



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-31467

54. TÍTULO

ACIDOS 4-((FENOXTALQUIL)TIO)-FENOXTIACETICOS Y ANALOGOS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07C59/70, 323/70, C09D317/22, 319/20, A61K31/192, 31/196, 31/277, 31/357, A61P3/10

71. SOLICITANTE

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO

BEERSE, BELGICA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

Marzo 30 - 2006

(OK)

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL : 19-04-2006

SOLICITUD DE:☒ **Patente de Invención.**☐ **Patente de Modelo de Utilidad**

x Capitulo I

Capítulo II

SOLICITANTE
(71)

Nombre: JANSSEN PHARMACEUTICA
N.V.
Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340
Beerse, Belgica.
Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Belgica.
Lugar de Constitución : Belgica
Teléfono: Fax:
E-mail

IDENTIFICACIÓN.

C.C. ☐ **NIT** ☐

C.E. ☐ **Otro** ☐

Número

3
REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE
Dirección: Cra. 11A No. 84-76 (Of. 305)
Teléfono: 6 162051/81 Fax: 6 161889
E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER ANEXO

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5: PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/030188 Fecha 16 de septiembre de 2004

Publicación Internacional No. **WO 2005/030694 A1** Fecha **07 de abril de 2005**

6 TITULO (54) ACIDOS 4-((FENOXIALQUIL)TIO)-FENOXIACETICOS Y ANALOGOS

7 Clasificación Internacional (51)

C07C 59/70, 323/70, C07D 317/22, 319/20
A61K 31/192, 31/196, 31/233, 31/253, A61P 3/10

8 Privacidad

(33) País de Origen
Estados Unidos de América

(32) Fecha 19 de septiembre de 2003

(31) Número de Solicitud
60/504.089

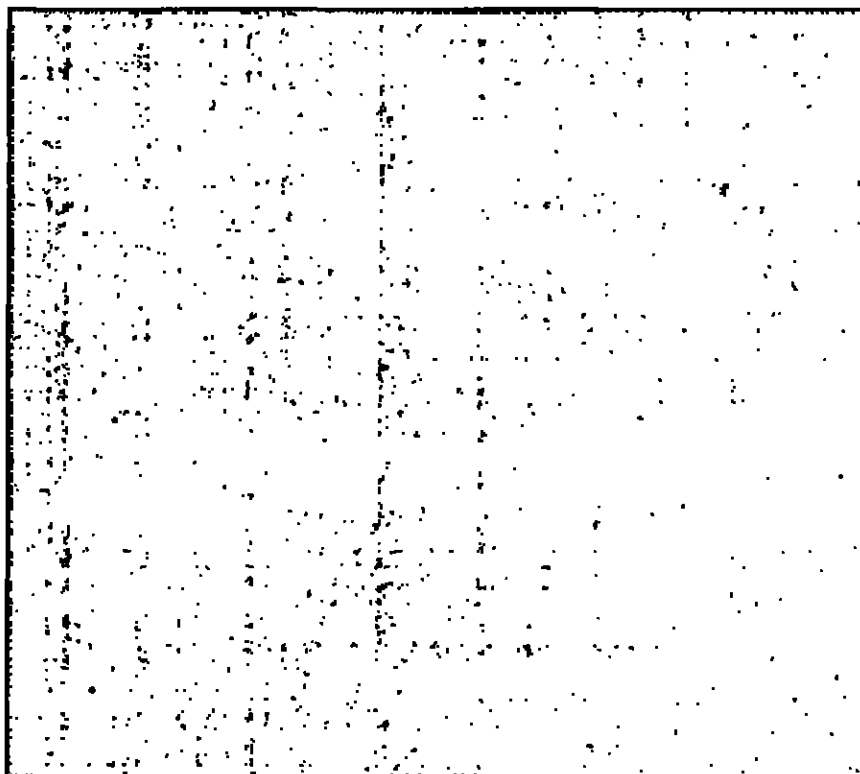
SI	X	NO
----	---	----

9 - Comprobante de pago No. 06 - 21,181

Fecha 16 de marzo de 2006

- ☐ 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 acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 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 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

[Handwritten signature]

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

As. 2952/PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiacion : 06K01467 00000000
Fecha (AMD): 2006-03-30 13:59:13
Tramite : 011 PCI-PATENT 378 FASE NAL3 411 PRESENTAL
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 176

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 21,181
FECHA : MARZO 16 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEBITANTE	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

***** CONCEPTO *****

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

SON: 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).

4

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 59/70


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

folio 5 PARA PUBLICACIÓN.

2006-07-11

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

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

P06/400F

1. ACIDOS 4-((FENOXIALQUIL)TI)-FENOXIACETICOS Y ANALOGOS**REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS**

5 Esta solicitud reclama prioridad a la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos No. 60/504089, 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

8
X

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
5 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
10 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
15 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
20 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

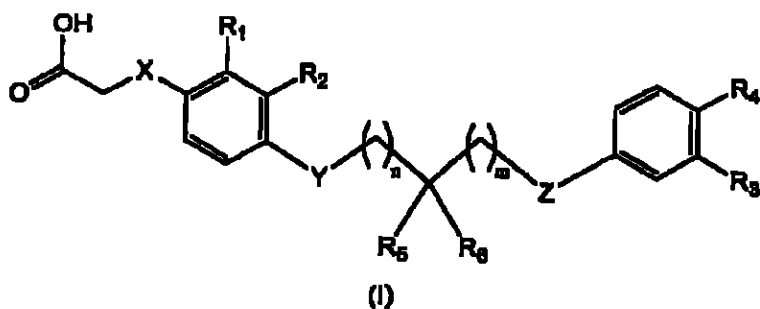
libre contribuye a resistencia a la insulina y progresión de diabetes (Boden, G. PROCEEDINGS OF THE ASSOCIATION OF AMERICAN PHYSICIANS (Mayo-Junio de 1999), 111 (3), 241-8).

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) siguiente:

15



20

en donde

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

Y es S u O;

Z es O o CH₂, siempre que cuando Y es O, Z es O;

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de H, alquilo de C_{1-3} , 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, alquilo de C_{1-5} , hidroxilo, acilo de C_{2-4} , alcoxi de C_{1-4} , y NR_cR_d en donde R_c y R_d son independientemente H o alquilo de C_{1-3} , siempre que R_3 y R_4 no son ambos H;

R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de halógeno, fenilo, alquilo de C_{1-9} , alcoxi de C_{1-9} , alqueno de C_{2-9} , alqueno de C_{2-9} , cicloalquilo de C_{3-7} , cicloalcoxi de C_{3-7} , cicloalquilo de C_{3-7} -alquilo de C_{1-7} , cicloalquilo de C_{3-7} -alcoxi de C_{1-7} , cicloalquilo de C_{3-7} -alquilo de C_{1-9} , y cicloalquilo de C_{3-7} -alcoxi de C_{1-7} , o

R_5 y R_6 juntos forman alqueno de C_{1-9} o alqueno de C_{3-9} , o R_5 y R_6 y el átomo de carbono al cual están unidos forman cicloalquilo de C_3 o heterociclo de 5 ó 6 miembros;

n es 0, 1 ó 2; y

m es 0, 1 ó 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 además agentes farmacéuticamente activos 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 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 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 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 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
5 evidente a partir de la discusión detallada, ejemplos y reivindicaciones más adelante.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

10 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
15 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
20 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 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
5 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.,
10 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
15 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)
20 Ejemplos Biológicos; G) Otras Modalidades; y Reivindicaciones.

A. Términos

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.

5 El término "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa aquí, significa aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico 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
10 retraso del inicio o progresión de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

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

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
20 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 fines profilácticos (es decir, inhibición del inicio o

progresión de un trastorno), el término "cantidad 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 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 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 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.

15 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" 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.

20 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
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
5 aminometilo-sustituidos). Ejemplos de alquilo sustituido incluyen
halogenoalquilo (tal como fluorometilo, clorometilo, difluorometilo,
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,
10 nitroalquilo, alquilalquilo, cianoalquilo, fenilalquilo, heteroarilalquilo,
heterociclilalquilo, fenoxialquilo, heteroariloxyalquilo (tal como 2-
piridiloxialquilo), heterocicliloxi-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
15 independientemente seleccionados, para formar, por ejemplo,
metilpropilamino e isopropilmetilamino, además grupos dialquilamino que
tienen dos del mismo grupo alquilo tal como dimetilamino o dietilamino.

El término "alquenilo" incluye radicales hidrocarburo de cadena
recta y ramificada opcionalmente sustituidos como antes con por lo menos un
20 doble enlace carbono-carbono (sp²). Los alquénilos 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 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.

- 5 El término "alquinilo" incluye radicales hidrocarburo de cadena recta o ramificada opcionalmente sustituidos como antes con por lo menos un 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
10 como alquinilos aquí. El alquinilo no incluye cicloalquinilo.

- El término "Ac", como se usa aquí, ya sea que se use solo o como parte de un grupo sustituyente, significa acetilo (CH_3CO). El término "acilo", como se usa aquí, se refiere a un sustituyente que tiene un grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) y uno o más grupos alquilo o alquilenos. Por ejemplo acilo de
15 C_{2-4} incluye sin limitación, acetilo, $\text{CH}_3\text{CH}_2-(\text{C}=\text{O})-\text{CH}_2-$ y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{C}=\text{O})-$.

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 6 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 heterocíclico, 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 "heterocíclico" y "arilo" y "alcoxi", etc., también puede ser sustituido o no sustituido. Por ejemplo, en donde R₄ es "metilo o metoxi", a menos que se indique otra cosa, estos términos colectivamente incluyen: metilo, metoxi, trifluorometilo,
15 trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo, fluorometoxi, clorodifluorometilo, clorodifluorometoxi, diclorofluorometilo y diclorofluorometoxi, etc.

Ejemplos incluyen aquellos compuestos en donde: (a) X es S u O; (b) X es un enlace covalente; (c) X es O; (d) Y es O; (e) Y es S; (f) Z es O;
20 (g) Z es CH o CH₂; (h) m es 1; (i) m es 2; (k) n es 1; (l) R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, F, Cl, y Br; (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, aceto, alquilo de

- C₁₋₂, y alcoxi de C₁₋₂; (o) R₃ se selecciona independientemente de H, F, Cl, metilo y metoxi; (p) R₄ se selecciona independientemente de H, halógeno, ciano, alquilo de C₁₋₂, y alcoxi de C₁₋₂; (q) R₃ se selecciona independientemente de H, halógeno, ciano, alquilo de C₁₋₂, y alcoxi de C₁₋₂, y
- 5 R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, metilo, y metoxi; (r) R₃ 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; (s) R₅ y R₆ juntos forman alquildenilo de C₁₋₉ o alquenildenilo de C₃₋₉, o R₅, R₆ y el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman cicloalquilo de C₃₋₇;
- 10 (t) R₅ y R₆ se seleccionan independientemente de halógeno, fenilo, alquilo de C₁₋₉, alcoxi de C₁₋₈, alqueno de C₂₋₉, alquenilo de C₂₋₉, 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, y cicloalquiloxi de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇; (u) R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R₄ se selecciona de
- 15 F, Cl, acetilo, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo, fluorometoxi; (v) R₁ se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, y R₂ se selecciona de H, Cl y methyl; (w) X es O y Y es O; (x) Z es O y Y es O; (y) 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
- 20 R₄ se selecciona de F, Cl, metilo y metoxi; (z) X es O, Y es O, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo y metoxi; (z2) Z es O, Y es O, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, y metoxi; (aa) 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 y metoxi, y R₅ y R₆ juntos forman alquildenilo de C₁₋₉ o alquenildenilo de C₃₋₉, o R₅, R₆ y el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman cicloalquilo de C₃₋₇; (bb) X es O, Y es O, Z 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 y metoxi, y R₅ y R₆ se seleccionan independientemente de halógeno, fenilo, alquilo de C₁₋₉, alcoxi de C₁₋₉, alquenilo de C₂₋₉, alqueniloxi de C₂₋₉, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalcoxi de C₃₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇, cicloalquiloxi de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₉ y cicloalquiloxi de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇; (cc) X es O, Y es O, Z 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, y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo y metoxi; (dd) X es O, Y es O, Z 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 y metoxi, y R₅ y R₆ juntos forman alquildenilo de C₁₋₉ o alquenildenilo de C₃₋₉, o R₅, R₆ y el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman cicloalquilo de C₃₋₇; (ee) X es O, Y es O, Z 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, y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo y metoxi, y R₅ y R₆ se seleccionan independientemente de halógeno, fenilo, alquilo de C₁₋₉, alcoxi de C₁₋₉, alquenilo de C₂₋₉, alqueniloxi de C₂₋₉, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalcoxi de C₃₋₇,

cicloalquilo de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆, y cicloalquilo de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇; (ff) X es O, Y es O o S, Z 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 y metoxi, m es 1, y n es 1; (gg) X es O, Y es O o S, Z 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 y metoxi, m es 1, n es 1, y R₅ y R₆ se seleccionan independientemente de halógeno, fenilo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, alqueno 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, cicloalquilo de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆, y cicloalquilo de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇; o combinaciones de los anteriores.

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

ácido {2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético;

ácido (2-metil-4-{2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-alilsulfanil}-fenoxi)-acético;

ácido {2-metil-4-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético;

ácido {2-cloro-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético;

ácido {2-metil-4-[3-metil-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-but-2-enilsulfanil]-fenoxi}-acético;

ácido {4-[3,3-difluoro-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;

5 ácido {3-cloro-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenil}-acético;

ácido {2-metil-4-[1-(4-trifluorometil-fenoximetil)-ciclopropilmetilsulfanil]-fenoxi}-acético;

10 ácido {2-metil-4-[2-propil-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-pentilsulfanil]-fenoxi}-acético;

ácido {4-[2-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;

ácido {4-[2-(4-cloro-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;

15 ácido {4-[2-(3,4-dicloro-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;

ácido {4-[2-(2,4-dicloro-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;

20 ácido {4-[3-ciano-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;

ácido {2-metil-4-[3-fenil-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético;

ácido {2-metil-4-[3-naftalen-1-il-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-

alilsulfanil]-fenoxi}-acético;

ácido {4-[2,2-difluoro-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;

5 ácido {2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-[1,3]dioxan-2-ilmetilsulfanil]-fenoxi}-acético;

ácido {4-[2,2-dimetil-4-(4-trifluorometil-fenoximetil)-[1,3]dioxolan-4-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;

ácido [2-metil-4-(2-fenoximetil-alilsulfanil)-fenoxi]-acético;

10 ácido {4-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;

ácido {4-[2-(4-metoxi-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;

ácido {4-[2-(4-dimetilamino-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;

15 ácido {2-trifluorometil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético;

ácido {3-cloro-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético;

20 ácido {2-metoxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético;

ácido {2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenoxi)-but-3-enilsulfanil]-fenoxi}-acético;

ácido {2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoxi)-alilsulfanil]-fenoxi}-

- acético;
- ácido {4-[2-hidroxi-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;
- 5 acético;
- ácido {4-[2-(4-tert-butil-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;
- ácido {4-[2-(4-isopropil-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;
- ácido {2-cloro-4-[2-(3,4-dicloro-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético;
- 10 ácido {2-cloro-4-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético;
- ácido {4-[2,2-dimetil-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;
- ácido {2-cloro-4-[2,2-dimetil-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-fenoxi}-acético;
- 15 ácido {2-cloro-4-[1-(4-trifluorometil-fenoximetil)-ciclopropilmetilsulfanil]-fenoxi}-acético;
- ácido {3-cloro-4-[2,2-dimetil-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-fenil}-acético;
- 20 ácido {2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético;
- ácido {3-cloro-4-[2,2-dimetil-3-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-propilsulfanil]-fenil}-acético; y

29
28

ácido {3-cloro-4-[3-metil-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-but-2-enilsulfanil]-fenil}-acético.

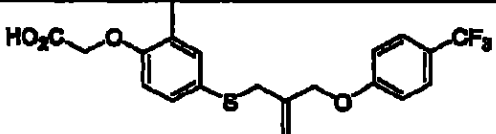
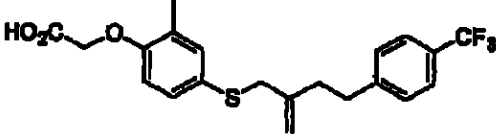
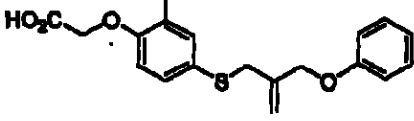
Además, el siguiente es un compuesto de la presente invención:
ácido [2-metil-4-[[2-[[4-(trifluorometil)fenoxi]metil]-2-propenil]tio]fenoxi]-acético.

