinilo de C₂₋₈, alquiniloxi de C₂₋₈, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalcoxi de C₃₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇, cicloalcoxi de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₈, alcoxi de C₁₋₈-alquilo de C₁₋₈, alcoxi de C₁₋₅-alquilo de C₁₋₅, o cicloalcoxi de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇;

20 R₆ es H cuando —W— representa un grupo seleccionado de -CH=, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH=, y -CH=CH-, o R₆ está ausente cuando —W— representa un grupo seleccionado de =CH-, =CH-CH₂-, y =CH-CH=; y n es 1 o 2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también se refiere a composiciones que incluyen uno o más compuestos de la fórmula (I) y un vehículo o excipiente farmacéutico.

Estas composiciones y los métodos siguientes pueden incluir
5 además agentes activos farmacéuticos adicionales, tales como agentes reductores de lípidos o agentes reductores de presión sanguínea, o ambos.

Otro aspecto de la invención incluye métodos de uso de los compuestos o composiciones descritas en varios métodos para el tratamiento, prevención, o inhibición de la progresión de, una condición directamente o
10 indirectamente mediada por PPAR delta. Dicha condición incluye, pero no se limita a, diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome X metabólico, hipercolesterolemia, hipo-HDL-colesterolemia, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia, aterosclerosis y obesidad.

Una modalidad de la presente invención es un método para el
15 tratamiento de una condición mediada por PPAR-delta, dicho método comprendiendo administrar a un paciente que necesita tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición descrita aquí.

Otra modalidad de la presente invención es un método para
20 inhibir el inicio y/o inhibir la progresión de una condición mediada por PPAR-delta, dicho método comprendiendo administrar a un paciente que necesita tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición aquí descrita.

Ejemplos de condiciones que se pueden tratar con un agonista de PPAR delta incluyen, sin limitación, diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome X metabólico, hipercolesterolemia, hipo-HDL-colesterolemia, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia, aterosclerosis, y 5 obesidad. La dislipidemia incluye hipertrigliceridemia, e hiperlipidemia mixta. Por ejemplo, la dislipidemia (incluyendo hiperlipidemia) puede ser una o más de las siguientes condiciones: HDL bajo (< 35 o 40 mg/dl), triglicéridos altos (> 200 mg/dl), y LDL alto (> 150 mg/dl).

Características y ventajas adicionales de la invención será 10 evidente a partir de la discusión detallada, ejemplos y reivindicaciones más adelante.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

15 La invención se refiere a composiciones que contienen compuestos de la fórmula (I) en la sección de breve descripción anterior, y métodos para usarlos.

Los compuestos preferidos de la invención son agonistas de PPAR delta potentes que tienen por lo menos una y preferiblemente dos o tres 20 de las siguientes características cuando se administran a pacientes con hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, HDL-C baja, obesidad, diabetes y/o síndrome X metabólico: 1) incrementando el nivel de HDL-C, 2) reduciendo los triglicéridos, 3) reduciendo los ácidos grasos libres, y 4) reduciendo los niveles

de insulina. La mejora en los niveles de HDL-C y triglicéridos es benéfica para la salud cardiovascular. Además, el nivel reducido de triglicéridos y ácidos grasos libres contribuye a reducir la obesidad y aliviar o prevenir la diabetes.

PPAR delta, siendo expresado de manera ubicua, puede actuar
5 como un receptor de compuerta que regula la expresión/actividad de otros receptores nucleares tales como otros PPARs. Por ejemplo, se ha mostrado que PPAR delta bloquea la adipogénesis mediada por PPAR γ y expresión de acil-CoA oxidasa; también se ha mostrado que está asociado con los compresores de receptor nuclear SMRT (mediador de silenciamiento para
10 receptores de hormona retinoide y tiroidea), SHARP (SMART y proteína represora asociada con histona desacetilasa), y HDACs (histona desacetilasa). Por lo tanto, las condiciones directamente mediadas por estos receptores nucleares, tales como obesidad y diabetes de tipo II, pueden ser indirectamente mediados por PPAR delta (Véase, por ejemplo, Shi et al.,
15 2002, Proc Natl. Acad. Sci USA, 99 (5): 2613-2618).

Algunos aspectos de la invención se refieren al tratamiento de hipertrigliceridemia, elevación de los niveles de HDL, reducción de los niveles de LDL, y/o reducción del colesterol total. Preferiblemente, los métodos de tratamiento están asociados con mejoras en la extensión, duración o grado de
20 efectos colaterales, tales como edema, normalmente asociados con otras terapias existentes.

La invención se describe adicionalmente más adelante. La especificación está dispuesta de la siguiente manera: A) Términos; B)

Compuestos; C) Síntesis; D) Formulación y Administración; E) Uso; F) Ejemplos Biológicos; G) Otras Modalidades; y Reivindicaciones.

A. Términos

5 El término "sujeto", como se usa aquí, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, muy preferiblemente un humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimentación.

 El término "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa aquí, significa aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico
10 que induce la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano que está siendo buscado por un investigador, veterinario, médico u otro médico de clínica, que incluye el alivio, prevención, tratamiento, o el retraso del inicio o progresión de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

15 Las condiciones directamente o indirectamente mediadas por PPAR delta incluyen, pero no se limitan a, diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome X metabólico, hipercolesterolemia, hipo-HDL-colesterolemia, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia, aterosclerosis, y
 obesidad.

20 Para propósitos terapéuticos, el término "cantidad conjuntamente efectiva", como se usa aquí, significa aquella cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que induce la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano que está

siendo buscada por un investigador, veterinario, médico u otro médico de clínica, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que está siendo tratado. Para propósitos profilácticos (es decir, inhibición del inicio o progresión de un trastorno), el término "cantidad conjuntamente efectiva" se

5 refiere a aquella cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que trata o inhibe en un sujeto el inicio o progresión de un trastorno que está siendo buscado por un investigador, veterinario, médico u otro médico de clínica. Por lo tanto, la presente invención provee combinaciones de dos o más fármacos en donde, por ejemplo, (a) cada

10 fármaco se administra en una cantidad independientemente terapéuticamente o profilácticamente efectiva; (b) por lo menos un fármaco en la combinación se administra en una cantidad que es subterapéutica o subprofiláctica si se administra solo, pero es terapéutica o profiláctica cuando se administra en combinación con el segundo fármaco o fármacos adicionales de conformidad

15 con la invención; o (c) ambos (o más) fármacos se administran en una cantidad que es subterapéutica o subprofiláctica si se administran solos, pero son terapéuticos o profilácticos cuando se administran juntos.

A menos que se indique otra cosa, como se usa aquí y ya sea que se use solo o como parte de un grupo sustituyente, "alquilo" y "alcoxi"

20 incluyen cadenas rectas y ramificadas que tienen 1 a 8 átomos de carbono, tales como C₁₋₈, C₁₋₄, C₃₋₈, C₂₋₅, o cualquier otro intervalo, y a menos que se indique otra cosa, incluyen tanto porciones sustituidas como no sustituidas. Por ejemplo, los radicales alquilo de C₁₋₈ incluyen metilo, etilo, n-propilo,

isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, 3- (2-metil)butilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo y 2-metilpentilo. Los radicales alcoxi se forman a partir de los grupos alquilo de cadena recta o ramificada anteriormente descritos. "Alquilo" y "alcoxi" incluyen porciones no

5 sustituidas o sustituidas con una o más sustituciones, tales como entre 1 y 5, 1 y 3, ó 2 y 4 sustituyentes. Los sustituyentes pueden ser los mismos (dihidroxi, dimetilo), similares (cloro, fluoro), o diferentes (clorobencilo -o aminometilo-sustituidos). Ejemplos de alquilo sustituido incluyen halogenoalquilo (tal como fluorometilo, clorometilo, difluorometilo,

10 perclorometilo, 2-bromoetilo, trifluorometilo y 3-yodociclopentilo), hidroxialquilo (tal como hidroximetilo, hidroxietilo, 2-hidroxipropilo), aminoalquilo (tal como aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo y 2-aminopropilo), alcoxilalquilo, nitroalquilo, alquilalquilo, cianoalquilo, fenilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo, fenoxialquilo, heteroariloxyalquilo (tal como 2-

15 piridiloxialquilo), heterociciloxi-alquilo (tal como 2-tetrahidropiranoxi-alquilo), tioalquilalquilo (tal como MeS-alquilo), tiofenilalquilo (tal como phS-alquilo), carboxilalquilo, etc. Un grupo di(alquilo de C₁₋₃)amino incluye grupos alquilo independientemente seleccionados, para formar, por ejemplo, metilpropilamino e isopropilmetilamino, además grupos dialquilamino que

20 tienen dos del mismo grupo alquilo tal como dimetilamino o dietilamino.

El término "alqueno" incluye radicales hidrocarburo de cadena recta y ramificada opcionalmente sustituidos como antes con por lo menos un doble enlace carbono-carbono (sp²). Los alquenos incluyen etenilo (o vinilo),

prop-1-enilo, prop-2-enilo (o allilo), isopropenilo (o 1- metilvinilo), but-1-enilo, but-2-enilo, butadienilos, pentenilos, hexa-2, 4-dienilo, etc. Los radicales hidrocarburo que tienen una mezcla de dobles enlaces y triples enlaces, tales como 2-penten-4-inilo, se agrupan como alquinilos aquí. Al alquenilo incluye
5 cicloalquenilo. Las formas cis y trans o (E) y (Z) se incluyen dentro de la invención. "Alquenilo "puede ser sustituido con una o más sustituciones incluyendo, pero sin limitarse a, cianoalquenilo y tioalquenilo.

El término "alquinilo" incluye radicales hidrocarburo de cadena recta o ramificada opcionalmente sustituidos como antes con por lo menos un
10 triple enlace carbono-carbono (sp). Los alquinilos incluyen etinilo, propinilos, butinilos y pentinilos. Los radicales hidrocarburo que tienen una mezcla de dobles enlaces y triples enlaces, tales como 2-penten-4-inilo, se agrupan como alquinilos aquí. El alquinilo no incluye cicloalquinilo.

El término "Ac", como se usa aquí, ya sea que se use solo o
15 como parte de un grupo sustituyente, significa acetilo (CH_3CO).

El término "halógeno" o "halo" incluirá yodo, bromo, cloro y fluoro.

El término "arilo" o "Ar", como se usa aquí, se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo aromático no sustituido o sustituido tal como
20 fenilo y naftilo. Cuando el grupo Ar o arilo es sustituido, puede tener de uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo de C_1 - C_8 , alcoxi de C_1 - C_8 , alquilo de C_1 - C_8 fluorado (v.gr., trifluorometilo), alcoxi de C_1 - C_8 fluorado (v.gr., trifluorometoxi), halógeno, ciano, alquilcarbonilo de C_1 - C_8

tal como acetilo, carboxil, hidroxil, amino, nitro, alquilamino de C₁-C₄ (es decir, -NH-alquilo de C₁-C₄), dialquilamino de C₁-C₄ (es decir, -N-[alquilo de C₁-C₄]₂ en donde los grupos alquilo pueden ser los mismos o diferentes), o fenilo no sustituido, mono-, di- o tri-sustituido en donde los sustituyentes en el fenilo se
5 seleccionan independientemente de alquilo de C₁-C₈, alcoxi de C₁-C₈, alquilo de C₁-C₈ fluorado, alcoxi de C₁-C₈ fluorado, halógeno, ciano, acetilo, carboxilo, hidroxil, amino, nitro, alquilamino, dialquilamino o heteroarilo de cinco o seis miembros que tienen 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

El término "heteroarilo", como se usa aquí, representa un
10 sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico de cinco o seis miembros estable, no sustituido o sustituido que consiste de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O y S. El grupo heteroarilo se puede unir en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé por resultado la creación de una estructura estable. Ejemplos de grupos
15 heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzofuranilo, benzopirazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzothienilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, furanilo, furazanilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolizínilo, indolinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, purínilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo,
20 pirimidínilo, pirrolilo, quinolinilo, quinolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tiofenilo o triazolilo. Cuando el grupo heteroarilo es sustituido, el grupo heteroarilo puede tener de uno a tres sustituyentes incluyendo, pero sin limitarse a, alquilo de C₁-C₈, halógeno, y arilo.

El término "heterociclilo" incluye anillos no aromáticos opcionalmente sustituidos que tienen átomos de carbono y por lo menos un heteroátomo (O, S, N) o porción heteroátomo (SO₂, CO, CONH, COO) en el anillo. Un heterociclilo puede ser saturado, parcialmente saturado, no
5 aromático o fusionado. Ejemplos de heterociclilo incluyen ciclohexilimino, imdazolidinilo, imidazolinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidilo, piridilo, piranilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo y tienilo.

A menos que se indique otra cosa, heteroarilo y heterociclilo puede tener una valencia que lo conecte al resto de la molécula a través de un
10 átomo de carbono, tal como 3-furilo o 2-imidazolilo, o a través de un heteroátomo, tal como N-piperidilo o 1-pirazolilo. Preferiblemente, un heterociclilo monocíclico tiene entre 5 y 7 átomos de anillo, o entre 5 y 8 átomos de anillo; puede haber entre 1 y 5 heteroátomos o porciones heteroátomo en el anillo, y preferiblemente entre 1 y 3, o entre 1 y 2
15 heteroátomos o porciones heteroátomo.

Heterociclilo y heteroarilo también incluyen anillos fusionados, v.gr., bicíclicos, tales como aquellos opcionalmente fusionados con un anillo aromático de cinco o seis miembros carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituidos. Por ejemplo, "heteroarilo" incluye un anillo
20 heteroaromático de seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno fusionado con un anillo aromático carbocíclico o heterocíclico de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido. Dicho anillo aromático heterocíclico de cinco o seis miembros fusionado con dicho anillo

aromático de cinco o seis miembros puede contener 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno en donde es un anillo de seis miembros, o 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre en donde es un anillo de cinco miembros.

- 5 Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en un lugar particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en otra parte en esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución sobre los compuestos de esta invención pueden ser seleccionados por un experto en la técnica para proveer compuestos que
- 10 sean químicamente estables y que puedan ser fácilmente sintetizados por técnicas conocidas en el campo así como aquellos métodos expuestos aquí.

En donde las porciones químicas se combinan, tal como en etoximetilo o feniletilo, el término se describe en la dirección de la periferia al punto de conexión del resto de la molécula. Por ejemplo, el etoximetilo es

15 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ y el feniletilo es un grupo fenilo ligado por $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ al resto de la molécula (y no un grupo fenilo ligado a la molécula con un grupo CH_3CH_2 como un sustituyente en el fenilo). En donde se usan paréntesis, indican una sustitución periférica.

Como se usa aquí, el término "composición" abarca un producto

20 que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Los compuestos de la invención se describen además en la siguiente sección.

B. Compuestos

5 La presente invención se refiere a composiciones que contienen los compuestos de la fórmula (I) y métodos de uso de los mismos, como se describió antes. A menos que se indique otra cosa, en la fórmula (I), cada hidrocarbilo (alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, etc.) o heterocarbilo (porción heterociclilo, heteroarilo, heteroátomo tal como
10 sulfonilo, amino, amido, etc.) puede ser sustituido o no sustituido, por ejemplo, "alquilo" incluye alquilo sustituido y no sustituido y "heterociclilo" y "arilo" y "alcoxi", etc., también puede ser sustituido o no sustituido.

Ejemplos de la presente invención incluyen aquellos compuestos en donde: (a) X es S o O; (b) X es un enlace covalente; (c) X es O; (d) Y es O;
15 (e) Y es S; (f) Z es O; (g) Z es CH o CH₂; (h) —W— representa —CH₂—O—CH₂—CH₂—; (i) —W— representa —CH₂—; (j) —W— representa =CH—, —CH=, =CH—CH₂—, —CH₂—CH=, =CH—CH= o —CH=CH—; (k) R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, F, Cl y Br; (l) R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, halógeno, ciano, C₁₋₄ alquilo y
20 alcoxi de C₁₋₃; (m) R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H, metilo, metoxi, F y Cl; (n) R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, halógeno, ciano, hidroxilo, acilo de C₂₋₄, alquilo de C₁₋₄, y alcoxi de C₁₋₃; (o) R₃ se selecciona independientemente de H, F, Cl, metilo y metoxi; (p) R₄ se

selecciona independientemente de F, Cl, metilo, metoxi, trifluorometilo, fluorometilo, difluorometilo, clorodifluorometilo, diclorofluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, clorodifluorometoxi, diclorofluorometoxi y trifluorometoxi; (q) R_3 se selecciona de metilo, metoxi, H, Cl, Br, I, OH, -CH₃, (CF₃)₂, CF₃, -OCF₃, -N(CH₃)₂, -O-CH₂COOH, y -COCH₃, y R_4 se selecciona de H, Cl y metilo; (r) R_5 se selecciona de alquilo de C₁₋₇, alcoxi de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₇, alqueniloxi de C₂₋₇, alquinilo de C₂₋₇, alquiniloxi de C₂₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalcoxi de C₃₋₇, alcoxi de C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₅-alcoxi de C₁₋₅, y cicloalquiloxi de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇; (s) R_5 se selecciona de y fenoxi, (fenilo)alcoxi de C₁₋₅, (fenilo) alquilo de C₁₋₅, heteroariloxi de C₂₋₅, heteroarilo de C₂₋₅-alcoxi de C₁₋₅, heterocicliloxi de C₂₋₅, cicloalquilo de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇, y cicloalcoxi de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆; (t) R_6 es H; (u) R_3 se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R_4 se selecciona de F, Cl, metilo, fluorometilo, difluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi y metoxi; (v) R_1 se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, y R_2 se selecciona de H, Cl y metilo; (w) R_1 se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, y R_2 se selecciona de H, Cl y metilo, y X es un enlace covalente; (x) R_1 se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, y R_2 se selecciona de H, Cl y metilo, X es un enlace covalente, Y es S, y Z es O; (y) X es O y Y es O; (z) X es O y Y es S; (aa) Y es O y Z es O; (bb) Y es S y Z es O; (cc) R_6 es H y R_5 se selecciona de alquilo de C₁₋₇, alcoxi de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₇, alqueniloxi de C₂₋₇, alcoxi de C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, y alcoxi de C₁₋₅-alcoxi de C₁₋₅; (dd) R_6 es H y R_5 se selecciona de alquilo de C₁₋₅, alcoxi de C₁₋₄,

alquenilo de C₂₋₅, alquenilo de C₂₋₅, y alcoxi de C₁₋₅-alcoxi de C₁₋₅; (ee) R₆ es H y R₅ se selecciona de alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, alquenilo de C₂₋₄, alquenilo de C₂₋₄, y alcoxi de C₁₋₃-alcoxi de C₁₋₃; (ff) R₆ es H y R₅ se selecciona de metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, propenilo, isopropenilo, etoxi-metoxi, metoxi-metoxi, metoxi-metilo, metoxietilo, etoximetilo y etoxi-etilo; (gg) R₁ se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi; R₂ se selecciona de H, Cl y metilo, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi; y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi y metoxi; (hh) X es O, Y es O, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi; y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi; (ii) X es O, Y es S, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo, y metoxi, y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi; (jj) X es enlace covalente, Y es S, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi; (kk) Y es O, Z es O, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo, y metoxi; y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi; (ll) Y es S, Z es O, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo, y metoxi, y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi; (mm) R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃, y metoxi, R₅ se selecciona de alquilo de C₁₋₇, alcoxi de C₁₋₈, alquenilo de C₂₋₇, alquenilo de C₂₋₇, alcoxi de C₁₋₈-alquilo de C₁₋₈, y alcoxi de C₁₋₅-alcoxi de C₁₋₅ y R₆ es H; (nn) X es O, Y es O, R₅ se selecciona de alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, alquenilo de C₂₋₄, alquenilo de C₂₋₄, y alcoxi de C₁₋₃-alcoxi de C₁₋₃, y R₆ es H; (oo) X es O, Y es S, R₅ se selecciona de alquilo de C₁₋₃,

- alcoxi de C₁₋₃, alqueniolo de C₂₋₄, alqueniolo de C₂₋₄, y alcoxi de C₁₋₃-alcoxi de C₁₋₃, y R₆ es H; (pp) X es O, Y es O, R₁ se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl, y metoxi, R₂ se selecciona de H, Cl y metilo, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi, y n es 1; (qq)
- 5 X es O, Y es S, R₁ se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, R₂ se selecciona de H, Cl y metilo, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi; (rr) X es O, Y es S, R₁ se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, R₂ se selecciona de H, Cl y metilo, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, R₄ se selecciona de F,
- 10 Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi, y n = 1; o (ss) X es O, Y es S, R₁ se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, R₂ se selecciona de H, Cl y metilo, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi, R₅ se selecciona de alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, alqueniolo de C₂₋₄, alqueniolo de C₂₋₄, y alcoxi de C₁₋₃-alcoxi de C₁₋₃, R₆ es H, y n = 1; o
- 15 combinaciones de los anteriores.

De conformidad con otro aspecto de la invención, la fórmula (I) es modificada de tal manera que —W— también puede ser un enlace covalente, y R₆ es H cuando —W— representa un grupo seleccionado de un enlace covalente, -CH=, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH=, y -CH=CH-, o R₆

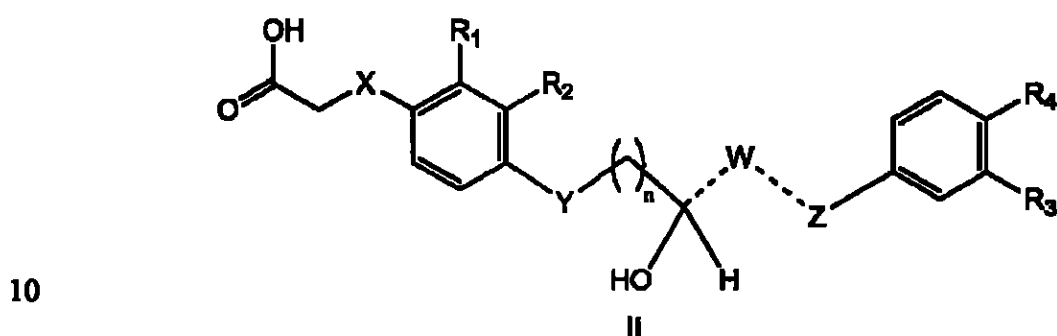
20 está ausente cuando —W— representa un grupo seleccionado de =CH-, =CH-CH₂- y =CH-CH=.

Particularmente, los ejemplos de la fórmula (I) incluyen aquellos compuestos en donde: (a) X es O y Y es O; (b) X es un enlace covalente y R₁

se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, y R₂ se selecciona de H, Cl y metilo; (c) X es O y Y es S; (d) X es enlace covalente, Y es S y Z es O; (e) Y es S y Z es O; (f) Y es O y Z es O; (g) R₁ se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, y R₂ se selecciona de H, Cl y metilo; (h) R₁ y R₂ se seleccionan
5 independientemente de H, metilo, metoxi, F y Cl; (i) R₃ se selecciona independientemente de H, F, Cl, metilo y metoxi; (j) R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, metilo, metoxi, trifluorometilo, fluorometilo, difluoro, metilo, clorodifluorometilo, diclorofluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, clorodifluorometoxi, diclorofluorometoxi y trifluorometoxi; (k) R₃
10 se selecciona de metilo, metoxi, H, Cl, Br, I, OH, -CH(CF₃)₂, CF₃, -OCF₃, -N(CH₃)₂, -O-CH₂COOH y -COCH₃, y R₄ se selecciona de H, Cl y metilo; (l) R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, fluorometilo, difluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi y metoxi; (m) R₅ se selecciona de alquilo de C₁₋₇, alcoxi de C₁₋₈,
15 alquenilo de C₂₋₇, alqueniloxi de C₂₋₇, alquinilo de C₂₋₇, alquiniloxi de C₂₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalcoxi de C₃₋₇, alcoxi de C₁₋₈-alquilo de C₁₋₈, alcoxi de C₁₋₅-alcoxi de C₁₋₅, y cicloalquiloxi de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇; (n) R₆ es H y R₅ se selecciona de alquilo de C₁₋₇, alcoxi de C₁₋₈, alquenilo de C₂₋₇, alqueniloxi de C₂₋₇, alcoxi de C₁₋₈-alquilo de C₁₋₈, y alcoxi de C₁₋₅-alcoxi de C₁₋₅; (o) R₆ es H y
20 R₅ se selecciona de alquilo de C₁₋₅, alcoxi de C₁₋₄, alquenilo de C₂₋₅, alqueniloxi de C₂₋₅, y alcoxi de C₁₋₅-alcoxi de C₁₋₅; (p) R₆ es H y R₅ se selecciona de alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, alquenilo de C₂₋₄, alqueniloxi de C₂₋₄, y alcoxi de C₁₋₃-alcoxi de C₁₋₃; (q) R₆ es H y R₅ se selecciona de metoxi,

etoxi, propoxi, isopropoxi, propenilo, isopropenilo, etoxi-metoxi, metoxi-metoxi, metoxi-metilo, metoxietilo, etoximetilo y etoxi-etilo; o ---W--- representa un enlace covalente; o combinaciones de los anteriores.

En otro ejemplo, los compuestos de la presente invención
5 pueden ser aquellos de la fórmula (II):



en donde

X se selecciona de un enlace covalente, S o O;

Y es S o O;

15 ---W--- representa un grupo seleccionado de -CH= , $\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-CH=}$ y -CH=CH- ;

Z se selecciona de O, CH y CH_2 , siempre que cuando Y es O, Z es O;

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de H, alquilo de C_{1-3} ,
20 alcoxi de C_{1-3} , halógeno y NR_aR_b en donde R_a y R_b son independientemente H o alquilo de C_{1-3} ;

R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de H, halógeno, ciano, hidroxilo, acetilo, alquilo de C_{1-5} , alcoxi de C_{1-4} , y NR_cR_d en donde R_c y R_d

son independientemente H o alquilo de C₁₋₃, siempre que R₃ y R₄ no sean ambos H; y n es 1 ó 2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la presente invención también se pueden seleccionar de:

5 Acido [4-[[2-etoxi-3-[4-(trifluorometil)fenoxi]propil]tio]-2-metilfenoxi]-acético,

 Acido [4-[[2-(2R)-2-etoxi-3-[4-(trifluorometil)fenoxi]propil]tio]-2-metilfenoxi]-acético, y

 Acido [4-[[2-(2S)-2-etoxi-3-[4-(trifluorometoxil)fenoxi]propil]tio]-2-
10 metilfenoxi]-acético.

Específicamente, los compuestos de la presente invención además incluyen:

 Acido {2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-fenoxi}-acético;

15 Acido {2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-pentilsulfanil]-fenoxi}-acético;

 Acido {4-[4-ciano-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;

 Acido (R)-{4-[2-aliloxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-
20 metil-fenoxi}-acético;

 Acido (R)-{4-[2-metoximetoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;

 Acido {4-[2-etoxi-4-(4-trifluorometil-fenil)-butilsulfanil]-2-metil-

fenoxi}-acético;

Acido {3-cloro-4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-
fenil}-acético;

Acido {4-[2-etoximetil-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-
5 metil-fenoxi}-acético;

Acido {4-[4-etoxi-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-2-
metil-fenoxi}-acético;

Acido {4-[2-(5-cloro-tiofen-2-ilmetoxi)-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-
propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;

10 Acido {4-[3-cano-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-propilsulfanil]-2-
metil-fenoxi}-acético;

Acido {4-[5-ciano-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-pent-4-
enilosulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;

Acido {3-cloro-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-
15 fenil}-acético;

Acido {2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenoxi)-2-(4-trifluorometil-
fenoximetil)-propilsulfanil]-fenoxi}-acético;

Acido {4-[2-benciloxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-
metil-fenoxi}-acético;

20 Acido {4-[2-(4-Butiril-fenoxi)-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-
propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;

Acido {2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propenilosulfanil]-
fenoxi}-acético;

- Acido {2-metil-4-[2-metilsulfanilmetoxi-4-(4-trifluorometil-fenil)-butilsulfanil]-fenoxi}-acético;
- Acido [4-[2,4-dietoxi-4-(4-trifluorometil-fenil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-acético;
- 5 Acido {4-[2-etoxi-4-(4-trifluorometil-fenil)-but-3-enilosulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;
- Acido {4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-fenoxi}-acético;
- Acido {2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-heptilsulfanil]-fenoxi}-acético;
- 10 Acido {4-[4-metoxi-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;
- Acido {2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-fenoxi}-acético;
- 15 Acido {2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piran-2-ilmetilsulfanil]-fenoxi}-acético;
- Acido {2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-but-3-enilosulfanil]-fenoxi}-acético;
- Acido (R)-{4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;
- 20 Acido (R)-{4-[3-(4-cloro-fenoxi)-2-etoxi-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;
- Acido (R)-{4-[3-(4-ter-butil-fenoxi)-2-etoxi-propilsulfanil]-2-metil-

fenoxi]-acético;

Acido (R)-{2-metil-4-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-

butilsulfanil]-fenoxi]-acético;

Acido (R)-{4-[2-(4-cloro-fenoximetil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-

5 acético;

Acido (R)-{4-[2-(4-ter-butil-fenoximetil)-butilsulfanil]-2-metil-

fenoxi]-acético;

Acido (R)-{3-cloro-4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-

propilsulfanil]-fenil]-acético;

10 Acido (R)-{3-cloro-4-[3-(4-cloro-fenoxi)-2-etoxi-propilsulfanil]-

fenil]-acético;

Acido (R)-{4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-

metil-fenilsulfanil]-acético;

Acido (R)-{4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-propilsulfanil]-2-

15 metil-fenilsulfanil]-acético;

Acido (R)-{2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-

fenilsulfanil]-acético;

Acido (R)-{2-metil-4-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-

butilsulfanil]-fenilsulfanil]-acético;

20 Acido {4-[(2R)-2-hidroxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-

2-metil-fenoxi]-acético;

Acido {4-[(2S)-2-hidroxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-

2-metil-fenoxi]-acético; y

Acido {4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propoxi]-2-metil-fenoxi}-acético.

La presente invención también provee composiciones que contienen los compuestos de la fórmula (I) y métodos de uso de los mismos.

5 En particular, la presente invención provee composiciones que contienen los compuestos de la fórmula (I) y métodos de uso de los mismos como se ilustró anteriormente.

Ejemplos de compuestos preferidos incluyen aquellos descritos en el cuadro 1 siguiente.

10

CUADRO 1

15

20

Número de compuesto	Estructura
1	
2	
3	
4	

5

10

15

20

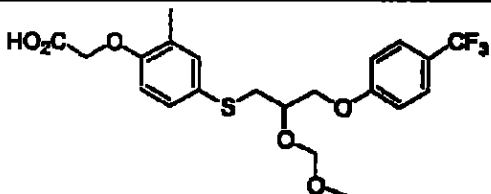
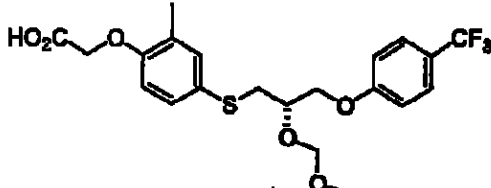
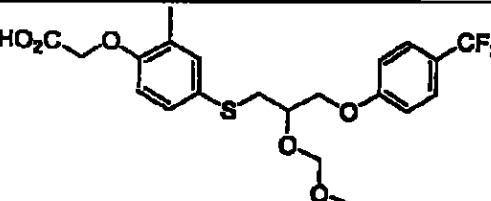
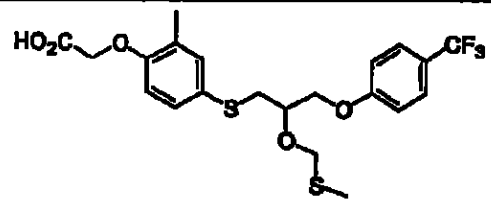
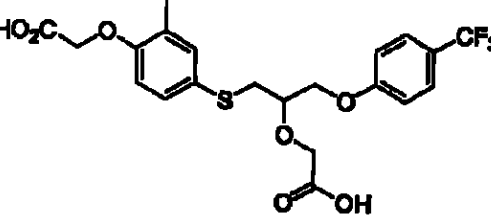
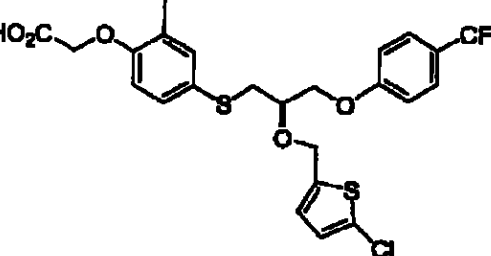
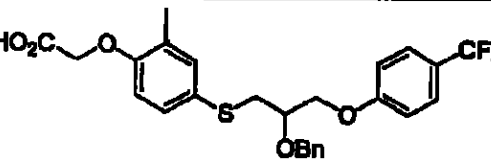
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	

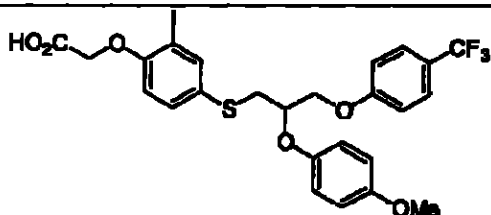
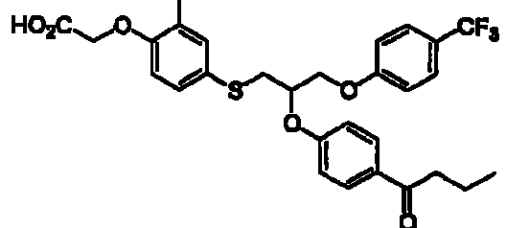
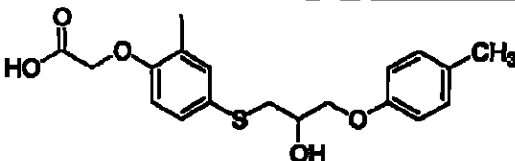
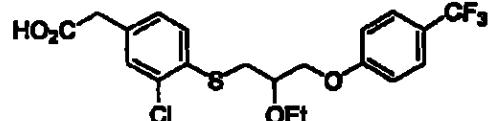
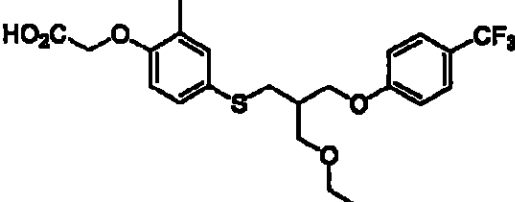
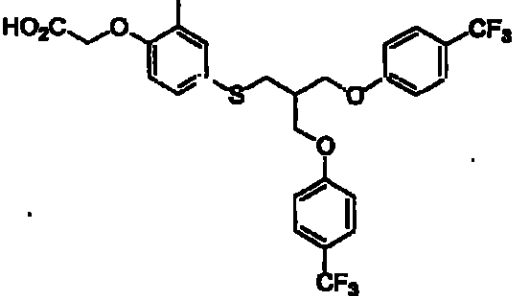
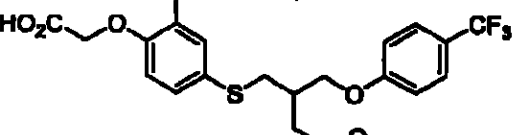
5

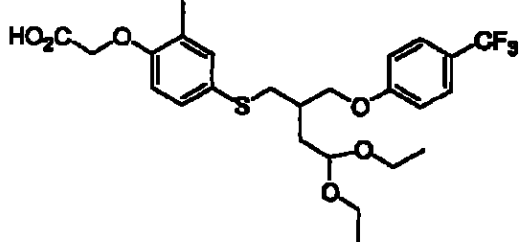
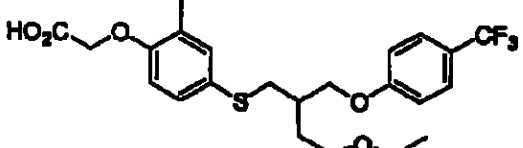
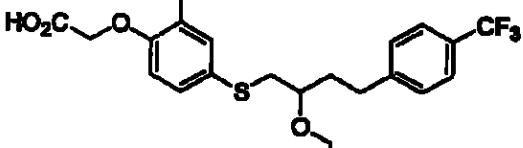
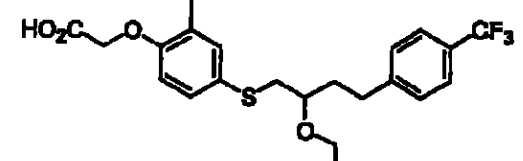
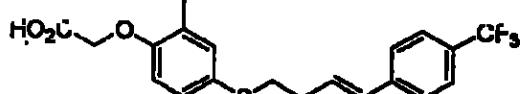
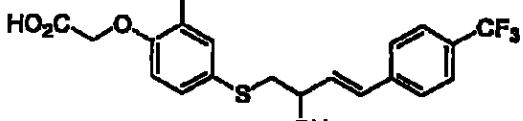
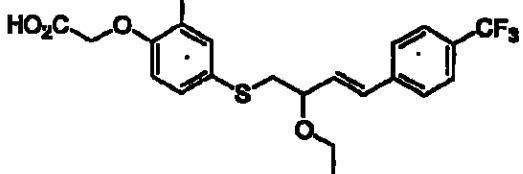
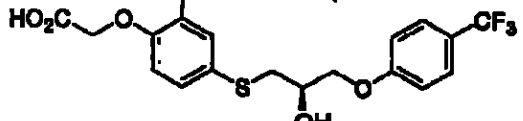
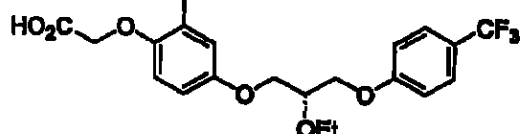
10

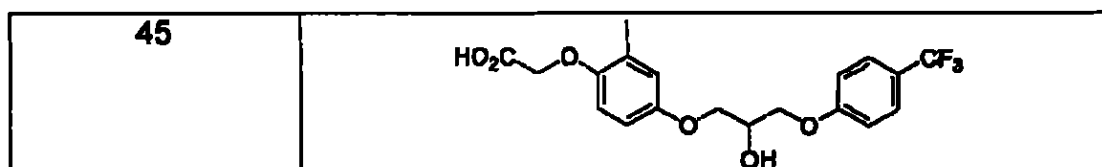
15

20

22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	

	29	
5	30	
	31	
10	32	
	33	
15	34	
20	35	

	36	
5	37	
	38	
10	39	
	40	
15	41	
	42	
20	43	
	44	



5 En donde los compuestos de conformidad con esta invención tienen por lo menos un centro quiral, por consiguiente pueden existir como enantiómeros. En donde los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Cabe entender que todos esos isómeros y mezclas de los mismos son abarcados dentro del

10 alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y, como tales, se pretende que se incluyan en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes, y también se pretende que esos solvatos sean abarcados

15 dentro del alcance de esta invención.