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

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

CUADRO 1

15

Número de compuesto	Estructura
1	
2	
3	

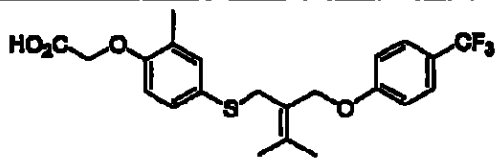
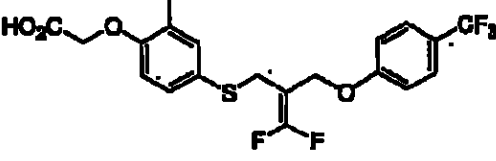
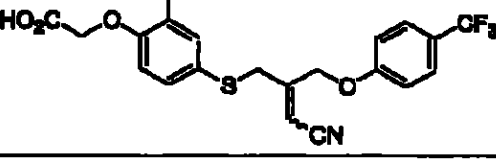
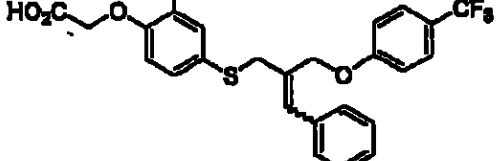
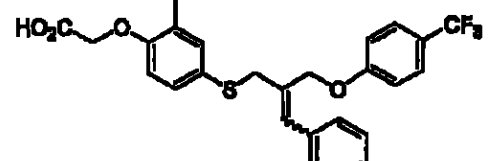
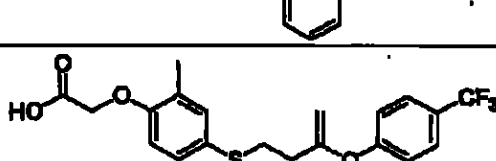
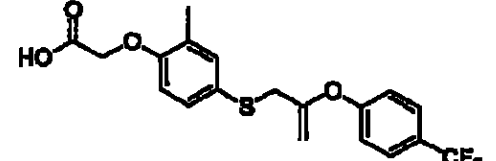
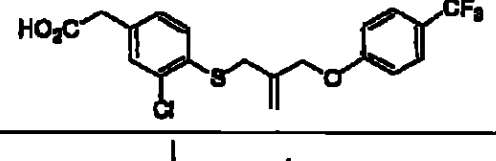
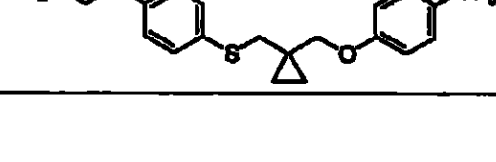
20

5

10

15

20

15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	

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

Y es S u 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, alquilo de C₁₋₅, hidroxilo, acilo de C₂₋₄, 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 y R₆ se seleccionan independientemente de halógeno, fenilo, alquilo de C₁₋₉, alcoxi de C₁₋₈, alqueno de C₂₋₉, alqueno de C₂₋₉, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalcoxi de C₃₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₈, y cicloalquilo de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇, o

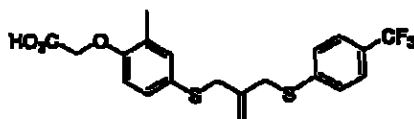
R₅ y R₆ juntos forman alquidenilo de C₁₋₉ o alquendeno de C₃₋₉, o R₅ y R₆ y el átomo de carbono al cual están unidos forman cicloalquilo de C₃₋₇ o heterociclo de 5 ó 6 miembros;

n es 0, 1 ó 2; y

m es 0, 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un ejemplo particular de dichos compuestos es ácido [2-metil-4-[[[2-[[[4-(trifluorometil)fenil]tio]metil]-2-propenil]tio]fenoxi]-acético,

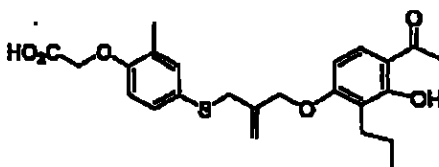


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10.64 (brs, 1 H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.17 (s, 1 H), 7.12 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1 H), 6.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 4.87 (s, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.58 (s, 2 H), 2.21 (s, 3 H);

EM (ES) m/z : 451 ($\text{M}+\text{Na}^+$); (PPARdelta EC_{50} : 80, 45, 38 nM).

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 alcance de la presente invención. Más aún, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales se pretende que sean incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes, y dichos solvatos también son abarcados dentro del alcance de esta invención.

Los siguientes son otros compuestos de interés:

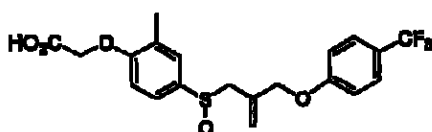


ácido {4-[2-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-
acético;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.42 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H),
5 5.15 (s, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.67 (s, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 3.57 (s, 2 H), 2.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 1.52 (m, 2 H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H);

EM (ES) *m/z*: 467 (M+Na⁺); (PPARdelta EC₅₀: 13, 18 nM);

10

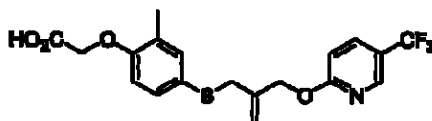


ácido [2-metil-4-[[2-[[4-(trifluorometil)fenoxi]metil]-2-propenil]sulfinil]fenoxi]-
acético

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (m, 3 H), 7.35 (s, 1 H), 6.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 6.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 5.44 (s, 1H), 5.20 (s, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 4.52 (d, *J* = 12.7 Hz, 1 H), 4.42 (d, *J* = 12.7 Hz, 1 H), 3.77 (d, *J* = 12.9 Hz, 1 H), 3.64 (d, *J* = 12.9 Hz, 1 H), 2.28 (s, 3 H);

EM (ES) *m/z*: 427 (M-H⁺); (PPARdelta EC₅₀: >3000 nM);

20



ácido [2-metil-4-[[2-[[[5-(trifluorometil)-2-piridinil]oxi]metil]-2-propenil]tio]fenoxi]-
acético

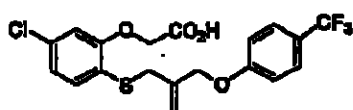
^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8.02 (s, 1 H), 7.67 (dd, $J = 2.6, 9.6$ Hz, 1 H), 7.18 (m, 2 H), 6.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.65 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 4.82 (s, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 4.70 (s, 2 H), 4.66 (s, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 3.48 (s, 2 H), 2.25 (s, 3 H);

5 EM (ES) m/z : 414 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S} + 0.4 \text{ H}_2\text{O}$: C, 54.26; H, 4.51; N, 3.33.

Encontrado: C, 54.12; H, 4.28; N, 3.56; (PPARdelta EC_{50} : >3000 nM);

10



ácido [5-cloro-2-[[2-[[4-(trifluorometil)fenoxi]metil]-2-propenil]tio]fenoxi]-acético

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.78 (brs, 1 H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.95-6.91 (m, 3 H), 6.76 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 5.13 (s, 1 H), 5.03 (s, 1 H), 4.71 (s, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 3.67 (s, 2 H);

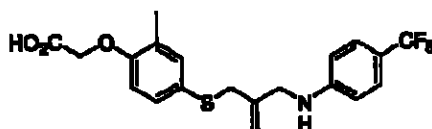
15

EM (ES) m/z : 455 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 52.72; H, 3.73.

Encontrado: C, 52.53; H, 3.52; (PPARdelta EC_{50} : >3000 nM); y

20



ácido [2-metil-4-[[2-[[[4-(trifluorometil)fenil]amino]metil]-2-propenil]tio]fenoxi]-acético

^1H RMN (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ 7.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 7.19 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1 H), 6.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 4.94 (s, 1 H), 4.80 (s, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 3.88 (s, 2 H), 3.49 (s, 2 H), 2.21 (s, 3 H);

5 EM (ES) m/z : 412 ($\text{M}+\text{H}^+$); (PPARdelta EC_{50} : >500 nM).

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
10 racémicas, o formas enantioméricamente u opcionalmente puras.

Las sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de carboxilato (v.gr., alquilo de C_{1-8} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocíclico no aromático), sales de adición de aminoácido, ésteres y amidas que están dentro de una relación de riesgo/beneficio
15 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, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato,
20 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 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 C₁₋₈ aminas primarias y di(alquilo de C₁₋₈) 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 farmacéuticamente aceptables representativos de la invención incluyen alquilo de C₁₋₇, cicloalquilo de C₅₋₇, fenilo y ésteres de fenil alquilo (C₁₋₈). 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 menores de los mismos, también están dentro del alcance de la invención.

20 Grupos protectores de hidroxilo

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

Eteres metílicos sustituidos

Ejemplos de éteres metílicos sustituidos incluyen metioximetilo, metiltiometilo, *t*-butiltiometilo, (fenildimetilsilil)metoximetilo, benciloximetilo, *p*-metoxibenciloximetilo, (4-metoxifenoxi)metilo, guaiacolmetilo, *t*-butoximetilo, 4-
 5 penteniloximetilo, siloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, tetrahidropirano, 3-bromotetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropirano, 4-metoxitetrahidrotiopirano, S,S-dióxido de 4-metoxitetrahidrotiopirano, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1,4-
 10 dioxan-2-ilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofurano y 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-methanobenzofuran-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, *t*-butilo, alilo, *p*-clorofenilo, *p*-metoxifenilo, 2,4-dinitrofenilo y bencilo.

Eteres bencílicos sustituidos

20 Ejemplos de éteres bencílicos sustituidos incluyen *p*-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, *p*-cianobencilo, *p*-fenilbencilo, 2- y 4-picolilo, N-óxido de 3-metil-2-picolilo, difenilmetilo, *p,p'*-dinitrobenzhdrido, 5-

dibenzosuberilo, trifenilmetilo, α -naftiridifenilmetilo, *p*-metoxifenildifenilmetilo, di(*p*-metoxifenil)fenilmetilo, tri(*p*-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenaciloxi)fenildifenilmetilo, 4,4',4''-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 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.

Eteres silícicos

10 Ejemplos de éteres silícicos incluyen trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-*p*-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo, y *t*-butilmetoxifenilsililo.

Esteres

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

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, 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

Ejemplos de sulfonatos incluyen sulfato, metansulfonato

(mesilato), bencilsulfonato y tosilato.

Grupos protectores de amino

La protección para el grupo amino incluye carbamatos, amidas y
5 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.

10 Carbamatos

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.

15

Etilo sustituido

Ejemplos de etilcarbamatos sustituidos incluyen 2,2,2-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*-hidroxipiperidinilo, alquilditio, bencilo, *p*-metoxibencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-

20

bromobencilo, *p*-clorobencilo, 2, 4-diclorobencilo, 4- metilsulfinilbencilo, 9-antrilmetilo y difenilmetilo.

Segmentación asistida

5 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.

10

Segmentación fotolítica

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

15

Derivados de tipo urea

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

20

Carbamatos diversos

Ejemplos de carbamatos diversos incluyen *t*-amilo, S-benciltiocarbamato, *p*-cianobencilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo,

ciclopropilmetilo, *p*-deciloxibencilo, diisopropilmetilo, 2,2-dimetoxycarbonilvinilo, *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-
 5 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:

10

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*-
 15 fenilbenzoilo.

Segmentación asistida

N-*o*-nitrofenilacetilo, N-*o*-nitrofenoxiacetilo, N-acetoacetilo, (N'-ditiobenciloxicarbonilamino)acetilo, N-3-(*p*-hidroxifenil)propionilo, N-3-(*o*-
 20 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*-(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-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 especiales

Ejemplos de grupos NH protectores especiales incluyen

10 **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.

Derivados de imina

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

Protección para el grupo carboxilo

Esteres

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

Esteres metílicos sustituidos

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

Esteres etílicos 2-sustituidos

15 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'-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 -
20 metilcinamilo, fenilo, *p*-(metilmercapto)fenilo y bencilo.

Esteres bencílicos sustituidos

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 y *p*-P-bencilo.

Esteres sillicos

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

10

Esteres activados

Ejemplos de ésteres activados incluyen tioles.

Derivados diversos

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

15

Esteres estanlicos

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

20

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 A a G describen vías de síntesis sugeridas. Usando estos esquemas, los siguientes lineamientos, y los ejemplos de los compuestos 1-28, un experto en la técnica puede desarrollar métodos análogos o similares para un compuesto dado, que estén 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 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 Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1991. Estos grupos protectores pueden ser removidos en una etapa conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

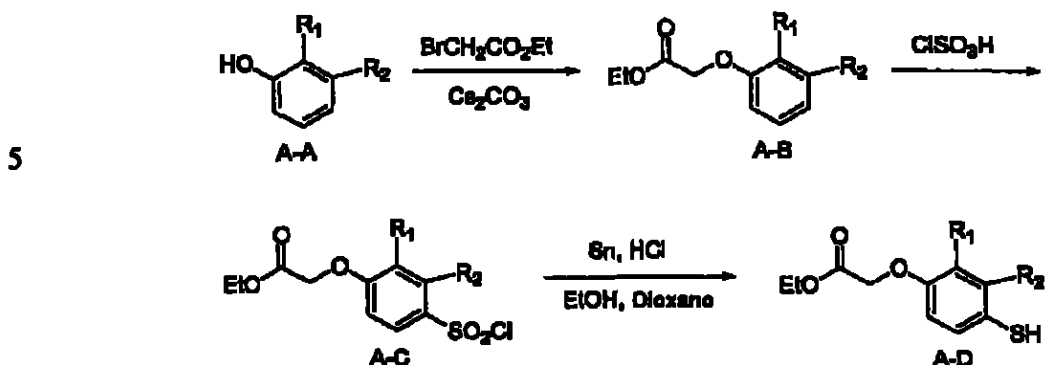
En donde los procedimientos para la preparación de los

compuestos de conformidad con la invención dan origen a mezcla de 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
5 preparar ya sea mediante síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden ser resueltos, por ejemplo, en sus enantiómeros 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
10 separación cromatográfica y remoción del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos se pueden resolver usando una columna de CLAR quiral.

Ejemplos de las vías de síntesis descritas incluyen los ejemplos 1 a 7. Los compuestos análogos a los compuestos objetivo de estos ejemplos se pueden hacer de conformidad con vías similares. Los compuestos
15 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
20 esquemas A-G.

ESQUEMA A**Síntesis de A-D**

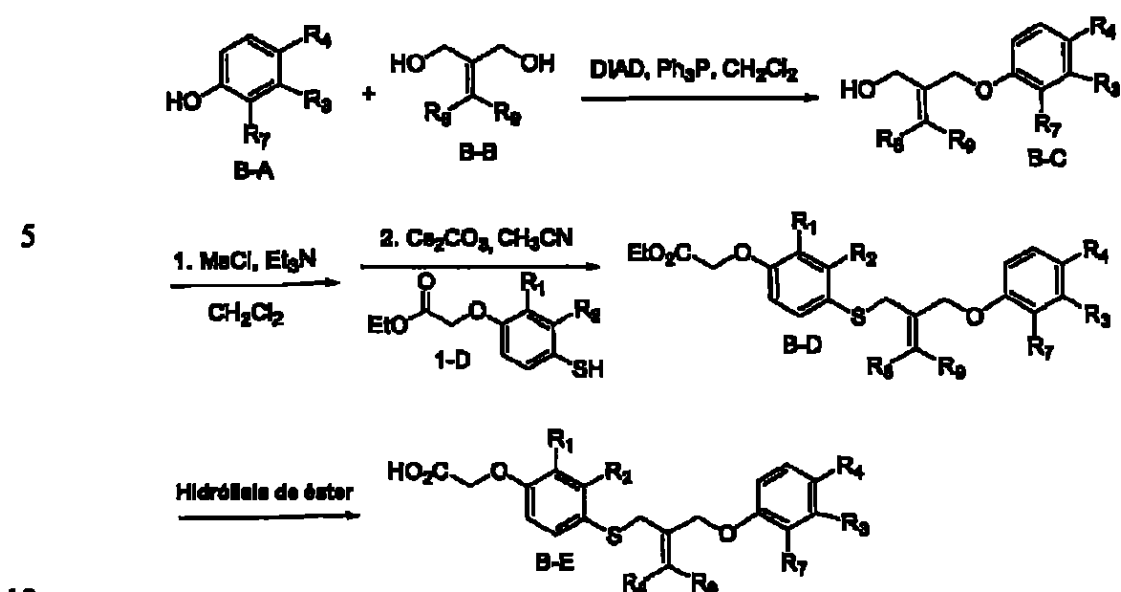
De conformidad con el esquema A, fenol A-A, una variedad de

10 las cuales están comercialmente disponibles (tales como 3-metilfenol, 2-etilfenol, 2-propilfenol, 2,3-dimetilfenol, 2-clorofenol, 2,3-diclorofenol, 2-bromofenol y 2-aminofenol), se alquila para formar éster etílico de ácido fenoxiacético A-B con un éster etílico de ácido halogenoacético tal como éster etílico de ácido bromoacético, en presencia de una base apropiada tal como

15 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 A-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 A-C. La transformación de cloruro de sulfonilo A-C a

20 bencenotiol A-D se logra usando un metal como un agente reductor, tal como estaño o zinc, en un medio ácido tal como etanol o dioxano.

En los esquemas B, D y E, R_8 y R_9 se pueden seleccionar, por ejemplo, de H, alquilo de C_{1-8} , alqueniilo de C_{2-8} , fenilo, halógeno y cano.

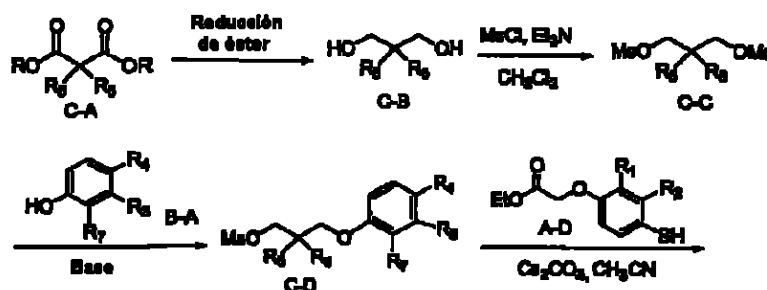
ESQUEMA B

En el esquema B, la reacción de Mitsunobu de 1,3-diol B-B con fenol B-A provee alcohol B-C 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 B-D se obtiene en dos pasos: (1) conversión del alcohol B-C a mesilato bajo condiciones estándares utilizando cloruro de metansulfonilo y trietilamina en un solvente apropiado tal como CH₂Cl₂, y (2) alquilación de bencenotiol B-D, preparado de conformidad con el esquema A anterior, con el intermediario de mesilato usando una base adecuada tal como Cs₂CO₃, K₂CO₃, o NaH, en un solvente apropiado tal como CH₃CN o THF, bajo nitrógeno. Bajo condiciones de saponificación estándares, éster etílico de ácido fenoxiacético B-D es convertido a ácido B-E bajo nitrógeno. Las condiciones de hidrólisis preferidas incluyen el uso de NaOH como una base

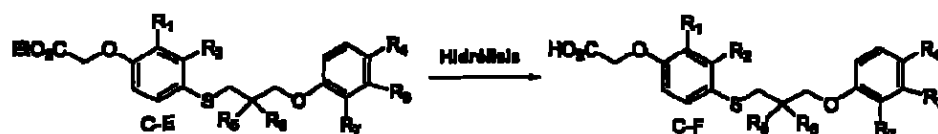
en un sistema de solvente alcohólico acuoso tal como agua-metanol, o usando LiOH como una base en un sistema de agua-THF más ligero.

ESQUEMA C

5



10

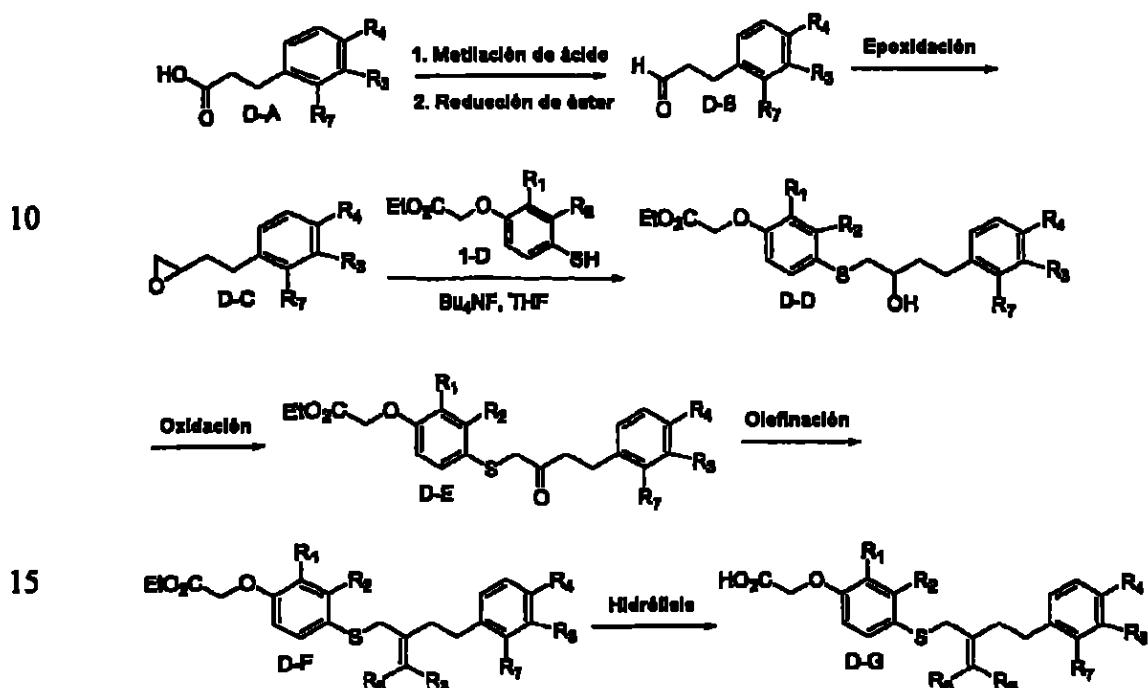


En el esquema C, R₅ y R₆, el malonato sustituido C-A es reducido a propano-1,3-diol C-B usando un agente reductor adecuado tal como hidruro de litio- aluminio o hidruro de diisobutilaluminio. Después de que el propano-1,3-diol C-B es convertido a dimesilato C-C usando cloruro de metansulfonilo y trietilamina en un solvente apropiado tal como CH₂Cl₂, C-C reacciona con fenol B-A en presencia de una base adecuada tal como Cs₂CO₃, K₂CO₃ o NaH en un solvente apropiado tal como CH₃CN o THF para producir mesilato C-D. Ester etílico de ácido fenoxiacético C-E se obtiene mediante alquilación de bencenotiol A-D, preparado de conformidad con el esquema A anterior, con el mesilato C-D usando una base adecuada tal como Cs₂CO₃, K₂CO₃ o NaH en un solvente apropiado tal como CH₃CN o THF bajo nitrógeno. Bajo condiciones de saponificación específicas, el éter etílico de ácido

fenoxiacético C-E es convertido a ácido C-F 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 ligero.

5

ESQUEMA D



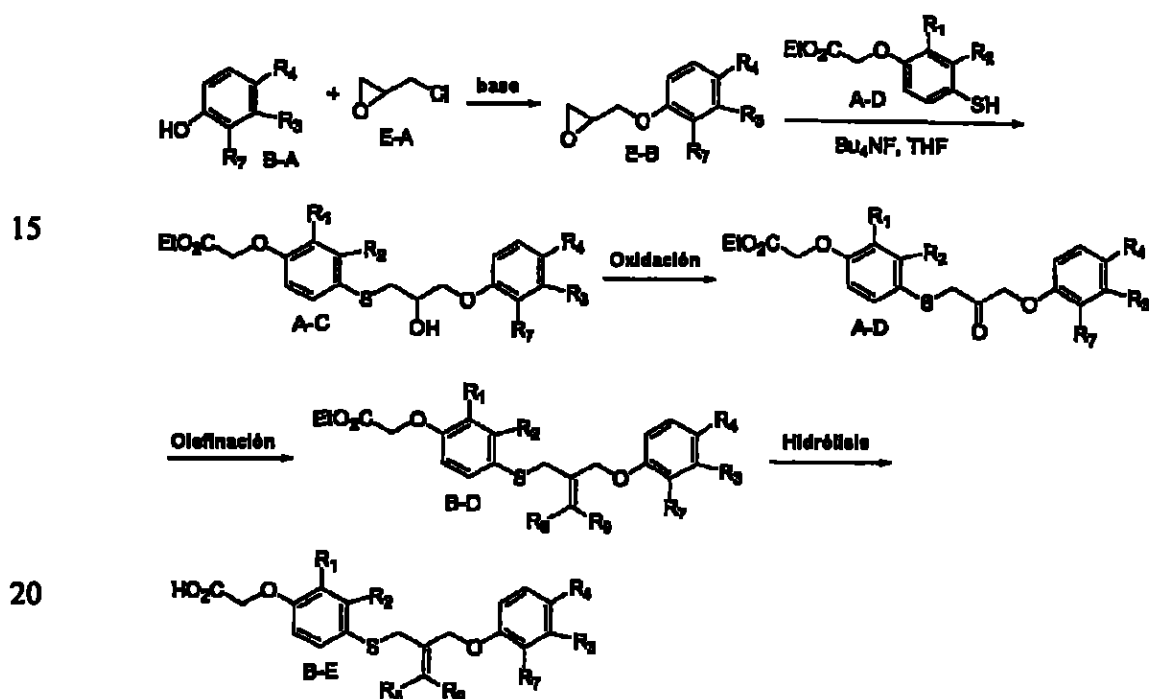
De conformidad con el esquema D, el aldehído D-B se pudo preparar en dos pasos por metilación de ácido D-A usando (trimetilsilil)diazometano como un agente metilador seguido por reducción del intermediario de éster metílico con un agente reductor adecuado tal como hidruro de diisobutilaluminio. El aldehído D-B es transformado a epóxido D-C haciendo reaccionar con metiluro de dimetilsulfonio, que es generado *in-situ* a

20

EF
53

partir del tratamiento de yoduro de trimetilsulfonio con una base fuerte tal como anión de DMSO. La abertura de anillo de epóxido D-C con bencenotiol A-D en presencia de una cantidad catalítica de fluoruro de tetrabutilamonio da el alcohol D-D, que es oxidado a cetona D-E bajo condiciones de oxidación ligeras usando anhídrido acético y sulfóxido de dimetilo. Varios tipos de olefinación de cetona D-E se pueden llevar a cabo para proveer alqueno D-F. Por ejemplo, la reacción de Wittig y olefinación de D-E con reactivo de Tebbe darán todos D-F. Finalmente, la saponificación de éster etílico D-F bajo condiciones estándares da ácido D-G.

10

ESQUEMA E

El esquema E muestra otra vía para preparar ácido E-E como se

demuestra en el esquema B. En el esquema E, el epóxido E-B se obtiene mediante tratamiento de fenol B-A con una base apropiada tal como carbonato de cesio seguido por alquilación con 2-clorometil-oxirano E-A. La

abertura de anillo de epóxido de E-B con bencenotiol A-D, preparado en el

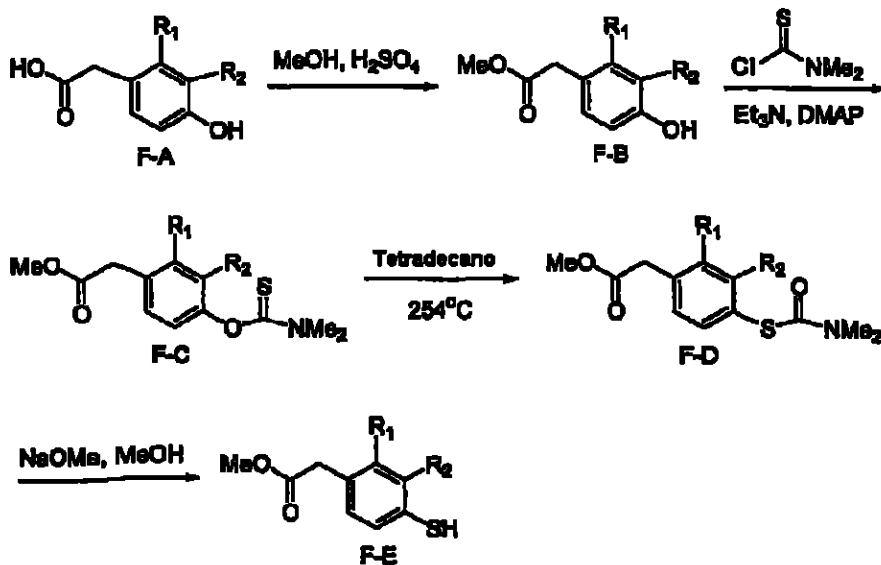
5 esquema A anterior, en presencia de una cantidad catalítica de fluoruro de tetrabutilamonio da el alcohol E-C, que es oxidado a cetona E-D bajo condiciones de oxidación ligeras usando anhídrido acético y sulfóxido de dimetilo. Varios tipos de olefinación de cetona E-D se pueden llevar a cabo para proveer alqueno B-D. Por ejemplo, la reacción de Wittig y olefinación de

10 D-E con reactivo de Tebbe darán todos B-D. Finalmente, la saponificación de éster etílico B-D bajo condiciones estándares da ácido B-E.

ESQUEMA F

Síntesis de F-E

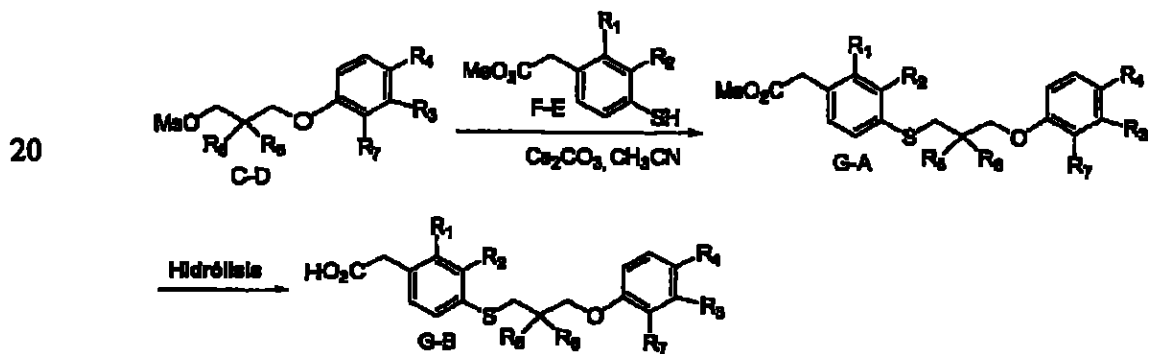
15



20

De conformidad con el esquema F, ácido (4-hidroxifenil)acético F-A, una variedad de las cuales están comercialmente disponibles (tales 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 F-B en metanol en presencia de una cantidad catalítica de un ácido adecuado tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico. El fenol F-B es convertido a éster metílico de ácido (4-dimetiltiocarbamoiloxifenil)acético F-C haciendo reaccionar con cloruro de dimetiltiocarbamoilo en presencia de algunas bases apropiadas tales como trietilamina y 4-(dimetilamino)piridina. A alta temperatura, en el intervalo preferido de 250 a 300°C, F-C es reordenado a éster metílico de ácido (4-dimetilcarbamoilsulfanilfenil)acético F-D en un solvente de punto de ebullición alto tal como tetradecano. Mediante tratamiento con una base adecuada tal como metóxido de sodio F-D es transformado a éster metílico de ácido (4-mercaptofenil)acético F-E.

ESQUEMA G



En el esquema G, el éster metílico de ácido acético G-A se obtiene mediante alquilación de bencenotiol F-E, preparado de conformidad con el esquema F anterior, con mesilato C-D 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 específicas, el éster metílico G-A es hidrolizado a ácido G-B.

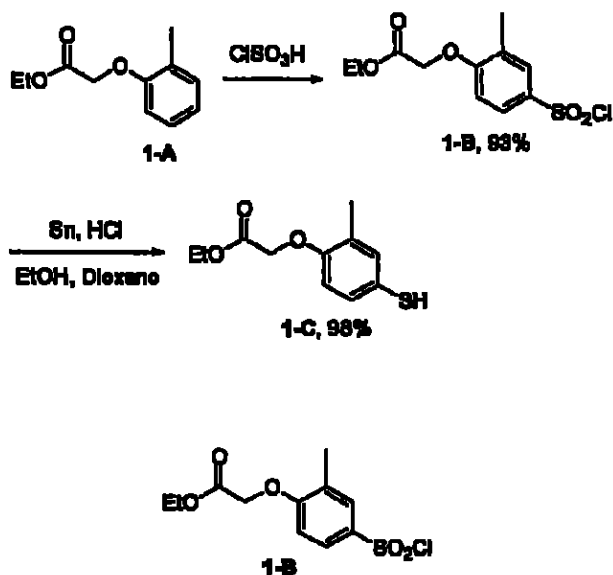
EJEMPLOS

10

EJEMPLO I

ESQUEMA 1

15



20

Ester etílico de ácido (4-clorosulfonil-2-metil-fenoxi)-acético

A un matraz que contenía ácido clorosulfónico (15.0 ml, 226

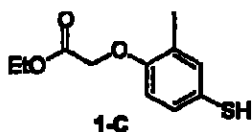
58
57

mmoles) a 4°C se añadió (2-metilfenoxi) acetato de etilo 1-A (10.0 g, 51.6 mmoles) lentamente. 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 1-B como un sólido blanco;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87-7.84 (m, 2 H), 6.80 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 4.29 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H);

EM (ES) m/z : 315 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

10

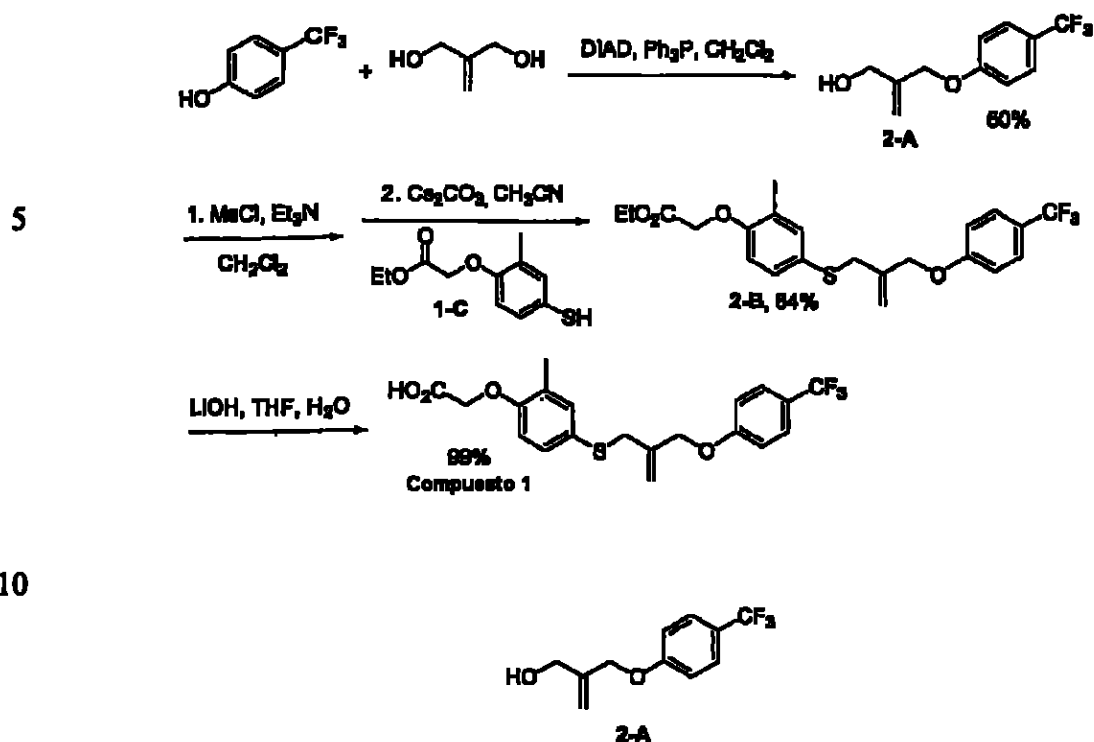


Ester etílico de ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi)-acético

A una solución de 1-B (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 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 1-C como un aceite amarillo;

20

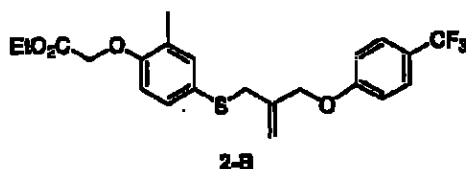
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.14-7.03 (m, 2 H), 6.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H).

ESQUEMA 2**2-(4-Trifluorometil-fenoximetil)-prop-2-en-1-ol**

A una mezcla de 4-trifluorometilfenol (49.0 g, 302 mmoles), 2-
 15 metilen-1,3-propanodiol (40.0 g, 454 mmoles), y azodicarboxilato de
 diisopropilo (67.4 g, 333 mmoles) en CH₂Cl₂ (400 ml) a 0°C se añadió gota a
 gota una solución de trifenilfosfina (87.2 g, 333 mmoles) en CH₂Cl₂ (400 ml).
 Después de que la mezcla se agitó a 0°C y después se dejó calentar hasta
 temperatura ambiente durante la noche, CH₂Cl₂ se evaporó bajo presión
 20 reducida. Al residuo se añadió Et₂O y hexano, y la mezcla se enfrió a 0°C. El
 sólido precipitado se filtró, y el filtrado se concentró y se sometió a
 cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/4) para dar 35.2 g (50%) de 2-A;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.99 (d, J

= 8.6 Hz, 2 H), 5.33 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 5.29 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 4.27 (d, J = 6.0 Hz, 2 H).



5

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

Procedimiento general 1 para la formación de tioéter:

10 A una solución de 2-A (18.1 g, 78.2 mmoles) en CH₂Cl₂ (400 ml) a 0°C se añadieron Et₃N (23.0 ml, 165 mmoles) y cloruro de metansulfonilo (13.4 g, 117 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hr y a temperatura ambiente durante la noche y se diluyó con NaHCO₃ saturado (100 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (x 3). Las
15 fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proveer 24.2 g del producto crudo.

 Una mezcla del producto crudo anterior, éster etílico de ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi) acético 1-C (21.2 g, 93.8 mmoles), y Cs₂CO₃ (76.2 g, 234 mmoles) en CH₃CN (290 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2
20 hr. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/10) para proveer 28.8 g (84%) de 2-B;

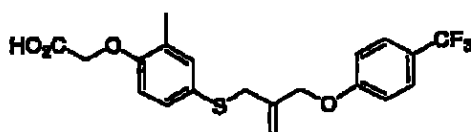
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.20 (s, 1

67
68

H), 7.16 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.13 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.56 (s, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H);

EM (ES) m/z: 463 (M+Na⁺).