La invención provee los compuestos descritos y formas farmacéuticamente aceptables estrechamente relacionadas de los compuestos descritos, tales como formas de sales, ésteres, amidas, hidratos o solvatos de los mismos; formas cubiertas o protegidas; y mezclas

20 racémicas, o formas enantioméricamente u opcionalmente puras.

Las sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de carboxilato (v.gr., alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocíclico no aromático), sales de adición de aminoácido,

ésteres y amidas que están dentro de una relación de riesgo/beneficio razonable, farmacológicamente efectivas y adecuadas para contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad, irritación o respuesta alérgica inadecuadas. Las sales representativas incluyen bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, 5 nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactiobionato y laurilsulfonato. Estos pueden incluir cationes de metal alcalino y metal alcalinotérreo tales como cationes de sodio, potasio, calcio y magnesio, así como cationes de 10 amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos tales como tetrametilamonio, metilamina, trimetilamina y etilamina. Véase, por ejemplo, S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977, 66: 1-19, que se incorpora aquí por referencia. Las amidas farmacéuticamente aceptables representativas de la invención incluyen aquellas derivadas de amoniaco, alquilo de C₁₋₆ aminas 15 primarias y di(alquilo de C₁₋₆) aminas secundarias. Las aminas secundarias incluyen porciones anillo heterocíclico o heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contienen por lo menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente entre 1 y 2 heteroátomos adicionales. Las amidas preferidas se derivan de amoniaco, alquilo de C₁₋₃ aminas primarias, y di(alquilo de C₁₋₂) aminas. Esteres 20 farmacéuticamente aceptables representativos de la invención incluyen alquilo de C₁₋₇, cicloalquilo de C₅₋₇, fenilo y ésteres de fenil alquilo (C₁₋₆). Los ésteres preferidos incluyen ésteres metílicos.

La invención también incluye compuestos descritos que tienen

uno o más grupos funcionales (v.gr., amino o carboxilo) cubiertos por un grupo protector. Algunos de estos compuestos cubiertos o protegidos son farmacéuticamente aceptables; otros serán útiles como intermediarios. Los intermediarios sintéticos y procedimientos descritos aquí, y modificaciones
5 menores de los mismos, también están dentro del alcance de la invención.

Grupos protectores de hidroxilo

La protección para el grupo hidroxilo incluye ésteres metílicos, ésteres metílicos sustituidos, éteres etílicos sustituidos, éteres bencilícos
10 sustituidos y éteres silílicos.

Eteres metílicos sustituidos

Ejemplos de éteres metílicos sustituidos incluyen metioximetilo, metiltiommetilo, *t*-butiltiommetilo, (fenildimetilsilil)metoximetilo, benciloximetilo, *p*-
15 metoxibenciloximetilo, (4-metoxifenoxi)metilo, guaiacolmetilo, *t*-butoximetilo, 4-penteniloximetilo, siloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, tetrahidropiranilo, 3-bromotetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropiranilo, 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, S,S-dióxido de 4-
20 metoxitetrahidrotiopiranilo, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo y 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo.

Eteres etílicos sustituidos

Ejemplos de éteres etílicos sustituidos incluyen 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(fenilselenilo) etilo, 5 t-butilo, alilo, *p*-clorofenilo, *p*-metoxifenilo, 2,4-dinitrofenilo y bencilo.

Eteres bencilícos sustituidos

Ejemplos de éteres bencilícos sustituidos incluyen *p*-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, *p*-cianobencilo, *p*-fenilbencilo, 2- y 4-picolilo, 10 N-óxido de 3-metil-2-picolilo, difenilmetilo, *p,p'*-dinitrobenzohidrido, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo, α -naftiridifenilmetilo, *p*-metoxifenildifenilmetilo, di(*p*-metoxifenil)fenilmetilo, tri(*p*-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenacilo)fenildifenilmetilo, 4,4',4''-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 15 4,4',4''-tris(levulinoiloxifenil)metilo, 4,4',4''-tris(benzoiloxifenil)metilo, 3-(imidazol-1-ilmetil)bis(4',4''-dimetoxifenil)metilo, 1,1-bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilometilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzoditiolan-2-ilo, y S,S-dióxido de bencisotiazolilo.

20

Eteres silílicos

Ejemplos de éteres silílicos incluyen trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-*p*-xililsililo, trifenilsililo,

difenilmetilsililo, y *t*-butilmetoxifenilsililo.

Esteres

Además de los éteres, un grupo hidroxilo puede ser protegido
 5 como un éster. Ejemplos de ésteres incluyen formiato, benzoilformiato,
 acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato,
 metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, *p*-clorofenoxiacetato, *p*-*P*-
 fenilacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4,4-(etileneditio)
 pentanoato, pivaloato, adamantoato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato,
 10 *p*-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato)

Carbonatos

Ejemplos de carbonatos incluyen metilo, 9-fluorenilometilo, etilo,
 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(fenilsulfonil)etilo, 2-
 15 (trifenilfosfonio)etilo, isobutilo, vinilo, alilo, *p*-nitrofenilo, bencilo, *p*-
 metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, *S*-
 benciltiocarbonato, 4-etoxi-1-naftilo y metilditiocarbonato.

Segmentación asistida

20 Ejemplos de segmentación asistida incluyen 2-yodobenzoato, 4-
 azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, *o*-(dibromometil)benzoato, 2-
 formilbencensulfonato, 2-(metiltiometoxi)etilcarbonato, 4-(metiltiometoxi)
 butirato y 2-(metiltiometoximetil)benzoato.

Esteres diversos

Ejemplos de ésteres diversos incluyen 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, 5 monosuccinato, (E)-2-metil-2-butenato (tigloate), o-(metoxicarbonil)benzoato, p-P-benzoato, α-naftoato, nitrato, alquil-N,N,N',N'-tetrametilfosforodiamidato, N-fenilcarbamato, borato, dimetilfosfinotioilo y 2,4-dinitrofenilsulfenato

Sulfonatos

10 Ejemplos de sulfonatos incluyen sulfato, metansulfonato (mesilato), bencilsulfonato y tosilato.

Grupos protectores de amino

La protección para el grupo amino incluye carbamatos, amidas y 15 grupos -NH protectores especiales.

Ejemplos de carbamatos incluyen metil- y etilcarbamatos, etilcarbamatos sustituidos, carbamatos de segmentación asistida, carbamatos de segmentación fotolítica, derivados de tipo urea y carbamatos diversos.

Carbamatos

20 Ejemplos de metil- y etilcarbamatos incluyen metilo y etilo, 9-fluorenilometilo, 9-(2-sulfo)fluorenilometilo, 9-(2,7-dibromo)fluorenilometilo, 2,7-di-t-butil-[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilo y 4-

metoxifenacilo.

Etilo sustituido

Ejemplos de etilcarbamatos sustituidos incluyen 2,2,2-
 5 tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-feniletilo, 1-(1-adamantil)-1-metiletilo, 1,1-
 dimetil-2-halogenoetilo, 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo, 1,1-dimetil-2,2,2-
 tricloroetilo, 1-metil-1-(4-bifenilil)etilo, 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metiletilo, 2-(2'-y
 4'-piridil)etilo, 2-(*N,N*-díciclohexilcarboxamido)etilo, *t*-butilo, 1-adamantilo,
 vinilo, alilo, 1-isopropilalilo, cinamilo, 4-nitrocinnamilo, 8-quinolilo, *N*-
 10 hidroxipiperidinilo, alquilditio, bencilo, *p*-metoxibencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-
 bromobencilo, *p*-clorobencilo, 2, 4-diclorobencilo, 4- metilsulfinilbencilo, 9-
 antrilmetilo y difenilmetilo.

Segmentación asistida

15 Ejemplos de segmentación asistida incluyen 2-metiltioetilo, 2-
 metilsulfonietilo, 2-(*p*-toluensulfonil)etilo, [2-(1,3-ditianil)]metilo, 4-metiltiofenilo,
 2,4-dimetiltiofenilo, 2-fosfonioetilo, 2-trifenilfosfonioisopropilo, 1,1-dimetil-2-
 cianoetilo, *m*-cloro-*p*-aciloxibencilo, *p*-(dihidroxiboril)bencilo, 5-
 bencisoxazolilmetilo, y 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo.

20

Segmentación fotolítica

Ejemplos de segmentación fotolítica incluyen *m*-nitrofenilo, 3,5-
 dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilo y fenil(*o*-

nitrofenil)metilo.

Derivados de tipo urea

Ejemplos de derivados de tipo urea incluyen derivado de
5 fenotiazinil-(10)-carbonilo, N'-p-toluensulfonilaminocarbonilo y N'-
fenilaminotiocarbonilo.

Carbamatos diversos

Ejemplos de carbamatos diversos incluyen t-amilo, S-
10 benciltiocarbamato, p-cianobencilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo,
ciclopropilmetilo, p-deciloibencilo, diisopropilmetilo, 2,2-dimetoxicarbonilvinilo,
o-(N,N-dimetilcarboxamido)bencilo, 1,1-dimetil-3-(N,N-dimetilcarboxamido)
propilo, 1,1-dimetilpropinilo, di(2-piridil)metilo, 2-furanilmetilo, 2-yodoetilo,
isobornilo, isobutilo, isonicotinilo, p-(p'-metoxifenilazo)bencilo, 1-
15 metilciclobutilo, 1-metilciclohexilo, 1-metil-1-ciclopropilmetilo, 1-metil-1-(3,5-
dimetoxifenil)etilo, 1-metil-1-(p-fenilazofenil)etilo, 1-metil-1-feniletilo, 1-metil-1-
(4-piridil)etilo, fenilo, p-(fenilazo)bencilo, 2,4,6-tri-t-butilfenilo, 4-
(trimetilamonio)bencilo y 2,4,6-trimetilbencilo.

Ejemplos de amidas incluyen:

20

Amidas

N-formilo, N-acetilo, N-cloroacetilo, N-tricloroacetilo, N-
trifluoroacetilo, N-fenilacetilo, N-3-fenilpropionilo, N-picolinoilo, N-3-

piridilcarboxamida, derivado de N-benzoilfenilalanilo, N-benzoilo, N-p-fenilbenzoilo.

Segmentación asistida

- 5 N-o-nitrofenilacetilo, N-o-nitrofenoxiacetilo, N-acetoacetilo, (N'-ditiobenciloxycarbonilamino)acetilo, N-3-(p-hidroxifenil)propionilo, N-3-(o-nitrofenil)propionilo, N-2-metil-2-(o-nitrofenoxi)propionilo, N-2-metil-2-(o-fenilazofenoxi)propionilo, N-4-clorobutirilo, N-3-metil-3-nitrobutirilo, N-o-nitrocinnamoilo, derivado de N-acetilmetionina, N-o-nitrobenzoilo, N-o-
- 10 (benzoiloximetil)benzoilo y 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona.

Derivados de imida cíclica

- N-ftalimida, N-ditiasuccinoilo, N-2,3-difenilmaleoilo, N-2,5-dimetilpirrolilo, aducto de N-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano, 1,3-dimetil-
- 15 1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-sustituida, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-sustituida y 3,5-dinitro-4-piridonilo 1-sustituida.

Grupos NH protectores específicos

Ejemplos de grupos NH protectores especiales incluyen

20

N-alquil y N-aril aminas

N-metilo, N-alilo, N-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilo, N-3-acetoxipropilo, N-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirrolin-3-ilo), sales de amonio cuaternario, N-

bencilo, N-di(4-metoxifenil)metilo, N-5-dibenzosuberilo, N-trifenilmetilo, N-(4-metoxifenil)difenilmetilo, N-9-fenilfluorenilo, N-2,7-dicloro-9-fluorenilometileno, N-ferrocenilometilo y N'-óxido de N-2-picolilamina.

5 Derivados de imina

N-1,1-dimetiltiometileno, N-bencilideno, N-*p*-metoxibencilideno, N-difenilmetileno, N-[(2-piridil)mesitil]metileno y N-(N',N'-dimetilaminometileno).

10 Protección para el grupo carboxilo

Esteres

Ejemplos de ésteres incluyen formiato, benzoilformiato, acetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, fenoxiacetato, *p*-clorofenoxiacetato, benzoato.

15

Esteres metílicos sustituidos

Ejemplos de ésteres metílicos sustituidos incluyen 9-fluorenilometilo, metoximetilo, metiltiometilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, benciloximetilo, 20 fenacilo, *p*-bromofenacilo, α -metilfenacilo, *p*-metoxifenacilo, carboxamidometilo y N-ftalimidometilo.

48
47**Esteres etílicos 2-sustituidos**

Ejemplos de ésteres etílicos 2-sustituidos incluyen 2,2,2-tricloroetilo, 2-halogenoetilo, ω -cloroalquilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-metiltioetilo, 1,3-ditianil-2-metilo, 2-(*p*-nitrofenilsulfenilo)etilo, 2-(*p*-toluensulfonil)etilo, 2-(2'-
 5 piridil)etilo, 2-(difenilfosfino)etilo, 1-metil-1-feniletilo, *t*-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alilo, 3-buten-1-ilo, 4-(trimetilsilil)-2-buten-1-ilo, cinamilo, α -metilcinamilo, fenilo, *p*-(metilmercapto)fenilo y bencilo.

Esteres bencílicos sustituidos

10 Ejemplos de ésteres bencílicos sustituidos incluyen trifenilmetilo, difenilmetilo, bis(*o*-nitrofenil)metilo, 9-antrilmetilo, 2-(9,10-dioxo)antrilmetilo, 5-dibenzosuberilo, 1-pirenilometilo, 2-(trifluorometil)-6-cromilmetilo, 2,4,6-trimetilbencilo, *p*-bromobencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-metoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 4-sulfobencilo, piperonilo, 4-picolilo
 15 y *p*-P-bencilo.

Esteres silílicos

Ejemplos de ésteres silílicos incluyen trimetilsililo, trietilsililo, *t*-butildimetilsililo, *i*-propildimetilsililo, fenildimetilsililo y di-*t*-butilmetilsililo.

20

Esteres activados

Ejemplos de ésteres activados incluyen tioles.

Derivados diversos

Ejemplos de derivados diversos incluyen oxazoles, 2-alquil-1,3-oxazolidinas, 4-alquil-5-oxo-1,3-oxazolidinas, 5-alquil-4-oxo-1,3-dioxolanos, orto ésteres, grupo fenilo y complejo pentaaminocobalto (III).

5

Esteres estanílicos

Ejemplos de ésteres estanílicos incluyen trietilestanilo y tri-*n*-butilestanilo.

10

C. Síntesis

La invención provee métodos para hacer los compuestos descritos de conformidad con métodos de síntesis orgánica tradicionales así como métodos de síntesis de matriz o combinación. Los esquemas 1 a 3 describen vías de síntesis sugeridas. Usando estos esquemas, los siguientes lineamientos, y los ejemplos, un experto en la técnica puede desarrollar métodos análogos o similares para un compuesto dado, que están dentro de la invención. Estos métodos son representativos de los esquemas de síntesis preferidos, pero no deben considerarse limitantes del alcance de la invención.

Un experto en la técnica reconocerá que la síntesis de los compuestos de la presente invención se puede efectuar al comprar un intermediario o compuestos intermediarios protegidos descritos en cualesquiera de los esquemas aquí descritos. Un experto en la técnica reconocerá que durante cualquiera de los procedimientos para la preparación

20

de los compuestos en la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos sobre cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en "Protective Groups in
5 Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1991. Estos grupos protectores pueden ser removidos en una etapa conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

En donde los procedimientos para la preparación de los compuestos de conformidad con la invención dan origen a mezcla de
10 estereoisómeros, estos isómeros pueden ser separados por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma racémica, o enantiómeros individuales se pueden preparar ya sea mediante síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden ser resueltos, por ejemplo, en sus enantiómeros
15 componentes mediante técnicas estándares, tales como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal. Los compuestos también pueden ser resueltos por formación de éteres diastereoméricos o amidas, seguido por separación cromatográfica y remoción del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos se pueden resolver usando una columna de CLAR quiral.

20 Ejemplos de las vías de síntesis descritas incluyen los ejemplos 1 a 9. Los compuestos análogos a los compuestos objetivo de estos ejemplos se pueden hacer de conformidad con vías similares. Los compuestos descritos son útiles en investigación básica y como agentes farmacéuticos

como se describe en la siguiente sección.

Guía general

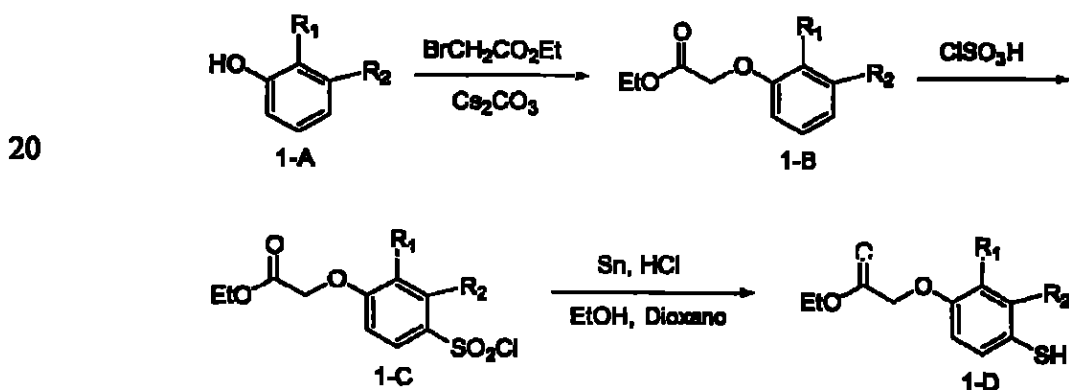
Una síntesis preferida de la fórmula (I) se demuestra en los
5 esquemas 1-9.

Abreviaturas o acrónimos útiles aquí incluyen: AcOH (ácido
acético glacial); DCC (1,3-diciclohexilcarbodiimida); DCE (1,2-dicloroetano);
DIC (clorhidrato de cloruro de 2-dimetilaminoisopropilo); DIEA
(diisopropiletilamina); DMAP (4-(dimetilamino)piridina); DMF
10 (dimetilformamida); EDC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida); EtOAc
(acetato de etilo); LAH (hidruro de litio-aluminio); mCPBA (ácido 3-
cloroperoxibenzoico); NMI (1-metilimidazol); TEA (triethylamina); TFA (ácido
trifluoroacético); THF (tetrahydrofurano); TMEDA (N,N,N',N'-tetrametil-
etilendiamina).

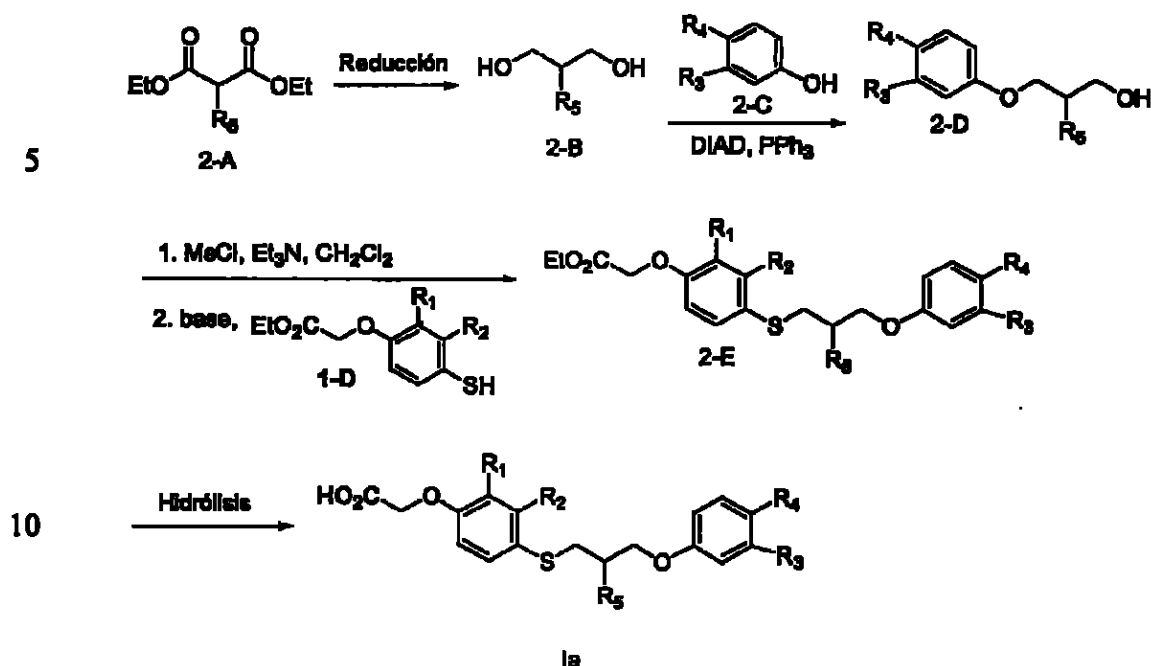
15

ESQUEMA 1

Síntesis de intermediario 1-D



De conformidad con el esquema 1, fenol 1-A, una variedad del cual están comercialmente disponibles (tal como 3-metilfenol, 2-etilfenol, 2-propilfenol, 2,3-dimetilfenol, 2-clorofenol, 2,3-diclorofenol, 2-bromofenol y 2-aminofenol), se pone en alícuotas para formar éster etílico de ácido fenoxiacético 1-B con un éster de ácido halogenoacético adecuado tal como éster etílico de ácido bromoacético, en presencia de una base apropiada tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , o NaH , en un solvente adecuado tal como CH_3CN o THF. La sulfonación del éster etílico de ácido fenoxiacético 1-B con un agente sulfonador apropiado, tal como ácido clorosulfónico, ocurre selectivamente en la posición para a fin de proveer éster etílico de ácido 4-clorosulfonilfenoxiacético 1-C. La transformación de cloruro de sulfonilo 1-C a bencenotiol 1-D se logra usando un metal como un agente reductor, tal como estaño o zinc, en un medio ácido tal como etanol o dioxano.

ESQUEMA 2**Síntesis del compuesto Ia**

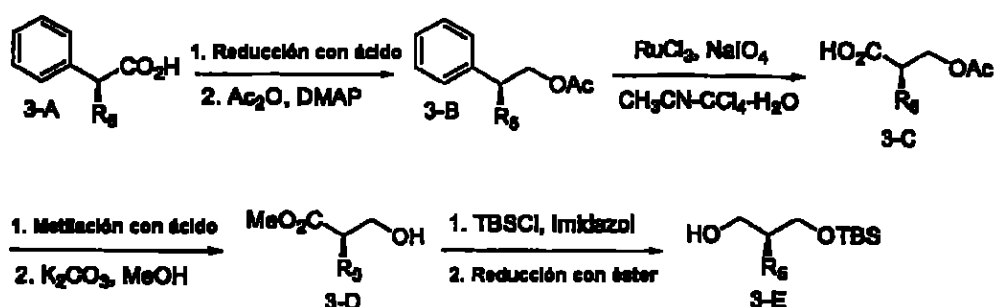
En el esquema 2, malonato de dietilo R_5 sustituido 2-A es reducido a propano-1,3-diol 2-B usando un agente reductor adecuado tal como hidruro de litio-aluminio o hidruro de diisobutilaluminio. La reacción de Mitsunobu de 2-B con fenol 2-C provee el compuesto 2-D utilizando una triarilfosfina tal como trifenilfosfina, y un reactivo de azodicarbonilo tal como azodicarboxilato de diisopropilo, en un solvente adecuado tal como THF. Ester etílico de ácido fenoxiacético 2-E se obtiene en dos pasos: (1) conversión del alcohol 2-D a mesilato bajo condiciones estándares utilizando cloruro de metansulfonilo y trietilamina en un solvente apropiado tal como CH_2Cl_2 , y (2) alquilación de bencenotiol 1-D, preparado de conformidad con el esquema 1 anterior, con el intermediario de mesilato usando una base adecuada tal como

Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , o NaH , en un solvente apropiado tal como CH_3CN o THF, bajo nitrógeno. Bajo condiciones de saponificación estándares, éster etílico de ácido fenoxiacético 2-E es convertido a ácido la bajo nitrógeno. Las condiciones de hidrólisis preferidas incluyen el uso de NaOH como una base en un sistema de solvente alcohólico acuoso tal como agua-metanol, o usando LiOH como una base en un sistema de agua-THF más ligero.

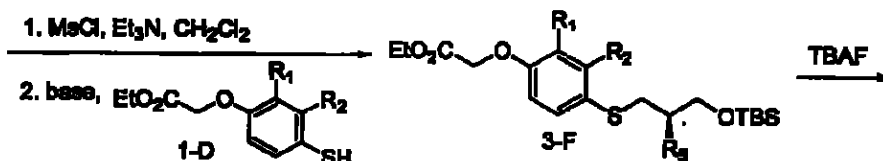
ESQUEMA 3

Síntesis del compuesto Ia1

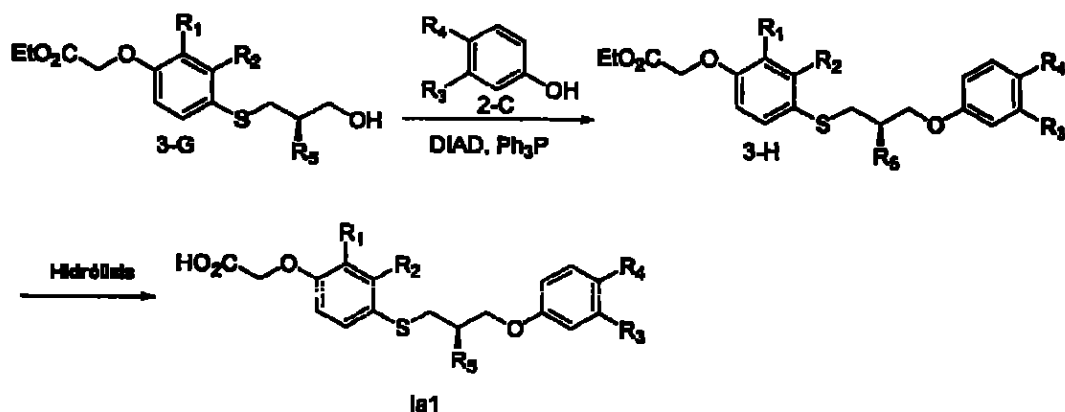
10



15



20



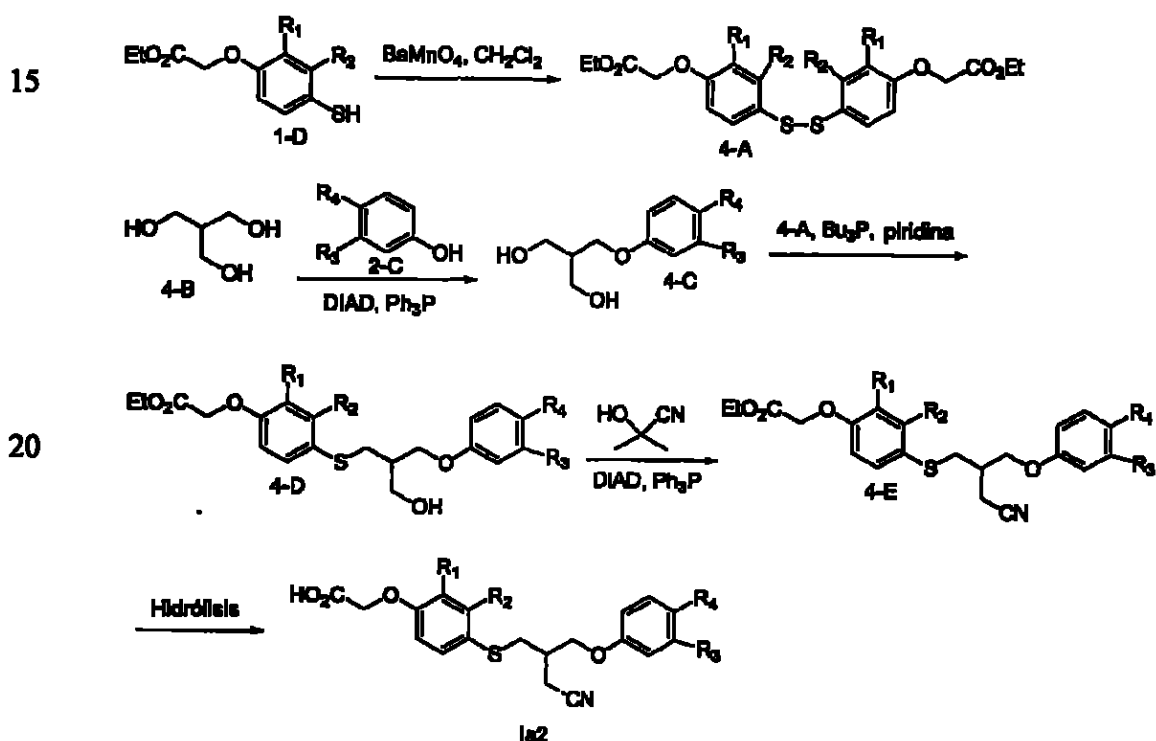
En el esquema 3, ácido fenilacético enantioméricamente puro 3-A, una variedad del cual están comercialmente disponibles (tales como ácido (S)-(+)-2-fenilpropiónico, ácido (R)-(-)-2-fenilpropiónico, ácido (S)-(+)-2-fenilbutírico, ácido (R)-(-)-2-fenilbutírico, ácido (+)-3-metil-2-fenilbutírico, ácido (S)-(+)-2-fenilsuccínico, y ácido (R)-(-)-2-fenilsuccíjico), se reduce a alcohol usando borano y el alcohol es subsecuentemente protegido como un acetato 3-B bajo condiciones estándares conocidas en la técnica. La oxidación del grupo fenilo en 3-B a ácido 3-C se logra utilizando cantidad catalítica de cloruro de rutenio y un gran exceso de peryodato de sodio en un sistema de solvente mixto tal como $\text{CH}_3\text{CN}-\text{CCl}_4-\text{H}_2\text{O}$. El ácido 3-C es convertido a alcohol 3-E en cuatro pasos: (1) metilación del ácido 3-C usando (trimetilsilil)diazometano como un agente metilador, (2) y (3) intercambio del grupo hidroxilo-protector a partir de acetato en 3-C a ter-butildimetilsiloloxi en 3-E bajo condiciones convencionales bien conocidas en la técnica, y (4) reducción de éster metílico usando un agente reductor apropiado tal como hidruro de diisobutilaluminio.

Ester etílico de ácido fenoxiacético 3-F se obtiene en dos pasos: (1) conversión del alcohol 3-E a mesilato bajo condiciones estándares utilizando cloruro de metansulfonilo y trietilamina en un solvente apropiado tal como CH_2Cl_2 , y (2) alquilación de bencenotiol 1-D, preparado de conformidad con el esquema 1 anterior, con el intermediario de mesilato usando una base adecuada tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , o NaH , en un solvente apropiado tal como CH_3CN o THF, bajo nitrógeno. Después de revelar el grupo hidroxilo al

remover el grupo ter-butildimetilsililo en 3-F, el alcohol 3-G es transformado a 3-H al hacer reaccionar con fenol 2-C bajo condiciones de Mitsunobu. Las condiciones preferidas incluyen el uso de una triarilfosfina tal como trifenilfosfina, y un reactivo de azodicarbonilo tal como azodicarboxilato de diisopropilo, en un solvente adecuado tal como THF. Bajo condiciones de saponificación estándares, el éster etílico de ácido fenoxiacético 3-H es convertido a ácido la1 bajo nitrógeno. Las condiciones de hidrólisis preferidas incluyen el uso de NaOH como una base en un sistema de solvente alcohólico acuoso tal como agua-metanol, o usando LiOH como una base en un sistema de agua-THF más ligero.