5



Compuesto 1

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

10

Procedimiento general 2 para la hidrólisis de los ésteres etílico y metílico:

A una solución de 2-B (28.8 g, 65.5 mmoles) en THF (576 ml) a 0°C bajo N₂ se añadió LiOH 1.0 M (131 ml, 131 mmoles). Después de 15 agitación a 0°C durante 45 min y a temperatura ambiente durante 2.5 hr, la mezcla se enfrió a 0°C, se acidificó con HCl 1 M, y se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para dar 26.7 g (99%) del compuesto 1;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 7.17 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.14 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 4.99 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 4.65 (s, 4 H), 3.57 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H);

EM (ES) m/z: 435 (M+Na⁺).

20

Análisis calculado para $C_{20}H_{19}O_4F_3S \cdot 0.1H_2O$:

C, 57.99; H, 4.67; S, 7.74; F, 13.76,

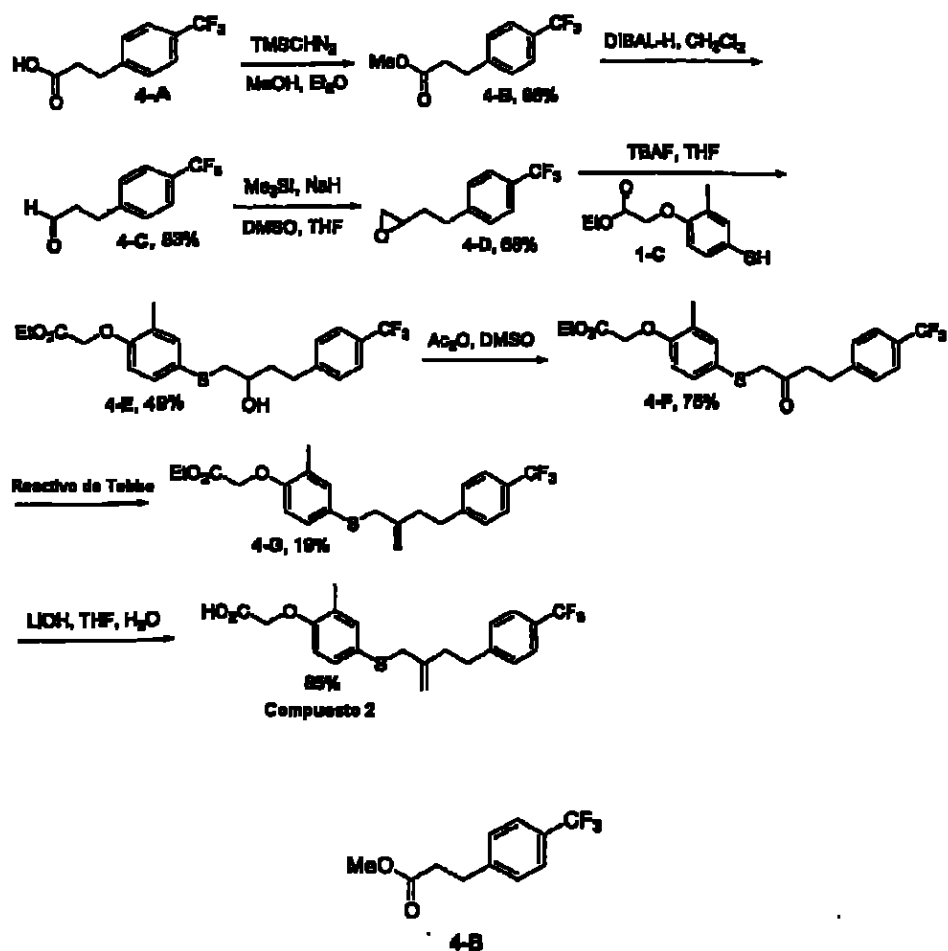
encontrado: C, 58.06; H, 4.64; S, 7.46; F, 13.91.

5

EJEMPLO II

ESQUEMA 4

10



20

Ester metílico de ácido 3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico

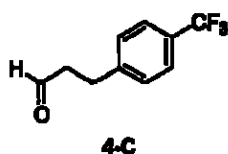
A una solución de 4-A (1.00 g, 4.59 mmoles) en Et_2O (20 ml) y

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 4-B;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.01 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 2.65 (t, J = 7.7 Hz, 2 H);

EM (ES) m/z: 255 (M+Na⁺).

10

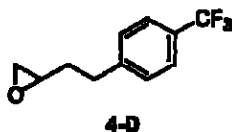


3-(4-Trifluorometil-fenil)-propionaldehído

A una solución de 4-B (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 mezcla se agitó a -78°C durante 10 min y se extinguió con HCl al 10% en MeOH (5 ml). Después de calentarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna para proveer 796 mg (83%) de 4-C;

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

20

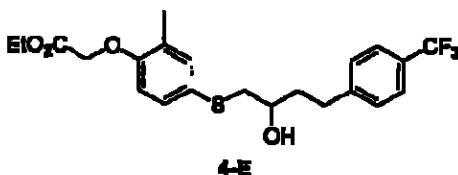


2-[2-(4-Trifluorometil-fenil)-etil]-oxirano

5 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 a temperatura ambiente. Después de dilución con THF (10 ml), se añadió 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

10 0°C, se introdujo una solución de 4-C (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 sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/7) para proveer 147 mg (68%) de 4-D;

15 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.97-2.90 (m, 1 H), 2.88-2.78 (m, 2 H), 2.75 (m, 1 H), 2.47 (dd, J = 4.9, 2.7 Hz, 1 H), 1.98-1.73 (m, 2 H).



20

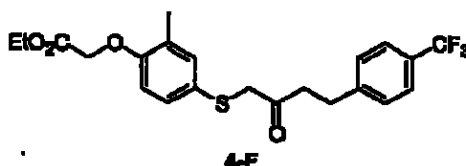
Ester etílico de ácido {4-[2-hidroxi-4-(4-trifluorometil-fenil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

Una mezcla de 4-D (251 mg, 1.16 mmoles), éster etílico de ácido

(4-mercapto-2-metilfenoxi) acético 1-C (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
5 (49%) de 4-E;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1 H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.63-3.55 (m, 1 H), 3.01 (dd, J = 13.6, 3.4 Hz, 1 H), 2.91-2.81 (m, 1 H), 2.79-2.66 (m, 2 H), 2.56
10 (brs, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 1.84-1.76 (m, 2 H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3 H);

EM (ES) m/z : 465 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



15 Ester etílico de ácido {2-metil-4-[2-oxo-4-(4-trifluorometil-fenil)-butilsulfanil]-fenoxi}-acético

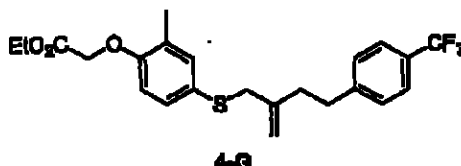
Una mezcla de 4-E (370 mg, 0.837 mmoles) en Ac_2O (2.5 ml) y DMSO (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 hr, se diluyó con agua, y se extrajo con Et_2O . Los extractos se secaron, se concentraron y se
20 purificaron por cromatografía en columna para dar 278 mg (75%) de 4-F;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.15 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 6.57 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.52 (s, 2 H), 2.92

66
65

(s, 4 H), 2.23 (s, 3 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H);

EM (ES) m/z: 463 (M+Na⁺).



5

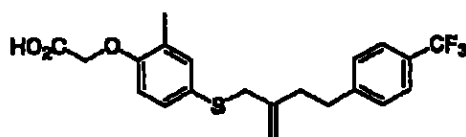
Ester etílico de ácido (2-metil-4-[2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-alilsulfani]-fenoxi)-acético

A una solución de 4-F (53 mg, 0.12 mmoles) en THF (1 ml) a -78°C se añadió lentamente reactivo de Tebbe 0.5 M (0.24 ml, 0.12 mmoles) en tolueno. La mezcla se calentó gradualmente a 0°C, se agitó a la misma temperatura durante 4.5 hr, se diluyó con NaHCO₃ saturado, y se extrajo con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron, y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/10) para dar 10 mg (19%) de 4-G;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.18 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.79 (s, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.45 (s, 2 H), 2.82 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.50 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H);

EM (ES) m/z: 461 (M+Na⁺).

20



Compuesto 2

5 Acido (2-metil-4-{2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-alilsulfanil}-fenoxi)-acético

Siguiendo el procedimiento general 2 se obtuvo el compuesto 2 (85%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.25 (d, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 7.11 (s, 1 H), 7.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 6.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H),
10 4.78 (s, 1 H), 4.77 (s, 1 H), 3.41 (s, 2 H), 2.79 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 2.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 2.15 (s, 3 H);

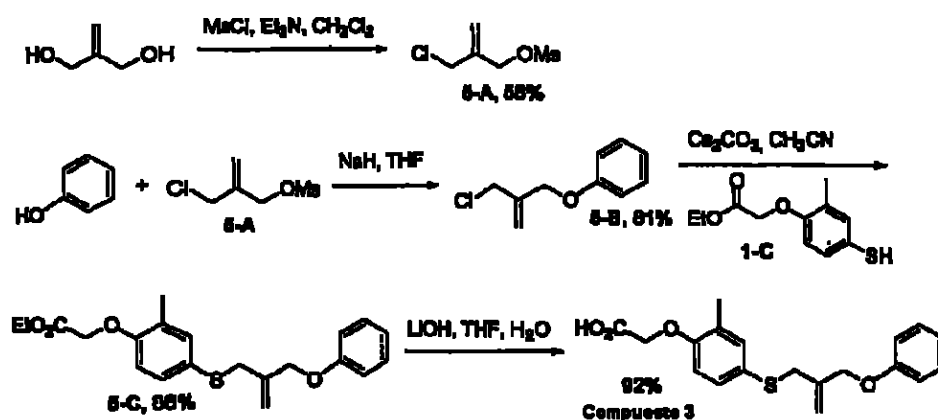
EM (ES) m/z : 433 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

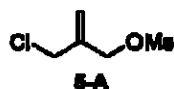
EJEMPLO III

15

ESQUEMA 5

20



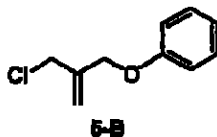


Ester 2-clorometil-alílico de ácido metansulfónico

A una solución de 2-metilenopropano-1,3-diol (257 mg, 2.92
 5 mmoles) en CH_2Cl_2 (4 ml) y CH_3CN (4 ml) a 0°C se añadieron Et_3N (1.76 ml, 12.6 mmoles) y cloruro de metansulfonilo (1.01 g, 8.79 mmoles). Después de que la mezcla se agitó a 0°C durante 2 hr y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche, se añadió NaHCO_3 saturado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases
 10 orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc /hexano: 1/3) para dar 313 mg (58%) de 5-A;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.47 (s, 1 H), 5.42 (s, 1 H), 4.82 (s, 2 H), 4.16 (s, 2 H), 3.06 (s, 3 H);

15 EM (ES) m/z : 207 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



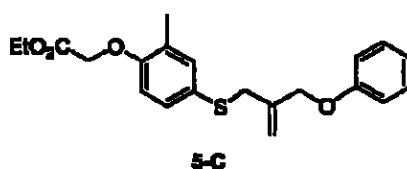
(2-Clorometil-aliloxi)-benceno

20 A una suspensión de NaH (40 mg, 1.0 mmoles; 60% en aceite mineral) en THF (2 ml) se añadió una solución de fenol (94 mg, 1.0 mmoles) en THF (1 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 15 min, la mezcla se transfirió a una solución de éster 2-clorometilalílico de ácido

metansulfónico 5-A (185 mg, 1.00 mmoles) en THF (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr, después se calentó a 40°C durante la noche, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. Los extractos se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano:

5 1/9) para proveer 148 mg (81%) de 5-B;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.27 (m, 2 H), 6.97-6.91 (m, 3 H), 5.35 (s, 1 H), 5.34 (s, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 4.16 (s, 2 H).



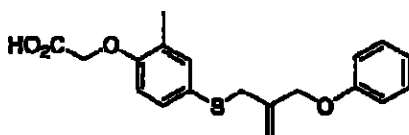
Ester etílico de ácido [2-metil-4-(2-fenoximetil-aliilsulfanil)-fenoxi]-acético

Procedimiento general 3 para la formación de tioéter:

Una mezcla de 5-B (96 mg, 0.53 mmoles), éster etílico de ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi) acético 1-C (145 mg, 0.642 mmoles), y Cs_2CO_3 (417 mg, 1.28 mmoles) en CH_3CN (3 ml) se agitó durante 5 hr a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con Et_2O . Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/10) para proveer 168 mg (85%) de 5-C;

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28-7.23 (m, 2 H), 7.20 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.16 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1 H), 6.95-6.89 (m, 3 H), 6.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 5.13 (s, 1 H), 4.95 (s, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 4.58 (s, 2 H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.56 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H);

EM (ES) m/z: 395 (M+Na⁺).



5

Compuesto 3

Acido [2-metil-4-(2-fenoximetil-aliilsulfanil)-fenoxi]-acético

Siguiendo el procedimiento general 2 se obtuvo el compuesto 3 (86%);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.24 (m, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.97-6.89 (m, 3 H), 6.62 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 5.15 (s, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 4.66 (s, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 3.58 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H);

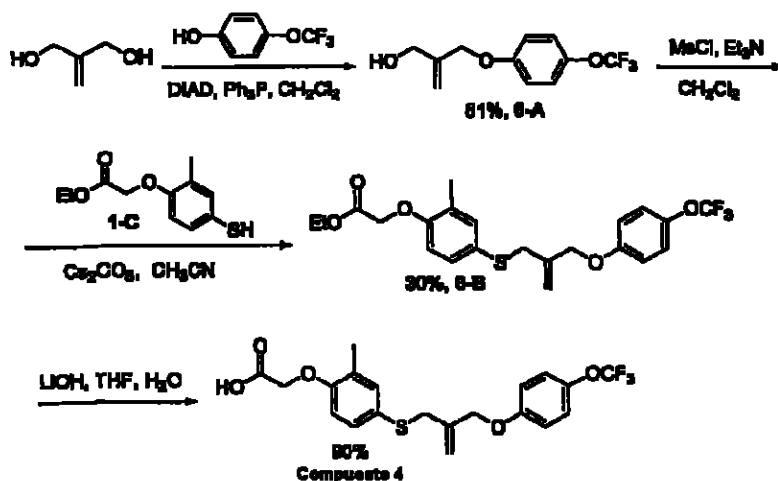
EM (ES) m/z: 367 (M+Na⁺).

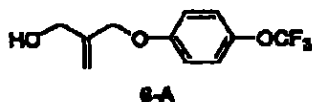
EJEMPLO IV

15

ESQUEMA 6

20



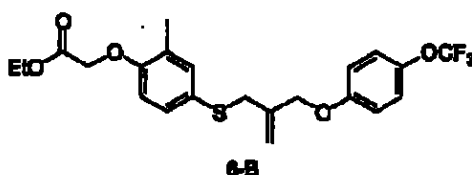


2-(4-Trifluorometoxi-fenoximetil)-prop-2-en-1-ol

A una mezcla de 4-trifluorometoxifenol (2.37 g, 13.1 mmoles), 2-
 5 metileno-propan-1,3-diol (1.73 g, 19.6 mmoles), y azodicarboxilato de
 diisopropilo (3.96 g, 19.6 mmoles) en CH₂Cl₂ (50 ml) se añadió una solución
 de Ph₃P (5.13 g, 19.6 mmoles) en 50 ml de CH₂Cl₂ en 30 minutos. Después
 de agitación durante 5 horas, la mezcla se diluyó con Et₂O (100 ml), se lavó
 con NaOH 1 N, se secó, se concentró y se sometió a cromatografía en
 10 columna para dar 1.7 g (51%) de 6-A;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (d, J = 9.1 Hz, 2 H), 6.91 (dd, J
 = 9.2, 2.3 Hz, 2 H), 5.31 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 5.28 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 4.59 (s,
 2 H), 4.26 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 1.63 (t, J = 6.1 Hz, 1 H).

15

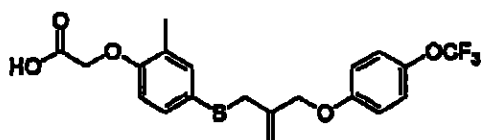


**Ester etílico de ácido {2-metil-4-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-alilsulfanil]-
 fenoxi]-acético**

Siguiendo el procedimiento general 1 se obtuvo 6-B;

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.21-7.11 (m, 4 H), 6.88 (dd, J =
 9.2, 2.3 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 1.1 Hz, 1 H), 4.96 (d, J =
 0.7 Hz, 1 H), 4.60 (s, 4 H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.56 (s, 2 H), 2.24 (s, 3
 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H);

EM (ES) m/z: 479 (M+Na⁺).



5

Compuesto 4

Acido [2-metil-4- (2-p-toliloximetil-alilsulfanil)-fenoxi]-acético

Siguiendo el procedimiento general 2 se obtuvo el compuesto 4;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.19-7.10 (m, 4 H), 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 6.62 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 5.13 (s, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 4.59 (s, 4 H),

10 3.56 (s, 2 H), 2.21 (s, 3 H);

EM (ES) m/z: 428 (M+H⁺);

Análisis calculado para C₂₀H₁₉F₃O₅S•0.2H₂O: C, 55.60; H, 4.53.

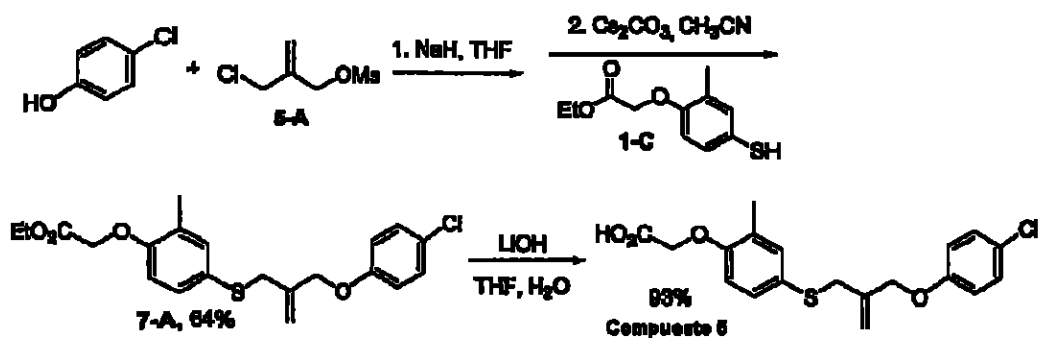
Encontrado: C, 55.61; H, 4.36.

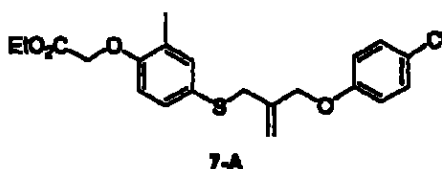
15

EJEMPLO V

ESQUEMA 7

20





Ester etílico de ácido {4-[2-(4-cloro-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

Procedimiento general 4 para la formación tanto de éter como de tioéter:

A una suspensión de NaH (28 mg, 0.70 mmoles; 60% en aceite mineral) en THF (1 ml) se añadió una solución de 4-clorofenol (89 mg, 0.69 mmoles) en THF (1 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió una solución de éster 2-clorometilalílico de ácido metansulfónico 5-A (128 mg, 0.693 mmoles) en THF (1 ml) y la mezcla se calentó a 50°C durante la noche. A la mezcla, se añadieron secuencialmente éster etílico de ácido (4-mercapto-2-metilfenoxi) acético 1-C (204 mg, 0.901 mmoles), Cs₂CO₃ (450 mg, 1.38 mmoles), y CH₃CN (5 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 1 hr, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se secó, se concentró y se sometió a cromatografía en columna (EtOAc/hexano) para proveer 180 mg (64%) de 7-A;

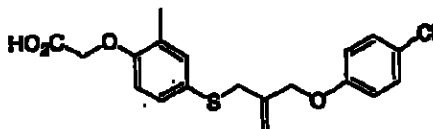
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.21-7.19 (m, 1 H), 7.15 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.11 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 4.95 (s, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 4.57 (s, 2

38
23

H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.55 (s, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H);

EM (ES) m/z: 429 (M+Na⁺).

5



Compuesto 5

Acido {4-[2-(4-cloro-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

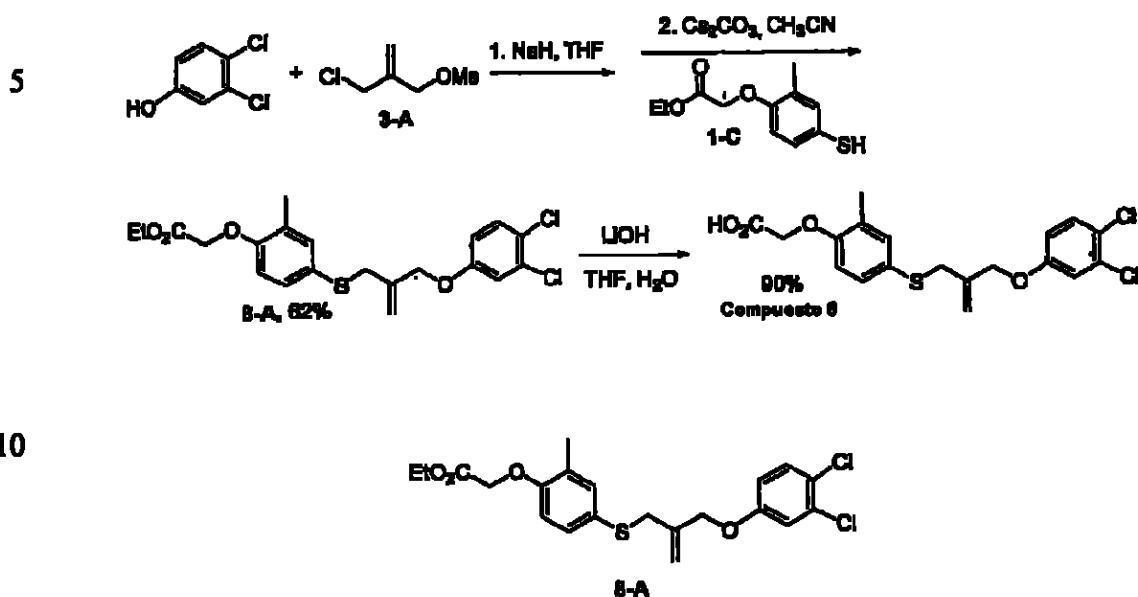
Siguiendo el procedimiento general 2 se obtuvo el compuesto 5

10 (93%);

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.20 (m, 1 H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.12 (s, 1 H), 4.97 (s, 1 H), 4.66 (s, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 3.56 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H);

15

EM (ES) m/z: 401 (M+Na⁺).

EJEMPLO VI**ESQUEMA 8**

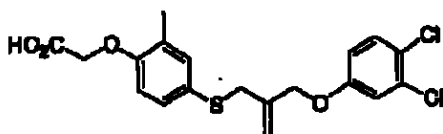
Ester etílico de ácido {4-[2-(3,4-dicloro-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

15 Siguiendo el procedimiento general 4 se obtuvo 8-A (82%);

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.15 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1 H), 6.99 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 6.74 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1 H), 6.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 5.09 (s, 1 H), 4.95 (s, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.53 (s, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H);

20

EM (ES) m/z : 463 ($\text{M} + \text{Na}^+$).



Compuesto 6

5 **Acido {4-[2-(3,4-dicloro-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético**

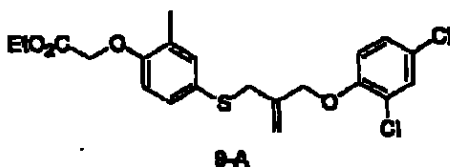
Siguiendo el procedimiento general 2 se obtuvo el compuesto 6 (90%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.16 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1 H), 6.98 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 6.73 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1 H), 6.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 5.10 (s, 1 H), 4.97 (s, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 3.54 (s, 2 H), 2.22 (s, 3 H);

EM (ES) m/z : 435 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

EJEMPLO VII

15



Ester etílico de ácido {4-[2-(2,4-dicloro-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

20 Siguiendo el procedimiento general 4 se obtuvo el compuesto del título 9-A (56%);

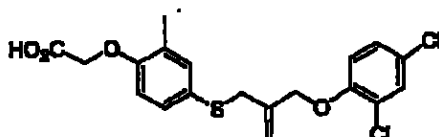
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 7.13 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1 H), 6.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.58

(d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.15 (s, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.59 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H);

EM (ES) m/z: 463 (M+Na⁺).

Análisis calculado para C₂₁H₂₂Cl₂O₄S: C, 57.15; H, 5.02.

5 Encontrado: C, 57.52; H, 4.92.



Compuesto 7

10 Acido {4-[2-(2,4-dicloro-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

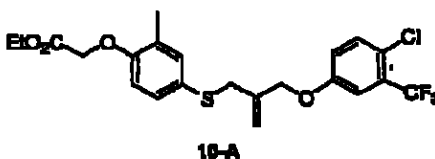
Siguiendo el procedimiento general 2 se obtuvo el compuesto 7 (91%);

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.18-7.12 (m, 2 H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.16 (s, 1 H), 5.01 (s, 1 H), 4.66 (s, 2 H), 4.64 (s, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H);

EM (ES) m/z: 435 (M+Na⁺).

EJEMPLO VIII

20



18-A

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

78
77

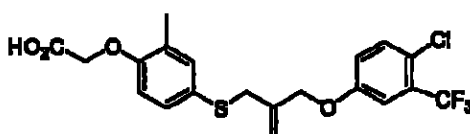
Siguiendo el procedimiento general 4 se obtuvo el compuesto del título 10-A (83%);

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1 H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.11 (s, 1 H), 4.97 (s, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.55 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H);

EM (ES) m/z: 497 (M+Na⁺).

Análisis calculado para C₂₂H₂₂ClF₃O₄S: C, 55.64; H, 4.67.

10 Encontrado: C, 55.76; H, 4.52.



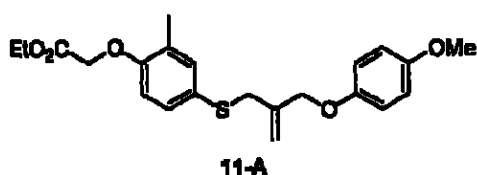
Compuesto 8

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

Siguiendo el procedimiento general 2 se obtuvo el compuesto 8 (86%);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.16 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1 H), 6.96 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1 H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.12 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 3.56 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H);

EM (ES) m/z: 469 (M+Na⁺).

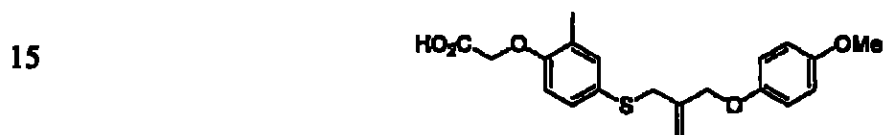
EJEMPL IX

5 **Ester etílico de ácido {4-[2-(4-metoxi-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético**

Siguiendo el procedimiento general 4 se obtuvo el compuesto del título 11-A (60%);

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.14 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1 H), 6.85-6.77 (m, 4 H), 6.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 5.11 (s, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 4.54 (s, 2 H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.55 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H);

EM (ES) m/z : 425 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

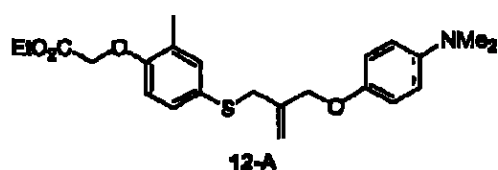


Compuesto 9

Acido {4-[2-(4-metoxi-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

20 Siguiendo el procedimiento general 2 se obtuvo el compuesto 9 (90%);

EM (ES) m/z : 397 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

EJEMPL X

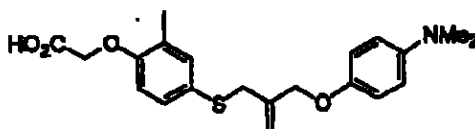
5 **Ester etílico de ácido {4-[2-(4-dimetilamino-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético**

Siguiendo el procedimiento general 4 se obtuvo el compuesto del título 12-A (80%);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (s, 1 H), 7.16 (dd, J= 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 6.73 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 5.13 (d, J = 1.1 Hz, 1 H), 4.94 (s, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.57 (s, 2 H), 2.87 (s, 6 H), 2.24 (s, 3 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H);

EM (ES) m/z: 416 (M+Na⁺).

15



Compuesto 10

Acido {4-[2-(4-dimetilamino-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

20 Siguiendo el procedimiento general 2 se obtuvo el compuesto 10 (85%);

¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.17 (s, 1 H), 7.15 (dd, J= 8.5, 2.1 Hz, 1 H), 6.92 (d, J= 9.1 Hz, 2 H), 6.82 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 6.69 (d, J = 8.4

Hz, 1 H), 5.04 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H), 4.90 (s, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 4.54 (s, 2 H), 3.55 (s, 2 H), 2.88 (s, 6 H), 2.18 (s, 3 H);

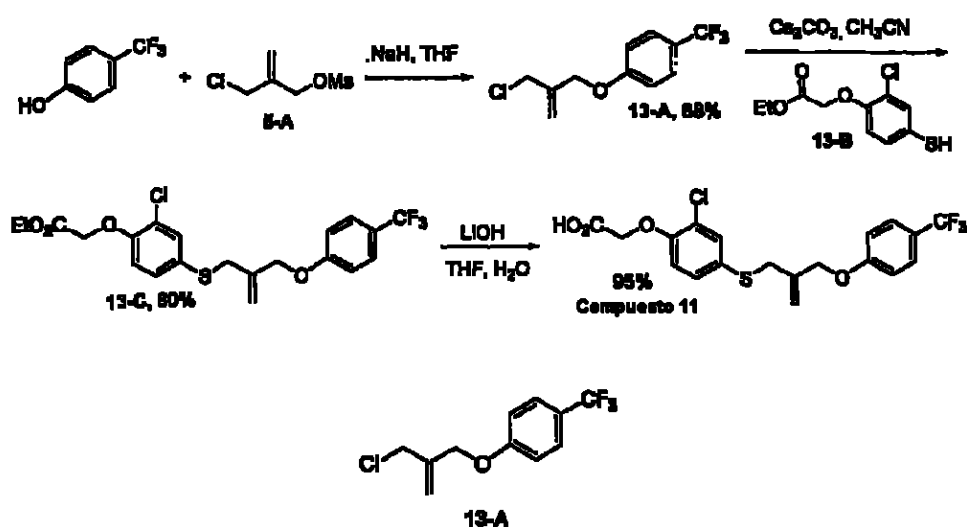
EM (ES) m/z : 388 ($M+H^+$).

5

EJEMPLO XI

ESQUEMA 13

10



15

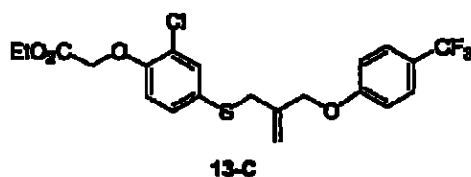
1-(2-Clorometil-aliloxi)-4-trifluorometil-benceno

A una suspensión de NaH (60 mg, 1.5 mmoles; 60% en aceite mineral) en THF (2 ml) se añadió una solución de 4-trifluorometilfenol (162 mg, 1.00 mmoles) en THF (1 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 15 min, la mezcla se transfirió a una solución de éster 2-clorometilalílico de ácido metansulfónico 5-A (185 mg, 1.00 mmoles) en THF (3 ml) a 0°C. La mezcla se calentó a 60-70°C durante 3 hr y 40-50°C durante la noche, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. Los extractos se

secaron, se concentraron, y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/10) para proveer 221 mg (88%) de 13-A;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 5.42 (s, 1 H), 5.37 (s, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 4.19 (s, 2 H).

5



Ester etílico de ácido {2-cloro-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético

10

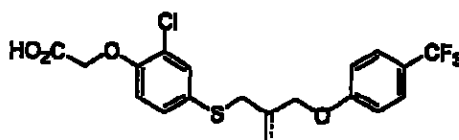
Reemplazando éster etílico de ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi) acético 1-C con éster etílico de ácido (2-cloro-4-mercapto-fenoxi) acético 13-B y siguiendo el procedimiento general 3 se obtuvo 13-C (80%);

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.43 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.73 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 5.17 (s, 1 H), 5.01 (s, 1 H), 4.66 (s, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.59 (s, 2 H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H);

15

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

20



Compuesto 11

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

Siguiendo el procedimiento general 2 se obtuvo el compuesto 11

83
82

(95%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.44 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.22 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1 H), 6.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 5.19 (s, 1 H), 5.04 (s, 1 H), 4.71 (s, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 3.61

5 (s, 2 H);

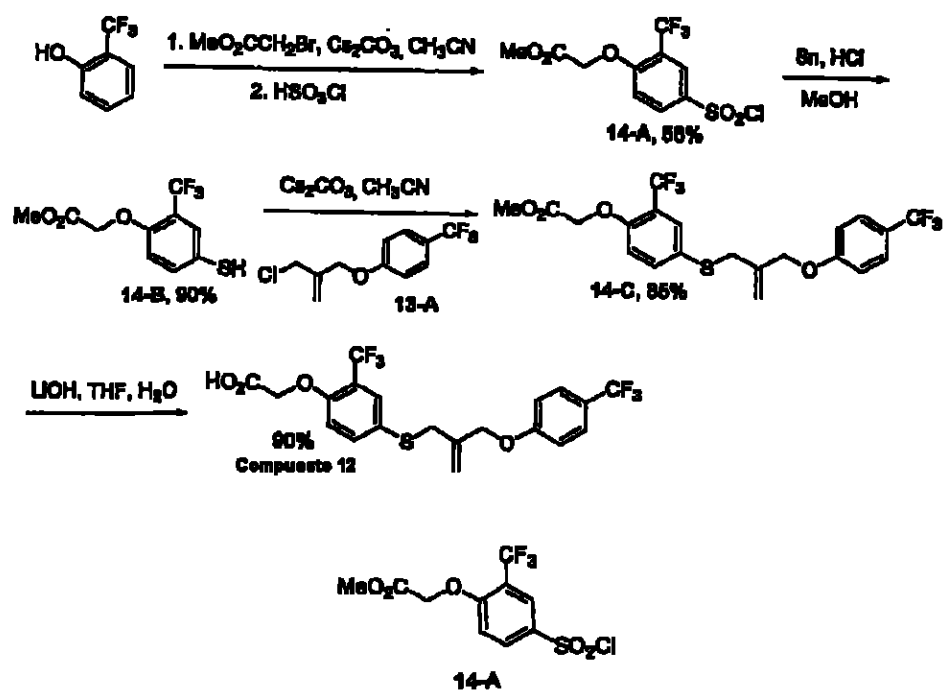
EM (ES) m/z : 455 ($\text{M} + \text{Na}^+$).Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 52.72; H, 3.72.

Encontrado: C, 52.79; H, 3.59.

10

EJEMPLO XII**ESQUEMA 14**

15



20

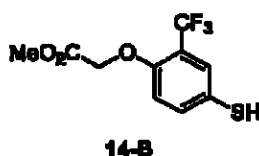
Ester metílico de ácido (4-corosulfonil-2-trifluorometil-fenoxi)-acético

Una mezcla de 2-trifluorometilfenol (4.66 g, 28.8 mmoles), éster metílico de ácido bromoacético (4.01 g, 26.2 mmoles), y Cs_2CO_3 (18.8 g, 57.6 mmoles) en CH_3CN (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtró y se lavó con CH_3CN . El filtrado se concentró, el residuo se disolvió en Et_2O y se lavó con NaOH 1 N (x 3) y H_2O (x 2). La fase orgánica se secó y se concentró para dar 5.87 g (87%) del producto alquilado, éster metílico de ácido (2-trifluorometilfenoxi) acético.