ESQUEMA 4

Síntesis del compuesto la2



En el esquema 4, bencenotiol 1-D es dimerizado a disulfuro de fenilo 4-A en presencia de un agente oxidante apropiado tal como manganato de bario.

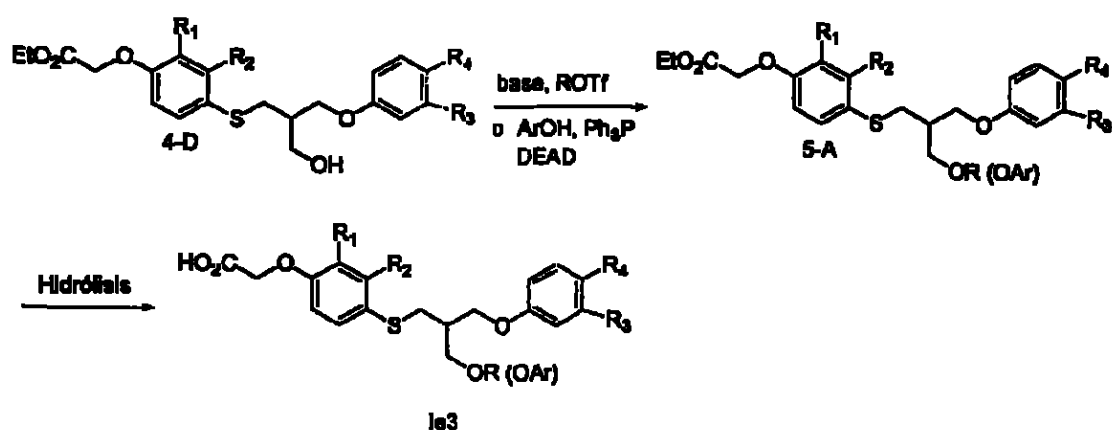
La reacción de Mitsunobu de 2-hidroximetilpropano-1,3-diol 4-B con fenol 2-C provee el compuesto 4-C utilizando una triarilfosfina tal como trifenilfosfina, y un agente de azodicarbonilo tal como azodicarboxilato de diisopropilo, en un solvente adecuado tal como THF. La formación de enlace carbono-azufre en el compuesto 4-D se lleva a cabo mediante reacción de Mitsunobu del diol 4-C con disulfuro de fenilo 4-A usando tri-n-butilfosfina y piridina. La tercera reacción de Mitsunobu de 4-D con cianohidrina de acetona convirtió el alcohol 4-D al compuesto de ciano 4-E bajo condiciones de reacción de Mitsunobu estándares. Como es usual, la hidrólisis básica de éster etílico de ácido fenoxiacético 4-E da el ácido la2.

15

ESQUEMA 5

Síntesis del compuesto la3

20

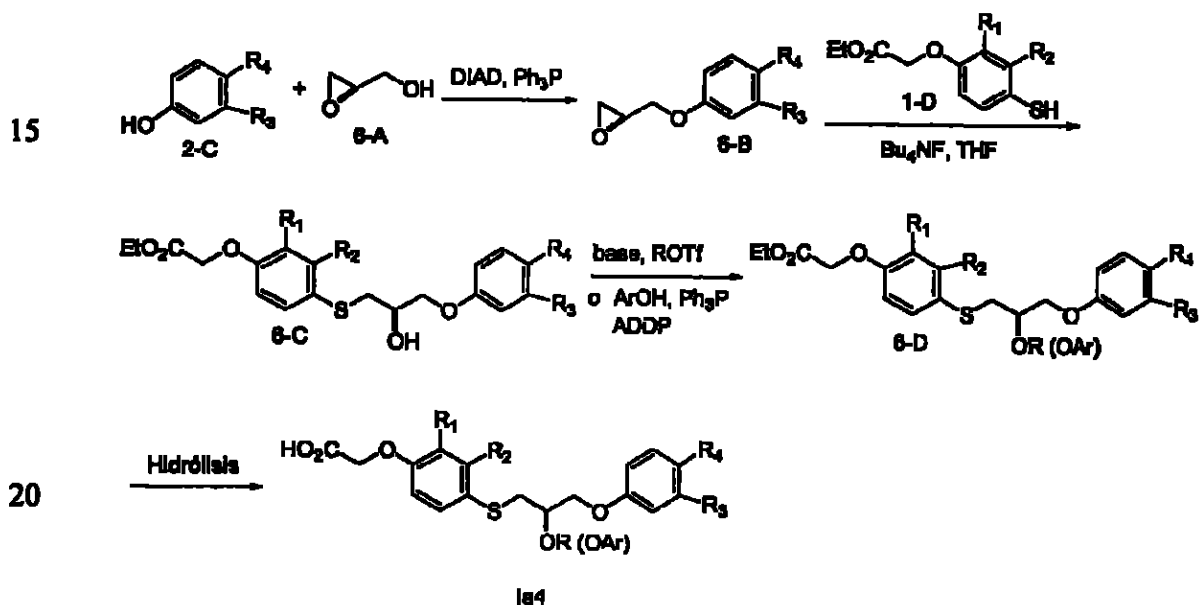


Como se muestra en el esquema 5, en donde R es alquilo o arilo, el compuesto de éter alquílico 5-A se pudo preparar por alquilación de alcohol 4-D, un intermediario preparado en el esquema 4 anterior, con una variedad de agentes alquilantes tales como trifluorometanesulfonatos de alquilo o halogenuros de alquilo en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio o bis(trimetilsilil)amida de sodio. De manera similar, el éter arílico pudo ser sintetizado por reacción de Mitsunobu de 4-D con muchos fenoles sustituidos diferentes disponibles. Finalmente, la saponificación de éster arílico 5-A bajo condiciones estándares da el ácido la3.

10

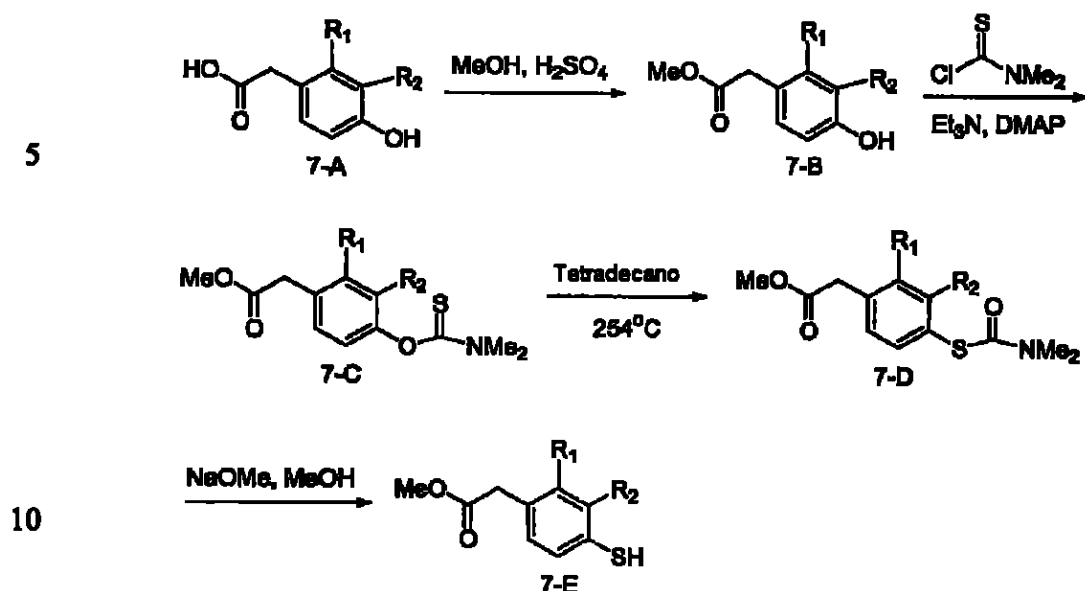
ESQUEMA 6

Síntesis del compuesto la4



De conformidad con el esquema 6, la reacción de Mitsunobu de

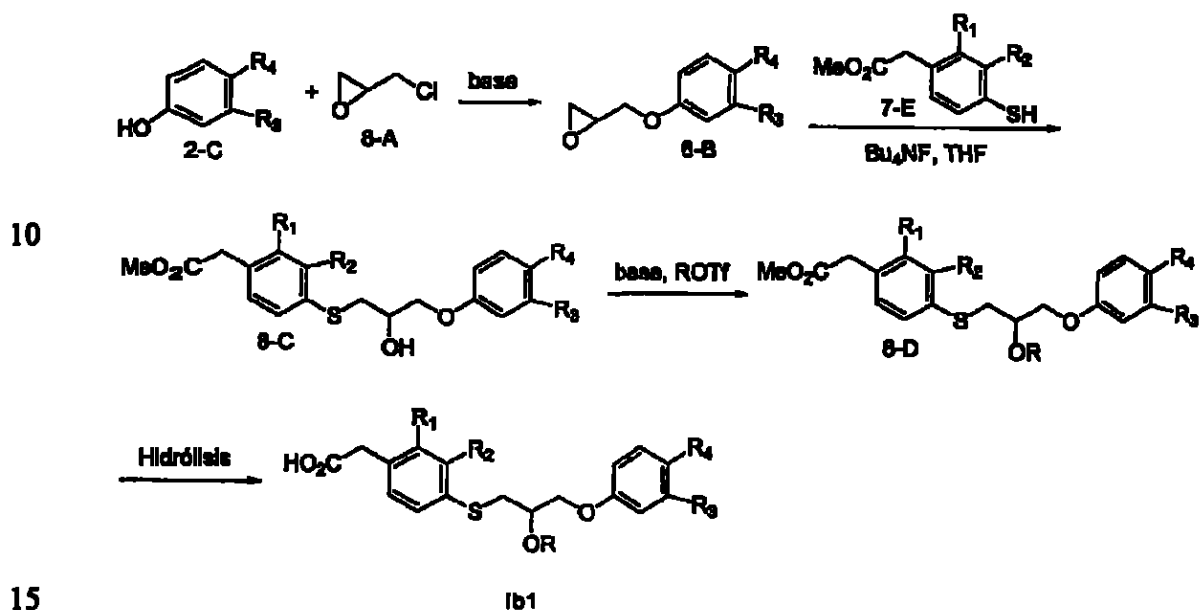
(R)-(+)-glicidol, o (S)-(-)-glicidol, o glicidol racémico 6-A con fenol 2-C provee el epóxido 6-B utilizando una triarilfosfina tal como trifenilfosfina, y un reactivo de azodicarbonilo tal como azodicarboxilato de diisopropilo, en un solvente adecuado tal como THF. La abertura del anillo de epóxido de 6-B con
5 bencenotiol 1-D en presencia de a cantidad catalítica de fluoruro de tetrabutilamonio da el alcohol 6-C. El compuesto de éter alquílico 6-D se pudo preparar por alquilación del alcohol 6-C con una variedad de agentes alquilantes tales como trifluorometansulfonatos de alquilo o halogenuros de alquilo en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio o
10 bis(trimetilsilil)amida de sodio en un solvente adecuado tal como THF o DMF. De manera similar, el éter arílico 6-D se pudo sintetizar mediante la reacción de Mitsunobu de 6-C con muchos fenoles sustituidos diferentes disponibles usando trifenilfosfina y un reactivo de azodicarbonilo apropiado tal como 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina o azodicarboxilato de dietilo. Finalmente, la
15 saponificación del éster etílico 6-D bajo condiciones estándares da el ácido la4.

ESQUEMA 7**Síntesis del Intermediario 7-E**

De conformidad con el esquema 7, ácido (4-hidroxifenil)acético 7-A, una variedad del cual están comercialmente disponibles (tal como ácido 3-bromo-4-hidroxifenilacético, ácido 3-cloro-4-hidroxifenilacético, ácido 3-fluoro-4-hidroxifenilacético, ácido 4-hidroxi-3-metoxifenilacético, y ácido 4-hidroxi-3-nitrofenilacético), es metilado para formar éster metílico de ácido (4-hidroxifenil)acético 7-B en metanol en presencia de a cantidad catalítica de un ácido adecuado tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico. El fenol 7-B es convertido a éster metílico de ácido (4-dimetiltiocarbamoyloxifenil)acético 7-C al hacer reaccionar con cloruro de dimetiltiocarbamoilo en presencia de algunas bases apropiadas tales como trietilamina y 4-(dimetilamino)piridina. A temperatura alta, en el intervalo preferido de 250 a 300°C , 7-C es reordenado a éster metílico de ácido (4-dimetilcarbamoilsulfanilfenil)acético 7-D en un

solvente de punto de ebullición alto tal como tetradecano. Mediante tratamiento con una base adecuada tal como metóxido de sodio, 7-D es transformado a éster metílico de ácido (4-mercaptofenil)acético 7-E.

5

ESQUEMA 8**Síntesis del compuesto Ib1**

De conformidad con el esquema 8, en donde R es alquilo, el epóxido 8-B se obtiene mediante tratamiento de fenol 2-C con una base apropiada tal como carbonato de cesio seguido por alquilación con 2-clorometil-oxirano 8-A. La abertura de anillo de epóxido de 8-B con

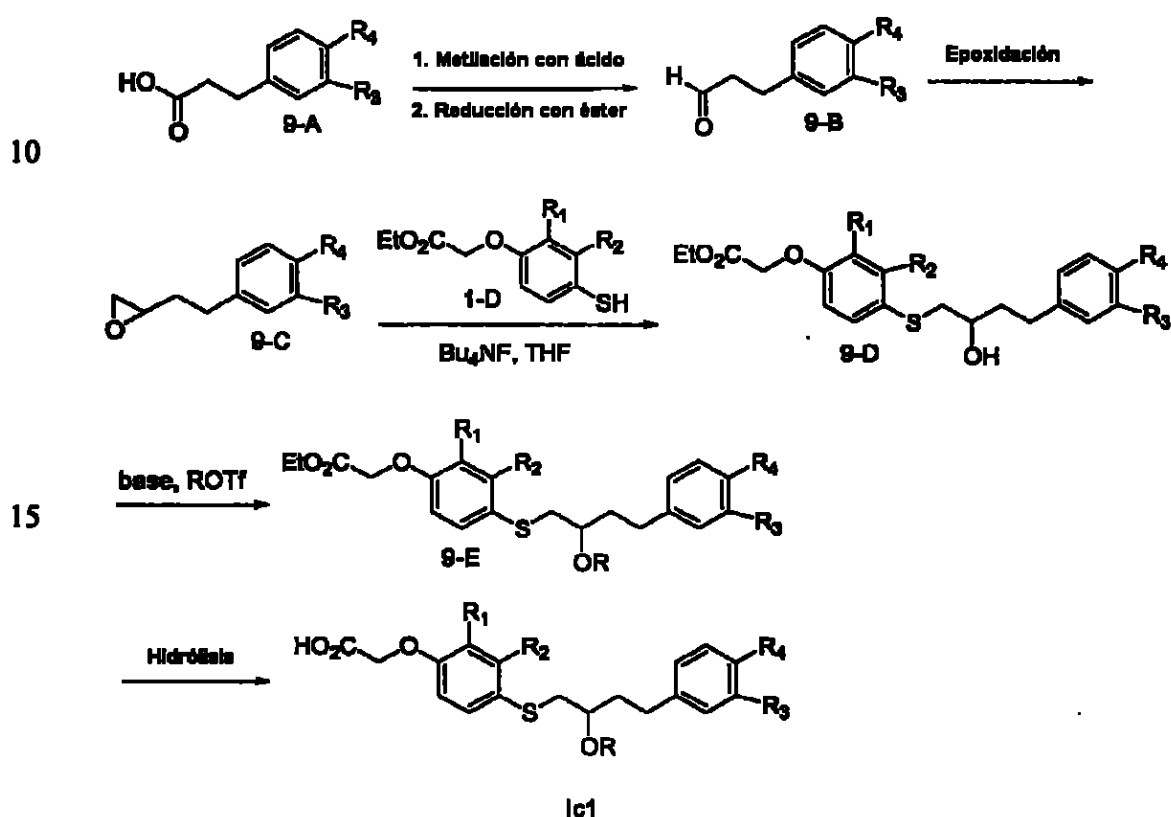
20 bencenotiol 7-E, preparado en el esquema 7 anterior, en presencia de una cantidad catalítica de fluoruro de tetrabutilamonio da el alcohol 8-C. El compuesto de éster alquilico 8-D se pudo preparar mediante alquilación del alcohol 8-C con una variedad de agentes alquilantes tales como

trifluorometansulfonatos e alquilo o halogenuros de alquilo en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio o bis(trimetilsilil)amida de sodio en un solvente adecuado tal como THF o DMF. Finalmente, la saponificación del éster metílico 8-D bajo condiciones estándares da el ácido 1b1.

5

ESQUEMA 8

Síntesis del compuesto 1c1



adecuado tal como hidruro de diisobutilaluminio. El aldehído 9-B es transformado a epóxido 9-C haciendo reaccionar con metiluro de dimetilsulfonio, que es generado *in-situ* a partir del tratamiento de yoduro de trimetilsulfonio con una base fuerte tal como anión de DMSO. La abertura de

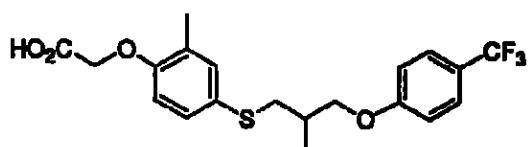
 5 anillo de epóxido 9-C con bencenotiol 1-D en presencia de una cantidad catalítica de fluoruro de tetrabutilamonio da el alcohol 9-D. El compuesto de éster alquilico 9-E se pudo preparar mediante alquilación del alcohol 9-D con una variedad de agentes alquilantes tales como trifluorometansulfonatos de alquilo o halogenuros de alquilo en presencia de una base adecuada tal como

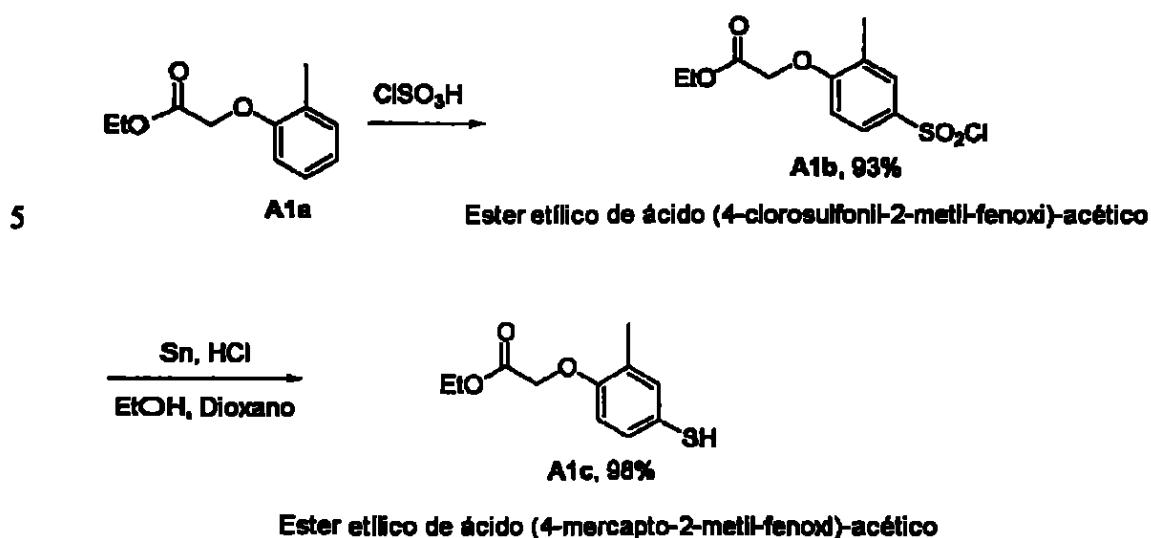
 10 hidruro de sodio o bis(trimetilsilil)amida de sodio en un solvente adecuado tal como THF o DMF. Finalmente, la saponificación del éster etílico 9-E bajo condiciones estándares da el ácido 1c1.

EJEMPLOS

15

EJEMPLO A



ESQUEMA A1

10

De conformidad con el esquema A1, a un matraz que contenía ácido clorosulfónico (15.0 ml, 226 mmoles) a 4°C se añadió lentamente (2-metilfenoxi)acetato de etilo A1a (10.0 g, 51.6 mmoles). La mezcla se agitó a 4°C durante 30 min y temperatura ambiente durante 2 hr, y después se vació en agua con hielo. El sólido blanco precipitado se filtró, se lavó con agua, y se secó bajo vacío durante la noche para proveer 14.0 g (93%) de A1b como un sólido blanco;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.87-7.84 (m, 2 H), 6.80 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.76 (s, 2 H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.37 (s, 3 H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H);

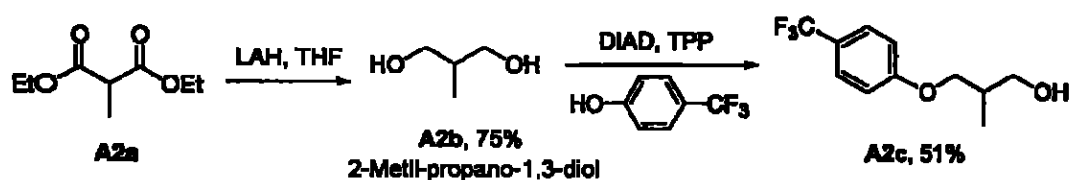
EM (ES) m/z: 315 (M+Na⁺).

A una solución de A1b (4.70 g, 16.1 mmoles) en EtOH (20 ml) se añadió una solución de HCl 4.0 M en dioxano (20 ml) seguido por polvo de

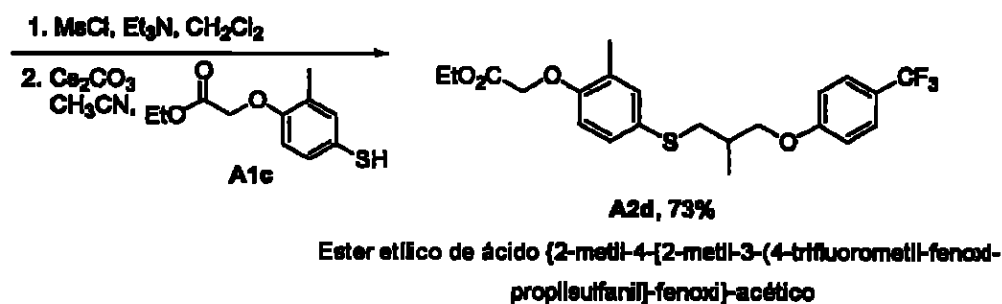
estaño de malla 100 (9.80 g, 82.6 mmoles) en porciones. La mezcla se puso a reflujo durante 2 hr, se vació en CH_2Cl_2 /hielo (100 ml), y se filtró. El filtrado se separó, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron, y se concentraron para dar 3.56 g (98%) de A1c como un aceite amarillo;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.14-7.03 (m, 2 H), 6.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3 H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H).

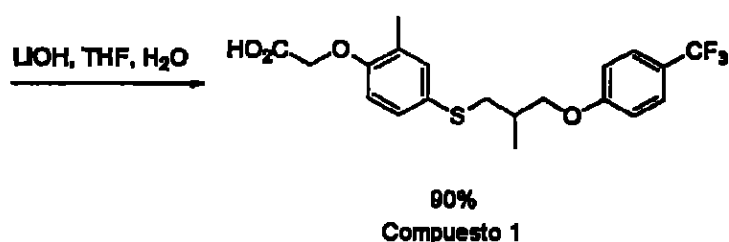
10

ESQUEMA A2

15



20



De conformidad con el esquema A2, a una suspensión de hidruro de litio-aluminio (152 mg, 4.00 mmoles) en THF (3 ml) a 0°C se añadió gota a gota metilmalonato de dietilo A2a (348 mg, 2.00 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 hr, se extinguió con
5 agua (0.2 ml) y NaOH 5N (0.2 ml), y después se diluyó con agua (0.6 ml). Después de agitación durante 20 min, el sólido precipitado se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH/CH₂Cl₂. El filtrado se secó, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna para dar 135 mg (75%) de A2b;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.68 (dd, J = 10.7, 4.5 Hz, 2H),
10 3.58 (dd, J = 10.7, 7.6 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 1.96-1.89 (m, 1H), 0.86 (d, J = 7.0 Hz, 3 H);

EM (ES) m/z: 113 (M+Na⁺).

A una mezcla de A2b (113 mg, 1.26 mmoles), trifluorometilfenol (156 mg, 0.963 mmoles) y trifenilfosfina (252 mg, 0.962 mmoles) en THF (3
15 ml) a 0°C se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (195 mg, 0.965 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proveer 149 mg (51 %) de A2c;

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J
20 = 8.7 Hz, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.80 (s, 1H), 1.05 (d, J = 7.0 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 235 (M+H⁺).

Procedimiento general 1 para la formación de tioéter:

A una solución de A2c (135 mg, 0.577 mmoles) en CH₂Cl₂ (3 ml) a 0°C se añadieron Et₃N (0.162 ml, 1.16 mmoles) y cloruro de metansulfonilo (93 mg, 0.81 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y temperatura ambiente durante 1 hr y se diluyó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proveer el mesilato.

Una mezcla del mesilato anterior, éster etílico de ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi) acético A1c (197 mg, 0.872 mmoles), y Cs₂CO₃ (472 mg, 1.45 mmoles) en CH₃CN (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano:1/10) para proveer 187 mg (73%, dos pasos) de A2d;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.94 (dd, J = 5.7, 2.7 Hz, 2H), 3.04 (dd, J = 13.6, 6.6 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 465 (M+Na⁺).

20

Procedimiento general 2 para la hidrólisis de los ésteres etílicos y metílicos:

A una solución de A2d (130 mg, 0.294 mmoles) en THF (2 ml)

68
67
6

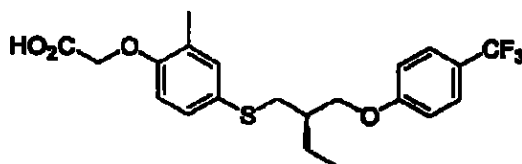
bajo N₂ se añadió LiOH 1.0 M (0.58 ml, 0.58 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 hr, se acidificó con HCl 1M, y se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos se secaron, se concentraron, y se purificaron por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/MeOH: 10/1) para dar 109 mg (90%) del compuesto 1;

5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.92 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.04 (dd, J = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 13.2, 6.5 Hz, 1H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.19 (s, 3 H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 415 (M+H⁺).

10

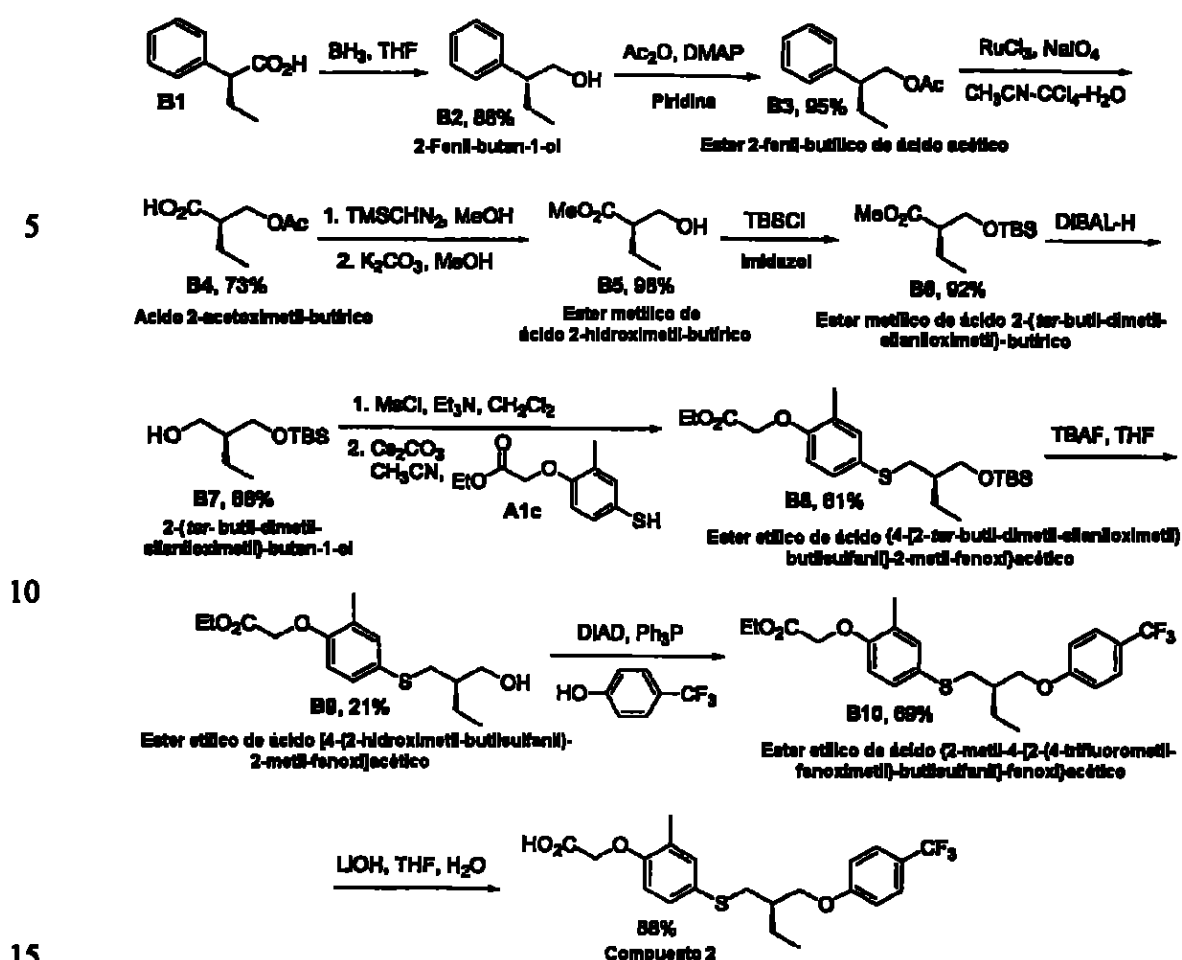
EJEMPLO B



15

Compuesto 2

Acido {2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-fenoxi}-acético

ESQUEMA B

A una solución de ácido (S)-(+)-2-fenilbutírico B1 (352 mg, 2.14 mmoles) en THF (3 ml) a 0°C se añadió lentamente una solución de complejo de BH_3 1.0 M.THF en THF (2.14 ml, 2.14 mmoles). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se

20 extinguió con agua y fue seguido por 1.0 N HCl, y se extrajo con Et_2O (x 3). Los extractos se secaron, se concentraron, y se sometieron a cromatografía en columna para dar 283 mg (88%) de B2;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.29 (m, 2H), 7.24-7.16 (m,

3H), 3.70 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.63-1.48 (m, 2H), 0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 173 (M+Na+).

A una mezcla de B2 (283 mg, 1.88 mmoles), piridina (0.76 ml, 9.4 mmoles), y DMAP (23 mg, 0.19 mmoles) en CH₂Cl₂ (3 ml) a 0°C se añadió cloruro de acetilo (369 mg, 4.70 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr, se diluyó con HCl 1.0 N, y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1.0 N (x 3) y salmuera, se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna para proveer 343 mg (95%) de B3;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.28 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 3H), 4.21 (m, 2H), 2.86-2.77 (m, 1H), 1.98 (s, 3 H), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.68-1.53 (m, 1H), 0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 215 (M+Na+).

A una solución de B3 (160 mg, 0.833 mmoles) en una mezcla de solventes de CCl₄ (2 ml), CH₃CN (2 ml), y agua (3 ml) se añadieron NaIO₄ (3.55 g, 16.6 mmoles) y RuCl₃ (12 mg, 0.058 mmoles). Después de agitación a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se dividió entre agua y CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron, y se concentraron. El residuo se redisolvió en Et₂O y se filtró a través de Celite. El filtrado se secó y se sometió a cromatografía en columna (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1) para dar 97 mg (73%) de B4;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.24 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.67 (m,

1H), 2.06 (s, 3H), 1.77-1.56 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.5 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 183 (M+Na+).

A una solución de B4 (218 mg, 1.36 mmoles) en Et₂O (4 ml) y MeOH (2 ml) se añadió TMSCHN₂ 2.0 M (2.08 ml, 4.16 mmoles) en Et₂O
5 lentamente. Después de agitación a temperatura ambiente durante 3 hr, los solventes se removieron bajo presión reducida para dar el éster metílico. Al residuo disuelto en MeOH (2 ml) se añadió K₂CO₃ (188 mg, 1.36 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 20 min. Después de la remoción del
10 solvente a temperatura baja, el residuo se dividió entre Et₂O y agua. La capa orgánica se secó, se concentró y se sometió a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/2) para dar 176 mg (98%) de B5;

1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.82-3.73 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.41 (brs, 1H), 1.73-1.55 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 155 (M+Na+).

15 Una mezcla de B5 (225 mg, 1.70 mmoles), cloruro de ter-butildimetilsililo (334 mg, 2.22 mmoles), e imidazol (290 mg, 4.26 mmoles) en DMF (1.7 ml) se agitó durante 14 hr y se dividió entre agua y Et₂O. La capa orgánica se secó, se concentró y se sometió a cromatografía en columna para proveer 385 mg (92%) de B6;

20 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.77 (dd, J = 9.7, 7.8 Hz, 1H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.68 (s, 3 H), 2.52 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 0.87 (s, 9 H), 0.03 (s, 6 H);

EM (ES) m/z: 269 (M+Na+).

A una solución de B6 (350 mg, 1.42 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 ml) a -78°C se añadió gota a gota DIBAL-H 1.0 M (3.55 ml, 3.55 mmoles). Después de agitación a -78°C durante 15 min, la mezcla se dejó calentar gradualmente hasta 0°C , se agitó a la misma temperatura durante 10 min, se extinguió con MeOH. Después de agitación a temperatura ambiente durante 1 hr, el sólido precipitado se filtró a través de Celite y se lavó con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$. El filtrado se secó, se concentró y se sometió a cromatografía en columna para dar 273 mg (88%) de B7;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 3.82 (dd, $J = 9.9, 4.0$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 11.0, 3.3$ Hz, 1H), 3.67-3.58 (m, 2H), 2.78 (brs, 1H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.33-1.23 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9 H), 0.08 (s, 6 H);

EM (ES) m/z : 219 ($\text{M}+\text{H}^+$).

B8 (61 %) se preparó siguiendo el procedimiento general 1 del ejemplo A;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.67 (dd, $J = 10.0, 4.7$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 10.0, 5.5$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 12.9, 6.8$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 12.9, 6.0$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.44 (m, 2H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 6H);

EM (ES) m/z : 449 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Una solución de B8 (213 mg, 0.500 mmoles) en CH_2Cl_2 (2 ml) se trató con una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1.0 M (1.50 ml, 1.50

mmoles) en THF durante 3 hr y se dividió entre agua y CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó, se concentró y se sometió a cromatografía en columna para proveer 33 mg (21 %) de B9;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.72 (dd, $J = 10.9, 4.7$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 11.0, 5.8$ Hz, 1H), 2.92 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H);

EM (ES) m/z : 335 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

10 A una mezcla de B9 (120 mg, 0.385 mmoles), trifluorometilfenol (93 mg, 0.57 mmoles), y trifenilfosfina (150 mg, 0.573 mmoles) en THF (3 ml) a 0°C se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (115 mg, 0.569 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna dos veces (EtOAc/hexano: 1/10; CH_2Cl_2 /hexano: 2/1) para proveer 121 mg (69%) de B10;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.00 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H);

EM (ES) m/z : 479 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

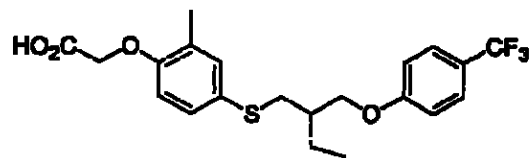
El compuesto 2 (88%) se preparó siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.03-3.95 (m, 2H), 3.00-2.98 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H);

5 EM (ES) m/z : 429 ($\text{M}+\text{H}^+$).

EJEMPLO C

10

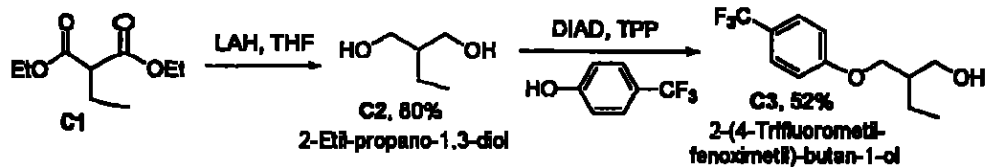


Compuesto 3

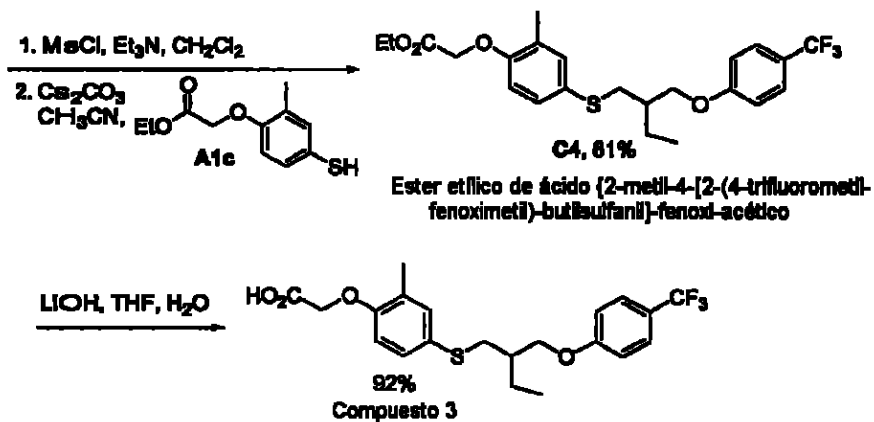
Acido {2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-fenoxi}-acético

ESQUEMA C

15



20



A una suspensión de hidruro de litio-aluminio (101 mg, 2.66 mmoles) en THF (3 ml) a 0°C se añadió gota a gota etilmalonato de dietilo C1 (250 mg, 1.33 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr, se extinguió con agua (0.1 ml) y NaOH 5N (0.2 ml), se diluyó con agua (0.6 ml), se filtró a través de Celite, y se lavó el sólido con MeOH/CH₂Cl₂. El filtrado se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar 110 mg (80%) de C2;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.79 (dd, J = 10.7, 3.9 Hz, 2H), 3.64 (dd, J = 10.7, 7.5 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.29 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 127 (M+Na+).

A una mezcla de C2 (108 mg, 1.04 mmoles), trifluorometilfenol (130 mg, 0.802 mmoles) y trifenilfosfina (210 mg, 0.802 mmoles) en THF (3 ml) a 0°C se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (162 mg, 0.802 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con agua, y se extrajo con Et₂O (x 3). Los extractos se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna para proveer 134 mg (52%) de C3;

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.80 (dd, J = 10.8, 4.4 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 10.8, 6.5 Hz, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.5 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 249 (M+Na+).

C4 (81 %) se preparó siguiendo el procedimiento general 1 del ejemplo A;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.00 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H),
5 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 479 (M+Na⁺).

Análisis calculado para C₂₃H₂₇F₃O₄S: C, 60.51; H, 5.96.

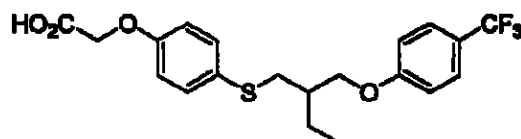
Encontrado: C, 60.69; H, 5.56.

Compuesto 3 (92%) se preparó siguiendo el procedimiento
10 general 2 en el ejemplo A;

¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.00 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H);

15 EM (ES) m/z: 451 (M+Na⁺).

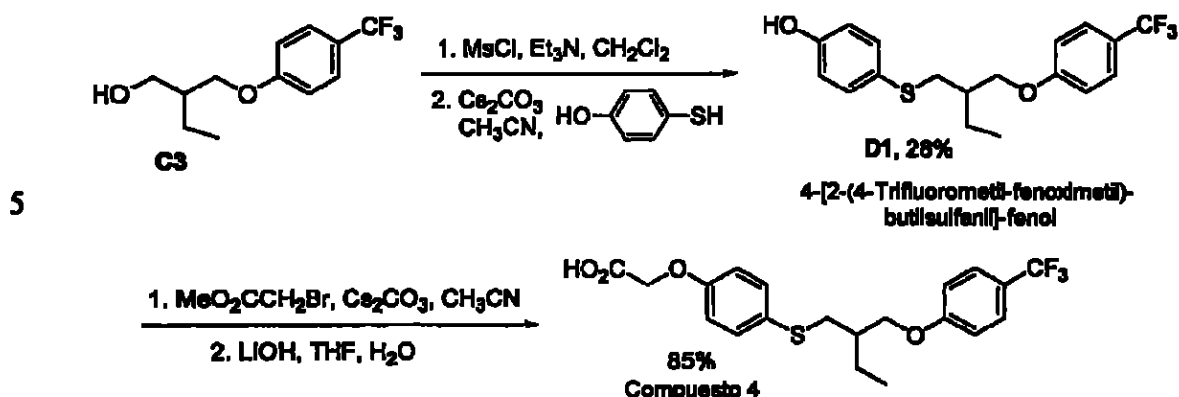
EJEMPLO D



20

Compuesto 4

Acido {4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-fenoxi}-acético

ESQUEMA D

Reemplazando éster etílico de ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi)

10 acético A1c por 4-mercapto-fenol y siguiendo el procedimiento general 1 en el ejemplo A se obtuvo D1 (28%);

1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.02 (dd, J = 5.2, 3.8 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 357 (M+H⁺).

Una mezcla de D1 (86 mg, 0.24 mmoles), éster metílico de ácido bromoacético (55 mg, 0.36 mmoles) y Cs₂CO₃ (157 mg, 0.482 mmoles) en CH₃CN (2 ml) se agitó durante 2 hr y se dividió entre Et₂O y agua. La capa orgánica se secó, se concentró y se sometió a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/6) para dar 99 mg (96%) del éster metílico. Siguiendo el procedimiento general 2, el éster metílico anterior se convirtió a ácido Compuesto 4 (89%);

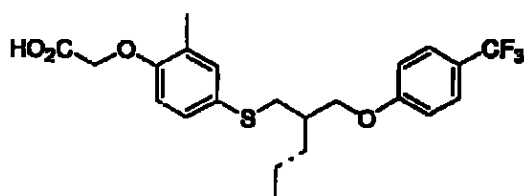
76
77

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.91 (brs, 1H), 7.49 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.01-2.92 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H);

5 EM (ES) m/z : 437 ($M+\text{Na}^+$).

EJEMPLO E

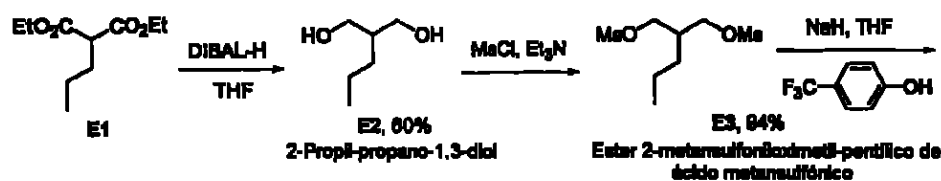
10



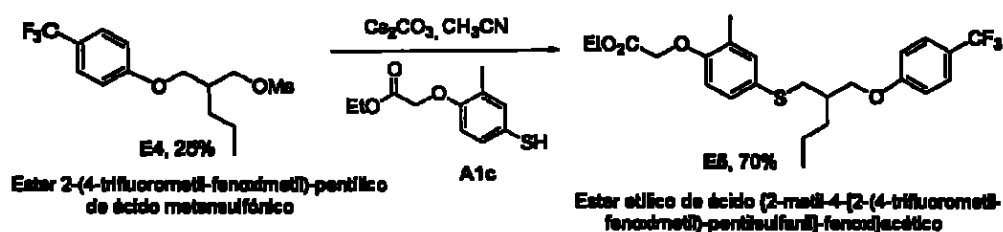
Compuesto 5

ESQUEMA E

15



20



Compuesto 5

A una solución de hidruro de diisobutilaluminio 1.0 M (50 ml, 50 mmoles) en CH_2Cl_2 a -78°C se añadió propilmalonato de dietilo E1 (2.02 g, 10.0 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a 0°C , se agitó a 0°C durante 30 min y se extinguió con MeOH. El sólido precipitado se
5 filtró a través de Celite y se lavó con MeOH/ CH_2Cl_2 . El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc) para dar 709 mg (60%) de E2;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 3.80 (dd, $J = 10.7, 3.8$ Hz, 2H), 3.63 (dd, $J = 10.7, 7.7$ Hz, 2H), 2.82 (s, 2H), 1.84-1.71 (m, 1H), 1.42-1.28 (m,
10 2H), 1.24-1.17 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H);

EM (ES) m/z : 141 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

A una solución de E2 (300 mg, 2.54 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 ml) a 0°C se añadieron Et_3N (1.06 ml, 7.62 mmoles) y cloruro de metansulfonilo (729 mg, 6.36 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 hr y se diluyó con
15 NaHCO_3 saturado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/1) para proveer 655 mg (94%) de E3;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.29 (dd, $J = 10.0, 4.3$ Hz, 2H), 4.20 (dd, $J = 10.0, 6.4$ Hz, 2H), 3.05 (s, 6 H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.42 (m, 4 H),
20 0.97-0.93 (m, 3H);

EM (ES) m/z : 297 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

A una suspensión de NaH (80 mg, 2.0 mmoles; 60% en aceite



mineral) en THF (2 ml) se añadió una solución de 4-trifluorometilfenol (324 mg, 2.0 mmoles) en THF (2 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió una solución de E3 (659 mg, 2.40 mmoles) en THF (3 ml) y la mezcla resultante se puso a reflujo durante 6 hr.

- 5 Se añadió agua y la mezcla se extrajo con Et₂O. Los extractos se secaron, se concentraron, y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/4) para dar 170 mg (25%) de E4;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.37 (dd, J = 9.9, 4.9 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 9.9, 6.0 Hz, 1H),
10 4.04 (dd, J = 9.4, 4.6 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 9.3, 6.4 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.53-1.39 (m, 4 H), 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 363 (M+Na⁺).

Procedimiento general 3 para la formación de tioéter:

- 15 A una solución de E4 (165 mg, 0.485 mmoles) en CH₃CN (5 ml) se añadió Cs₂CO₃ (391 mg, 1.20 mmoles) seguido por una solución de éster etílico de ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi)acético A1c (163 mg, 0.721 mmoles) en CH₃CN (3 ml). Después de agitación durante 5 hr a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con Et₂O. Las capas
20 orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/10) para proveer 158 mg (70%) de E5;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.19 (d, J

= 1.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.03 (dd, J = 9.3, 4.9 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.57-1.48 (m, 2H), 1.40-1.32 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 493 (M+Na+).

Análisis calculado para $C_{24}H_{29}F_3O_4S$: C, 61.26; H, 6.21.

Encontrado: C, 61.49; H, 6.35.

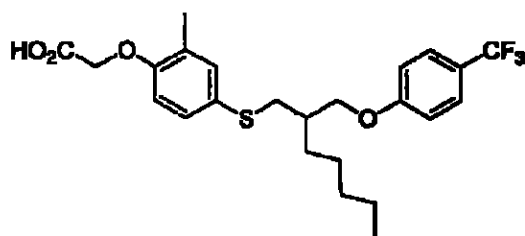
10 Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo el compuesto 5 (94%);

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.02 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 9.2, 5.7 Hz, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.54-1.49 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 465 (M+Na+).

Análisis calculado para $C_{22}H_{25}F_3O_4S$: C, 59.72; H, 5.69.

Encontrado: C, 59.63; H, 5.75.

EJEMPLO F

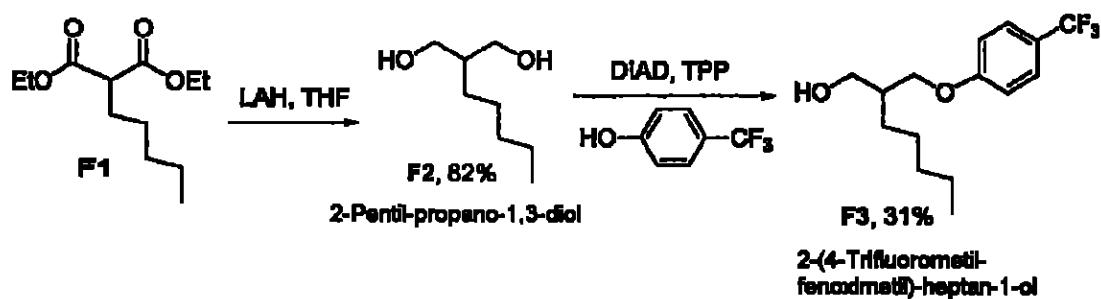
5

Compuesto 6

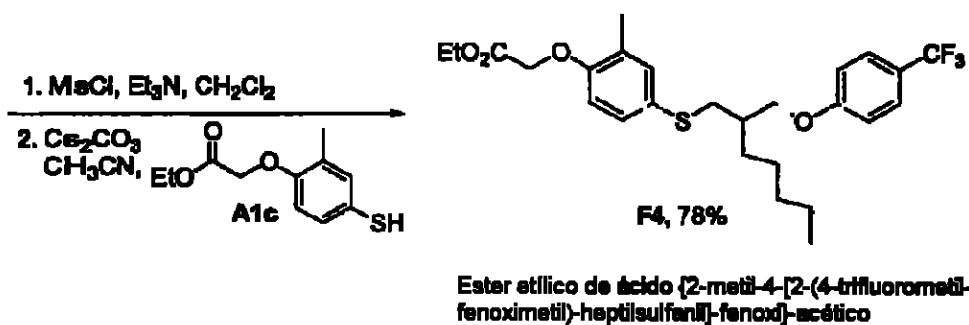
Acido {2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-heptilsulfanil]-fenoxi}-acético

ESQUEMA F

10



15



20

A una suspensión de hidruro de litio-aluminio (114 mg, 3.00 mmoles) en THF (3 ml) a 0°C se añadió gota a gota éster dietílico de ácido 2-pentilmalónico F1 (346 mg, 1.50 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr, se extinguió con agua (0.1 ml) y NaOH 5N
5 (0.2 ml) a 0°C, y se diluyó con agua (0.6 ml). El sólido precipitado se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH/CH₂Cl₂. El filtrado se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/1) para dar 181 mg (82%) de F2;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.79 (dd, J = 10.7, 3.8 Hz, 2H), 3.62
10 (dd, J = 10.7, 7.7 Hz, 2H), 3.16 (s, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.34-1.18 (m, 8H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 169 (M+Na⁺).

A una mezcla de F2 (176 mg, 1.21 mmoles), trifluorometilfenol (292 mg, 1.80 mmoles) y trifenilfosfina (472 mg, 1.80 mmoles) en THF (3 ml) a
15 0°C se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (195 mg, 1.80 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 6 hr, se diluyó con agua y se extrajo con Et₂O. Los extractos se secaron, se concentraron y purificaron por cromatografía en columna para proveer 108 mg (31 %) de F3;

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.44-1.36 (m, 4 H), 1.31-1.25 (m, 4 H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 313 (M+Na⁺).

Siguiendo el procedimiento general 1 en el ejemplo A se obtuvo
F4 (78%);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.19 (d, J
= 1.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.55 (d,
5 J = 8.4 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.01 (d, J
= 6.8 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.56-1.49 (m, 2H), 1.37-1.22 (m, 6H),
1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H);

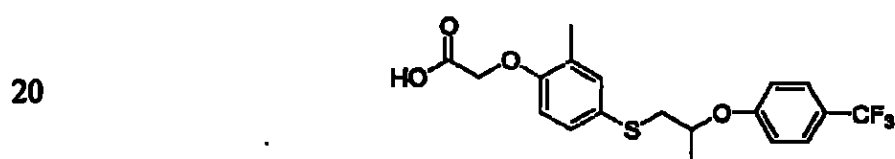
EM (ES) m/z: 521 (M+Na⁺).

Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo
10 el compuesto 6 (91 %);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.23 (brs, 1H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz,
2H), 7.19 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.6
Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.03-3.00 (m, 2H),
2.20 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.56-1.49 (m, 2H), 1.37-1.23 (m, 6 H), 0.87 (t, J =
15 6.8 Hz, 3H);

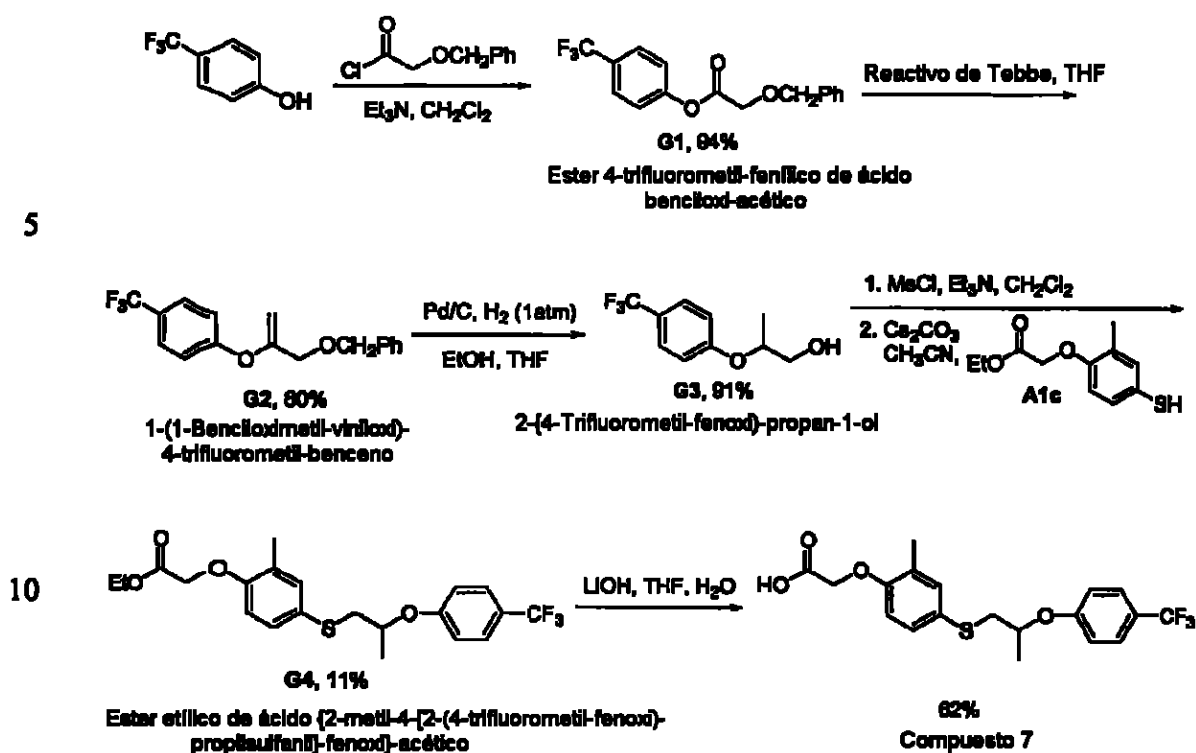
EM (ES) m/z: 493 (M+Na⁺).

EJEMPLO G



Compuesto 7

Acido {2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-fenoxi}-acético

ESQUEMA G

A una mezcla de 4-trifluorometilfenol (1.00 g, 6.17 mmoles) y Et_3N (871 mg, 8.63 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 ml) a 4°C se añadió cloruro de fenoxilacetilo (1.37 g, 7.42 mmoles). Después de agitación durante 2 hr a temperatura ambiente, el sólido blanco se filtró y se lavó con Et_2O . El filtrado se lavó con agua, se secó, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna para dar 1.79 g (94%) de G1 como un sólido blanco;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.43-7.33 (m, 5 H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.37 (s, 2H).

A una solución de G1 (1.20 g, 3.87 mmoles) en THF (20 ml) a -78°C se introdujo una solución de reactivo de Tebbe 0.5 M (9.3 ml, 4.7

mmoles) en tolueno. La mezcla se agitó a -78°C a 2°C durante 2 hr y se extinguió con agua gota a gota. El sólido formado se filtró y se lavó con Et_2O . El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna para proveer 890 mg (75%) de G2 como un aceite claro;

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.36-7.29 (m, 5H), 7.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.70 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.39 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.12 (s, 2H).

Una mezcla de G2 (870 mg, 2.82 mmoles) y 10% de Pd/C (100 mg) en EtOH (10 ml) y THF (5 ml) se desgasificó y se llenó con H_2 tres veces.

10 Después de hidrogenar bajo 1 atm durante la noche, la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna para dar 563 mg (91 %) de G3 como un aceite claro;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.57 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 1.93 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1.30 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H);

EM (ES) m/z : 243 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Siguiendo el procedimiento general 1 en el ejemplo A se obtuvo G4 (11 %, aceite claro);

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.46 (dd, $J = 12.0, 6.1$ Hz, 1H), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.16 (dd, $J = 13.8, 5.3$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J = 13.8, 6.9$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.43 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 451 (M+Na+).

Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo el compuesto 7 (62%, sólido);

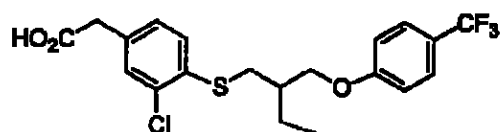
¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.21 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.54 (dd, J = 11.8, 6.0 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 13.9, 5.6 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 14.0, 6.2 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.2 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 423 (M+Na+);

FAB-HRMS (M⁺).

Calculado 400.0956, encontrado 400.0944.

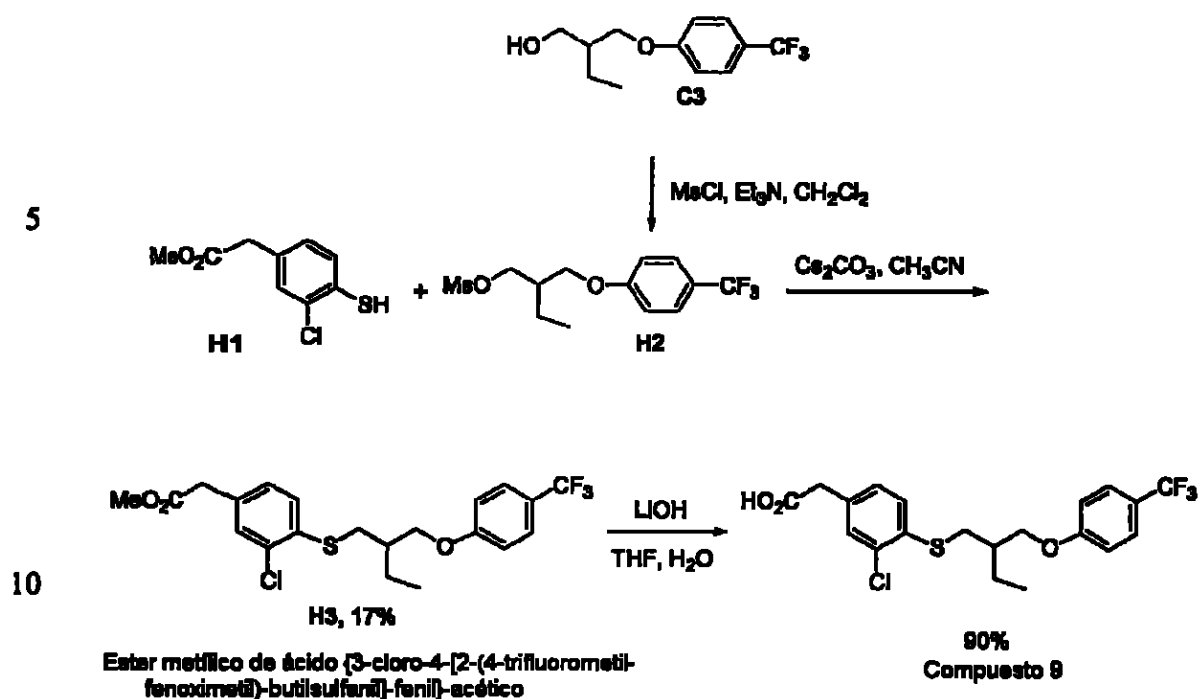
EJEMPLO H



Compuesto 9

Acido {3-cloro-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-fenil}-acético

88/89

ESQUEMA H

Una mezcla de éster metílico de ácido (3-cloro-4-mercaptofenil) acético H1 (758 mg, 3.48 mmoles; Sahoo, S.P., Preparation of

15 arylthiazolidinediones as agonists of peroxisome proliferator activated receptor, WO99/32465), éster 2-(4-trifluorometil-fenoximetil)pentílico de ácido metansulfónico H2 (880 mg, 2.70 mmoles;), y Cs_2CO_3 (2.64 g, 8.10 mmoles) en CH_3CN (8 ml) se agitó durante 2 hr, se diluyó con agua, y se extrajo con Et_2O . Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se

20 sometieron a cromatografía en columna (EtOAc /hexano: 1/7) para dar 205 mg (17%) de H3;

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.09

88

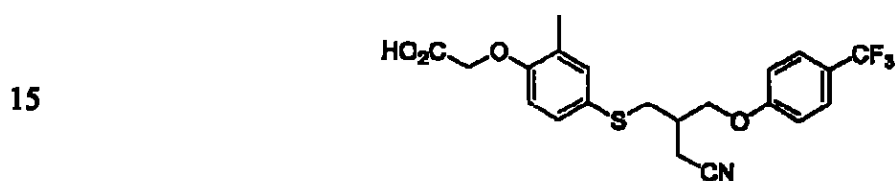
(dd, J = 9.3, 4.7 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 9.3, 5.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.14 (dd, J = 13.0, 7.0 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 13.0, 5.7 Hz, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo el compuesto 9 (90%);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.08 (dd, J = 9.3, 4.6 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 9.3, 5.8 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.14 (dd, J = 13.0, 7.0 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 13.0, 5.7 Hz, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 455 (M+Na⁺).

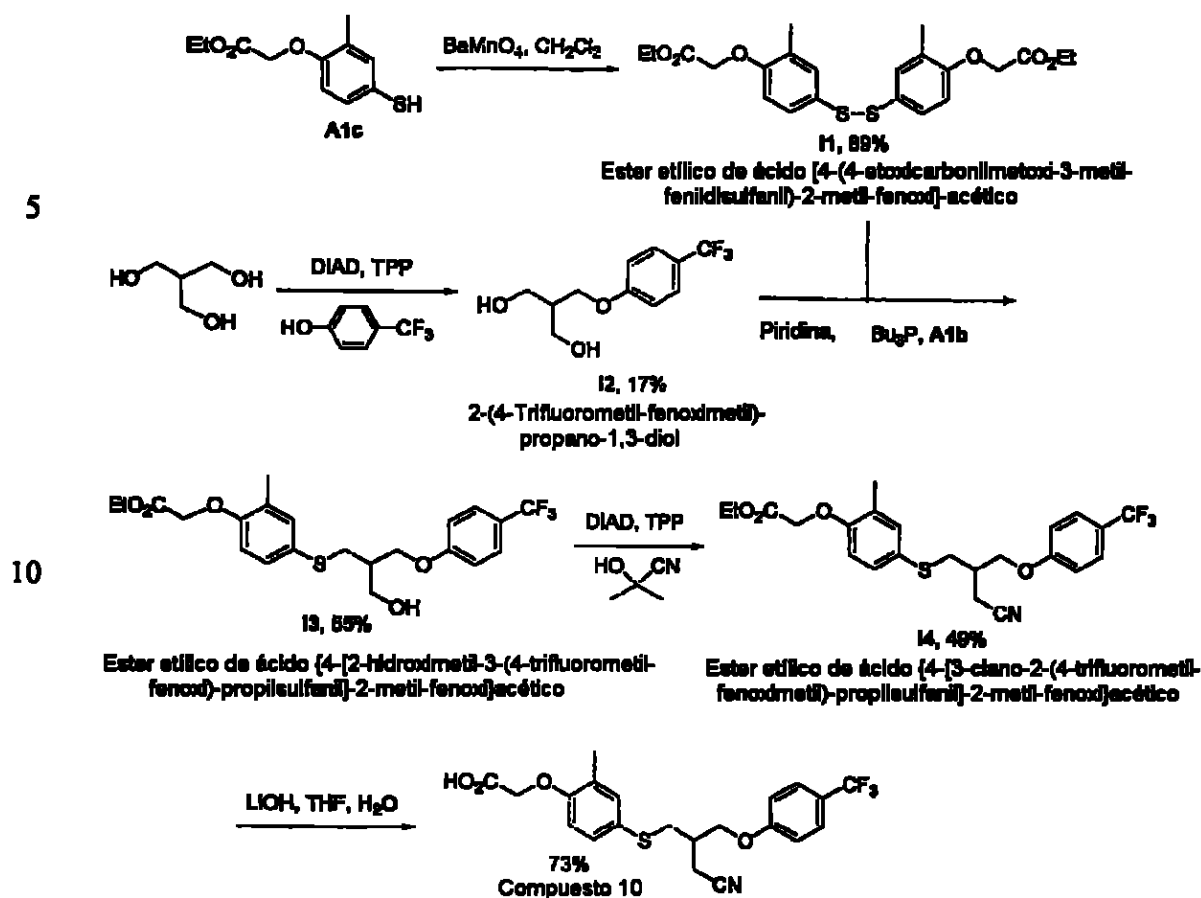
EJEMPLO I



Compuesto 10

Acido {4-[3-ciano-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

20

ESQUEMA I

Una mezcla de éster etílico de ácido (4-mercapto-2-metilfenoxi) acético A1c (453 mg, 2.00 mmoles) y manganato de bario (513 mg, 2.00 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, se filtró a través de gel de sílice y se lavó con EtOAc/hexano (1/3). El filtrado se concentró para dar 802 mg (89%) de 11;

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (s, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H);

EM (ES) m/z : 473 ($M+Na^+$).

A una mezcla de 2-hidroximetilpropano-1,3-diol (500 mg, 4.71 mmoles) en DMF (1.5 ml) y THF (3 ml) se añadieron trifluorometilfenol (822 mg, 5.07 mmoles) y trifenilfosfina (1.02 g, 3.90 mmoles). Después de que la
5 mezcla se enfrió a 0°C, se introdujo azodicarboxilato de diisopropilo (789 mg, 3.91 mmoles). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante la noche, se concentró y se sometió a cromatografía en columna para proveer 200 mg (17%) de I2;

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (d, J
10 = 8.6 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.90-3.80 (m, 4 H), 3.42 (brs, 2H), 2.20 (m, 1H);

EM (ES) m/z : 273 ($M+Na^+$).

A una mezcla de I1 (97 mg, 0.22 mmoles) y I2 (81 mg, 0.32 mmoles) en piridina (0.2 ml) se añadió tributilfosfina (44 mg, 0.22 mmoles). La
15 mezcla se agitó durante la noche, se diluyó con HCl 1N, y se extrajo con Et_2O . Los extractos se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 2/5) para proveer 54 mg (55%) de I3;

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J
= 2.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.59 (d,
20 J = 8.4 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.16-4.09 (m, 2H), 3.86 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H);

EM (ES) m/z : 481 ($M+Na^+$).

A una mezcla de **13** (114 mg, 0.249 mmoles) y trifenilfosfina (98 mg, 0.37 mmoles) en THF (2 ml) a 0°C se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (75 mg, 0.37 mmoles) y cianohidrina de acetona (32 mg, 0.38 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se
5 concentró y se sometió a cromatografía en columna para proveer 57 mg (49%) de **14**;

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.13 (dd, J = 9.5, 4.6 Hz, 1H), 4.08
10 (dd, J = 9.5, 6.0 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 14.0, 6.9 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 6.3, 1.8 Hz, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 490 (M+Na⁺).

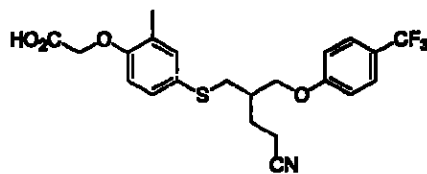
Análisis calculado para C₂₃H₂₄F₃NO₄S: C, 59.09; H, 5.17; N, 3.00.
15 3.00.

Encontrado: C, 59.11; H, 5.12; N, 2.93.

Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo el compuesto **10** (73%);

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.12 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.11 (dd, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 14.0, 6.7 Hz, 1H),
20 2.78 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.18 (s, 3H);

EM (ES) m/z: 462 (M+Na⁺).

EJEMPLO J

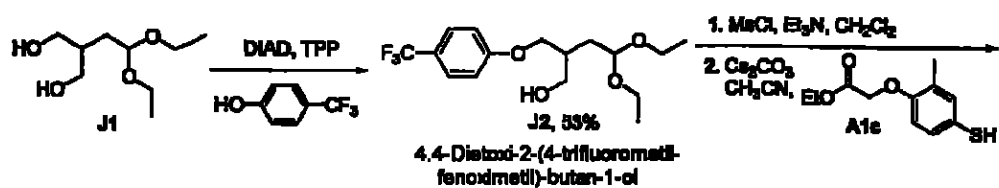
5

Compuesto 11

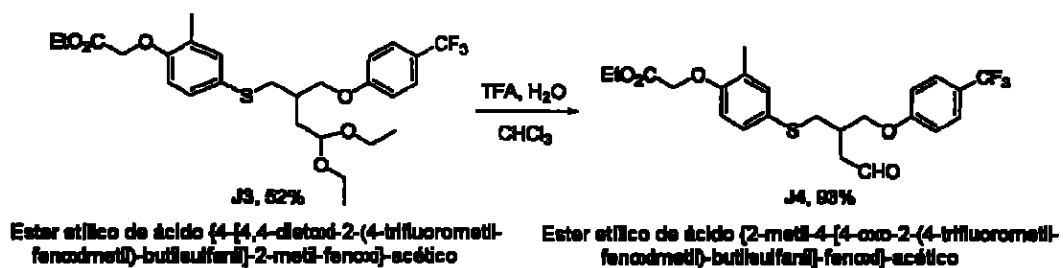
Acido {4-[4-ciano-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

ESQUEMA J

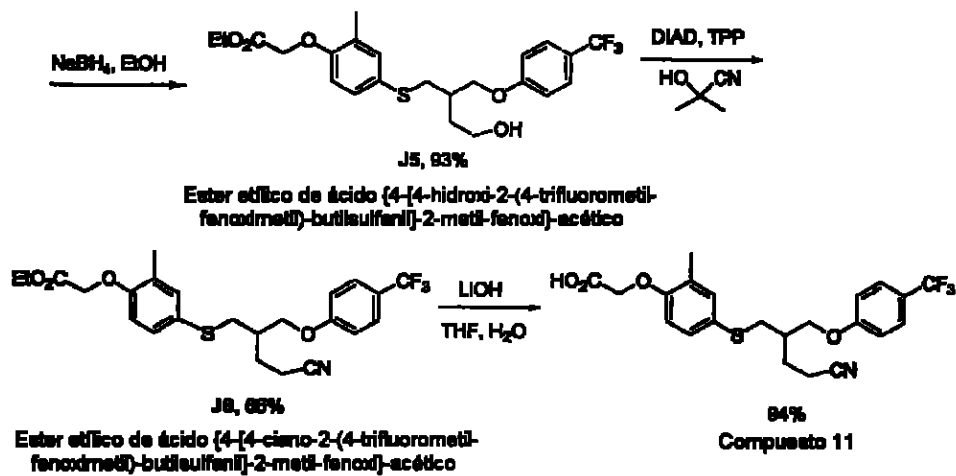
10



15



20



A una mezcla de 2-(2,2-dietoxietil)-1,3-propanodiol J1 (500 mg, 2.60 mmoles), trifluorometilfenol (357 mg, 2.20 mmoles), y trifenilfosfina (525 mg, 2.00 mmoles) en THF (5 ml) a 0°C se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (384 mg, 1.90 mmoles). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante la noche, se diluyó con agua y se extrajo con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/4) para proveer 436 mg (53%) de J2;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.94 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 2H), 5.18 (m, 1H), 4.15-4.03 (m, 2H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.77-3.67 (m, 2H), 3.49-3.43 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 6H);

EM (ES) m/z: 359 (M+Na⁺).