A un matraz que contenía ácido clorosulfónico (5.93 g, 50.9 mmoles) a 0°C se añadió lentamente el compuesto preparado anteriormente (2.65 g, 11.3 mmoles). Después de que la solución resultante se agitó a 0°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 2 hr, se vació en hielo con agitación. El sólido precipitado se filtró, se disolvió en CH_2Cl_2 , se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proveer 2.50 g (66%) de 14-A;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 8.17 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1 H), 7.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.90 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H);

EM (ES) m/z : 355 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



20 Ester metílico de ácido (4-mercapto-2-trifluorometil-fenoxi)-acético

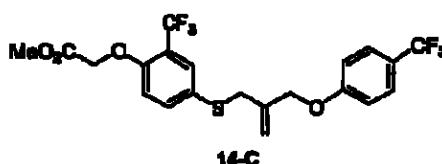
A una solución de 14-A (2.30 g, 6.91 mmoles) en MeOH (12 ml) se añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (12 ml, 48 mmoles) seguido por polvo de estaño (4.10 g, 34.5 mmoles) en porciones. La mezcla resultante

se puso a reflujo durante 3 hr, se vació en ice/ CH_2Cl_2 . La capa acuosa se separó y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secaron y se concentraron para dar 14-B;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 7.41 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1 H), 6.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 4.70 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.47 (s, 1 H);

EM (ES) m/z : 289 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

10



Ester metílico de ácido {2-trifluorometil-4-[2-(4-trifluoroemtil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético

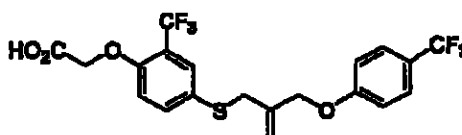
Reemplazando éster etílico de ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi) acético 1-C por éster metílico de ácido (4-mercapto-2-trifluorometil-fenoxi)-acético 14-B y siguiendo el procedimiento general 3 se obtuvo 14-C (85%);

15

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.47 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1 H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.77 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 5.19 (s, 1 H), 5.01 (s, 1 H), 4.70 (s, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.61 (s, 2 H);

20

EM (ES) m/z : 503 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



Compuesto 12

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

Siguiendo el procedimiento general 2 se obtuvo el compuesto 12

5 (90%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1 H), 6.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 5.19 (s, 1 H), 5.02 (s, 1 H), 4.71 (s, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 3.61 (s, 2 H);

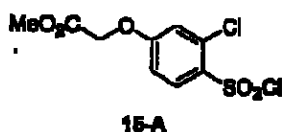
10 EM (ES) m/z : 489 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{O}_4\text{S}$: C, 52.72; H, 3.73.

Encontrado: C, 52.53; H, 3.52.

EJEMPLO XIII

15



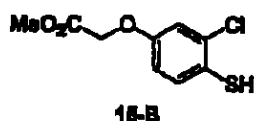
Ester metílico de ácido (3-cloro-4-clorosulfonil-fenoxi)-acético

Siguiendo el mismo procedimiento que en la preparación de 14-A

20 se proveyó 15-A (75%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 7.13 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 6.92 (dd, $J = 9.1, 2.6$ Hz, 1 H), 4.75 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H);

EM (ES) m/z : 321 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

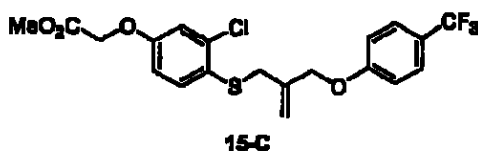


Ester metílico de ácido (3-cloro-4-mercapto-fenoxi)-acético

5 Siguiendo el mismo procedimiento que en la preparación de 14-B se proveyó el compuesto del título 15-B (94%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 6.97 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 6.74 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.71 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H);

10 EM (ES) m/z : 231 (M-H^+).



Ester metílico de ácido {3-cloro-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético

15 Reemplazando éster etílico de ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi) acético 1-C por éster metílico de ácido (3-cloro-4-mercapto-fenoxi)-acético 15-B y siguiendo el procedimiento general 3 se obtuvo el compuesto del título 15-C (88%);

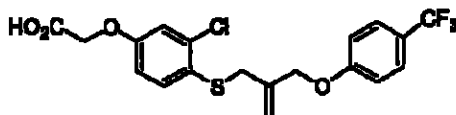
20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 6.98-6.95 (m, 3 H), 6.73 (dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz, 1 H), 5.14 (d, $J = 1.0$ Hz, 1 H), 5.00 (d, $J = 0.8$ Hz, 1 H), 4.66 (s, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.62 (s, 2 H);

EM (ES) m/z: 469 (M+Na⁺).

Análisis calculado para C₂₀H₁₈ClF₃O₄S: C, 53.76; H, 4.06.

Encontrado: C, 54.05; H, 3.78.

5



Compuesto 13

Acido {3-cloro-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético

Siguiendo el procedimiento general 2 se obtuvo el compuesto 13

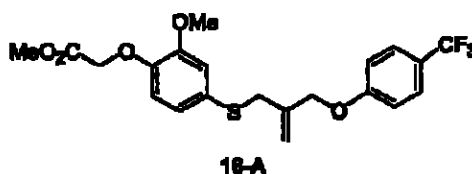
10 (95%);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.99-6.94 (m, 3 H), 6.74 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1 H), 5.15 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 4.66 (s, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 3.62 (s, 2 H);

EM (ES) m/z: 455 (M+Na⁺).

15

EJEMPLO XIV



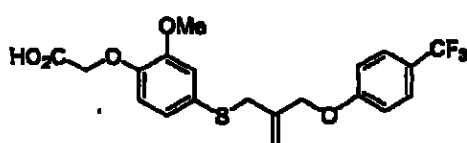
16-A

20 Ester metílico de ácido {2-metoxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético

Siguiendo el procedimiento general 3 se obtuvo el compuesto del título 16-A (87%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.03 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1 H), 6.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.91 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 6.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 5.13 (d, $J = 1.0$ Hz, 1 H), 4.96 (s, 1 H), 4.65 (s, 4 H), 3.85 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.55 (s, 2 H);

5 EM (ES) m/z : 465 ($\text{M} + \text{Na}^+$).



Compuesto 14

10 Acido {2-metoxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético

Siguiendo el procedimiento general 2 se obtuvo el compuesto 14 (94%);

^1H RMN (300 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.04 (d, $J = 8.6, 2$ H), 7.03-6.99 (m, 2 H), 6.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 5.11 (s, 1 H), 4.97 (s, 1 H), 4.69 (s, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.60 (s, 2 H);

15

EM (ES) m/z : 451 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

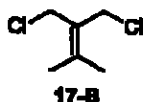
ESQUEMA 17



15

20

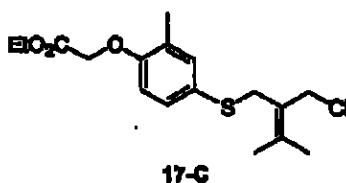
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.27 (s, 4 H), 3.25 (brs, 2 H), 1.78



1-Cloro-2-clorometil-3-metil-but-2-eno

A una solución de 17-A (200 mg, 1.72 mmoles) en CH_2Cl_2 (3 ml) a 0°C se añadieron Et_3N (0.960 ml, 6.90 mmoles) y cloruro de metansulfonilo (592 mg, 5.17 mmoles). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se agitó a la misma temperatura durante 3 hr, y se diluyó con NaHCO_3 saturado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc /hexano: 1/7) para proveer 171 mg (65%) de 17-B;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.26 (s, 4 H), 1.87 (s, 6 H).

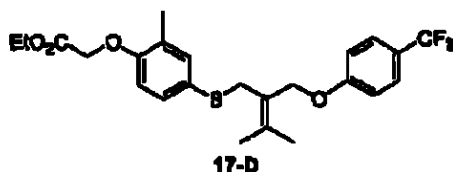


Ester etílico de ácido [4-(2-clorometil-3-metil-but-2-enilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético

Siguiendo el procedimiento general 3 se obtuvo 17-C (38%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (s, 1 H), 7.17 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1 H), 6.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.28 (s, 2 H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.61 (s, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.78 (s, 3 H), 1.53 (s, 3 H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H);

EM (ES) m/z : 365 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



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

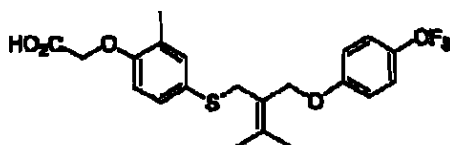
Reemplazando éster etílico de ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi)-acético 1-C por 4-trifluorometil-fenol y siguiendo el procedimiento general 3 se obtuvo 17-D (68%);

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 7.17 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1 H), 6.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.65 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.78 (s, 3 H), 1.59 (s, 3 H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H);

EM (ES) m/z : 491 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 61.52; H, 5.81.

15 Encontrado: C, 61.69; H, 5.99.



Compuesto 15

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

Siguiendo el procedimiento general 2 se obtuvo el compuesto 15 (95%);

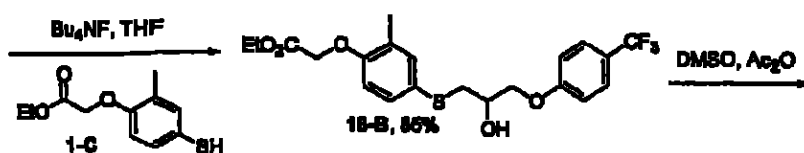
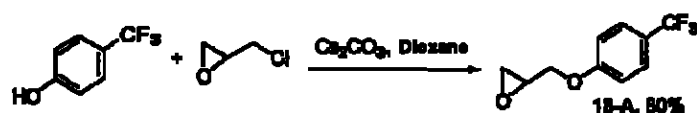
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.18 (s, 1 H), 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 6.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 3.65 (s, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.78 (s, 3 H), 1.60 (s, 3 H);

5 EM (ES) m/z : 463 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

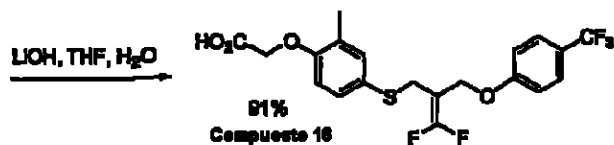
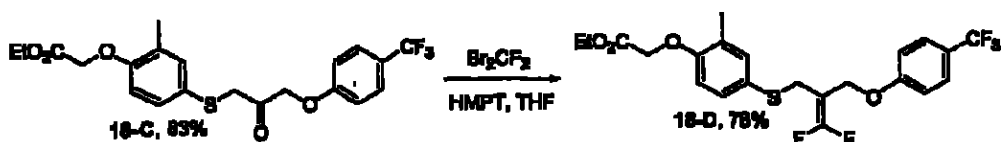
EJEMPLO XVI

ESQUEMA 18

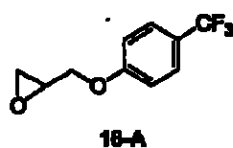
10



15



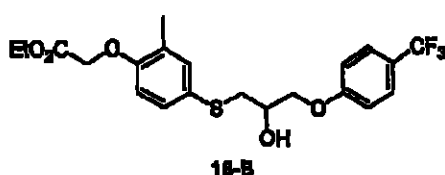
20



2-(4-Trifluorometil-fenoximetil)-oxirano

Una mezcla de 4-trifluorometilfenol (7.80 g, 48.1 mmoles), 2-clorometiloxirano (11.2 g, 121 mmoles), y Cs_2CO_3 (15.7 g, 48.2 mmoles) en dioxano (8 ml) se puso a reflujo durante 3-4 hr y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadieron agua y Et_2O , la fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con Et_2O . Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (CH_2Cl_2 /hexano: 1/1) para proveer 8.40 g (80%) de 18-A;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.29 (dd, J = 11.1, 3.0 Hz, 1 H), 3.98 (dd, J = 11.1, 5.8 Hz, 1 H), 3.37 (m, 1 H), 2.93 (m, 1 H), 2.77 (dd, J = 4.9, 2.6 Hz, 1 H).



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

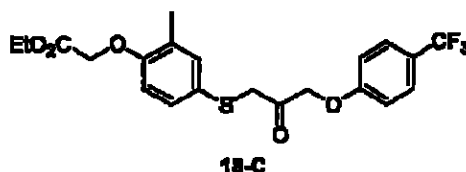
A una mezcla de 18-A (2.57 g, 11.8 mmoles) y éster etílico de ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi) acético 1-C (4.00 g, 17.7 mmoles) en THF (20 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1.0 M en THF (0.44 ml, 0.44 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 hr, se calentó a 60°C durante 1 hr, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (CH_2Cl_2) para dar 4.45 g (85%) de 18-B;

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.25 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.58 (d,

$J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 4.05–4.00 (m, 3 H), 3.13 (dd, $J = 13.7, 5.1$ Hz, 1 H), 3.04 (dd, $J = 13.9, 6.5$ Hz, 1 H), 2.92 (d, $J = 4.2$ Hz, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H);

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

5



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

10

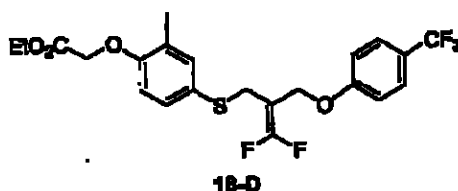
Una mezcla de reacción de 18-B (1.08 g, 2.43 mmoles), Ac_2O (2.56 ml, 27.2 mmoles) y DMSO (3.84 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 hr, y se diluyó con $NaHCO_3$ saturado y Et_2O . La fase orgánica se separó, se lavó con agua (x 3), se secó y se sometió a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/4) para dar 892 mg (83%) de 18-C;

15

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.24 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.20 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1 H), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.77 (s, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.72 (s, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H);

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

20



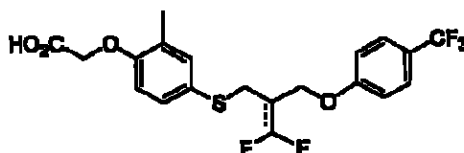
**Ester etílico de ácido {4-[3,3-difluoro-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-
2-metil-fenoxi}-acético**

A un matraz que contenía THF (3 ml) a 0°C se inyectó Br₂CF₂ (0.091 ml, 1.0 mmoles) seguido por HMPT (0.364 ml, 2.00 mmoles). La
5 mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, y una solución de 18-C (221 mg, 0.500 mmoles) en THF (2 ml) se añadió. Después de agitación durante la noche, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía (EtOAc/hexano: 1/9) para dar 186 mg (78%) de 18-D;

10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.57 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3 H);

EM (ES) m/z: 499 (M+Na⁺).

15



Compuesto 16

**Acido {4-[3,3-difluoro-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-
20 acético**

Siguiendo el procedimiento general 2 se obtuvo el compuesto 16 (91%);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.22 (s, 1

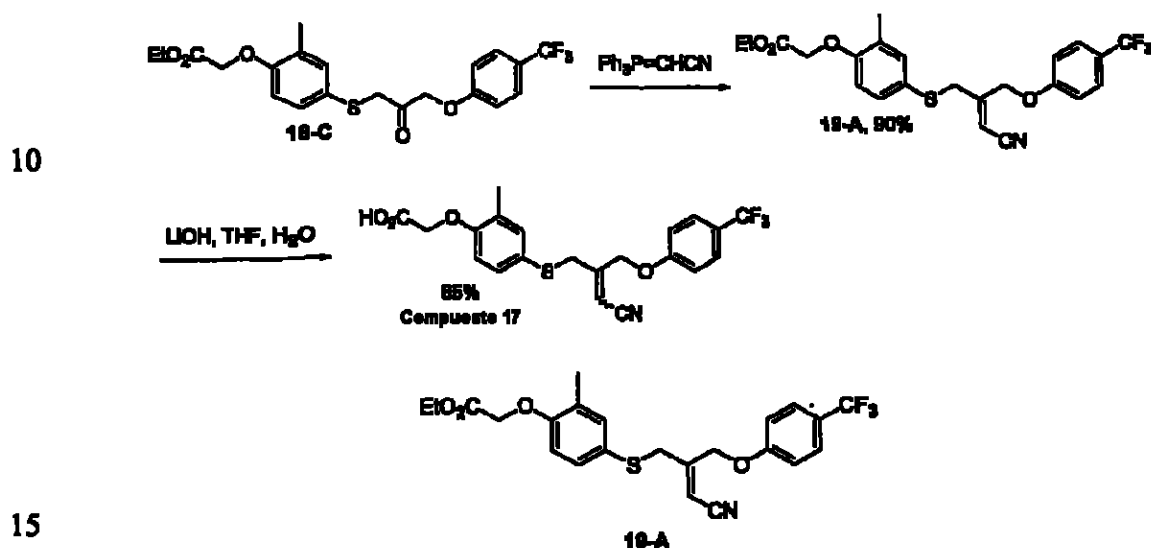
H), 7.19 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.66 (s, 4 H), 3.58 (t, $J = 1.7$ Hz, 2 H), 2.22 (s, 3 H);

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

5

EJEMPLO XVII

ESQUEMA 19



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

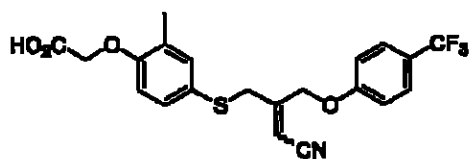
Una mezcla de 18-C (80 mg, 0.18 mmoles) y (trifenilfosforanilideno)acetonitrilo (109 mg, 0.362 mmoles) en CH_2Cl_2 (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 /hexano: 1/1) para dar 76 mg (90%) de 19-A;

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.28-7.23

(m, 2 H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.49 (s, 1 H), 4.76 (d, J = 1.7 Hz, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.81 (s, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H);

EM (ES) m/z: 488 (M+Na⁺).

5



Compuesto 17

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

10

acético

Siguiendo el procedimiento general 2 se obtuvo el compuesto 17

(85%);

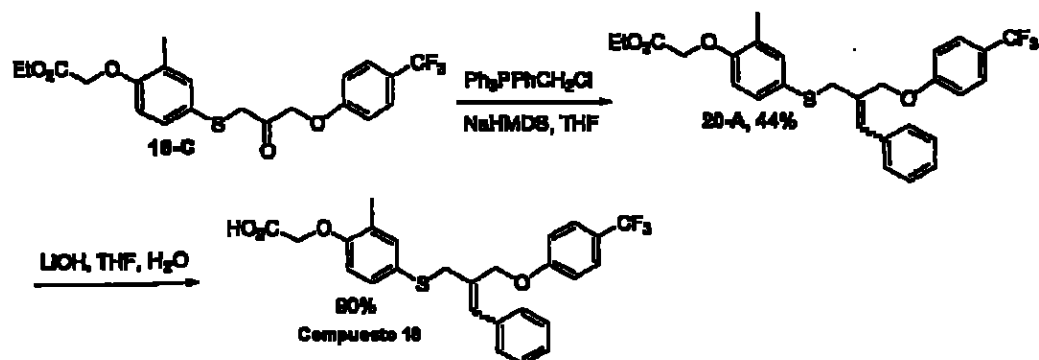
EM (ES) m/z: 460 (M+Na⁺).