Siguiendo el procedimiento general 1 en el ejemplo A se proveyó J3 (56%);

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.11 (dd, J = 9.3, 4.6 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 9.3, 5.6 Hz, 1H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.48-3.43 (m, 2H), 3.06-3.04 (m, 2H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 567 (M+Na⁺).

Análisis calculado para $C_{27}H_{35}F_3O_6S$: C, 59.54; H, 6.48.

Encontrado: C, 59.75; H, 6.45.

Una mezcla de J3 (130 mg, 0.239 mmoles) en ácido trifluoroacético (1.5 ml), agua (1.5 ml), y $CHCl_3$ (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr, se diluyó con agua, y se extrajo con $CHCl_3$. Las fases orgánicas se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (CH_2Cl_2) para dar 105 mg (93%) de J4;

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.78 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.04 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.07 (dd, J = 13.7, 6.6 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 13.7, 6.1 Hz, 1H), 2.77-2.64 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H);

EM (ES) m/z : 493 ($M+Na^+$).

A una solución de J4 (100 mg, 0.213 mmoles) en EtOH (1.2 ml) a 0°C se añadió $NaBH_4$ (48 mg, 1.3 mmoles). Después de agitación durante 15 min a la misma temperatura, la mezcla se diluyó con Et_2O , se acidificó con HCl 1N y se extrajo con Et_2O . Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna para dar 93 mg (93%) de J5;

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.73 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.82 (q, J = 6.5 Hz,

2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 495 (M+Na+).

Análisis calculado para $C_{23}H_{27}F_3O_5S$: C, 58.46; H, 5.76.

Encontrado: C, 58.39; H, 5.53.

- 5 Reemplazando I3 con J5 y siguiendo el mismo procedimiento como en la preparación de I4 en el ejemplo I se proveyó J6 (65%);

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.05-4.02 (m, 2H), 3.00
10 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 504 (M+Na+).

Análisis calculado para $C_{24}H_{28}F_3NO_4S$: C, 59.86; H, 5.44; N, 2.91.

- 15 Encontrado: C, 59.85; H, 5.31; N, 2.93.

Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo el compuesto 11 (94%);

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H),
20 4.53 (s, 2H), 4.02 (m, 2H), 2.98 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.42 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.18 (m, 4H), 1.97-1.90 (m, 2H);

EM (ES) m/z: 476 (M+Na+).

Análisis calculado para $C_{22}H_{22}F_3NO_4S + 0.3 H_2O$: C 57.58; H,

5

EJEMPLO K



10

15



Una mezcla de J4 (47 mg, 0.10 mmoles) y (trifenilfosforanilideno) acetonitrilo (181 mg, 0.601 mmoles) en CH_2Cl_2 (1 ml) se puso a reflujo durante la noche, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/9) para dar una mezcla de K1 y K2.

5 K1: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.72-6.61 (m, 1H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.99 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.24-2.17 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H);

10 EM (ES) m/z : 516 ($\text{M}+\text{Na}^+$);

K2: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (dt, J = 10.9, 7.8 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.03-4.00 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.22 (m, 4 H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H);

EM (ES) m/z : 516 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Usando K1 como el material de partida y siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo el compuesto 12 (60%);

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.67-6.57 (m, 2H), 5.28 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.98 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.49 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.19-2.13 (m, 1H);

EM (ES) m/z : 488 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

100
99

fase acuosa se extrajo con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (CH₂Cl₂/hexano: 1/1) para proveer 8.40 g (80%) de L1;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.29 (dd, J = 11.1, 3.0 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 11.1, 5.8 Hz, 1H), 3.37 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.77 (dd, J = 4.9, 2.6 Hz, 1H).

A una mezcla de L1 (2.57 g, 11.8 mmoles) y éster etílico de ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi) acético A1c (4.00 g, 17.7 mmoles) en THF (20 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1.0 M en THF (0.44 ml, 0.44 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 hr, se calentó a 60°C durante 1 hr, se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar 4.45 g (85%) de L2;

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.05–4.00 (m, 3H), 3.13 (dd, J = 13.7, 5.1 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 13.9, 6.5 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 467 (M+Na⁺).

20 Procedimiento general 4 para alquilación de alcoholes:

A una suspensión de NaH (20 mg, 0.50 mmoles, 60% en aceite mineral) en THF (1 ml) se añadió una solución de L2 (222 mg, 0.500 mmoles) en THF (1 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 min, se introdujo CH₃I

(213 mg, 1.50 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se diluyó con agua y se extrajo con Et₂O. Los extractos se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/6) para dar L3;

5 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.16 (dd, J = 10.0, 4.0 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 10.0, 5.0 Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.13 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H);

10 EM (ES) m/z: 481 (M+Na⁺).

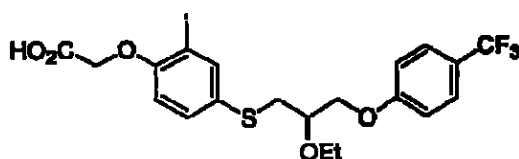
Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo el compuesto 14 (92%);

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.21 (brs, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.16 (dd, J = 10.0, 3.9 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 9.9, 4.9 Hz, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.14 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H);

 EM (ES) m/z: 453 (M+Na⁺).

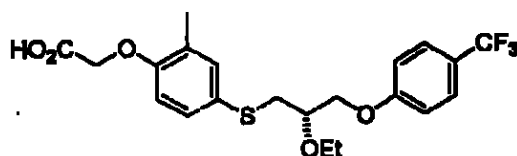
EJEMPLO M

20



Compuesto 15

Acido (R)-{4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-
acético



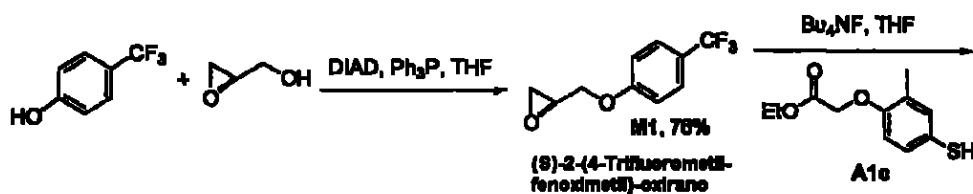
5

Compuesto 16

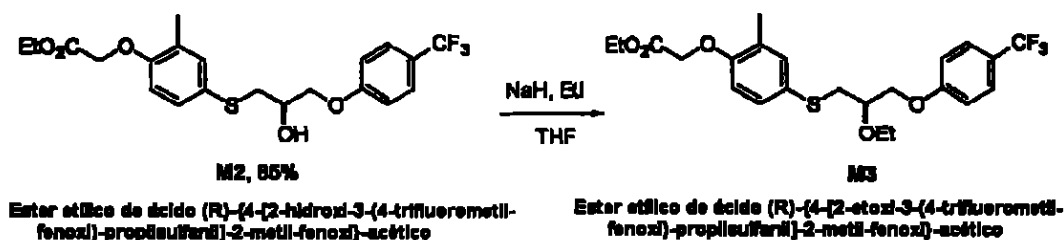
Acido (S)-{4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-
acético

10

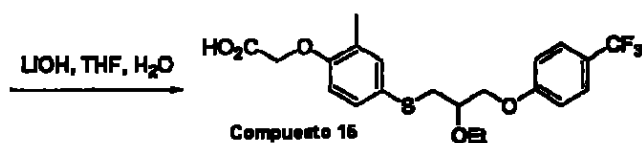
ESQUEMA M



15



20



A una mezcla de (R)-(+)-glicidol (2.00 g, 27.0 mmoles), 4-trifluorometilfenol (4.38 g, 27.0 mmoles), trifenilfosfina (7.08 g, 27.0 mmoles)

en THF (50 ml) a 0°C se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (5.46 g, 27.0 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó a la misma temperatura durante la noche, se diluyó con agua, y se extrajo con Et₂O. Los extractos se secaron y se concentraron. El sólido precipitado se filtró y se enjuagó con Et₂O. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna (CH₂Cl₂/hexano: 1/2) para proveer 4.50 g (76%) de M1;

[α]_D +7.3° (c 1.0, CHCl₃);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.29 (dd, J = 11.1, 2.9 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.1, 5.8 Hz, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 2.92 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 4.9, 2.6 Hz, 1H).

A una mezcla de M1 (2.11 g, 9.68 mmoles), éster etílico de ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi)acético A1c (3.28 g, 14.5 mmoles) en THF (10 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1.0 M en THF (0.965 ml, 0.965 mmoles). Después de agitación durante 8 hr, el solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna dos veces (EtOAc/hexano: 2/7 y EtOAc/CH₂Cl₂: 1/1) para dar 3.69 g (85%) de M2;

[α]_D +32.5° (c 1.0, CHCl₃);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.08-4.02 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.17-3.01 (m, 2H), 2.70 (brs, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 467 (M+Na⁺).

Siguiendo el procedimiento general 4 en el ejemplo L se obtuvo

M3;

$[\alpha]_D +38.9^\circ$ (c 1.0, CHCl_3);

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.15 (dd, $J = 9.9, 4.3$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 9.9, 5.1$ Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.61 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.13-3.11 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H);

EM (ES) m/z : 495 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

10 Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 58.46; H, 5.76.

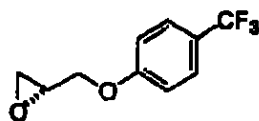
Encontrado: C, 58.83; H, 5.55.

Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo el compuesto 15;

$[\alpha]_D +39.2^\circ$ (c 1.0, CHCl_3);

15 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.14 (dd, $J = 9.9, 4.4$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 9.9, 5.0$ Hz, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.61 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.20-3.07 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.19 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H);

20 EM (ES) m/z : 467 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



M4

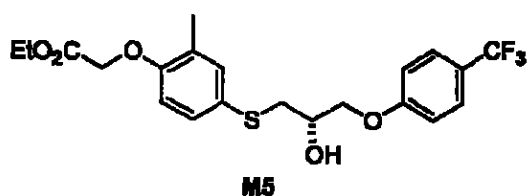
(R)-2-(4-Trifluorometil-fenoximetil)-oxirano

Siguiendo el mismo procedimiento como en la preparación de M1 se obtuvo M4 (74%);

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.29 (dd, J = 11.1, 2.9 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.1, 5.8 Hz, 1H), 3.37 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.76 (dd, J = 4.8, 2.6 Hz, 1H);

EM (ES) m/z: 241 (M+Na⁺).

10



Ester etílico de ácido (S)-{5-[2-hidroxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

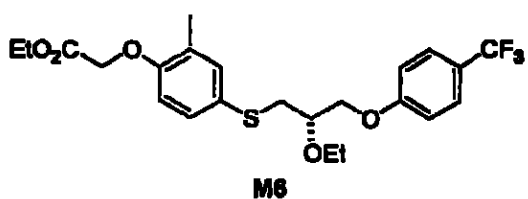
Siguiendo el mismo procedimiento como en la preparación de M2 se proveyó M5 (88%);

15

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.07-4.01 (m, 3H), 3.17-3.01 (m, 2H), 2.72 (brs, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 467 (M+Na⁺).

20



Ester etílico de ácido (S)-{4-[2-hidroxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

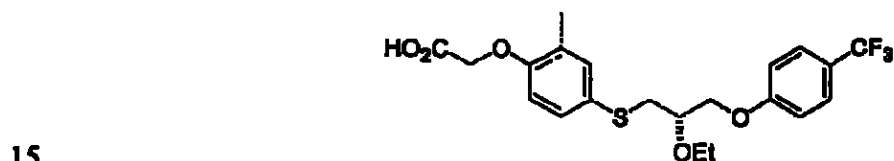
Siguiendo el procedimiento general 4 en el ejemplo L se obtuvo M6;

5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.15 (dd, $J = 9.9, 4.3$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 9.9, 5.1$ Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.61 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.13-3.11 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H);

10 EM (ES) m/z : 495 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 58.46; H, 5.76.

Encontrado: C, 58.82; H, 5.37.



Compuesto 16

Acido (S)-{4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

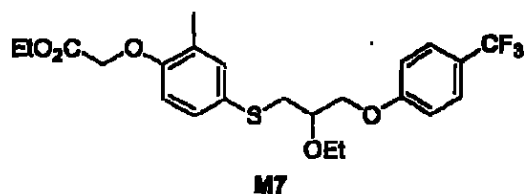
20 Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo el compuesto 16;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.14 (dd, $J = 9.9, 4.4$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 9.9, 4.9$ Hz,

1H), 3.77 (m, 1H), 3.61 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 467 (M+Na+).

5



Ester etílico de ácido {4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

10

Siguiendo el procedimiento general 4 en el ejemplo L se obtuvo M7 (59%);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.15 (dd, J = 9.9, 4.3 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.13-3.11 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

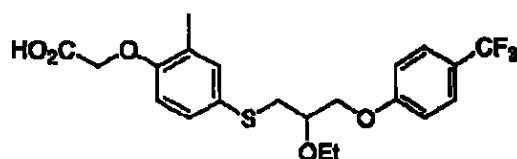
15

EM (ES) m/z: 495 (M+Na+).

Análisis calculado para C₂₃H₂₇F₃O₅S: C, 58.46; H, 5.76.

Encontrado: C, 57.62; H, 5.52.

20



Compuesto 17

Acido {4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

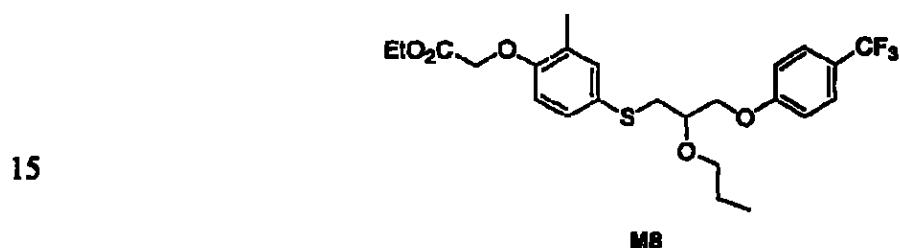
Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo el compuesto 17 (94%);

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.14 (dd, J = 9.9, 4.3 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 9.8, 5.0 Hz, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.61 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.18-3.08 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 467 (M+Na⁺).

Análisis calculado para C₂₁H₂₃F₃O₅S + 0.2 H₂O: C, 56.29; H, 5.26.

Encontrado: C, 56.23; H, 5.27.



Ester etílico de ácido {2-metil-4-[2-propoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-fenoxi}-acético

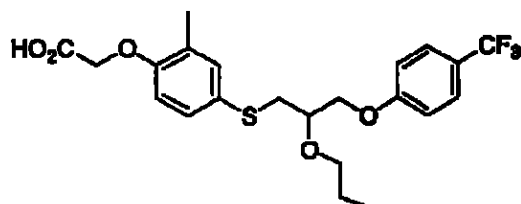
Reemplazando THF con DMF como solvente y siguiendo el procedimiento general 4 en el ejemplo L se obtuvo M8 (12%);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.15 (dd, J = 9.9, 4.3 Hz,

1H), 4.07 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.50 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.12 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.63-1.51 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 509 (M+Na+).

5



Compuesto 18

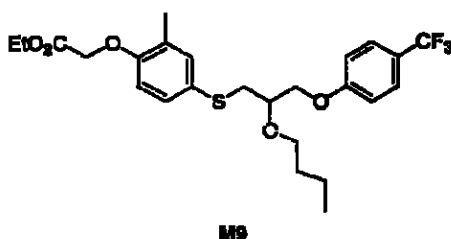
10 Acido {2-metil-4-[2-propoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-fenoxi}-acético

Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo el compuesto 18 (92%);

1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.15 (dd, J = 9.8, 4.3 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 9.8, 5.1 Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.51 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.15-3.13 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.57 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 481 (M+Na+).

20



M9

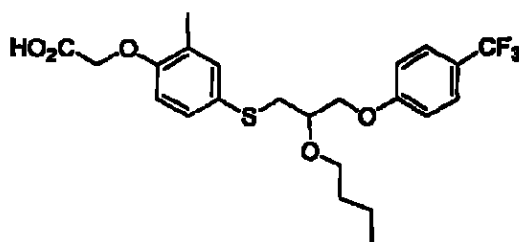
Ester etílico de ácido {4-[2-butoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

Reemplazando THF con DMF como solvente y siguiendo el procedimiento general 4 en el ejemplo L se obtuvo M9 (10%);

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.15 (dd, J = 9.9, 4.4 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 9.9, 5.2 Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.54 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.12 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.41-1.34 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H);

EM (ES) m/z : 523 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

15



Compuesto 19

Acido {4-[2-butoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

20 Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo el compuesto 19 (92%);

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (m, 2H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.13-7.12 (m, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.52 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.08-4.05 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.52-3.50 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.49 (m, 2H), 1.32-

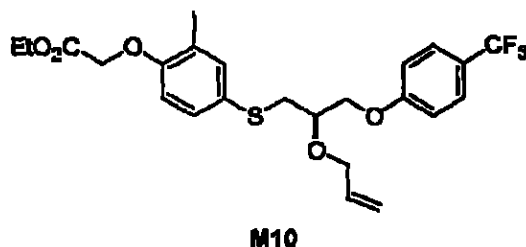
1.25 (m, 2H), 0.87 (m, 3H);

EM (ES) m/z: 495 (M+Na+).

Análisis calculado para $C_{23}H_{27}F_3O_5S + 0.3 H_2O$: C, 57.80; H,

5.82.

5 Encontrado: C, 57.78; H, 6.00.



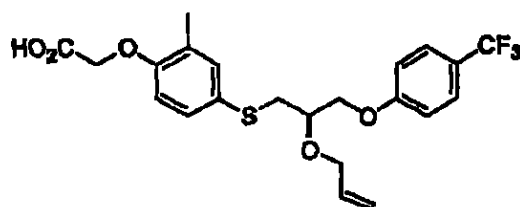
10 Ester etílico de ácido (R)-{4-[2-aliloxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

Siguiendo el procedimiento general 4 en el ejemplo L se obtuvo

M10;

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.93-5.83 (m, 1H), 5.23 (dd, J = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 10.3, 1.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.17 (dd, J = 9.9, 4.1 Hz, 1H), 4.13-4.05 (m, 3H), 3.82 (m, 1H), 3.13 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H);

20 EM (ES) m/z: 507 (M+Na+).

H2
111

5

Compuesto 20

Acido (R)-{4-[2-aliloxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

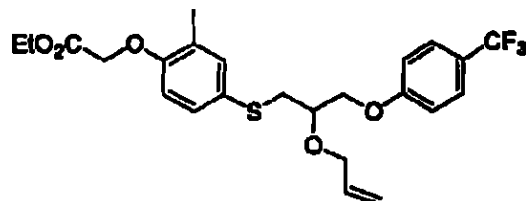
Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo el compuesto 20;

10

¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.93-5.80 (m, 1H), 5.20 (dd, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 10.4, 1.3 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.19 (dd, J = 10.3, 4.0 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 10.3, 5.1 Hz, 1H), 4.09-4.06 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.12 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.18 (s, 3 H);

15

EM (ES) m/z: 479 (M+Na⁺).

**M11**

20

Ester etílico de ácido {4-[2-aliloxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

Reemplazando NaH por NaHMDS como una base y siguiendo el procedimiento general 4 en el ejemplo L se obtuvo M11 (58%);

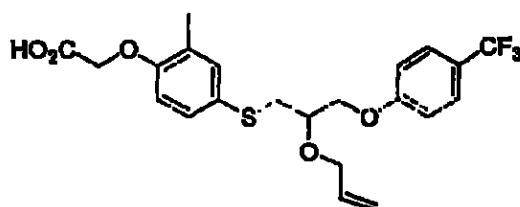
112

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.93-5.83 (m, 1H), 5.23 (dd, J = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.16 (dd, J = 10.0, 4.1 Hz, 1H), 4.11-4.08 (m, 3H), 3.82 (m, 1H), 3.13 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Análisis calculado para C₂₄H₂₇F₃O₅S: C, 59.49; H, 5.62.

Encontrado: C, 59.76; H, 5.71

10



Compuesto 21

Acido {4-[2-aliloxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-
acético

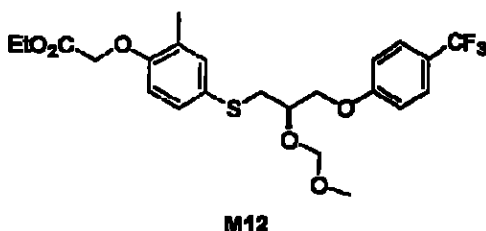
15

Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo el compuesto 21 (90%);

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.53 (m, 1H), 5.91-5.82 (m, 1H), 5.21 (d, J = 17.2, 1H), 5.15 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.13 (dd, J = 9.8, 4.2 Hz, 1H), 4.09-4.06 (m, 3H), 3.82 (m, 1H), 3.11 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H);

20

EM (ES) m/z: 455 (M-H⁺).



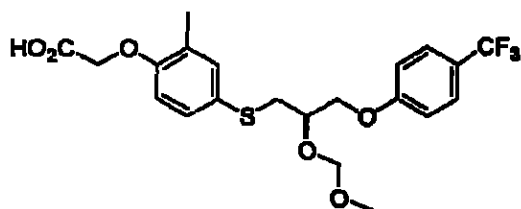
5 Ester etílico de ácido (R)-{4-[2-metoximetoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

Reemplazando NaH con $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ como una base y siguiendo el procedimiento general 4 en el ejemplo L se obtuvo M12 (79%);

$[\alpha]_D +47.8^\circ$ (c 1.0, CHCl_3);

10 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.19-4.10 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.18-3.16 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H);

15 EM (ES) m/z : 511 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



20 **Compuesto 22**

Acido (R)-{4-[2-metoximetoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo

el compuesto 22 (95%);

$[\alpha]_D +49.2^\circ$ (c 1.0, CHCl_3);

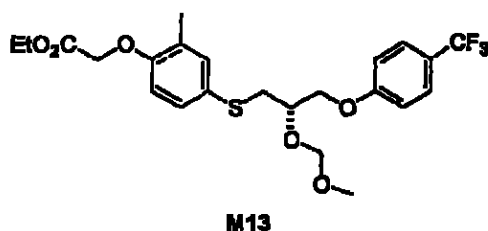
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H),
5 4.74 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.19–4.10 (m, 2H), 4.05 (m, 1H) 3.40 (s, 3H), 3.19–3.17 (m, 2H), 2.21 (s, 3H);

EM (ES) m/z : 483 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_8\text{S}$: C, 54.78; H, 5.03.

Encontrado: C, 54.51; H, 4.90.

10



Acido (S)-{4-[2-metoximetoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-

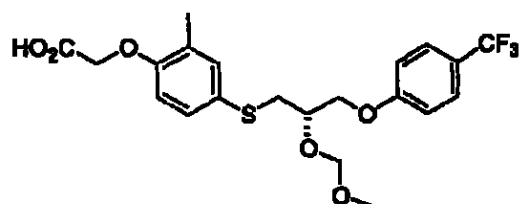
15

fenoxi}-acético

Reemplazando NaH por $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ como una base y siguiendo el procedimiento general 4 se obtuvo M13 (73%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J = 8.4$
20 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.18–4.13 (m, 1H), 4.09–4.03 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.29 (t, $J=7.1$ Hz, 3H);

EM (ES) m/z : 511 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



5

Compuesto 23

Acido (S)-{4-[2-metoximetoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

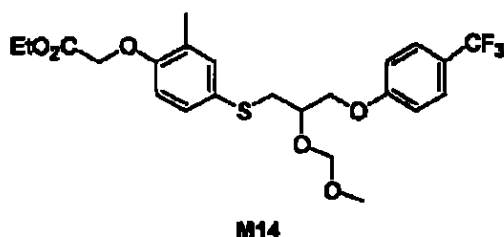
Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo el compuesto 23 (91 %);

10

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.19-4.10 (m, 2H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.19-3.17 (m, 2H), 2.21 (s, 3H);

EM (ES) m/z: 483 (M+Na⁺).

15



Ester etílico de ácido {4-[2-metoximetoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

20

Siguiendo el procedimiento general 4 en el ejemplo L se obtuvo M14 (84%),

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.23 (d, J

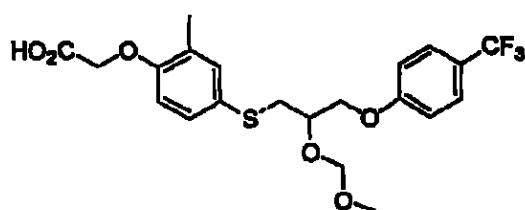
= 2.1 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.19-4.10 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.18-3.16 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H);

5 EM (ES) m/z: 511 (M+Na+).

Análisis calculado para C₂₃H₂₇F₃O₆S: C, 56.55; H, 5.57.

Encontrado: C, 56.68; H, 5.38.

10



Compuesto 24

Acido {4-[2-metoximetoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

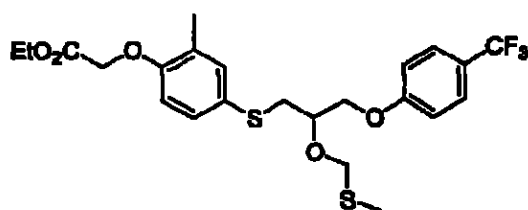
15 Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo el compuesto 24 (91%);

1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.18-4.10 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.19-
20 3.17 (m, 2H), 2.21 (s, 3H);

EM (ES) m/z: 483 (M+Na+).

Análisis calculado para C₂₁H₂₃F₃O₆S + 0.2 H₂O: C, 54.35; H, 5.08.

Encontrado: C, 54.25; H, 5.13.



M15

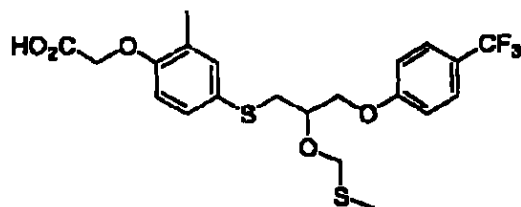
5

Ester etílico de ácido {2-metil-4-[2-metilsulfanilmetoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-fenoxi}-acético

Una mezcla de reacción de L1b (1.08 g, 2.43 mmoles), Ac_2O (2.56 ml, 27.2 mmoles), y DMSO (3.84 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 hr, y se diluyó con NaHCO_3 saturado y Et_2O . La fase orgánica se separó, se lavó con agua (x 3), se secó, y se sometió a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/4) para dar 61 mg (5%) de M15 como un subproducto;

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.21-4.10 (m, 3H), 3.15 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H);

EM (ES) m/z : 527 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



5

Compuesto 25

Acido {2-metil-4-[2-metilsulfanilmetoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)propilsulfanil]-fenoxi}-acético

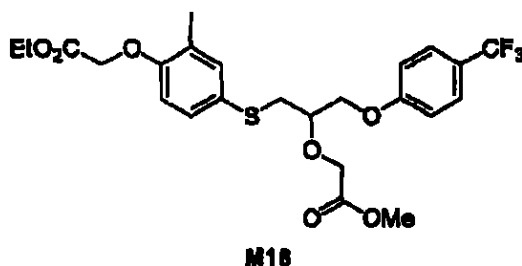
Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo el compuesto 25 (92%);

10

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.45 (brs, 1H), 7.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.19-4.10 (m, 3H), 3.16 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.16 (s, 3H);

EM (ES) m/z : 499 ($M+\text{Na}^+$).

15



20

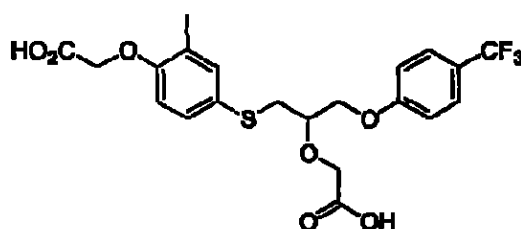
Ester etílico de ácido {4-[2-metoxycarbonilmetoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

Siguiendo el procedimiento general 4 en el ejemplo L se obtuvo

M16;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.28-4.23 (m, 5H), 4.19-4.13 (m, 2H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.25-3.14 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H);

5 EM (ES) m/z : 539 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



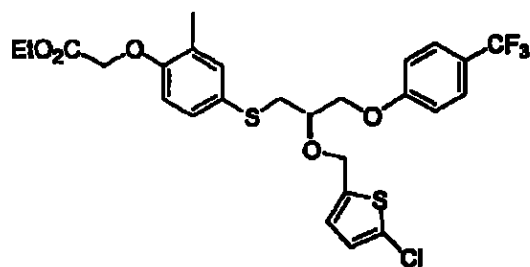
10 **Compuesto 26**

Acido {4-[2-carboximetoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo el compuesto 26 (97%);

15 ^1H RMN (300 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.24-4.15 (m, 4H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.20-3.16 (m, 2H), 2.17 (s, 3H);

EM (ES) m/z : 497 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



M17

5

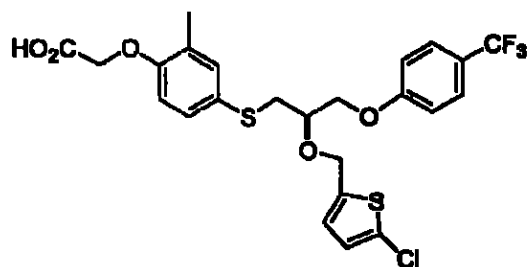
Ester etílico de ácido {4-[2-(5-cloro-tiofen-2-ilmetoxi)-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

Reemplazando NaH con bis(trimetilsilil)amida de sodio y siguiendo el procedimiento general 4 se obtuvo M17 (26%);

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.18 (dd, J = 10.1, 3.9 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 10.1, 5.5 Hz, 1H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.09 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H);

15

EM (ES) m/z : 597 ($M+\text{Na}^+$).



Compuesto 27

20

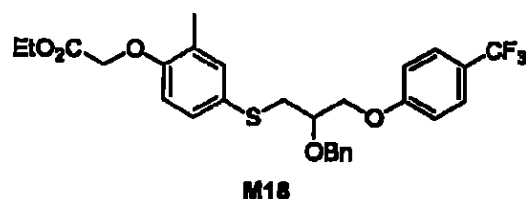
Acido {4-[2-(5-cloro-tiofen-2-ilmetoxi)-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo el compuesto 27 (93%);

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.13-4.02 (m, 2H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.05 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.11 (s, 3 H);

EM (ES) m/z : 545 (M-H⁺).

10



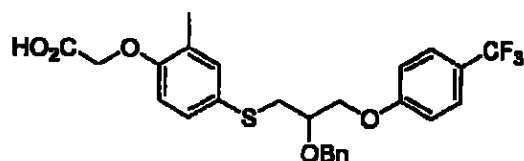
Ester etílico de ácido {4-[2-benciloxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

15

Siguiendo el procedimiento general 4 en el ejemplo L se obtuvo M18 (78%);

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.31-7.25 (m, 5 H), 7.19 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.20-4.11 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.14 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H);

EM (ES) m/z : 557 (M+Na⁺).

125
122

Compuesto 28

5 **Acido {4-[2-benciloxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético**

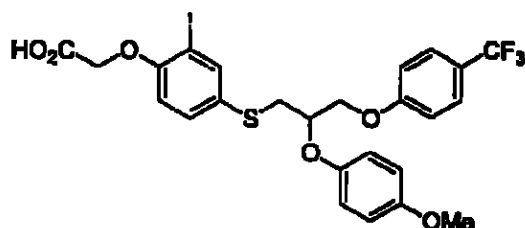
Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo el compuesto 28 (93%);

1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.31-7.25 (m, 5H), 7.19 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.63 (m, 4H), 4.20-4.08 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.15 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H);

EM (ES) m/z: 529 (M+Na⁺).

15

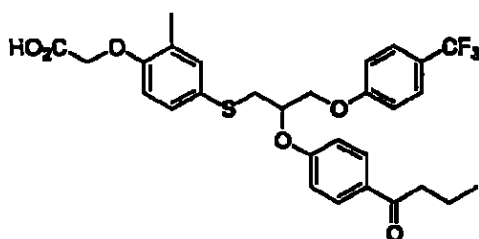
EJEMPLO N



20

Compuesto 29

Acido {4-[2-(4-metoxi-fenoxi)-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



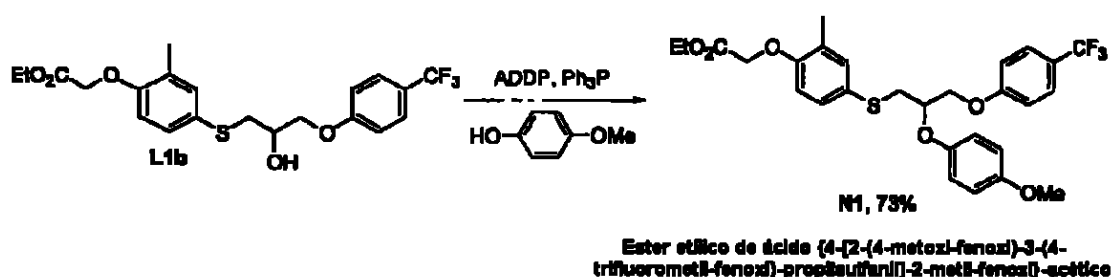
5

Compuesto 30

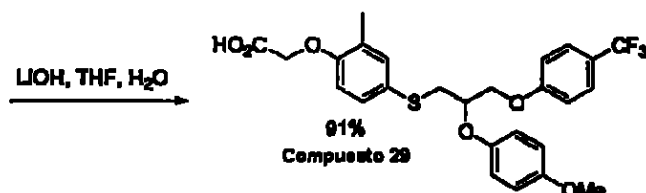
Acido {4-[2-(4-butiril-fenoxi)-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

ESQUEMA N

10



15



A una mezcla de L1b (122 mg, 0.275 mmoles) y 4-metoxifenol (51 mg, 0.41 mmoles) en CH_2Cl_2 (3 ml) a 0°C se añadieron lentamente 1,1'-20 (azodicarbonil)dipiperidina (104 mg, 0.412 mmoles) seguido por una solución de trietilfosfina (108 mg, 0.412 mmoles) en CH_2Cl_2 (3 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó a la misma temperatura durante la noche y se filtró. La filtración se concentró y se

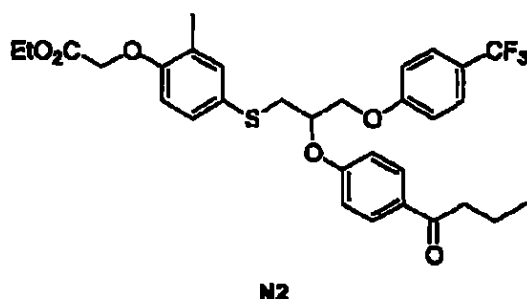
sometió a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/7) para proveer 110 mg (73%) de N1;

EM (ES) m/z: 573 (M+Na+).

Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo
5 el compuesto 29 (91%);

EM (ES) m/z: 545 (M+Na+).

10



Ester etílico de ácido {4-[2-(4-butil-fenoxi)-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-
propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

A una mezcla de L1b (105 mg, 0.236 mmoles) y 1-(4-
15 hidroxifenil)-butan-1-ona (59 mg, 0.36 mmoles) en CH₂Cl₂ (3 ml) a 0°C se
añadieron lentamente 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (91 mg, 0.36 mmoles)
seguido por una solución de trifenilfosfina (94 mg, 0.36 mmoles) en CH₂Cl₂ (3
ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó
a la misma temperatura durante la noche y se filtró. La filtración se concentró
20 y se sometió a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/7) para proveer
95 mg (68%) de N2;

EM (ES) m/z: 613 (M+Na+).

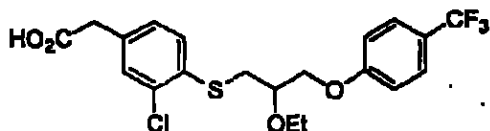
Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo

el compuesto 30 (95%);

EM (ES) m/z: 585 (M+Na+).

EJEMPLO O

5



Compuesto 32

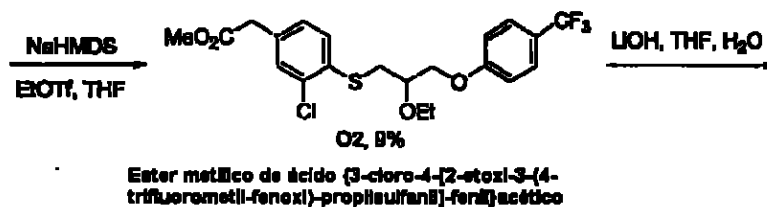
Acido {3-cloro-4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-fenil}-acético

10

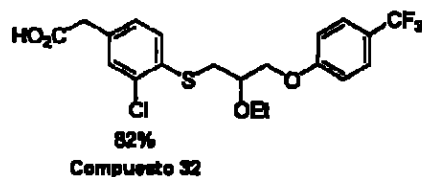
ESQUEMA O



15



20



A una mezcla de L1a (171 mg, 0.784 mmoles) y éster metílico de

ácido (3-cloro-4-mercaptofenil)acético H1 (170 mg, 0.787 mmoles; WO99/32465) en THF (3 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1.0 M en THF (0.12 ml, 0.12 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró y se purificó por cromatografía en
5 columna (EtOAc/hexano: 1/3) para dar 261 mg (77%) de O1;

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.15-4.09 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.27 (dd, J = 13.8, 5.4 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 13.7, 6.5 Hz, 1H), 2.75 (brs, 1H);

10 EM (ES) m/z : 457 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 52.48; H, 4.17.

Encontrado: C, 52.50; H, 4.27.

Una solución de O1 (368 mg, 0.848 mmoles) en THF (2.4 ml) se trató con NaHMDS 1.0 M en THF (0.85 ml, 0.85 mmoles) a -78°C durante 15
15 min. A la mezcla se añadió EtOTf (151 mg, 0.849 mmoles) y el baño de enfriamiento se removió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr, se diluyó con NaHCO_3 saturado y se extrajo con Et_2O . Los extractos se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano) para dar 37 mg (9%) de O2;

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.14 (dd, J = 4.9, 1.4 Hz, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.66 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.28 (dd, J = 13.6, 6.2 Hz, 1H), 3.19 (dd, J =

128
127

13.6, 5.8 Hz, 1H), 1.20 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 485 (M+Na+).

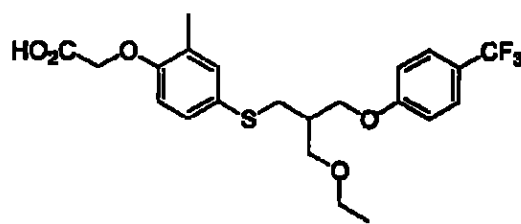
Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo el compuesto 32 (82%);

5 ^1H RMN (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.22-4.14 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.65 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.22 (dd, J = 13.8, 6.1 Hz, 1H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

10 EM (ES) m/z: 471 (M+Na+).

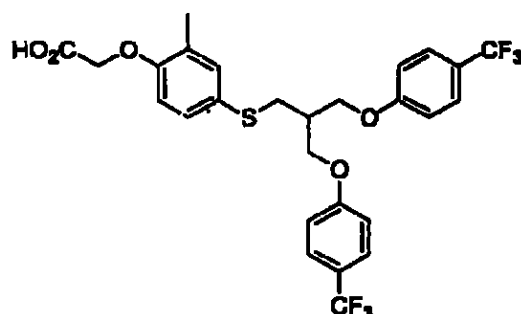
EJEMPLO P

15



Compuesto 33

Acido {4-[2-etoximetil-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

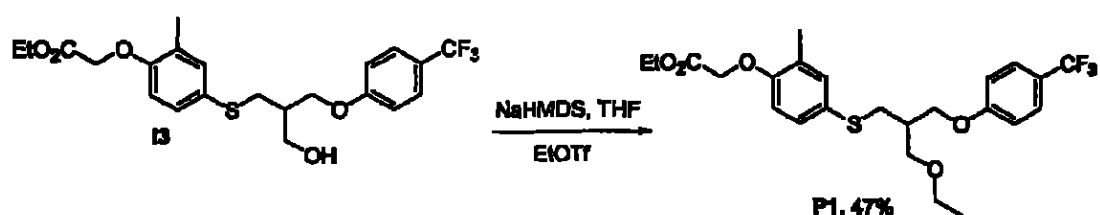


5

Compuesto 34

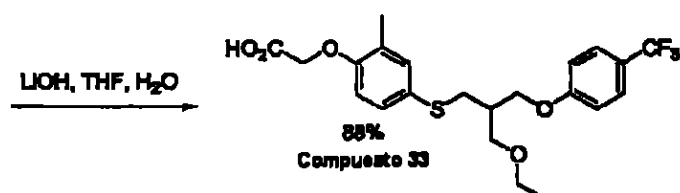
Acido {2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenoxi)-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-propilsulfanil]-fenoxi}-acético

10

ESQUEMA P

Ester etílico de ácido {4-[2-etoximetil-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

15



A una solución de 13 (126 mg, 0.275 mmoles) en THF (2 ml) a -
 20 78°C se añadió bis(trimetilsilil)amida de sodio 1.0 M (0.27 ml, 0.27 mmoles) en THF. Después de agitación durante 5 min, se introdujo trifluorometansulfonato de etilo (48 mg, 0.27 mmoles) y el baño de enfriamiento se removió. La mezcla se agitó durante 30 min, se extinguió con NaHCO₃ saturado y se

extrajo con Et₂O (x 3). Los extractos se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/7) para proveer 62 mg (47%) de P1;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.12 (dd, J = 9.3, 5.4 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 9.3, 5.4 Hz, 1H), 3.58-3.55 (m, 2H), 3.44 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

10 EM (ES) m/z: 509 (M+Na⁺).

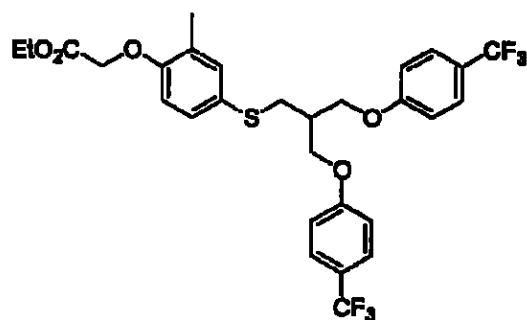
Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo el compuesto 33 (88%);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.3, 1H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 15 4.50 (s, 2H), 4.11 (dd, J = 9.3, 5.4 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 9.3, 5.4 Hz, 1H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.44 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.02 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 481 (M+Na⁺).

Análisis calculado para C₂₂H₂₅F₃O₅S: C, 57.63; H, 5.50.

20 Encontrado: C, 57.77; H, 5.42.

131
130

P2

5

Ester etílico de ácido {2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenoxi)-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-propilsulfanil]-fenoxi}-acético

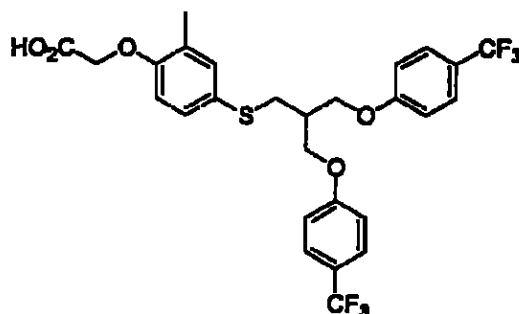
A una mezcla de I3 (104 mg, 0.227 mmoles), trifluorometilfenol
 10 (56 mg, 0.35 mmoles), y trifenilfosfina (91 mg, 0.35 mmoles) en THF (3 ml) a 0°C se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (70 mg, 0.35 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 7 hr, se concentró y se sometió a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/8) para proveer 110 mg (79%) de P2;

15 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 7.22 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.21-4.16 (m, 4H), 3.14 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 625 (M+Na⁺).

20 **Análisis calculado para C₂₉H₂₈F₆O₅S: C, 57.80; H, 4.68.**

Encontrado: C, 57.92; H, 4.52.



5

Compuesto 34

Acido {2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenoxi)-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-propilsulfanil]-fenoxi}-acético

Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo
10 el compuesto 34 (84%);

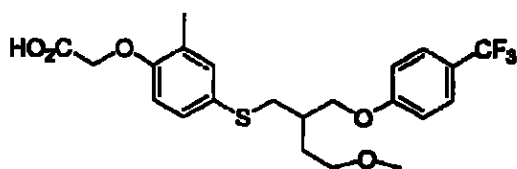
^1H RMN (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 7.22 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.1 Hz, 4 H), 6.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.22 (m, 4H), 3.16 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.14 (s, 3H);

EM (ES) m/z : 597 ($M+\text{Na}^+$).

15 Análisis calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{O}_5\text{S}$: C, 56.44; H, 4.21.

Encontrado: C, 56.08; H, 4.01.

EJEMPLO Q



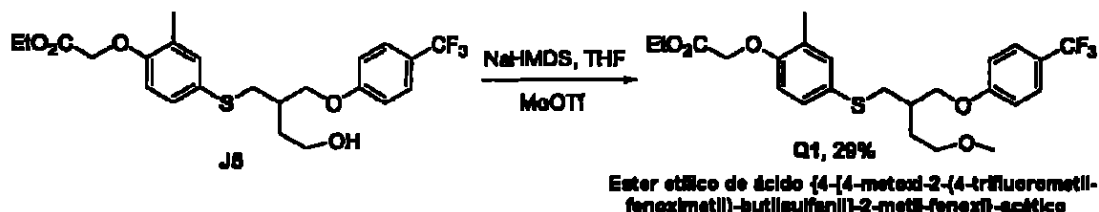
20

Compuesto 35

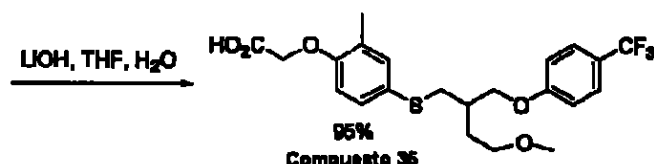
**Acido {4-[4-metoxi-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butil-sulfanil]-2-metil-fenoxi}-
acético**

ESQUEMA Q

5



10



A una solución de J5 (117 mg, 0.248 mmoles) en THF (2 ml) a -78°C se añadió bis(trimetilsilil)amida de sodio 1.0 M (0.25 ml, 0.25 mmoles) en THF. Después de agitación durante 5 min, se introdujo trifluorometansulfonato de metilo (41 mg, 0.25 mmoles) y el baño de enfriamiento se removió. Después de que la temperatura se elevó hasta temperatura ambiente, la mezcla se extinguió con agua y se extrajo con Et₂O (x 3). Los extractos se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/6) para proveer 35 mg (29%) de Q1;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.08 (dd, J = 9.3, 4.7 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 9.3, 5.5 Hz, 1H), 3.45 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.04

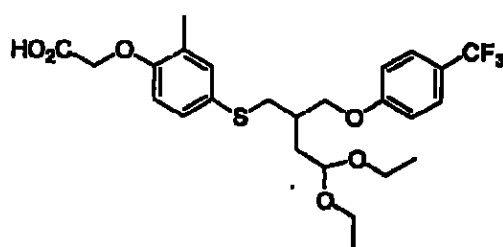
(d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.82 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 509 (M+Na+).

Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo
5 el compuesto 35 (95%);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.19-7.12 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.55 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.45 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.03 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.21-2.17 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.82 (q, J = 6.3 Hz, 2H);

10 EM (ES) m/z: 481 (M+Na+).



15 **Compuesto 36**

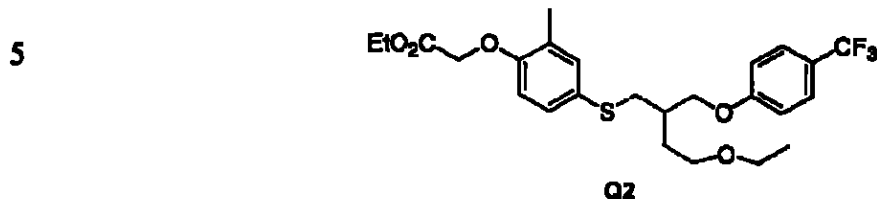
Acido {4-[4,4-dietoxi-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

Usando J3 como el material de partida y siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo el compuesto 36 (85%);

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.10 (dd, J = 9.3, 4.5 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 9.3, 5.7 Hz, 1H), 3.68-3.56 (m, 2H), 3.51-3.40 (m, 2H), 3.05-3.00 (m, 2H),

2.25-2.17 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H),
1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H),

EM (ES) m/z: 539 (M+Na+).

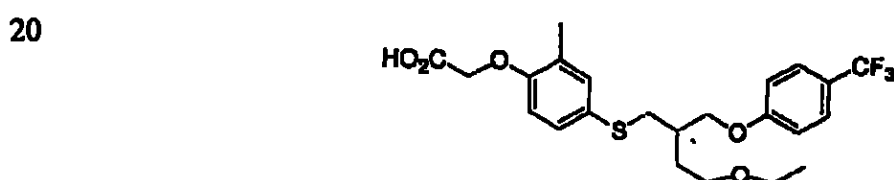


Ester etílico de ácido {4-[4-etoxi-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

10 Reemplazando trifluorometansulfonato de metilo por trifluorometansulfonato de etilo y siguiendo el mismo procedimiento como en la preparación de Q1 se proveyó el compuesto del título Q2 (23%);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.10 (dd, J = 9.3, 4.6 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 9.3, 5.6 Hz, 1H), 3.51-3.40 (m, 4 H), 3.04 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.27-2.21 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.82 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 523 (M+Na+).



Compuesto 37

**Acido {4-[4-etoxi-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-
acético**

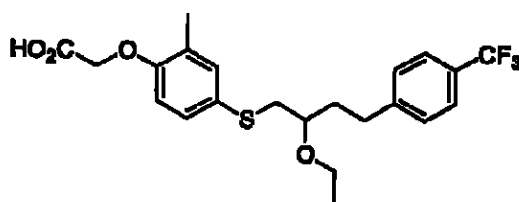
Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo el compuesto 37 (92%);

¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.12 (dd, J = 9.5, 4.8 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 3.52-3.40 (m, 4 H), 3.00 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 495 (M+Na⁺).

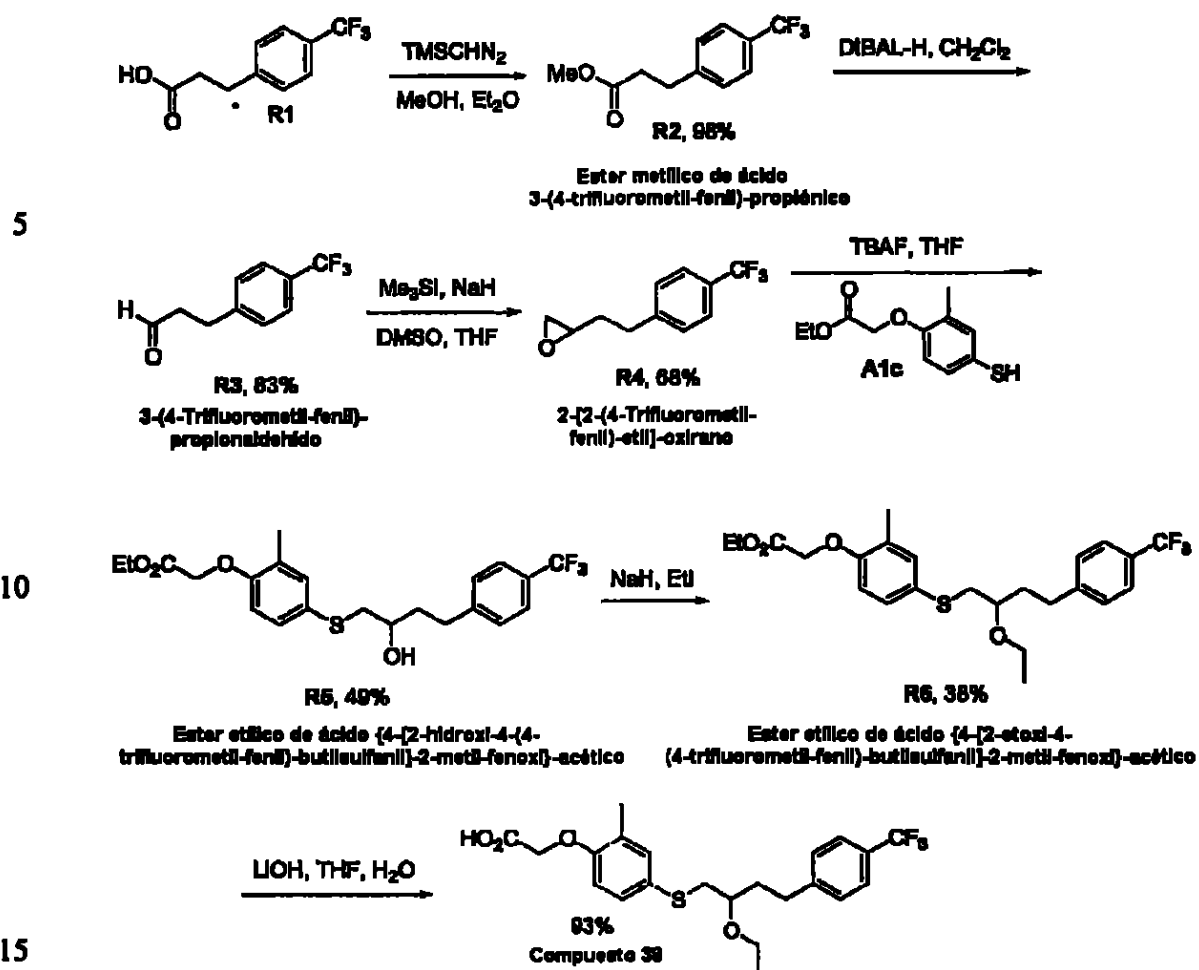
EJEMPLO R

15



Compuesto 38

Acido {4-[2-etoxi-4-(4-trifluorometil-fenil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

ESQUEMA R

A una solución de R1 (1.00 g, 4.59 mmoles) en Et₂O (20 ml) y MeOH (10 ml) se añadió (trimetilsilil)diazometano 1.0 M (9.16 ml, 9.16 mmoles) en hexano. Después de agitación a temperatura ambiente durante 1 hr, los solventes se removieron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en Et₂O, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó y se concentró para dar 1.04 g (98%) de R2;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J

= 8.1 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.01 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.7 Hz, 2H);

EM (ES) m/z: 255 (M+Na+).

A una solución de R2 (1.10 g, 4.74 mmoles) en CH₂Cl₂ (20 ml) a -78°C se añadió hidruro de diisobutilaluminio 1.0 M (4.74 ml, 4.74 mmoles). La
5 mezcla se agitó a -78°C durante 10 min y se extinguió con HCl al 10% en MeOH (5 ml). Después de calenarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna para proveer 796 mg (83%) de R3;

1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.82 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J
10 = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.3 Hz, 2H).

Una mezcla de NaH (52 mg, 1.3 mmoles; 60% en aceite mineral) en DMSO (15 ml) se calentó a 70°C durante 30 min y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Después de diluirse con THF (10 ml), se añadió
15 lentamente a la mezcla, a 0°C, una solución de yoduro de trimetilsulfonio (306 mg, 1.50 mmoles) en DMSO (10 ml). Después de agitación durante 10 min a 0°C, se introdujo una solución de R3 (202 mg, 1.00 mmoles) en THF (10 ml). La agitación se continuó durante 1 hr a 0°C y la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con Et₂O. Los extractos se secaron, se concentraron y se
20 sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/7) para proveer 147 mg (68%) de R4;

1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J
= 8.0 Hz, 2H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.47 (dd, J

= 4.9, 2.7 Hz, 1H), 1.98-1.73 (m, 2H).

Una mezcla de R4 (251 mg, 1.16 mmoles), éster etílico de ácido (4-mercapto-2-metilfenoxi)acético A1c (394 mg, 1.74 mmoles), y fluoruro de tetrabutilamonio (0.12 ml, 0.12 mmoles; 1.0 M en THF) en THF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/5) para dar 250 mg (49%) de R5;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.01 (dd, J = 13.6, 3.4 Hz, 1H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.79-2.66 (m, 2H), 2.56 (brs, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 465 (M+Na⁺).

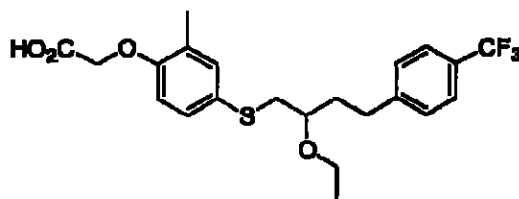
Una solución de R5 (44 mg, 0.10 mmoles) en THF (0.5 ml) se trató con NaH (4.4 mg, 0.11 mmoles; 60% en aceite mineral) durante 30 min y se introdujo Etl (86 mg, 0.55 mmoles). Después de agitación durante la noche, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con Et₂O. Los extractos se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc/hexano) para dar 18 mg (38%) de R6;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.58-3.50 (m, 1H), 3.40-3.31 (m, 2H), 3.06 (dd, J = 13.3, 4.8 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 13.3, 7.3 Hz, 1H),

2.79-2.84 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 493 (M+Na+).

5



Compuesto 38

Acido {4-[2-etoxi-4-(4-trifluorometil-fenil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

10

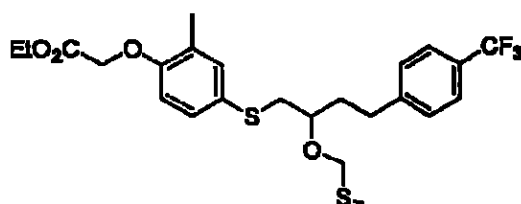
Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo el compuesto 38 (93%);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.25 (brs, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.61-3.51 (m, 1H), 3.42-3.31 (m, 2H), 3.05 (dd, J = 13.2, 4.9 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 13.2, 7.1 Hz, 1H), 2.80-2.63 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

15

EM (ES) m/z: 441 (M-H+).

20



R7

Ester etílico de ácido {2-metil-4-[2-metilsulfanilmetoxi-4-(4-trifluorometil-fenil)-

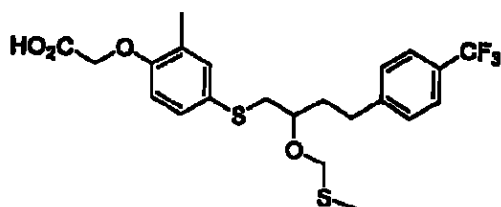
butilsulfanil]-fenoxi]-acético

Una mezcla de R5 (370 mg, 0.837 mmoles) en Ac₂O (2.5 ml) y DMSO (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 hr, se diluyó con agua, y se extrajo con Et₂O. Los extractos se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para dar 51 mg (12%) del compuesto del título R7;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.67-4.58 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.10 (dd, J = 13.4, 4.9 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 13.4, 6.9 Hz, 1H), 2.84-2.64 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.09-1.86 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H);

EM (ES) m/z: 525 (M+Na⁺).

15



Compuesto 39

20

Acido {2-metil-4-[2-metilsulfanilmetoxi-4-(4-trifluorometil-fenil)-butilsulfanil]-fenoxi]-acético

Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo el compuesto 39 (90%);

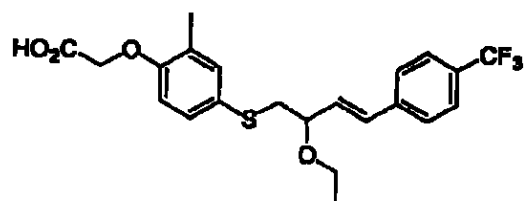
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.23 (d, J

= 7.8 Hz, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.46 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.76 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.80-2.63 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.89 (m, 2H);

EM (ES) m/z: 473 (M-H⁺).

5

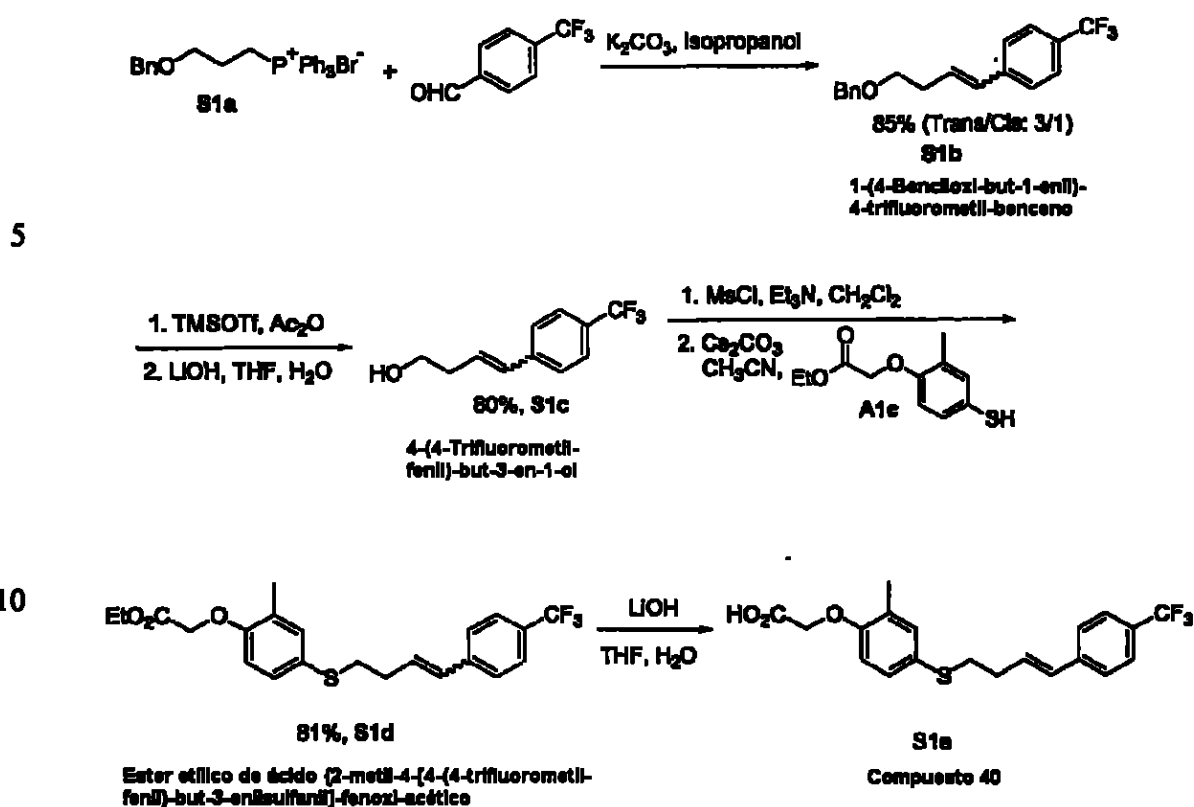
EJEMPLO S



10

Compuesto 42

Acido {4-[2-etoxi-4-(4-trifluorometil-fenil)-but-3-enilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-
acético

ESQUEMA S1

Una mezcla de bromuro de (3-benciloxipropil)trifenil-fosfonio **S1a** (614 mg, 1.25 mmoles), 4-trifluorometilbenzaldehído (174 mg, 1.00 mmoles), y K₂CO₃ (173 mg, 1.25 mmoles) en isopropanol (1 ml) se puso a reflujo durante 5 hr y se concentró. El residuo se dividió entre agua y Et₂O. La fase orgánica se secó, se concentró, y se sometió a cromatografía en columna (1% de EtOAc en hexano) para dar 260 mg (85%) de **S1b** como una mezcla de trans y cis en la relación de 3:1.

Trans: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35-7.27 (m, 5H), 6.49 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.35 (dt, J = 15.9, 6.7 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.61 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.55 (m, 2H).

Una solución de S1b (50 mg, 0.16 mmoles) en Ac_2O (0.8 ml) a 0°C se trató con trifluorometansulfonato de trimetilsililo (142 mg, 0.640 mmoles) durante 15 min, y se extinguió con NaHCO_3 saturado. La mezcla se extrajo con Et_2O y los extractos se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna para dar acetatos como una mezcla de productos trans y cis.

Una solución de los acetatos trans y cis (390 mg, 1.51 mmoles) en THF (10 ml) se trató con LiOH 1.0 M (3 ml, 3.0 mmoles) a temperatura ambiente durante la noche y se extrajo con Et_2O . Los extractos se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna para dar S1c como una mezcla de alcoholes trans y cis.

Trans: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.53 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.33 (dt, $J = 15.9, 7.1$ Hz, 1H), 3.79 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.54-2.49 (m, 2H);

EM (ES) m/z : 239 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Siguiendo el procedimiento general 1 en el ejemplo A se obtuvo S1d (81%) como un compuesto puro y una mezcla de trans y cis.

Trans: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.35-6.25 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.51 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H);

EM (ES) m/z : 447 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Análisis calculado para $C_{22}H_{23}F_3O_3S$: C, 62.26; H, 5.46.

Encontrado: C, 62.43; H, 5.33.

Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo

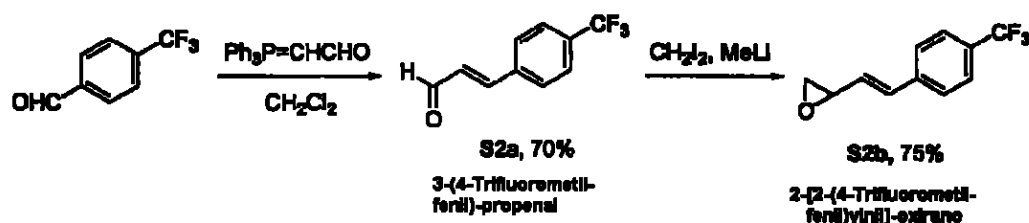
S1e Compuesto 40 (92%);

¹H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.78 (brs, 1H), 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.35-6.25 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.52 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H);

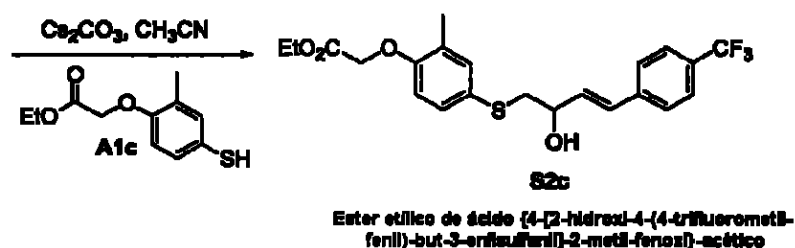
EM (ES) m/z : 419 ($M+Na^+$).

10

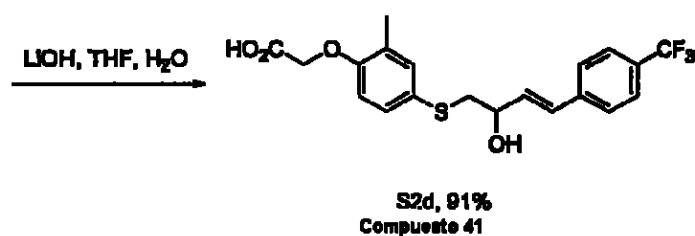
ESQUEMA S2



15



20



Una mezcla de 4-trifluorometilbenzaldehído (174 mg, 1.00 mmoles) y (trifenilfosforaniliden)acetaldehído (396 mg, 1.30 mmoles) en CH_2Cl_2 (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 hr, se concentró y se sometió a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/8) para dar 182 mg
5 (70%) de S2a;

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.69 (m, 4H), 7.51 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 16.0, 7.5$ Hz, 1H);

EM (ES) m/z : 223 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

A una solución de S2a (425 mg, 2.13 mmoles) en THF (6 ml) a -
10 78°C se añadió CH_2I_2 (627 mg, 2.34 mmoles) seguido por MeLi 1.5 M (1.56 ml, 2.34 mmoles; en complejo con LiBr en Et_2O). La mezcla se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente, se extinguió con NH_4Cl saturado y se extrajo con Et_2O . Los extractos se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (CH_2Cl_2 /hexano: 2/3) para proveer
15 341 mg (75%) de S2b;

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.99 (dd, $J = 16.0, 7.8$ Hz, 1H), 3.55-3.52 (m, 1H), 3.08 (dd, $J = 5.1, 4.3$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 5.2, 2.6$ Hz, 1H);

EM (ES) m/z : 213 ($\text{M}-\text{H}^+$).

20 Siguiendo el procedimiento general 3 en el ejemplo E se obtuvo S2c;

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 6.68-6.62 (m, 2H), 6.24 (dd, $J =$

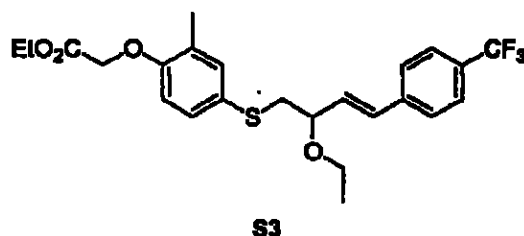
16.0, 5.8 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.13 (dd, J = 13.7, 3.9 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 13.7, 8.5 Hz, 1H), 2.75 (brs, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 463 (M+Na+).

5 Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo S2d Compuesto 41 (91 %);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.28-7.25 (m, 2H), 6.68-6.63 (m, 2H), 6.24 (dd, J = 16.0, 5.7 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.34 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.99-2.95 (m, 1H), 2.24 (s, 3 H);

10 EM (ES) m/z: 411 (M-H+).



15 Ester etílico de ácido {4-[2-etoxi-4-(4-trifluorometil-fenil)-but-3-enilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

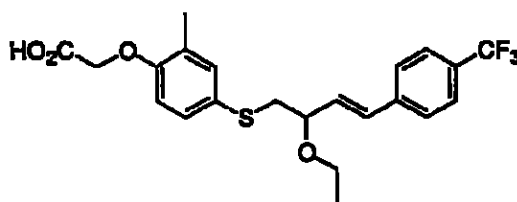
Siguiendo el procedimiento general 4 en el ejemplo L se obtuvo S3 (35%);

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.57 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 16.0, 7.3 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.99 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 13.3, 6.3 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.30 (t,

J = 7.1 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 491 (M+Na+).

5



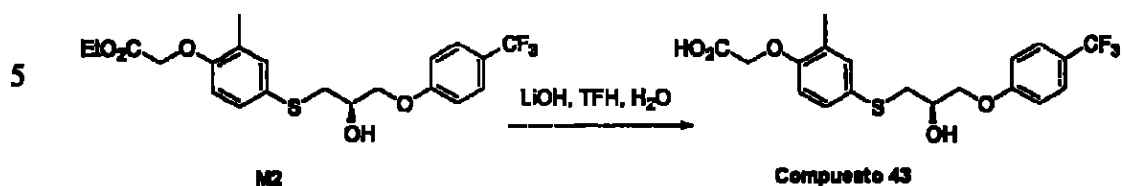
Compuesto 42

Acido {4-[2-etoxi-4-(4-trifluorometil-fenil)-but-3-enilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-
acético

10 Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo
el compuesto 42 (93%);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J
= 8.1 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.64-6.56 (m, 2H), 6.21-
6.09 (dd, J = 16.0, 7.3 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.00 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.61-3.53
15 (m, 1H), 3.49-3.39 (m, 1H), 3.16-2.97 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz,
3 H);

EM (ES) m/z: 463 (M+Na+).

EJEMPLO T**ESQUEMA T**

Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A y usando M2 se obtuvo el compuesto 43 (90%);

10 $[\alpha]_D +54.5^\circ$ (c 1.0, MeOH);

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.23 (m, 2H), 6.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.96–4.12 (m, 3H), 3.13 (dd, $J = 6.5, 13.8$ Hz, 1H), 3.02 (dd, $J = 5.8, 13.8$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H);

15 EM (ES) m/z : 439 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 54.80; H, 4.60.

Encontrado: C, 54.94; H, 4.51.

ESQUEMA U



151
150

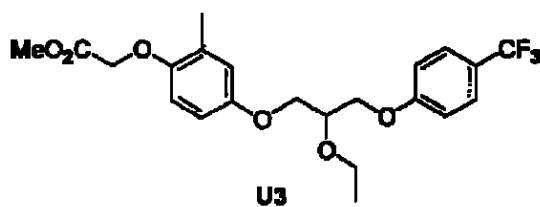
acético U1 (196.2 mg, 1.0 mmoles), que se puede hacer fácilmente de conformidad con, por ejemplo, Sznaidman et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13 (2003) 1517-1521, L1 (327.3 mg, 1.5 mmoles), y Cs_2CO_3 (488.8 mg, 1.5 mmoles) en acetonitrilo (4 ml) se puso a reflujo durante 4 hr.

5 Se añadieron agua y éter, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se combinaron, se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/2) para dar 327.4 mg (79%) de U2;

1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.67 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.56 (br. s, 1H), 2.27 (s, 3 H);

EM (ES) m/z: 437 (M+Na⁺).

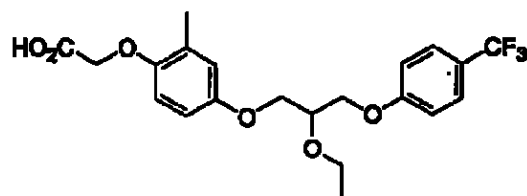
15



Reemplazando O1 por U2 y siguiendo el procedimiento para la preparación de O2 en el ejemplo O se obtuvo U3 (51%);

20 1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.66 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 465 (M+Na⁺).



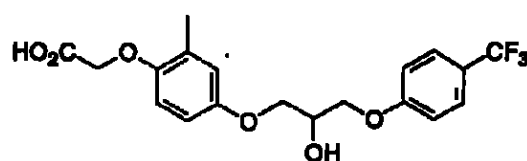
5

Compuesto 44

Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A se obtuvo el compuesto 44 (92%);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.68 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 427 (M-H⁺).



15

Compuesto 45

Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A, la hidrólisis de U2 dio el compuesto 45 (93%);

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.72 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.11-4.21 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 2.22 (s, 3 H);

EM (ES) m/z: 423 (M+Na⁺).

20

153
152

D. Formulación y administración

Los compuestos de la presente son agonistas de PPAR delta y por lo tanto son útiles en el tratamiento o inhibición de la progresión de condiciones medidas por PPAR delta, tales como diabetes, enfermedades
5 cardiovasculares, síndrome X metabólico, hipercolesterolemia, hipo-HDL-colesterolemia, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia, aterosclerosis, obesidad y complicaciones de las mismas. Por ejemplo, complicaciones de diabetes incluyen condiciones tales como neuropatía, nefropatía y retinopatía.

La invención se refiere a un método para tratar a un sujeto con
10 una enfermedad mediada por PPAR delta, dicho método comprendiendo administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención. La invención también provee un método para tratar o inhibir la progresión de diabetes o tolerancia a la glucosa alterada en un sujeto, en donde el método
15 comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular en varias formas farmacéuticas para propósitos de administración. Para preparar estas composiciones farmacéuticas, una cantidad efectiva de un compuesto
20 particular, en forma de sal básica o ácida de adición, como el ingrediente activo es íntimamente mezclada con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un vehículo puede adoptar una amplia variedad de formas

dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en forma de dosis unitaria adecuada, preferiblemente, para administración oral o inyección parenteral. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosis oral, se puede

5 utilizar cualquiera de los medios farmacéuticos usuales. Estos incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolina, lubricantes, aglutinantes, agentes disintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y

10 tabletas. En vista de su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan la forma unitaria de dosis oral más ventajosa, en cuyo caso generalmente se utilizan vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo generalmente comprenderá agua estéril, por lo menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por

15 ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Por ejemplo, se pueden preparar soluciones inyectables en las cuales el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables en cuyo caso se pueden utilizar vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y

20 similares. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo opcionalmente comprende un agente incrementador de penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores,

dichos aditivos no provocan un efecto deletéreo significativo a la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ayudar a preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de varias maneras, v.gr., como un parche transdérmico, como una deposición, como una pomada. Las sales ácidas de adición de los compuestos de la fórmula 1, debido a su solubilidad en agua incrementada sobre la forma de base correspondiente, son más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas antes mencionadas en forma de dosis unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosis. La forma de dosis unitaria como se usa en la especificación aquí se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, cada unidad conteniendo una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de dichas formas de dosis unitarias son tabletas (incluyendo tabletas marcadas o revestidas), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de los mismos.

Las sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables incluyen las sales ácidas de adición terapéuticamente activas no tóxicas de los compuestos descritos. Estas últimas se pueden obtener convenientemente tratando la forma de base con un ácido apropiado. Los ácidos apropiados

comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halogenohídricos, v.gr., ácido clorhídrico o bromhídrico; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácidos fosfóricos y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metansulfónico, etansulfónico, bencensulfónico, p-toluensulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, palmoico y ácidos similares. El término sal de adición también comprende los solvatos que los compuestos descritos, así como las sales de los mismos, son capaces de formar. Dichos solvatos son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares. Por el contrario, la forma de sal puede ser convertida mediante tratamiento con álcali en la forma de base libre.

Las formas estereoisoméricas definen todas las formas isoméricas posibles que los compuestos de la fórmula (I) pueden poseer. A menos que se mencione o indique otra cosa, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, dichas mezclas conteniendo todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Muy en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración (R) o (S); los sustituyentes en radicales saturados cíclicos bivalentes pueden tener ya sea la configuración cis o trans. La invención abarca formas estereoquímicamente isoméricas incluyendo diastereoisómeros, así como mezclas de los mismos en cualquier proporción de los compuestos descritos. Los compuestos descritos también

pueden existir en sus formas tautoméricas. Dichas formas, aunque no se indican explícitamente en las fórmulas anteriores y siguientes, se pretende que sean incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Los expertos en el tratamiento de trastornos o condiciones
5 mediadas por PPAR delta podrían determinar fácilmente la cantidad diaria efectiva a partir de los resultados de prueba presentados más adelante y otra información. En general, se contempla que una dosis terapéuticamente efectiva sería de 0.001 mg/kg a 5 mg/kg de peso corporal, muy preferiblemente de 0.01 mg/kg a 0.5 mg/kg de peso corporal. Puede ser
10 apropiado administrar la dosis terapéuticamente efectiva como dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas de dosis unitaria, por ejemplo, que contienen 0.05 mg a 250 mg o 750 mg, y en particular 0.5 a 50 mg de ingrediente activo por forma de dosis unitaria. Ejemplos incluyen formas de
15 dosis de 2 mg, 4 mg, 7 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg y 35 mg. Los compuestos de la invención también se pueden preparar en formulaciones de liberación con el tiempo o subcutáneas o de parches transdérmicos. El compuesto descrito también se puede formular como una aspersion u otras formulaciones tópicas o inhalables.

20 La dosis y frecuencia exactas de administración dependen del compuesto de la fórmula (I) particular usado, la condición particular que se está tratando, la severidad de la condición que se está tratando, la edad, peso y condición física general del paciente particular así como otro medicamento

que puede tomar el paciente, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria efectiva puede ser reducida o incrementada dependiendo de la respuesta del paciente tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Los intervalos de la cantidad diaria efectiva aquí mencionados son por lo tanto únicamente como una guía.

La siguiente sección incluye información detallada relacionada con el uso de los compuestos y composiciones descritos.

10 E. Uso

Los compuestos de la presente invención son farmacéuticamente activos, por ejemplo, como agonistas de PPAR delta. De conformidad con un aspecto de la invención, los compuestos son preferiblemente agonistas de PPAR delta selectivos, que tienen un índice de actividad (v.gr., potencia de PPAR delta sobre potencia de PPAR alfa/gamma) de 10 o más, y preferiblemente 15, 25, 30, 50 ó 100 o más.

De conformidad con la invención, los compuestos y composiciones descritos son útiles para el alivio de síntomas asociados con, el tratamiento, y la prevención, de las siguientes condiciones y enfermedades:

20 hiperlipidemia de fase I, hiperlipidemia preclínica, hiperlipidemia de fase II, hipertensión, CAD (enfermedad de arteria coronaria), enfermedad cardíaca coronaria e hipertrigliceridemia. Los compuestos preferidos de la invención son útiles para reducir los niveles en el suero de lipoproteínas de baja

densidad (LDL), lipoproteína de densidad intermedia (IDL), y/o LDL de densidad pequeña y otras moléculas aterogénicas, o moléculas que causan complicaciones ateroscleróticas, reduciendo así las complicaciones cardiovasculares. Los compuestos preferidos también son útiles para elevar
5 los niveles en el suero de lipoproteínas de alta densidad (HDL), para reducir los niveles en el suero de triglicéridos, LDL, y/o ácidos grasos libres. También es deseable disminuir la glucosa en el plasma en ayunas (FPG)/HbA1c.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que incluyen, sin limitación, uno o más de los compuestos descritos, y un
10 vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

1. Dosis

Los expertos en la técnica podrán determinar, de conformidad con métodos conocidos, la dosis apropiada para un paciente, tomando en
15 cuenta factores tales como la edad, peso, salud general, el tipo de síntomas que requieren tratamiento, y la presencia de otros medicamentos. En general, una cantidad efectiva será entre 0.1 y 1000 mg/kg por día, preferiblemente entre 1 y 300 mg/kg de peso corporal, y las dosis diarias serán entre 10 y 5000 mg para un sujeto adulto de peso normal. Cápsulas, tabletas u otras
20 formulaciones (tales como líquidos y tabletas revestidas con película) pueden ser entre 5 y 200 mg, tales como 10, 15, 25, 35, 50 mg, 60 mg y 100 mg y se pueden administrar de conformidad con los métodos descritos.

2. Formulaciones

Formas de dosis unitarias incluyen tabletas, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, soluciones y suspensiones orales acuosas y no acuosas, y soluciones parenterales empacadas en contenedores adaptados para subdivisión en dosis individuales. Las formas de dosis unitaria también se pueden adaptar para varios métodos de administración, incluyendo formulaciones de liberación controlada, tales como implantes subcutáneos. Los métodos de administración incluyen oral, rectal, parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutánea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, local (gotas, polvos, pomads, geles o crema), y por inhalación (una aspersion bucal o nasal).

Las formulaciones parenterales incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones, emulsiones acuosas o no acuosas farmacéuticamente aceptables, y polvos estériles para la preparación de las mismas. Ejemplos de vehículos incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol), aceites vegetales, y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez puede ser mantenida mediante el uso de un revestimiento tal como lecitina, un agente tensioactivo, o manteniendo el tamaño de partícula apropiado. Los vehículos para formas de dosis sólidas incluyen (a) llenadores o extensores, (b) aglutinantes, (c) humectantes, (d) agentes desintegrantes, (e) retardadores de solución, (f) aceleradores de absorción, (g) adsorbentes, (h) lubricantes, (i) agentes reguladores de pH y (j) propelentes.

Las composiciones también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservadores, humedecedores, emulsionantes y de suministro; agentes antimicrobianos tales como parabenos, clorobutanol, fenol y ácido sórbico; agentes isotónicos tales como un azúcar o cloruro de sodio; 5 agentes prolongadores de absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina; y agentes incrementadores de absorción.

3. Terapia de combinación

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en 10 combinación con otros agentes farmacéuticamente activos. Estos agentes incluyen agentes reductores de lípidos, y agentes reductores de presión sanguínea tales como fármacos de estatina y los fibratos.

En la técnica se conocen métodos para determinar dosis efectivas para propósitos terapéuticos y profilácticos para las composiciones 15 farmacéuticas o las combinaciones de fármacos descritas, ya sea o no formuladas en la misma composición. Para propósitos terapéuticos, el término "cantidad conjuntamente efectiva", como se usa aquí, significa aquella cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que induce la respuesta biológica o medicinal en un sistema de 20 tejido, animal o humano que está siendo buscado por un investigador, veterinario, médico u otro médico clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando. Para fines profilácticos (es decir, inhibición del inicio o progresión de un trastorno), el término "cantidad

162
61

conjuntamente efectiva" se refiere a aquella cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que trata o inhibe en un sujeto el inicio o progresión de un trastorno que es buscado por un investigador, veterinario, médico u otro médico clínico. Por lo tanto, la

5 presente invención provee combinaciones de dos o más fármacos en donde, por ejemplo, (a) cada fármaco se administra en una cantidad independientemente terapéuticamente o profilácticamente efectiva; (b) por lo menos un fármaco en la combinación se administra en una cantidad que es subterapéutica o subprofiláctica si se administra sola, pero es terapéutica o

10 profiláctica cuando se administra en combinación con el segundo fármaco o fármacos adicionales de conformidad con la invención; o (c) ambos (o más) fármacos se administran en una cantidad que es subterapéutica o subprofiláctica si se administra sola, pero son terapéuticos o profilácticos cuando se administran juntos.

15 Los agentes antidiabéticos incluyen sensibilizadores de insulina de tiazolidinodiona y no tiazolidinodiona, que disminuyen la resistencia periférica a la insulina al incrementar los efectos de la insulina en órganos y tejidos objetivo.

Se sabe que algunos de los siguientes agentes se unen y activan

20 el receptor nuclear receptor, receptor activado por proliferador de peroxisoma-gamma (PPAR γ), que incrementa la transcripción de genes de respuesta a la insulina específicos. Ejemplos de agonistas de PPAR-gamma son tiazolidinodionas tales como:

(1) rosiglitazona (2,4-tiazolidinodiona, 5-((4-(2-(metil-2-piridinilamino)etoxi)fenil)metil)-, (Z)-2-butenodioato (1:1) o 5-((4-(2-(metil-2-piridinilamino)etoxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidinodiona, conocido como AVANDIA; también conocido como BRL 49653, BRL 49653C, BRL 49653c, SB 210232, o maleato de rosiglitazona);

(2) pioglitazona (2,4-tiazolidinodiona, 5-((4-(2-(5-etil-2-piridinil)etoxi)fenil)metil)-, monoclóhidrato, (+-) - o 5-((4-(2-(5-etil-2-piridinil)etoxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidinodiona, conocido como ACTOS, ZACTOS, o GLUSTIN; también conocido como AD 4833, U 72107, U 72107A, U 72107E, clorhidrato de pioglitazona (USAN));

(3) troglitazona (5-((4-((3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopirán-2-il)metoxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidinodiona, conocido como NOSCAL, REZULIN, ROMOZIN o PRELAY; también conocido como CI 991, CS 045, GR 92132, GR 92132X);

(4) isaglitazona ((+)-5-[[6-[(2-fluorofenil)metoxi]-2-naftalenilo]metil]-2,4-tiazolidinodiona o 5-((6-[(2-fluorofenil)metoxi]-2-naftalenilo)metil)-2,4-tiazolidinodiona o 5-(6-(2-fluorobenciloxi)naftalen-2-ilmetil)tiazolidino-2,4-diona, también conocido como MCC-555 o neoglitazona); y

(5) 5-BTZD.

Además, las no tiazolidinodionas que actúan como agentes sensibilizadores de insulina incluyen, pero no se limitan a:

(1) JT-501 (JTT 501, PNU-1827, PNU-716-MET-0096, or PNU

182716: isoxazolidino-3,5-diona, 4-((4-(2-fenil-5-metil)-1,3-oxazolil)etilfenil-4)metil-);

(2) KRP-297 (5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-(trifluorometil)bencil)benzamida o 5-((2,4-dioxo-5-tiazolidinil)metil)-2-metoxi-N-5 ((4-(trifluorometil)fenil)metil)benzamida); y

(3) Farglitazar (L-tirosina, N-(2-benzoilfenil)-o-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etil)- o N-(2-benzoilfenil)-O-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etil)-L-tirosina, o GW2570 o GI-262570).

Otros agentes también han mostrado tener actividad moduladora de PPAR tal como actividad agonista de PPAR gamma, SPPAR gamma, y/o PPAR delta/gamma. Algunos ejemplos se listan a continuación:

(1) AD 5075;

(2) R 119702 clorhidrato de ((+)-5-(4-(5-Metoxi-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)bencil)tiazolin-2,4-diona, o CI 1037 o CS 011);

(3) CLX-0940 (agonista de receptor activado por proliferador de peroxisoma alfa/agonista de receptor activado por proliferador de peroxisoma gamma);

(4) LR-90 ácido (2,5,5-tris(4-clorofenil)-1,3-dioxano-2-carboxílico, agonista de PPARdelta/gamma);

(5) Tularik (agonista de PPAR γ);

(6) CLX-0921 (agonista de PPAR γ);

(7) CGP-52608 (agonista de PPAR);

(8) GW-409890 (agonista de PPAR);

165
164

- (9) GW-7845 (agonista de PPAR);
- (10) L-764406 (agonista de PPAR);
- (11) LG-101280 (agonista de PPAR);
- (12) LM-4156 (agonista de PPAR);
- 5 (13) Risarestat (CT-112);
- (14) YM 440 (agonista de PPAR);
- (15) AR-H049020 (agonista de PPAR);
- (16) GW 0072 ácido (4-(4-((2S,5S)-5-(2-(bis(fenilmetil)amino)-2-oxoetil)-2-heptil-4-oxo-3-tiazolidinil)butil)benzoico);
- 10 (17) GW 409544 (GW-544 o GW-409544);
- (18) NN 2344 (DRF 2593);
- (19) NN 622 (DRF 2725);
- (20) AR-H039242 (AZ-242);
- (21) GW 9820 (fibrato);
- 15 (22) GW 1929 (N-(2-benzoilfenil)-O-(2-(metil-2-piridinilamino)etil)-L-tirosina, conocido como GW 2331, agonista de PPAR α/γ);
- (23) SB 219994 ácido ((S)-4-(2-(2-benzoxazolilmetilamino)etoxi)- α -(2,2,2-trifluoroetoxi)bencenepropanoico o ácido 3-(4-(2-(N-(2-benzoxazolil)-N-metilamino)etoxi)fenil)-2(S)-(2,2,2-trifluoroetoxi)propionico o
- 20 ácido bencenepropanoico, 4-(2-(2-benzoxazolilmetilamino)etoxi)- α -(2,2,2-trifluoroetoxi)-, (α S)-, agonista de PPAR α/γ);
- (24) L-796449 (agonista de PPAR α/γ);
- (25) Fenofibrato (Acido propanoico, éster metílico de 2-[4-(4-

166
165

clorobenzoil)fenoxi]-2-metil-,1-metilo, conocido como TRICOR, LIPCOR, LIPANTIL, LIPIDIL MICRO agonista de PPAR alfa);

(26) GW-9578 (agonista de PPAR alfa);

(27) GW-2433 (agonista de PPAR alfa/γ);

5 (28) GW-0207 (agonista de PPARγ);

(29) LG-100641 (agonista de PPARγ);

(30) LY-300512 (agonista de PPARγ);

(31) NID525-209 (NID-525);

(32) VDO-52 (VDO-52);

10 (33) LG 100754 (agonista de receptor activado por proliferador de peroxisoma);

(34) LY-510929 (agonista de receptor activado por proliferador de peroxisoma);

(35) bexaroteno (ácido 4-(1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenilo)etenilo)benzoico, conocido como TARGRETIN, TARGRETYN, TARGREXIN ; también conocido como LGD 1069, LG 100069, LG 1069, LDG 1069, LG 69, RO 264455); y

(36) GW-1536 (agonista de PPAR alfa/γ).

(B) Otros agentes sensibilizadores de insulina incluyen, pero no se limitan a:

(1) INS-1 (D-quiro inositol o D-1,2,3,4,5,6-hexahidroxiciclohexano);

(2) inhibidores de proteína tirosina fosfatasa 1 B (PTP-1 B);

- (3) inhibidores de glucógeno sintasa cinasa-3 (GSK3);
- (4) agonistas de beta 3 adrenoceptor tales como ZD 2079 cloruro de ((R)-N-(2-(4-(carboximetil)fenoxi)etil)-N-(2-hidroxi-2-fenetil)ammonio, también conocido como ICI D 2079) o AZ 40140;
- 5 (5) inhibidores de glucógeno fosforilasa;
- (6) inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa;
- (7) picolinato crómico, sulfato de vanadilo (oxisulfato de vanadio);
- (8) KP 102 (compuesto de organo-vanadio);
- (9) polinicotinato crómico;
- 10 (10) agonista de canales de potasio NN 414;
- (11) YM 268 (5,5'-metileno-bis(1,4-fenileno)bismetilenobis-(tiazolidino-2,4-diona);
- (12) TS 971;
- (13) T 174 ((+)-5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-(2-naftilmetil)benzoxazol);
- 15 (14) SDZ PGU 693 ((+)-trans-2 (S-((4-clorofenoxi)metil)-7alfa-(3,4-diclorofenil)tetrahidropirrol-2,1-b)oxazol-5(6H)-ona);
- (15) S 15261 ácido ((-)-4-(2-((9H-fluoren-9-ilacetil)amino)etil)benzoico éster etílico de 2-((2-metoxi-2-(3-20 (trifluorometil)fenil)etil)amino));
- (16) AZM 134 (Alizyme);
- (17) ARIAD;
- (18) R 102380;

- (19) PNU 140975 ácido (1-(hidrazinoiminometil)hidrazino)acético;
- (20) PNU 106817 ácido (2-(hidrazinoiminometil)hidrazino)acético;
- (21) NC 2100 (5-((7-(fenilmetoxi)-3-quinolinil)metil)-2,4-tiazolidinodiona;
- 5 (22) MXC 3255;
- (23) MBX 102;
- (24) ALT 4037;
- (25) AM 454;
- (26) JTP 20993 diéster dimetílico de ácido (2-(4-(2-(5-metil-2-
10 fenil-4-oxazolil)etoxi)bencil)-malónico);
- (27) Dexlipotam ácido (5(R)-(1,2-ditiolan-3-il)pentanoico, también conocido como ácido (R)-alfa lipoico o ácido (R)-tióctico);
- (28) BM 170744 ácido (2,2-dicloro-12-(p-clorofenil)dodecanoico);
- (29) BM 152054 (5-(4-(2-(5-metil-2-(2-tienilo)oxazol-4-
15 il)etoxi)benzotien-7-ilmetil)tiazolidino-2,4-diona);
- (30) BM 131258 (5-(4-(2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi)benzotien-7-ilmetil)tiazolidino-2,4-diona);
- (31) CRE 16336 (EML 16336);
- (32) HQL 975 ácido (3-(4-(2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi)
20 fenil)-2(S)-(propilamino)propiónico);
- (33) DRF 2189 (5-((4-(2-(1-Indolil)etoxi)fenil)metil)tiazolidino-2,4-diona);
- (34) DRF 554158;

(35) DRF-NPCC;

(36) CLX 0100, CLX 0101, CLX 0900 o CLX 0901;

(37) Inhibidores de IkappaB cinasa (IKK B)

(38) Inhibidores de proteína activada por mitógeno (MAPK)

5 estimuladores de p38 MAPK

(39) trifosfato de fosfatidil-inosítido

(40) Inhibidores de receptor de reciclaje de insulina

(41) moduladores de transportador de glucosa 4

(42) antagonistas de FNT-a

10 (43) antagonistas de antígeno de diferenciación de células del plasma -1 (PC-1)

(44) Inhibidores de proteína de unión de lípido de adipocitos (ALBP/aP2)

(45) fosfoglicanos

15 (46) Galparan;

(47) Receptron;

(48) factor de maduración de células del islote;

(49) factor potenciador de insulina (IPF o factor potenciador de insulina-1);

20 (50) somatomedin C acoplado con proteína de unión (también conocido como IGF-BP3, IGF-BP3, SomatoKine);

(51) Diab II (conocido como V-411) o Glucanina, producido por Biotech Holdings Ltd. o Volque Pharmaceutical;

(52) Inhibidores de glucosa-6 fosfatasa;

(53) proteína de transporte de glucosa de ácido graso,

(54) antagonistas de receptor de glucocorticoide; y

(55) moduladores de glutamina:fructose-6-fosfato

5 amidotransferasa (GFAT).

(C) Biguanidas, que reducen la producción de glucosa en el hígado e incrementan la absorción de glucosa. Algunos ejemplos incluyen metformin tal como:

(1) 1,1-dimetilbiguanida (v.gr., Metformin-DepoMed, Metformin-
10 Biovail Corporation, o METFORMIN GR (polímero de retención gástrica de metformin)); y

(2) clorhidrato de metformin (monoclorhidrato de diamida N,N-dimetilimidodicarbonimidica, también conocido como LA 6023, BMS 207150, GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR.

15 (D) Inhibidores de alfa-glucosidasa, que inhiben alfa-glucosidasa. La alfa-glucosidasa convierte la fructosa a glucosa, retardando así la digestión de carbohidratos. Los carbohidratos no digeridos son subsecuentemente desdoblados en el intestino, reduciendo el pico de glucosa post-prandial. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a:

20 (1) acarbosa (D-glucosa, O-4,6-dideoxi-4-(((1S-(1alfa, 4alfa, 5beta, 6alfa))-4,5,6-trihidroxi-3-(hidroximetil)-2-ciclohexen-1-il)amino)-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-O-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-, también conocido como AG-5421, Bay-g-542, BAY-g-542, GLUCOBAY, PRECOSE, GLUCOR,

PRANDASE, GLUMIDA o ASCAROSE);

(2) Miglitol (3,4,5-piperidinetriol, 1-(2-hidroxietil)-2-(hidroximetil)-, (2R (2alfa, 3beta, 4alfa, 5beta)) -o (2R,3R,4R,5S)-1-(2-hidroxietil)-2-(hidroximetil-3,4,5-piperidinetriol, también conocido como BAY 1099, BAY M 5 1099, BAY-m-1099, BAYGLITOL, DIASTABOL, GLYSET, MIGLIBAY, MITOLBAY, PLUMAROL);

(3) CKD-711 (0-4-desoxi-4-((2,3-epoxi-3-hidroximetil-4,5,6-trihidroxiciclohexano-1-il)amino)-alfa-b-glucopiranosil-(1-4)-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-D-glucopiranososa);

10 (4) emiglitato, éster etílico de ácido (4-(2-((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-trihidroximetil)-1-piperidinil)etoxi)benzoico, también conocido como BAY o 1248 o MKC 542);

(5) MOR 14 (3,4,5-piperidinetriol, 2- (hidroximetil)-1-metil-, (2R- (2alfa, 3beta, 4alfa, 5beta))-, también conocido como N-metildeoquinomicina 15 o N-metilmoranolina); y

(6) Voglibose (3,4-dideoxi-4-((2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil)amino)-2-C-(hidroximetil)-D-epi-inositol o D-epi-Inositol, 3,4-dideoxi-4-((2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil)amino)-2-C-(hidroximetil)-, también conocido como A 71100, AO 128, BASEN, GLUSTAT, VOGLISTAT.

20 (E) Las insulinas incluyen insulinas regulares o de corta acción, de acción intermedia y de larga acción, insulina no inyectable o inhalada, insulina selectiva de tejido, glucofosfocinina (D-quirositol), análogos de insulina tales como moléculas de insulina con diferencias menores en la

secuencia de aminoácidos natural y simuladores de molécula pequeña de insulina (miméticos de insulina), y moduladores de endosoma. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a:

- (1) Biota;
- 5 (2) LP 100;
- (3) (SP-5-21)-oxobis(1-pirrolidincarboditioato-S,S')vanadio,
- (4) insulina aspart (insulina humana (28B-L-ácido aspártico) o B28-Asp-insulina, también conocido como insulina X14, INA-X14, NOVORAPID, NOVOMIX o NOVOLOG);
- 10 (5) insulina detemir (Human 29B-(N6-(1-oxotetradecyl)-L-lisina)-(1A-21A), (1B-29B)-Insulina o NN 304);
- (6) insulina lispro ("28B-L-lisina-29B-L-prolina insulina humana, o Lys (B28), Pro (B29) análogo de insulina humana, también conocido como lys-pro insulina, LY 275585, HUMALOG, HUMALOG MIX 75/25 o HUMALOG MIX
- 15 50/50);
- (7) insulina glargine (human (A21-glicina, B31-arginina, B32-arginina) insulina HOE 901, también conocida omo LANTUS, OPTISULIN);
- (8) Suspensión de insulina-zinc, extendida (Ultralente), también conocida como HUMULIN U o ULTRALENTE;
- 20 (9) Suspensión de insulina-zinc (Lente), una suspensión de insulina 70% cristalina y 30% amorfa, también conocida como LENTE ILETIN II, HUMULIN L o NOVOLIN L;
- (10) HUMULIN 50/50 (50% de insulina isofano y 50% de

123
172

inyección de insulina);

(11) HUMULIN 70/30 (70% de insulina isofano NPH y 30% de inyección de insulina), también conocido como NOVOLIN 70/30, NOVOLIN 70/30 PenFill, NOVOLIN 70/30 Prefilled;

5 (12) suspensión de insulina isofano tal como NPH ILETIN II, NOVOLIN N, NOVOLIN N PenFill, NOVOLIN N Prefilled, HUMULIN N;

(13) inyección de insulina regular tal como ILETIN II Regular, NOVOLIN R, VELOSULIN BR, NOVOLIN R PenFill, NOVOLIN R Prefilled, HUMULIN R o regular U-500 (Concentrada);

10 (14) ARIAD;

(15) LY 197535;

(16) L-783281; y

(17) TE-17411.

(F) Moduladores de secreción de insulina tales como:

15 (1) péptidos similares a glucagon-1 (GLP-1) y sus miméticos;

(2) péptido innsulinotrópico-glucosa (GIP) y sus miméticos;

(3) exendin y sus miméticos;

(4) inhibidores de dipeptil proteasa (DPP o DPPIV) tales como

20 (4a) DPP-728 o LAF 237 (2-pirrolidincarbonitrilo, 1-(((2-((5-ciano-2-piridinil)amino)etil)amino)acetilo), conocido como NVP-DPP-728, DPP-728A, LAF-237);

(4b) P 3298 o P32/98 fumarato de (di-(3N-((2S,3S)-2-amino-3-metil-pentanoil)-1,3-tiazolidin));

(4c) TSL 225 ácido (triptofil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico);

(4d) Pirrolidida de valina (valpyr);

(4e) 1-aminoalquilisoquinolinon-4-carboxilatos y análogos del mismo;

(4f) SDZ 272-070 (1-(L-Valyl)pirrolidina);

(4g) TMC-2A, TMC-2B o TMC-2C;

(4h) Nitrilos de dipéptido (2-cianopirrolodas);

(4i) inhibidores de CD26; y

10 (4j) SDZ 274-444;

(5) antagonistas de glucagon tales como AY-279955; y

(6) agonistas de amilina que incluyen, pero no se limitan a, pramlintida (AC-137, Symmlin, tripro-amilina o acetato de pramlintida).

Los presentes compuestos también pueden incrementar la
15 sensibilidad a la insulina con poco o ningún incremento en peso corporal que aquel encontrado con el uso de agonistas de PPAR gamma existentes. Los agentes antidiabéticos orales pueden incluir insulina, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, AGI's, agonistas de PPAR alfa, y agonistas de PPAR gamma, y agonistas dobles de PPAR alfa/gamma.

20 Los presentes compuestos también pueden incrementar el metabolismo de las grasas y/o lípidos, proveyendo un método para pérdida de peso, pérdida de peso de grasa, reducción de índice de masa corporal, reducción de lípidos (tal como reducción de triglicéridos), o tratamiento de

obesidad o la condición de estar excedido de peso. Ejemplos de agentes reductores de lípidos incluyen secuestradores de ácido biliar, derivados de ácido fíbrico, ácido nicotínico, e inhibidores de HMGCóA reductasa. Ejemplos específicos incluyen estatinas tales como LIPITOR®, ZOCOR ,

5 PRAVACHOL®, LESCOL® y MEVACOR®, y pitavastatina (nisvastatina) (Nissan, Kowa Kogyo, Sankyo, Novartis) y formas de liberación prolongada de los mismos, tales como ADX-159 (lovastatina de liberación prolongada), así como Colestid, Locholest, Questran, Atromid, Lopid y Tricor.