15

EJEMPLO XVIII

ESQUEMA 20

20





5

10

15

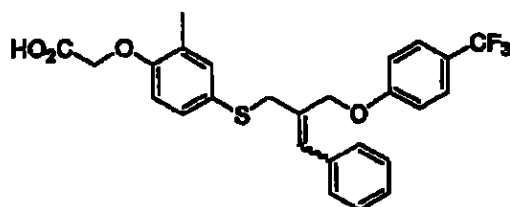
20

Componente menor (42% de la mezcla):

20

9.1 Hz, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.80 (s, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H).

5



Compuesto 18

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

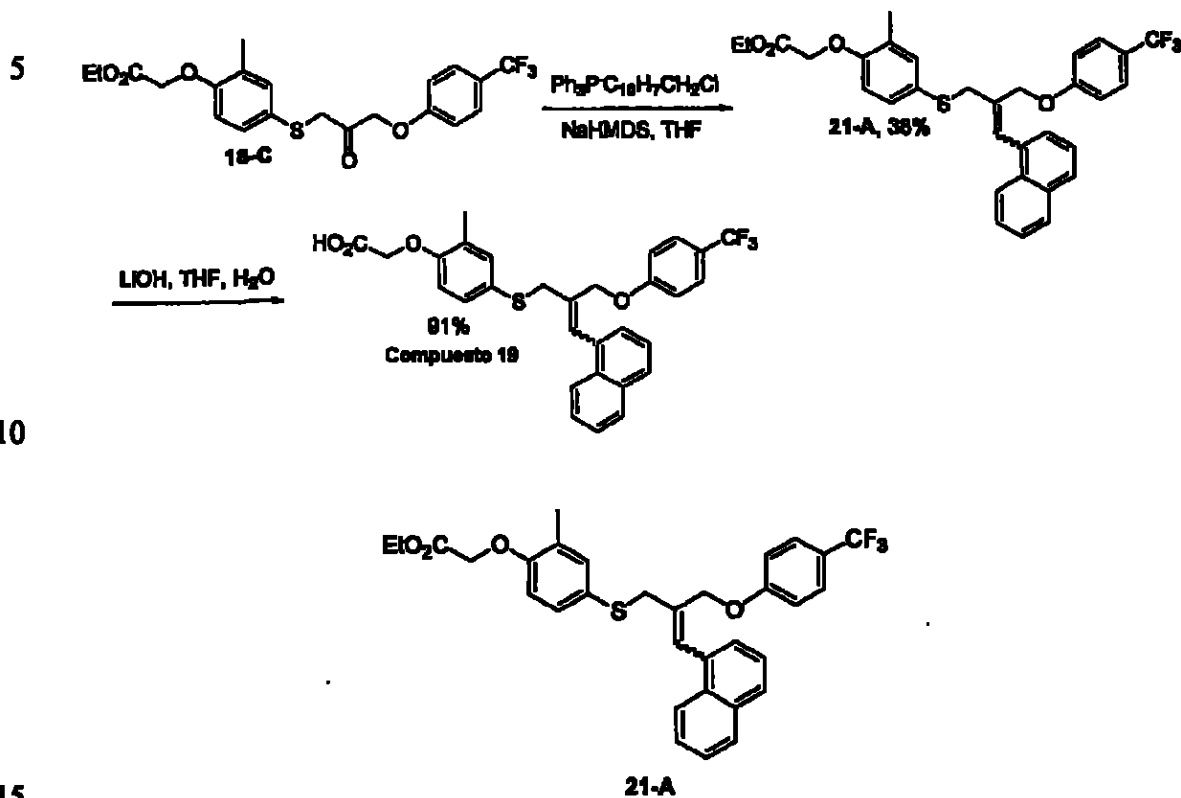
10 Siguiendo el procedimiento general 2 se obtuvo el compuesto 18 (90%). Componente mayor (58% de la mezcla en isómeros E- y Z-);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46-6.40 (m, 13 H), 4.74 (s, 2 H), 4.28 (s, 2 H), 3.64 (s, 2 H), 2.07 (s, 3 H);

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

15 Componente menor (42% de la mezcla en isómeros E- y Z-);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.49-6.47 (m, 13 H), 4.69 (s, 2 H), 4.28 (s, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 2.01 (s, 3 H).

101
100**EJEMPLO XIX****ESQUEMA 21**

**Ester etílico de ácido {2-metil-4-[3-naftalen-1-il-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-
alilsulfanil]-fenoxi} acético**

Una solución de cloruro de (1-naftilmetil)trifenilfosfonio (111 mg, 0.253 mmoles) en THF (3 ml) se trató con NaHMDS 1.0 M en THF (0.230 ml, 0.230 mmoles) a 0°C durante 20 min, y después se añadió una solución de 18-C (100 mg, 0.226 mmoles) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se agitó durante 3 hr, se concentró y se sometió a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/10) para dar 49 mg

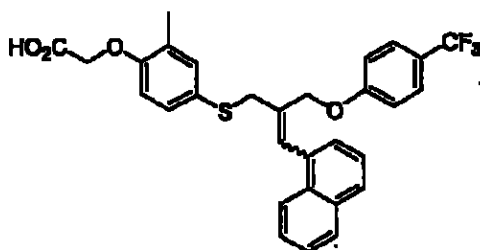
20

(38%) de 21-A como una mezcla de 1:1 de isómeros E- y Z-;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.59-7.56 (m, 3 H), 7.49-7.15 (m, 13 H), 7.09-7.06 (m, 3 H), 6.95-6.92 (m, 2 H), 6.83-6.80 (m, 3 H), 6.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 4.95 (d, $J = 1.0$ Hz, 2 H), 4.71 (s, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.72 (s, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.00 (s, 3 H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H);

EM (ES) m/z : 589 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

10



15

Compuesto 19

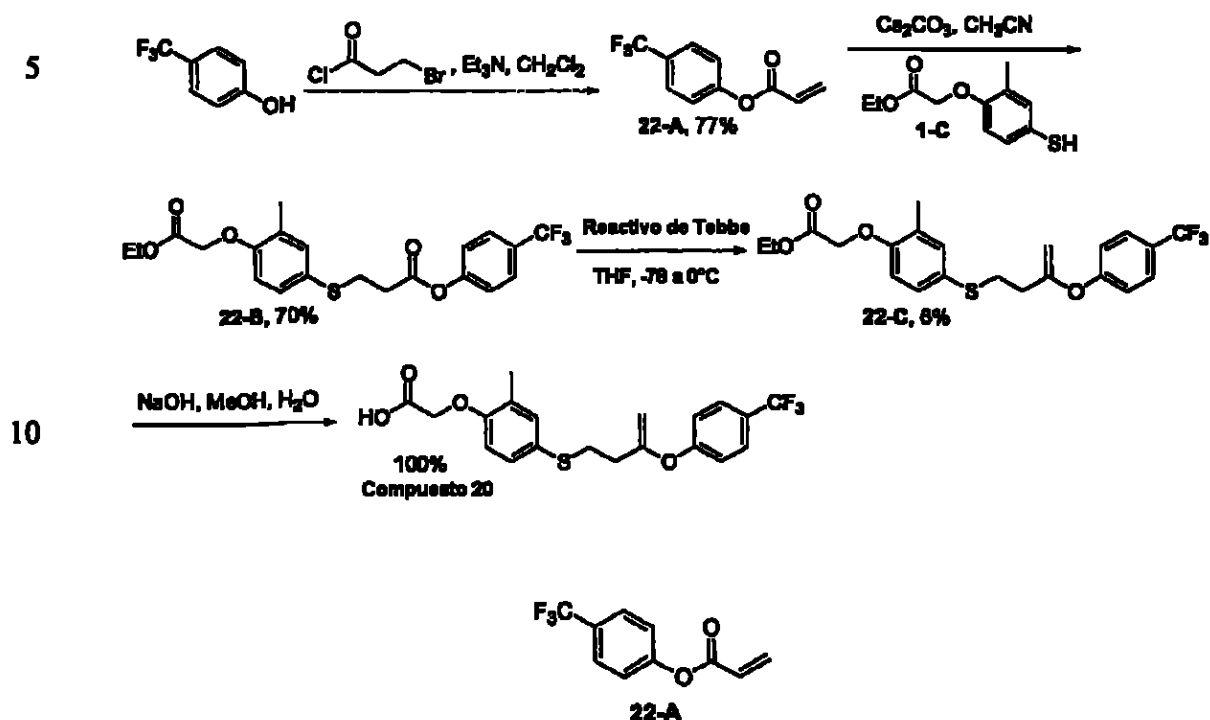
Acido {2-metil-4-[3-naftalen-1-il-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético

Siguiendo el procedimiento general 2 se obtuvo el compuesto 19 (91%) como una mezcla de 1:1 de isómeros E- y Z-;

20

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.64-6.66 (m, 30 H), 4.76 (s, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 3.92 (s, 4 H), 3.68 (s, 2 H), 3.57 (s, 2 H), 1.97 (s, 3 H), 1.72 (s, 3 H);

EM (ES) m/z : 537 ($\text{M} - \text{H}^+$).

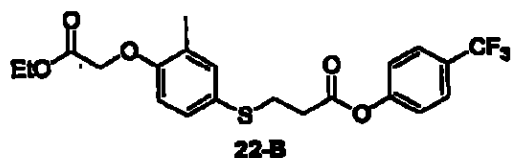
EJEMPL XX**ESQUEMA 22****Ester 4-trifluorometil-fenílico de ácido acrílico**

A una solución de trifluorometilfenol (2.00 g, 12.3 mmoles) en CH₂Cl₂ (20 ml) a 0°C se añadieron cloruro de 3-bromopropionilo (2.55 g, 14.9 mmoles) y trietilamina (3.4 ml, 24 mmoles). Después de agitación a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se evaporó bajo presión reducida. Al residuo se añadió Et₂O, y el sólido se filtró y se enjuagó con Et₂O. El filtrado se lavó con agua, se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar 2.04 g (77%) de 22-A como un aceite amarillo;

107
103

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.64 (dd, J = 17.3, 1.2 Hz, 1 H), 6.33 (dd, J = 17.3, 10.4 Hz, 1 H), 6.06 (dd, J = 10.4, 1.2 Hz, 1 H);

5



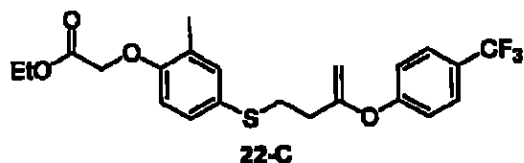
Ester 4-trifluorometil-fenílico de ácido 3-(4-etoxicarbonilmetoxi-3-metil-fenilsulfanil)-propiónico

Siguiendo el procedimiento general 3 se obtuvo 22-B (70%,
10 aceite claro);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.26 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.65 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.16 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.84 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3 H);

15

EM (ES) m/z : 465 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



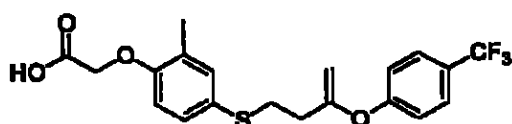
Ester etílico de ácido {2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenoxi)-but-3-enilsulfanil]-fenoxi}-acético
20

A una solución de 22-B (540 mg, 1.22 mmoles) en THF (10 ml) a -20°C se añadió reactivo de Tebbe 0.5 M (3.0 ml, 1.5 mmoles) en tolueno. La mezcla se agitó a -20°C durante 1 hr, después se dejó calentar hasta 0°C , se

extinguió con NH_4Cl saturado, y se dividió entre Et_2O y agua. La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna y CCD preparativa (SiO_2) dos veces para dar 44 mg (8%) de 22-C como un aceite claro;

5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.25 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.20 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1 H), 7.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 4.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 3.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 2.55 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3 H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H);

10 EM (ES) m/z : 463 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



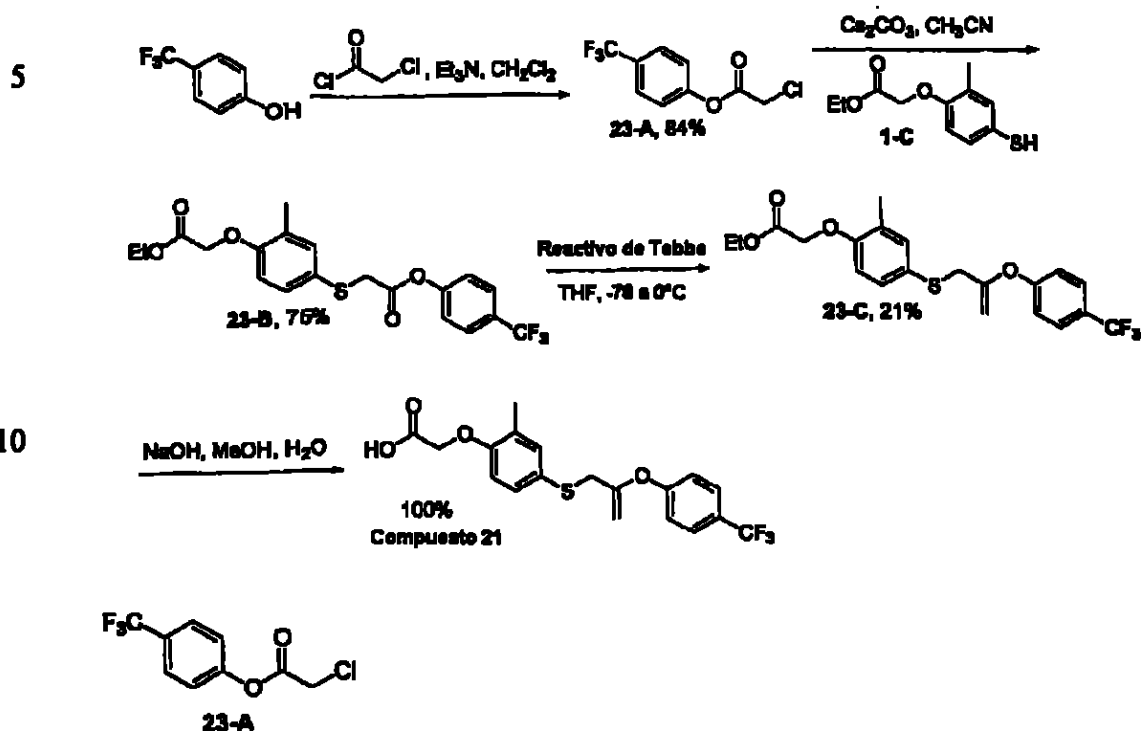
Compuesto 20

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

Siguiendo el procedimiento general 2 se obtuvo el compuesto 20 (100%, aceite claro);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 6.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H),
20 4.67 (s, 2 H), 4.36 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 4.16 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 3.08 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 2.54 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 2.26 (s, 3 H);

EM (ES) m/z : 435 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

EJEMPL XXI**ESQUEMA 23**

15

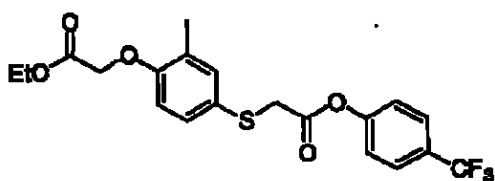
Ester 4-trifluorometil-fenílico de ácido cloro-acético

A una solución de trifluorometilfenol (300 mg, 1.85 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0°C se añadieron cloruro de cloroacetilo (255 mg, 2.26 mmoles) y trietilamina (290 mg, 2.87 mmoles). Después de agitación a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con

20 agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para dar 370 mg (84%) de 23-A como un aceite amarillo;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (d, J =

8.4 Hz, 2H), 4.32 (s, 2 H).



23-B

5

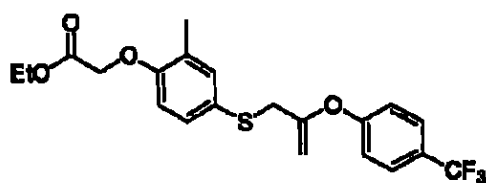
Ester etílico de ácido [2-metil-4-(4-trifluorometil-fenoxycarbonilmetilsulfanil)-fenoxi]-acético

Siguiendo el procedimiento general 3 se obtuvo 23-B (75%, aceite claro);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.73 (s, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H);

EM (ES) m/z : 451 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

15



23-C

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

20

A una solución de 23-B (180 mg, 0.421 mmoles) en THF (1 ml) a -78°C se añadió reactivo de Tebbe 0.5 M (1.0 ml, 0.5 mmoles) en tolueno. La mezcla se agitó a -78°C a 0°C durante 1 hr, se extinguió con 6 gotas de

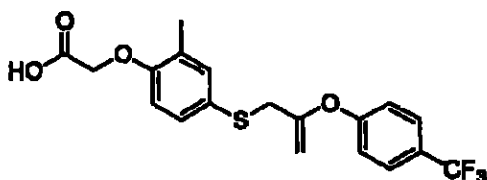
108
109

solución acuosa de NaOH 2 M, y se filtró a través de Celite. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar 37 mg (21 %) de 23- C como un aceite claro;

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 4.40 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.19 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 3.59 (s, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3 H);

EM (ES) m/z: 449 (M+Na⁺).

10



Compuesto 21

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

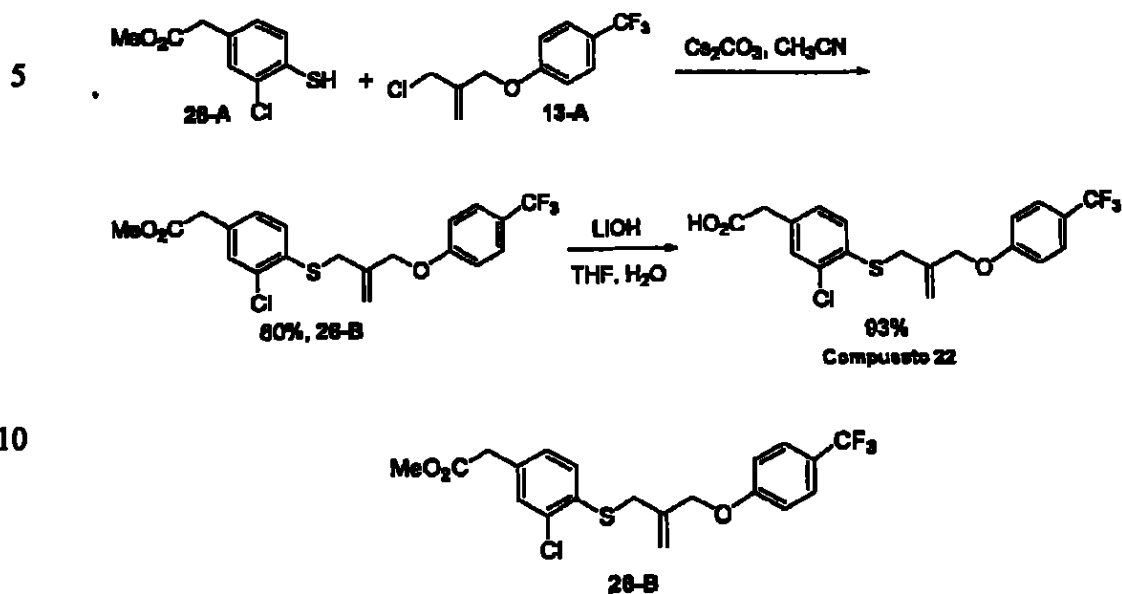
Siguiendo el procedimiento general 2 se obtuvo el compuesto 21 (100%, aceite claro);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.27 (m, 2 H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.67 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.69 (s, 2 H), 4.40 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 4.19 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 3.59 (s, 2 H), 2.26 (s, 3 H);

EM (ES) m/z: 421 (M+Na⁺); FAB-HRMS (M⁺).