Ejemplos de agentes reductores de presión sanguínea incluyen

10 agentes antihipertensivos, tales como inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ACE) (Accupril, Altace, Captopril, Lotensin, Mavik, Monopril, Prinivil, Univasc, Vasotec y Zestril), bloqueadores adrenérgicos (tales como Cardura, Dibenzylina, Hylorel, Hytrin, Minipress y Minizide) bloqueadores alfa/beta adrenérgicos (tal como Coreg, Normodyne y Trandate),

15 bloqueadores de canales de calcio (tales como Adalat, Calan, Cardene, Cardizem, Covera-HS, Dilacor, DynaCirc, Isoptin, Nimotop, Norvace, Plendil, Procardia, Procardia XL, Sula, Tiazac, Vascor y Verlan), diuréticos, antagonistas de receptor de angiotensina 11 (tales como Atacand, Avapro, Cozaar y Diovan), bloqueadores beta adrenérgicos (tales como Betapace,

20 Btccadren, Brevibloc, Cartrol, Inderal, Kerlone, Lavatol, Lopressor, Sectral, Tenormin, Toprol-XL y Zebeta), vasodilatadores (tales como Deponit, Dilatrate, SR, Imdur, Ismo, Isordil, Isordil Titradoso, Monoket, Nitro-Bid, Nitro-Dur, Nitrolingual Spray, Nitrostat y Sorbitrate), y combinaciones de los mismos

(tales como Lexxel, Lotrel, Tarka, Teczem, Lotensin HCT, Prinzide, Uniretic, Vaseretic, Zestoretic).

F. Ejemplos biológicos

5 Método de prueba de transfección para receptores de PPAR

Células HEK293 se hicieron crecer en medio DMEM/F-12 complementado con 10% de FBS y glutamina (GIBCOBRL). Las células fueron co-transfectadas con ADN para receptor de PPAR-Gal4 (PPARoc, y o 8) y reportero de Gal4-Luciferasa usando el reactivo DMRIE-C. Al día 10 siguiente, el medio fue reemplazado por 5% de medio de crecimiento de FBS tratado con carbón. Después de seis horas, las células fueron tripsinizadas y sembradas a una densidad de 50,000 células/pozo en placas de 96 pozos y se incubaron durante la noche a 37°C en una incubadora con 5% de CO₂. Las células se trataron después con compuestos de prueba o vehículo y se 15 incubaron durante 24 horas a 37°C en una incubadora con 5% de CO₂. La actividad de luciferasa se probó usando el equipo de prueba Steady-Glo Luciferase de Promega. El reactivo DMRIE-C se compró de GIBCO Cat. No. 10459-014. El medio de suero reducido OPTI-MEM I se compró de GIBCO Cat. No. 31985. El equipo de prueba Steady-Glo Luciferase se compró de 20 Promega Part# E254B.

Una variedad de compuestos de ejemplo se han hecho y se han probado, con una gama de resultados *in vitro*. A continuación se dan compuestos y datos representativos; en algunos casos, en donde se muestran

177
176

EC₅₀'s, se tomaron mediciones múltiples. Naturalmente, diferentes compuestos en la fórmula (I) pueden no tener actividades idénticas a cualquiera de los compuestos siguientes.

5

CUADRO 2**Datos in vitro**

10

15

20

Número de compuesto	EC ₅₀ (PPAR delta) nM
1	9.2, 5.6
2	0.02, 0.33, 0.03, 0.47, 1.5
3	0.08, 0.04
4	29.6
5	0.02, 0.08, 0.04 0.01, 0.36, 0.36
6	3.3, 3.7, 3.3
7	211
8	215
9	16.6, 18.5
10	29, 58
11	5.7
12	19.9
13	79
14	16.2, 21.5
15	0.76, 0.56, 0.88, 3.4, 5.0, 1.1
16	22.4, 27.5
17	4.2, 3.2, 1.5, 4.5, 0.69, 2.7
18	4.3, 4.3
19	7.5, 6.5
20	3.4, 14.6, 1.4
21	3.7, 4.2
22	1.3, 2.6, 1.4, 2.1, 4.2, 2.3
23	70
24	6.3, 6.6, 5.1, 6.6, 6.4, 3.7
25	25.2, 8.9, 8.8
26	126
27	11.9, 18.5
28	57.3, 67.8
29	62.1
30	23.9

171
170

5

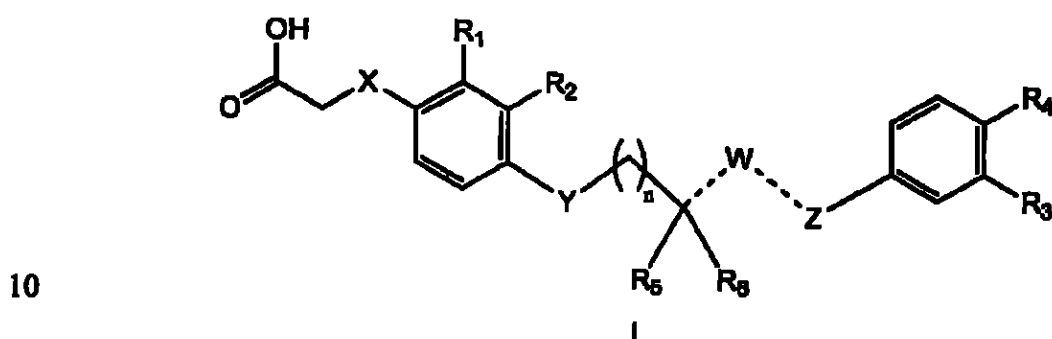
	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.19 (m, 2H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.62 (d, J= 8.4 Hz, 1H). 4.56 (s, 2H), 4.07 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.06 (m, 2H); EM (ES) m/z: 423 (M+Na ⁺).	17.6
--	--	------

G. Otras modalidades

Las características y principios de la invención se ilustran en la
discusión, ejemplos y reivindicaciones aquí. Varias adaptaciones y
10 modificaciones de la invención serán evidentes para un experto en la técnica y
esas otras modalidades también están dentro del alcance de la invención. Las
publicaciones citadas aquí se incorporan por referencia en su totalidad.

N VEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

5 1.- Un compuesto de la fórmula (I):



en donde X se selecciona de un enlace covalente, S o O; Y es S o O; — W—
— representa un grupo seleccionado de =CH-, -CH=, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, =CH-
CH₂-, -CH₂-CH=, -CH-CH= y -CH=CH-; Z se selecciona de O, CH y CH₂,
15 siempre que cuando Y es O, Z es O; R₁ y R₂ se seleccionan
independientemente de H, alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, halógeno, y NR_aR_b
en donde R_a y R_b son independientemente H o alquilo de C₁₋₃; R₃ y R₄ se
seleccionan independientemente de H, halógeno, ciano, hidroxilo, acetilo,
alquilo de C₁₋₅, alcoxi de C₁₋₄, y NR_cR_d en donde R_c y R_d son
20 independientemente H o alquilo de C₁₋₃, siempre que R₃ y R₄ no sean ambos
H; R₅ se seleccionan de halógeno, fenilo, fenoxi, (fenilo) alcoxi de C₁₋₅,
(fenilo)alquilo de C₁₋₅, heteroariloxi de C₂₋₅, heteroarilo de C₂₋₅-alcoxi de C₁₋₅,
heterocicliloxi de C₂₋₅, alquilo de C₁₋₉, alcoxi de C₁₋₈, alquenilo de C₂₋₉,

181
180

alqueniloxi de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, alquiniloxi de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalcoxi de C₃₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇, cicloalcoxi de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₅-alquilo de C₁₋₅, o cicloalcoxi de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇; R₆ es H cuando —W— representa un grupo seleccionado de -CH=, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH=, y -CH=CH-, o R₆ está ausente cuando —W— representa un grupo seleccionado de =CH-, =CH-CH₂-, y =CH-CH=; y n es 1 o 2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es S o O.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es un enlace covalente.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque X es O.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Y es O.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Y es S.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Z es O.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Z es CH o CH₂.

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,

182
181

caracterizado además porque ---W--- representa $\text{-CH}_2\text{-}$ o $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque ---W--- representa $\text{-CH}_2\text{-}$.

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
5 caracterizado además porque ---W--- representa =CH- , -CH= , $\text{=CH-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-CH=}$, =CH-CH= o -CH=CH- .

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de H, halógeno, ciano, C_{1-4} alquilo y alcoxi de C_{1-3} .

10 13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de H, alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , F, Cl y Br.

14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 13,
15 caracterizado además porque R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de H, metilo, metoxi, F y Cl.

15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de H, halógeno, ciano, hidroxilo, acilo de C_{2-4} , alquilo de C_{1-4} y alcoxi de C_{1-3} .

16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 12,
20 caracterizado además porque R_3 se selecciona independientemente de H, F, Cl, metilo y metoxi.

17.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque R_4 se selecciona independientemente de F, Cl,

183
102

metilo, metoxi, trifluorometilo, fluorometilo, difluorometilo, clorodifluorometilo, diclorofluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, clorodifluorometoxi, diclorofluorometoxi y trifluorometoxi.

18.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
5 caracterizado además porque R_3 se selecciona de metilo, metoxi, H, Cl, Br, I, OH, $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$, CF_3 , $-\text{OCF}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{COOH}$, y $-\text{COCH}_3$, y R_4 se selecciona de H, Cl y metilo.

19.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque R_5 se selecciona de alquilo de C_{1-7} , alcoxi de C_{1-6} ,
10 α , alquenilo de C_{2-7} , alqueniloxi de C_{2-7} , alquinilo de C_{2-7} , alquiniloxi de C_{2-7} , cicloalquilo de C_{3-7} , cicloalcoxi de C_{3-7} , alcoxi de C_{1-8} -alquilo de C_{1-8} , alcoxi de C_{1-5} -alcoxi de C_{1-5} , y cicloalquiloxi de C_{3-7} -alcoxi de C_{1-7} .

20.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque R_5 se selecciona de fenoxi, (fenilo)alcoxi de C_{1-5} ,
15 α , (fenilo) alquilo de C_{1-5} , heteroariloxi de C_{2-5} , heteroarilo de C_{2-5} -alcoxi de C_{1-5} , heterocicliloxi de C_{2-5} , cicloalquilo de C_{3-7} -alquilo de C_{1-7} , cicloalquilo de C_{3-7} -alcoxi de C_{1-7} , y cicloalcoxi de C_{3-7} -alquilo de C_{1-8} .

21.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque R_6 es H.

20 22.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque R_3 se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R_4 se selecciona de F, Cl, metilo, fluorometilo, difluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi y metoxi.

23.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_1 se selecciona de H, CF_3 , metilo, Cl y metoxi, y R_2 se selecciona de H, Cl y metilo.

24.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 23,
5 caracterizado además porque X es un enlace covalente.

25.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado además porque X es enlace covalente, Y es S y Z es O.

26.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es O y Y es O.

10 27.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es O y Y es S.

28.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Y es O y Z es O.

15 29.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Y es S y Z es O.

30.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_6 es H y R_5 se selecciona de alquilo de C_{1-7} , alcoxi de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-7} , alqueniloxi de C_{2-7} , alcoxi de C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , y alcoxi de C_{1-5} -alcoxi de C_{1-5} .

20 31.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado además porque R_5 se selecciona de alquilo de C_{1-5} , alcoxi de C_{1-4} , alquenilo de C_{2-5} , alqueniloxi de C_{2-5} , y alcoxi de C_{1-5} -alcoxi de C_{1-5} .

32.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 30,

caracterizado además porque R_5 se selecciona de alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , alquenilo de C_{2-4} , alqueniloxi de C_{2-4} , y alcoxi de C_{1-3} -alcoxi de C_{1-3} .

33.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado además porque R_5 se selecciona de metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, propenilooxi, isopropenilooxi, etoxi-metoxi, metoxi-metoxi, metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo y etoxi-etilo.

34.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_1 se selecciona de H, CF_3 , metilo, Cl y metoxi; R_2 se selecciona de H, Cl y metilo, R_3 se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi; y R_4 se selecciona de F, Cl, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi y metoxi.

35.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es O; Y es O; R_3 se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi; y R_4 se selecciona de F, Cl, metilo, CF_3 , OCF_3 y metoxi.

36.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es O; Y es S; R_3 se selecciona de H, F, Cl, metilo, y metoxi; y R_4 se selecciona de F, Cl, metilo, CF_3 , OCF_3 y metoxi.

37.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es enlace covalente; Y es S; R_3 se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi; y R_4 se selecciona de F, Cl, metilo, CF_3 , OCF_3 y metoxi.

38.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Y es O; Z es O; R_3 se selecciona de H, F, Cl,

metilo, y metoxi; y R_4 se selecciona de F, Cl, metilo, CF_3 , OCF_3 y metoxi.

39.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Y es S; Z es O; R_3 se selecciona de H, F, Cl, metilo, y metoxi; y R_4 se selecciona de F, Cl, metilo, CF_3 , OCF_3 y metoxi.

5 40.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_3 se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi; R_4 se selecciona de F, Cl, metilo, CF_3 , OCF_3 , y metoxi; R_5 se selecciona de alquilo de C_{1-7} , alcoxi de C_{1-8} , alquenilo de C_{2-7} , alqueniloxi de C_{2-7} , alcoxi de C_{1-8} -alquilo de C_{1-8} , y alcoxi de C_{1-5} -alcoxi de C_{1-5} y R_6 es H.

10 41.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es O; Y es O; R_5 se selecciona de alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , alquenilo de C_{2-4} , alqueniloxi de C_{2-4} , y alcoxi de C_{1-3} -alcoxi de C_{1-3} ; y R_6 es H.

15 42.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es O; Y es S; R_5 se selecciona de alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , alquenilo de C_{2-4} , alqueniloxi de C_{2-4} , y alcoxi de C_{1-3} -alcoxi de C_{1-3} ; y R_6 es H.

20 43.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es O; Y es O; R_1 se selecciona de H, CF_3 , metilo, Cl, y metoxi; R_2 se selecciona de H, Cl y metilo; R_3 se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi; R_4 se selecciona de F, Cl, metilo, CF_3 , OCF_3 y metoxi; y n es 1.

44.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,

caracterizado además porque X es O; Y es S; R₁ se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi; R₂ se selecciona de H, Cl y metilo; R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi; y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi.

45.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 44,
5 caracterizado además porque n = 1.

46.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 45,
caracterizado además porque R₅ se selecciona de alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, alquenilo de C₂₋₄, alqueniloxi de C₂₋₄, y alcoxi de C₁₋₃-alcoxi de C₁₋₃; y R₆ es H.

10 47.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque se selecciona de ácido [4-[[2-etoxi-3-[4-(trifluorometil)fenoxi]propil]tio]-2-metilfenoxi]-acético, ácido [4-[[[(2R)-2-etoxi-3-[4-(trifluorometil)fenoxi]propil]tio]-2-metilfenoxi]-acético y ácido [4-[[[(2S)-2-etoxi-3-[4-(trifluorometoxil)fenoxi]propil]tio]-2-metilfenoxi]-acético.

15 48.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1
caracterizado además porque es ácido [4-[[2-etoxi-3-[4-(trifluorometil)fenoxi]propil]tio]-2-metilfenoxi]-acético.

49.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1
caracterizado además porque es ácido [4-[[[(2R)-2-etoxi-3-[4-
20 (trifluorometil)fenoxi]propil]tio]-2-metilfenoxi]-acético.

50.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1
caracterizado además porque es ácido [4-[[[(2S)-2-etoxi-3-[4-(trifluorometoxil)fenoxi]propil]tio]-2-metilfenoxi]-acético.

51.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1
 caracterizado además porque es seleccionado de ácido {2-metil-4-[2-(4-
 trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-fenoxi}-acético; ácido {2-metil-4-[2-(4-
 trifluorometil-fenoximetil)-pentilsulfanil]-fenoxi}-acético; ácido {4-[4-ciano-2-(4-
 5 trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético; ácido (R)-{4-[2-
 aliloxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético; ácido
 (R)-{4-[2-metoximetoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-
 acético; ácido {4-[2-etoxi-4-(4-trifluorometil-fenil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-
 acético; ácido {3-cloro-4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-fenil}-
 10 acético; ácido {4-[2-etoximetil-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-
 fenoxi}-acético; ácido {4-[4-etoxi-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-2-
 metil-fenoxi}-acético; y ácido {4-[2-(5-cloro-tiofen-2-ilmetoxi)-3-(4-trifluorometil-
 fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético.

52.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1
 15 caracterizado además porque es seleccionado de ácido {4-[3-cano-2-(4-
 trifluorometil-fenoximetil)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético; ácido {4-[5-
 cano-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-pent-4-enilosulfanil]-2-metil-fenoxi}-
 acético; ácido {3-cloro-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-fenil}-
 acético; ácido {2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenoxi)-2-(4-trifluorometil-
 20 fenoximetil)-propilsulfanil]-fenoxi}-acético; ácido {4-[2-benciloxi-3-(4-
 trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético; ácido {4-[2-(4-Butiril-
 fenoxi)-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético; ácido
 {2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propenilosulfanil]-fenoxi}-acético; ácido {2-

metil-4-[2-metilsulfanilmetoxi-4-(4-trifluorometil-fenil)-butilsulfanil]-fenoxi}-acético; ácido [4-[2,4-dietoxi-4-(4-trifluorometil-fenil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-acético; y ácido {4-[2-etoxi-4-(4-trifluorometil-fenil)-but-3-enilosulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético.

- 5 53.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado además porque es seleccionado de ácido {4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-fenoxi}-acético; ácido {2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-heptilsulfanil]-fenoxi}-acético; ácido {4-[4-metoxi-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético; ácido {2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-fenoxi}-acético; ácido {2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piran-2-ilmetilsulfanil]-fenoxi}-acético; y ácido {2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-but-3-enilosulfanil]-fenoxi}-acético;

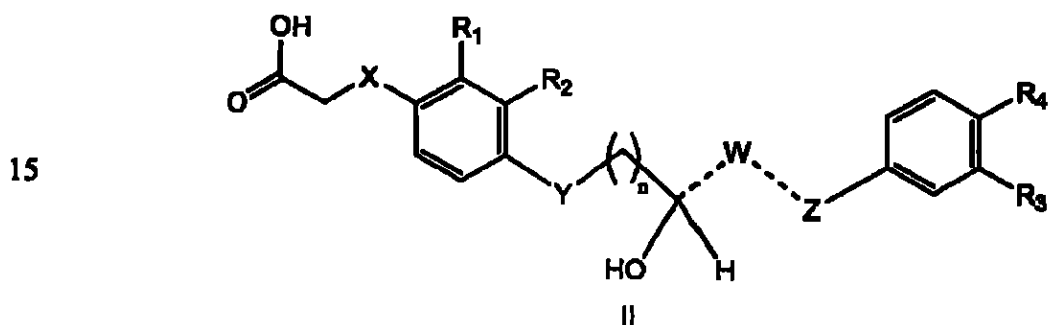
- 54.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado además porque es seleccionado de ácido (R)-{4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético; ácido (R)-{4-[3-(4-cloro-fenoxi)-2-etoxi-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético; ácido (R)-{4-[3-(4-ter-butil-fenoxi)-2-etoxi-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético; ácido (R)-{2-metil-4-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-butilsulfanil]-fenoxi}-acético; ácido (R)-{4-[2-(4-cloro-fenoximetil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético; ácido (R)-{4-[2-(4-ter-butil-fenoximetil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético; ácido (R)-{3-cloro-4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-propilsulfanil]-fenil}-acético; ácido (R)-{3-cloro-4-[3-(4-cloro-fenoxi)-2-etoxi-propilsulfanil]-fenil}-acético; ácido (R)-{4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenilsulfanil}-acético; ácido

(R)-{4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenilsulfanil}-acético; ácido (R)-{2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-fenilsulfanil}-acético; y ácido (R)-{2-metil-4-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-butilsulfanil]-fenilsulfanil}-acético.

5 55.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 27, 30, 31, 32, 34, 36, 37, 39, 40, 42, 44, 45, 46, 47, 51, 52, 53 y 54.

56.- Un método de tratamiento o inhibición de la progresión de una condición mediada por PPAR-delta, dicho método comprende administrar
10 a un paciente que necesita tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición de la reivindicación 55.

57.- A compuesto de la fórmula (II):



en donde X se selecciona de un enlace covalente, S o O; Y es S o O; — W—
— representa un grupo seleccionado de -CH=, -CH2-, -CH2-CH2-, -CH2-CH= y -
20 CH=CH-; Z se selecciona de O, CH y CH2, siempre que cuando Y es O, Z es
O; R1 y R2 se seleccionan independientemente de H, alquilo de C1-3, alcoxi de
C1-3, halógeno y NRaRb en donde Ra y Rb son independientemente H o alquilo
de C1-3; R3 y R4 se seleccionan independientemente de H, halógeno, ciano,

hidroxi, acetilo, alquilo de C₁₋₅, alcoxi de C₁₋₄, y NR_cR_d en donde R_c y R_d son independientemente H o alquilo de C₁₋₃, siempre que R₃ y R₄ no sean ambos H; y n es 1 ó 2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

58.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 57,
5 caracterizado además porque X es S u O.

59.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 58,
caracterizado además porque X es O.

60.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 57,
caracterizado además porque X es un enlace covalente.

10 61.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 57,
caracterizado además porque Y es O.

62.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 57,
caracterizado además porque Y es S.

63.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 57,
15 caracterizado además porque Z es O.

64.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 57,
caracterizado además porque Z es CH o CH₂.

65.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 57,
caracterizado además porque ----W— representa -CH₂-o -CH₂-CH₂-.

20 66.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 65,
caracterizado además porque ----W— representa -CH₂-.

67.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 57,
caracterizado además porque ----W---- representa -CH=, -CH₂-CH=, o -

CH=CH-.

68.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado además porque R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de H, halógeno, ciano, alquilo de C_{1-4} , y alcoxi de C_{1-3} .

5 69.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado además porque R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de H, I, alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , F, Cl y Br.

70.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado además porque R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de
10 H, metilo, metoxi, F y Cl.

71.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado además porque R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de H, halógeno, ciano, hidroxilo, acilo de C_{2-4} , alquilo de C_{1-4} y alcoxi de C_{1-3} .

72.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 71,
15 caracterizado además porque R_3 se selecciona independientemente de H, F, Cl, metilo y metoxi.

73.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 71, caracterizado además porque R_4 se selecciona independientemente de F, Cl, metilo, metoxi, trifluorometilo, fluorometilo, difluorometilo, clorodifluorometilo,
20 diclorofluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, clorodifluorometoxi, diclorofluorometoxi y trifluorometoxi.

74.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado además porque R_3 se selecciona de metilo, metoxi, H, Cl, Br, I,

OH, -CH (CF₃)₂, CF₃, -OCF₃, -N(CH₃)₂, -O-CH₂COOH, y -COCH₃, y R₄ se selecciona de H, Cl y metilo.

75.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado además porque R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, y
5 R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, fluorometilo, difluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi y metoxi.

76.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado además porque R₁ se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, y R₂ se selecciona de H, Cl y metilo.

10 77.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 76, caracterizado además porque X es un enlace covalente.

78.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 77, caracterizado además porque X es enlace covalente, Y es S y Z es O.

15 79.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado además porque X es O y Y es O.

80.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado además porque X es O y Y es S.

81.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado además porque Y es O y Z es O.

20 82.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado además porque Y es S y Z es O.

83.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado además porque R₁ se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi;

R₂ se selecciona de H, Cl y metilo; R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi; y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi y metoxi.

84.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado además porque X es O; Y es O; R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi; y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi.

85.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado además porque X es O; Y es S; R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi; y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi.

86.- The compuesto de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado además porque X es enlace covalente; Y es S; R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi; y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi.

87.- The compuesto de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado además porque Y es O, Z es O; R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi; y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi.

88.- The compuesto de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado además porque Y es S; Z es O; R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi; y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi.

89.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado además porque R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi; y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi.

90.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 57,

caracterizado además porque X es O; Y es O; R₁ se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi; R₂ se selecciona de H, Cl y metilo; R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi; R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi; y n es 1.

5 91.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado además porque X es O; Y es S; R₁ se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi; R₂ se selecciona de H, Cl y metilo; R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi; y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi.

 92.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 92,
10 caracterizado además porque n = 1.

 93.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado además porque se selecciona de ácido {4-[(2R)-2-hidroxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético; ácido {4-[(2S)-2-hidroxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético; y ácido
15 {4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propoxi]-2-metil-fenoxi}-acético.

 94.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 57, 80, 83, 85, 86, 88, 89, 90, 91, 92, 93 y 94.

 95.- Un método de tratamiento o inhibición de la progresión de
20 una condición mediada por PPAR-delta, dicho método comprende administrar a un paciente que necesita tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición de la reivindicación 94.

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 0002.158)
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 States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	PRD 2111 PCT
I	Title of invention	4- ((PHENOXYALKYL) THI O) - PHENOXYACETI C ACI DS AND ANALOGS
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name:	JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.
II-5	Address:	Turnhoutseweg 30 B2340 Belgium Beerse Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No.	732-524-1287
II-9	Facsimile No.	732-524-2808
II-10	e-mail	mzi sk@or us. j nj . com
III-1	Applicant and/or Inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	KUO, Gee-Hong
III-1-5	Address:	3 Traveller Way Scotch Plains, NJ 07076 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

196
195

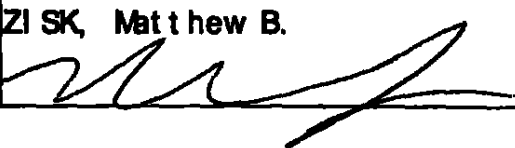
III-2	Applicant and/or Inventor	applicant and inventor US only ZHANG, Rui 155 Matthews Farm Road Belle Mead, NJ 08502 United States of America US US
III-2-1	This person is:	
III-2-2	Applicant for	
III-2-4	Name (LAST, First)	
III-2-5	Address:	
III-2-6	State of nationality	
III-2-7	State of residence	
III-3	Applicant and/or Inventor	applicant and inventor US only WANG, Ai hua 1723 Foxwood Dr. Jamison, PA 18929 United States of America US US
III-3-1	This person is:	
III-3-2	Applicant for	
III-3-4	Name (LAST, First)	
III-3-5	Address:	
III-3-6	State of nationality	
III-3-7	State of residence	
III-4	Applicant and/or Inventor	applicant and inventor US only DEANGELI S, Alan R 108 Route 31 South Pennington, NJ 08534 United States of America US US
III-4-1	This person is:	
III-4-2	Applicant for	
III-4-4	Name (LAST, First)	
III-4-5	Address:	
III-4-6	State of nationality	
III-4-7	State of residence	
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 JOHNSON, Philip S., One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jersey 08933 United States of America 732- 524- 1287 732- 524- 2808 mzi sk@or us. j nj . com 27, 200
IV-1-1	Name (LAST, First)	
IV-1-2	Address:	
IV-1-3	Telephone No.	
IV-1-4	Facsimile No.	
IV-1-5	e-mail	
IV-1-6	Agent's registration No.	
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as

197
196

IV-2-1	Name(s)	first named agent Zi SK, Matthew B. (45, 257)	
V	DESIGNATIONS		
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), 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	19 September 2003 (19.09.2003)	
VI-1-2	Number	60/ 504, 146	
VI-1-3	Country	US	
VI-2	Priority document request		
	The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI - 1	
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	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	.
IX-2	Description	129	-
IX-3	Claims	16	-
IX-4	Abstract	1	.
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	150	

198
197

199
1998

	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	•	-
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 (LAST, First)		
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

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	
------	--	--

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	Date stamp of the receiving Office	
0-4	Form PCT/RQ/101 (Annex)	
0-4-1	PCT Fee Calculation Sheet Prepared Using	PCT- SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.158)
0-9	Applicant's or agent's file reference	
2	Applicant	
12	Calculation of prescribed fees	
12-1	Transmittal fee T	fee amount/multiplier
12-2-1	Search fee S	Total amounts (USD)
12-2-2	International search to be carried out by EP	
12-3	International filing fee (first 30 sheets) I1	1035
12-4	Remaining sheets	120
12-5	Additional amount (X) 11	
12-6	Total additional amount I2	1320
12-7	I1 + I2 =	2355
12-12	EASY Filing reduction R	-74
12-13	Total international filing fee (I-R) I	2281
12-14	Fee for priority document	
	Number of priority documents requested	1
12-15	Fee per document (X) 20	
12-16	Total priority document fee: P	20
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)	4419
12-19	Mode of payment	authorization to charge deposit account
12-20	Deposit account instructions	
	The receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RQ US)
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above.	.
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	.
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document.	.
12-21	Deposit account No.	10- 0750
12-22	Date	16 September 2004 (16.09.2004)
12-23	Name and signature	MATTHEW B. ZI S, PROXY HOLDER

200
199



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
PO Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1140
www.uspto.gov

APPL NO.	FILING OR 371 (c) DATE	ART UNIT	FIL FEE REC'D	ATTY. DOCKET NO	DRAWINGS	TOT CLMS	IND CLMS
60/504,146	09/19/2003		160	PRD-2111			

RECEIVED

CONFIRMATION NO. 6956

000027777
PHILIP S. JOHNSON
JOHNSON & JOHNSON
ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA
NEW BRUNSWICK, NJ 08933-7003

DEC 10 2003

FILING RECEIPT



OC000000011406019

J&J PAT. DKT. SECTION

Date Mailed: 12/03/2003

Receipt is acknowledged of this provisional Patent Application. It will not be examined for patentability and will become abandoned not later than twelve months after its filing date. Be sure to provide the U.S. APPLICATION NUMBER, FILING DATE, NAME OF APPLICANT, and TITLE OF INVENTION when inquiring about this application. Fees transmitted by check or draft are subject to collection. Please verify the accuracy of the data presented on this receipt. If an error is noted on this Filing Receipt, please write to the Office of Initial Patent Examination's Filing Receipt Corrections, facsimile number 703-746-9195. Please provide a copy of this Filing Receipt with the changes noted thereon. If you received a "Notice to File Missing Parts" for this application, please submit any corrections to this Filing Receipt with your reply to the Notice. When the USPTO processes the reply to the Notice, the USPTO will generate another Filing Receipt incorporating the requested corrections (if appropriate).

Applicant(s)

Gee-Hong Kuo, Scotch Plains, NJ;
Rui Zhang, Belle Mead, NJ;
Aihua Wang, Jamison, PA;
Alan R. DeAngelis, Pennington, NJ;

If Required, Foreign Filing License Granted: 12/03/2003

Projected Publication Date: None, application is not eligible for pre-grant publication

Non-Publication Request: No

Early Publication Request: No

Title

4-(Phenoxyalkyl)thio)-phenoxyacetic acids and analogs

LICENSE FOR FOREIGN FILING UNDER
Title 35, United States Code, Section 184
Title 37, C de of Federal Regulations, 5.11 & 5.15

201
201**GRANTED.**

The applicant has been granted a license under 35 U.S.C. 184, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" followed by a date appears on this form. Such licenses are issued in all applications where the conditions for issuance of a license have been met, regardless of whether or not a license may be required as set forth in 37 CFR 5.15. The scope and limitations of this license are set forth in 37 CFR 5.15(a) unless an earlier license has been issued under 37 CFR 5.15(b). The license is subject to revocation upon written notification. The date indicated is the effective date of the license, unless an earlier license of similar scope has been granted under 37 CFR 5.13 or 5.14.

This license is to be retained by the licensee and may be used at any time on or after the effective date thereof unless it is revoked. This license is automatically transferred to any related applications(s) filed under 37 CFR 1.53(d). This license is not retroactive.

The grant of a license does not in any way lessen the responsibility of a licensee for the security of the subject matter as imposed by any Government contract or the provisions of existing laws relating to espionage and the national security or the export of technical data. Licensees should apprise themselves of current regulations especially with respect to certain countries, of other agencies, particularly the Office of Defense Trade Controls, Department of State (with respect to Arms, Munitions and Implements of War (22 CFR 121-128)); the Office of Export Administration, Department of Commerce (15 CFR 370.10 (j)); the Office of Foreign Assets Control, Department of Treasury (31 CFR Parts 500+) and the Department of Energy.

NOT GRANTED

No license under 35 U.S.C. 184 has been granted at this time, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" DOES NOT appear on this form. Applicant may still petition for a license under 37 CFR 5.12, if a license is desired before the expiration of 6 months from the filing date of the application. If 6 months has lapsed from the filing date of this application and the licensee has not received any indication of a secrecy order under 35 U.S.C. 181, the licensee may foreign file the application pursuant to 37 CFR 5.15(b).

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 May 2005 (12.05.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/042478 A3

(51) International Patent Classification⁷: C07C 323/20,
323/62, C07D 333/28, A61K 31/192, 31/277, 31/381,
A61P 3/06, 3/10

(21) International Application Number:
PCT/US2004/030375

(22) International Filing Date:
16 September 2004 (16.09.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/504,145 · 19 September 2003 (19.09.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. [BI/BE]; Turn-
houtseweg 30, B2340, B-Bocane (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KUO, Gee-Hong
[US/US]; 3 Traveller Way, Scotch Plains, NJ 07076 (US).
ZHANG, Rui [US/US]; 155 Mathews Farm Road, Belle
Mead, NJ 08502 (US). WANG, Alhua [US/US]; 1727 Fox-
wood Dr., Jamison, PA 18929 (US). DEANGELIS, Alan,
R. [US/US]; 108 Route 31 South, Pennington, NJ 08534
(US).

(74) Agents: JOHNSON, Phillip S., et al.; One Johnson &
Johnson Plaza, New Brunswick, New Jersey 08933 (US).

(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, 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.

(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, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

(88) Date of publication of the international search report:
21 July 2005

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: 4-((PHENOXYALKYL)THIO)-PHENOXYACETIC ACIDS AND ANALOGS

(57) Abstract: The invention features 4-((phenoxyalkyl)thio)-phenoxyacetic acids and analogs, compositions containing them, and
methods of using them as PPAR delta modulators to treat or inhibit the progression of, for example, dyslipidemia.

WO 2005/042478 A3

204
203

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C323/20 C07C323/62 C07D333/28 A61K31/192 A61K31/277
A61K31/381 A61P3/06 A61P3/10

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/074495 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION; CADILLA, RODOLFO; HENKE, BRAD, RICHARD) 12 September 2003 (2003-09-12) abstract claim 1	1-95
A	WO 03/011807 A (NOVO NORDISK A/S) 13 February 2003 (2003-02-13) abstract examples 1-36	1-95
E	WO 2005/030694 A (JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.; KUO, GEE-HONG; ZHANG, RUI; WANG, AIHUA; DE) 7 Apr'11 2005 (2005-04-07) claims 1-61	1-95

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

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

25 May 2005

Date of mailing of the international search report

01/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patentpark 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-3040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Goetz, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/030375

205
204

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 56 and 95 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US2004/030375

206.
205

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03074495	A	12-09-2003	AU 2003224632 A1 EP 1480957 A1 WO 03074495 A1	16-09-2003 01-12-2004 12-09-2003
WO 03011807	A	13-02-2003	BR 0211414 A CA 2452665 A1 CN 1537093 A CZ 20040133 A3 WO 03011807 A1 EP 1414778 A1 HU 0401575 A2 JP 2004536150 T MX PA04000891 A PL 366401 A1 US 2003139473 A1 ZA 200400161 A	17-08-2004 13-02-2003 13-10-2004 16-06-2004 13-02-2003 06-05-2004 29-11-2004 02-12-2004 21-05-2004 24-01-2005 24-07-2003 18-08-2004
WO 2005030694	A	07-04-2005	WO 2005030694 A1	07-04-2005

209
206



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

ADMINISTRACIÓN Y COMERCIO
Radicación : 16631466 00000000 Folios: 200
Fecha (AYD) 2006-03-30 13:58 01
Origen: 011 PCI-PATRI 370 FASE NUC1 411 PRESEMIAL
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
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 se presenta la solicitud	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()