20

Calculado 398.0800, encontrado 398.0800.

EJEMPL XXII**ESQUEMA 26**

Ester metílico de ácido {3-cloro-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-
fenil}-acético

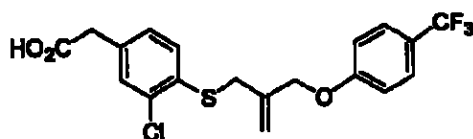
15 Reemplazando éster etílico de ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi)-
acético 1-C por éster metílico de ácido (3-cloro-4-mercaptofenil) acético 26-A
(véase WO 9932465) y siguiendo el procedimiento general 3 se obtuvo el
compuesto del título 26-B (80%);

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.31 (d, J
= 1.8 Hz, 1 H), 7.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.09 (dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1 H), 6.96
(d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 5.23 (s, 1 H), 5.18 (d, $J = 0.7$ Hz, 1 H), 4.67 (s, 2 H), 3.70
(s, 5 H), 3.56 (s, 2 H);

EM (ES) m/z : 453 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

Análisis calculado para $C_{20}H_{18}ClF_3O_3S$: C, 55.75; H, 4.21.

Encontrado: C, 55.58; H, 3.86.



5

Compuesto 22

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

Siguiendo el procedimiento general 2 se obtuvo el compuesto 22

(93%);

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.31 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 5.24 (s, 1 H), 5.19 (s, 1 H), 4.66 (s, 2 H), 3.71 (s, 2 H), 3.57 (s, 2 H);

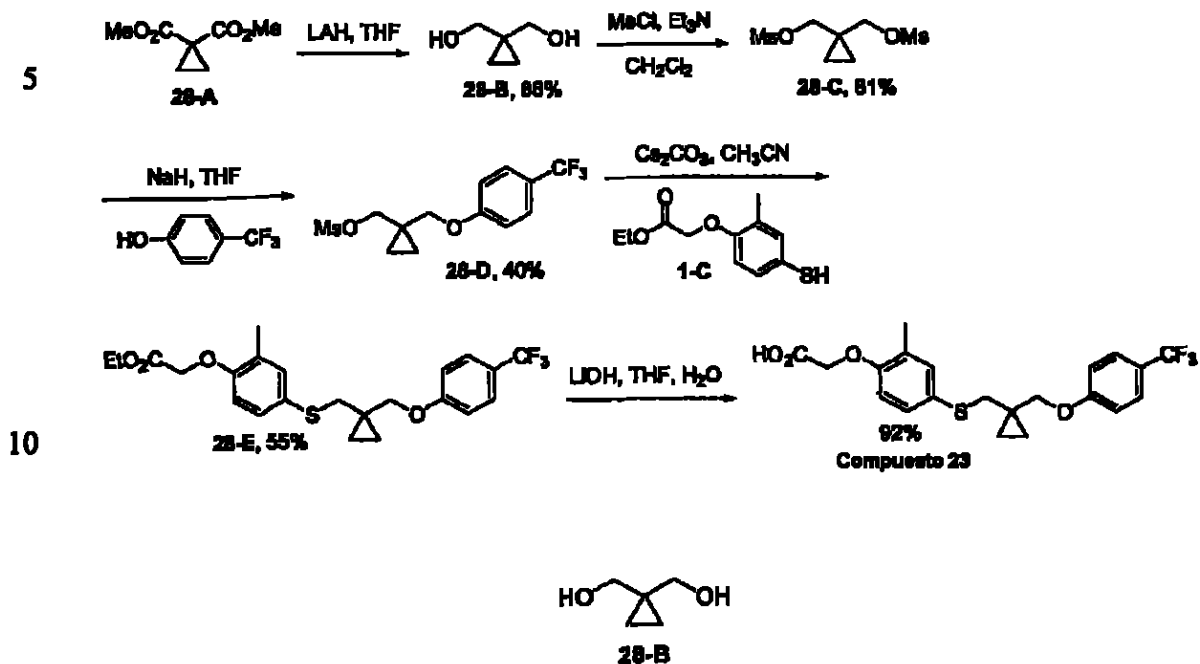
10

EM (ES) m/z : 439 ($M+Na^+$).

15

Análisis calculado para $C_{19}H_{18}ClF_3O_3S$: C, 54.75; H, 3.87.

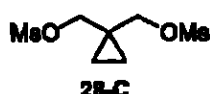
Encontrado: C, 54.45; H, 3.54.

EJEMPLO XXIII**ESQUEMA 28****(1-Hidroximetil-ciclopropil)-metanol**

15 A una solución de 1,1-ciclopropanodicarboxilato de dimetilo 28-A (791 mg, 5.01 mmoles) en Et₂O (20 ml) a 0°C se añadió hidruro de litio-aluminio (569 mg, 15.0 mmoles) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 hr y se extinguió con Na₂SO₄ saturado a 0°C. El sólido precipitado se filtró y se lavó con THF. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc) para dar 440 mg (86%) de 28-B;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.02 (s, 2 H), 3.56 (s, 4 H), 0.48 (s, 4 H);

EM (ES) m/z: 125 (M+Na⁺).

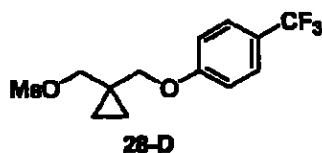


Ester 1-metansulfoniloximetil-ciclopropilmetílico de ácido metansulfónico

5 A una solución de 28-B (440 mg, 4.31 mmoles) en CH₂Cl₂ (6 ml) a 0°C se añadieron Et₃N (2.59 ml, 17.2 mmoles) y una solución de cloruro de metansulfonilo (1.48 g, 12.9 mmoles) en CH₂Cl₂ (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr y se diluyó con HCl 1.0 N. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (x 3). Las fases
10 orgánicas combinadas se secaron, se concentraron, y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/1) para proveer 901 mg (81%) de 28-C;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.17 (s, 4 H), 3.06 (s, 6 H), 0.83 (s, 4 H);

15 EM (ES) m/z: 281 (M+Na⁺).



Ester 1-(4-trifluorometil-fenoximetil)-ciclopropilmetílico de ácido metansulfónico

20 A una suspensión de NaH (44 mg, 1.1 mmoles; 60% en aceite mineral) en THF (1 ml) se añadió una solución de 4-trifluorometilfenol (178 mg, 1.10 mmoles) en THF (1 ml). Después de agitación durante 30 min a temperatura ambiente, la mezcla se transfirió a un matraz que contenía una

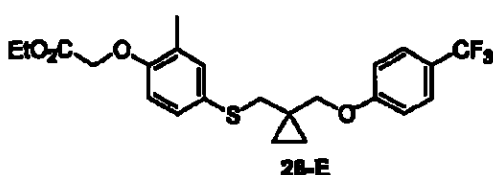
solución de 28-C (310 mg, 1.20 mmoles) en DMF (2 ml). La mezcla resultante se puso a reflujo durante 6 hr y se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con Et₂O. Los extractos se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano:

5 1/4) para dar 141 mg (40%) de 28-D;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.26 (s, 2 H), 3.92 (s, 2 H), 2.97 (s, 3 H), 0.802 (s, 2 H), 0.798 (s, 2 H);

EM (ES) m/z: 347 (M+Na⁺).

10



Ester etílico de ácido {2-metil-4-[1-(4-trifluorometil-fenoximetil)-
ciclopropilmetilsulfanil]-fenoxi}-acético

15

Siguiendo el procedimiento general 3 se obtuvo 28-E (55%);

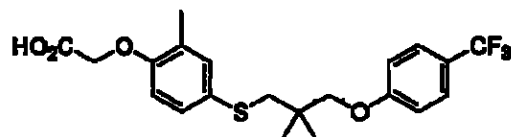
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.20 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.50 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.53 (s, 2 H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.91 (s, 2 H), 3.05 (s, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.65-0.55 (m, 4 H);

20

EM (ES) m/z: 477 (M+Na⁺).

Análisis calculado para C₂₃H₂₅F₃O₄S: C, 60.78; H, 5.54.

Encontrado: C, 60.98; H, 5.43.



Compuesto 23

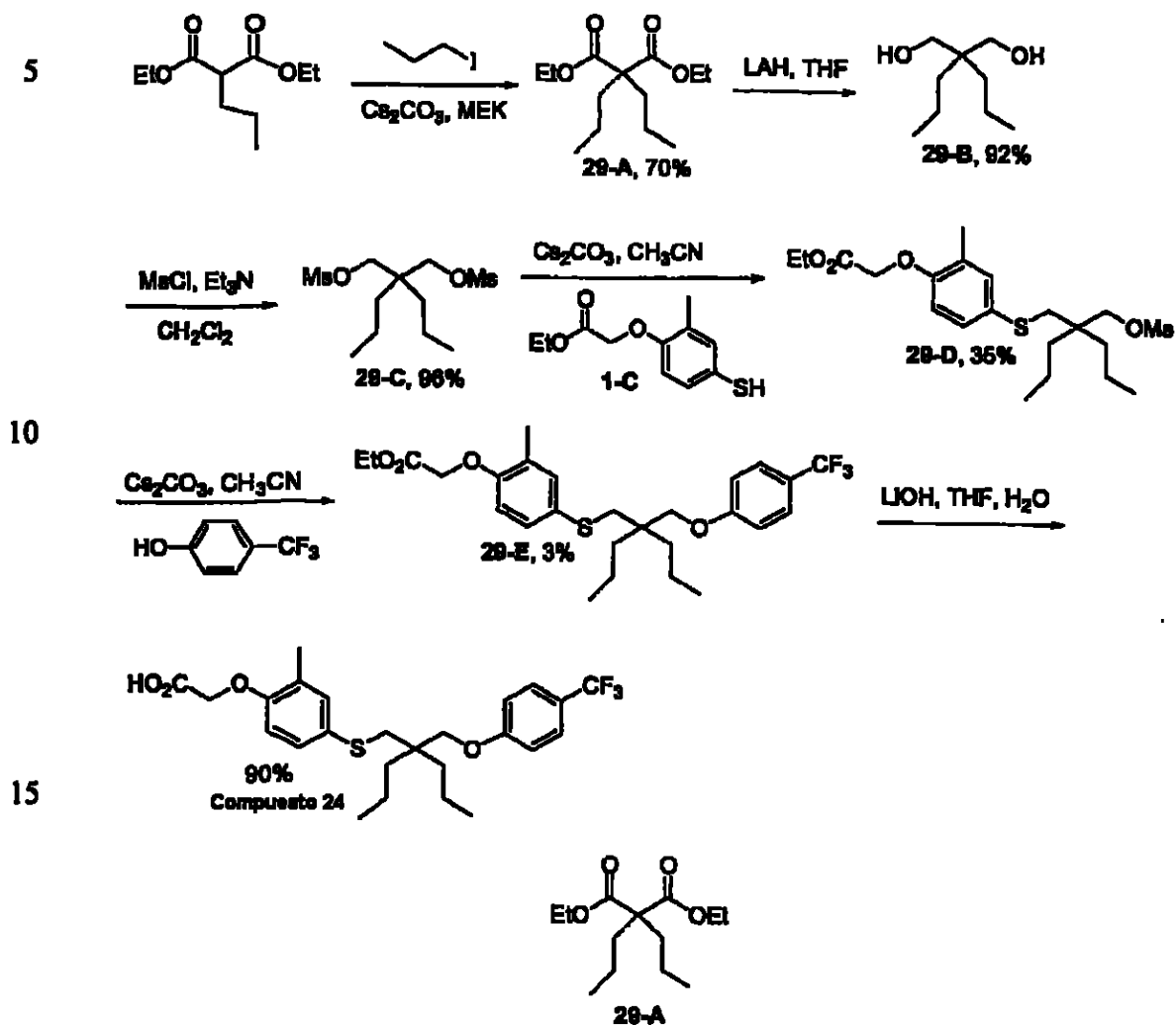
- 5 **Acido {2-metil-4-[1-(4-trifluorometil-fenoximetil)-ciclopropilmetilsulfanil]-fenoxi}-acético**

Siguiendo el procedimiento general 2 se obtuvo el compuesto 23

(92%);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.67 (brs, 1 H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 7.16 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.52 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 3.91 (s, 2 H), 3.06 (s, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 0.66-0.56 (m, 4 H);

EM (ES) m/z: 449 (M+Na⁺).

EJEMPL XXIV**ESQUEMA 29****Ester dietílico de ácido 2,2-dipropil-malónico**

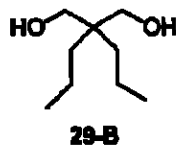
- 20 Una mezcla de propilmalonato de dietilo (2.02 mg, 1.00 mmoles), 1-yodopropano (255 mg, 1.50 mmoles), y Cs_2CO_3 (424 mg, 1.30 mmoles) en 2-butanona (5 ml) se calentó a 70°C durante 15 hr y se filtró. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/19)

para dar 170 mg (70%) de 29-A;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 4 H), 1.88-1.82 (m, 4 H), 1.25-1.12 (m, 4 H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 6 H), 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 6 H);

EM (ES) m/z : 267 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

5



2,2-Dipropyl-propano-1,3-diol

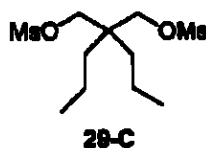
A una suspensión de hidruro de litio-aluminio (52 mg, 1.4 mmoles) en THF (1 ml) a 0°C se añadió una solución de 29-A (167 mg, 0.684 mmoles) en THF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr, se extinguió con agua (0.1 ml) a 0°C , y se diluyó con NaOH 5.0 M (0.1 ml) y agua (1 ml). El sólido precipitado se filtró y se lavó con MeOH/ CH_2Cl_2 . El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/1) para dar 101 mg (92%) de 29-B;

15

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 3.57 (s, 4 H), 2.47 (s, 2 H), 1.26-1.23 (m, 8 H), 0.95-0.90 (m, 6 H);

EM (ES) m/z : 183 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

20



Ester 2-metansulfoniloximetil-2-propil-pentílico de ácido metansulfónico

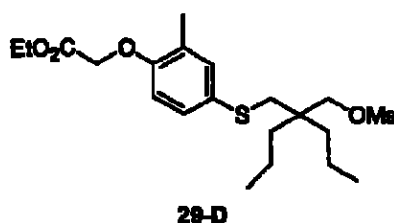
A una solución de 29-B (96 mg, 0.60 mmoles) en CH_2Cl_2 (1.5 ml)

a 0°C se añadieron Et₃N (0.334 ml, 2.40 mmoles) y cloruro de metansulfonilo (207 mg, 1.81 mmoles). La mezcla se agitó a 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
5 secaron, se concentraron, y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/1) para proveer 182 mg (96%) de 29-C;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.04 (s, 4 H), 3.04 (s, 6 H), 1.31-1.28 (m, 8 H), 0.96-0.91 (m, 6 H);

EM (ES) m/z: 339 (M+Na⁺).

10

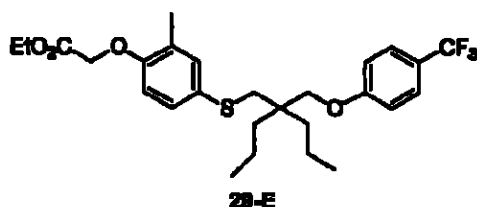


Ester etílico de ácido [4-(2-metansulfoniloximetil-2-propil-pentilsulfanil)-2-metil-
15 fenoxi]-acético

Siguiendo el procedimiento general 3 se obtuvo 29-D (35%);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1 H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.06 (s, 2 H), 2.89 (s, 2 H), 2.88 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 1.36-1.24 (m, 8
20 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.20 (t, J = 7.0 Hz, 6 H);

EM (ES) m/z: 469 (M+Na⁺).

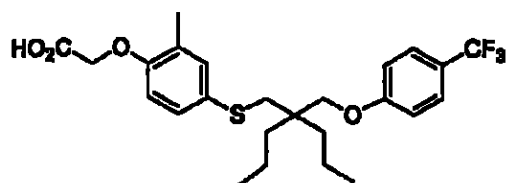


5 Ester etílico de ácido {2-metil-4-[2-propil-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-pentilsulfanil]-fenoxi}-acético

Una mezcla de 29-D (78 mg, 0.17 mmoles), Cs_2CO_3 (111 mg, 0.341 mmoles) y trifluorometilfenol (85 mg, 0.52 mmoles) en CH_3CN (2 ml) se puso a reflujo durante la noche. Más Cs_2CO_3 (111 mg, 0.341 mmoles) y trifluorometilfenol (85 mg, 0.52 mmoles) se añadieron, y la mezcla se puso a reflujo durante 24 hr. CCD mostró muy poca cantidad del producto deseado y una gran cantidad de materiales de partida. Más Cs_2CO_3 (111 mg, 0.341 mmoles) y trifluorometilfenol (85 mg, 0.52 mmoles) se añadieron, y la mezcla se puso a reflujo durante otras 24 hr. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con Et_2O (x 3). Los extractos se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc /hexano: 1/9) para proveer 3 mg (3%) de 29-E;

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 7.11 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1 H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.43 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.49 (s, 2 H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.76 (s, 2 H), 3.00 (s, 2 H), 2.14 (s, 2 H), 1.43-1.39 (m, 4 H), 1.30-1.20 (m, 7 H), 0.89 (t, J = 7.1 Hz, 6 H);

EM (ES) m/z : 535 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



5

Compuesto 24

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

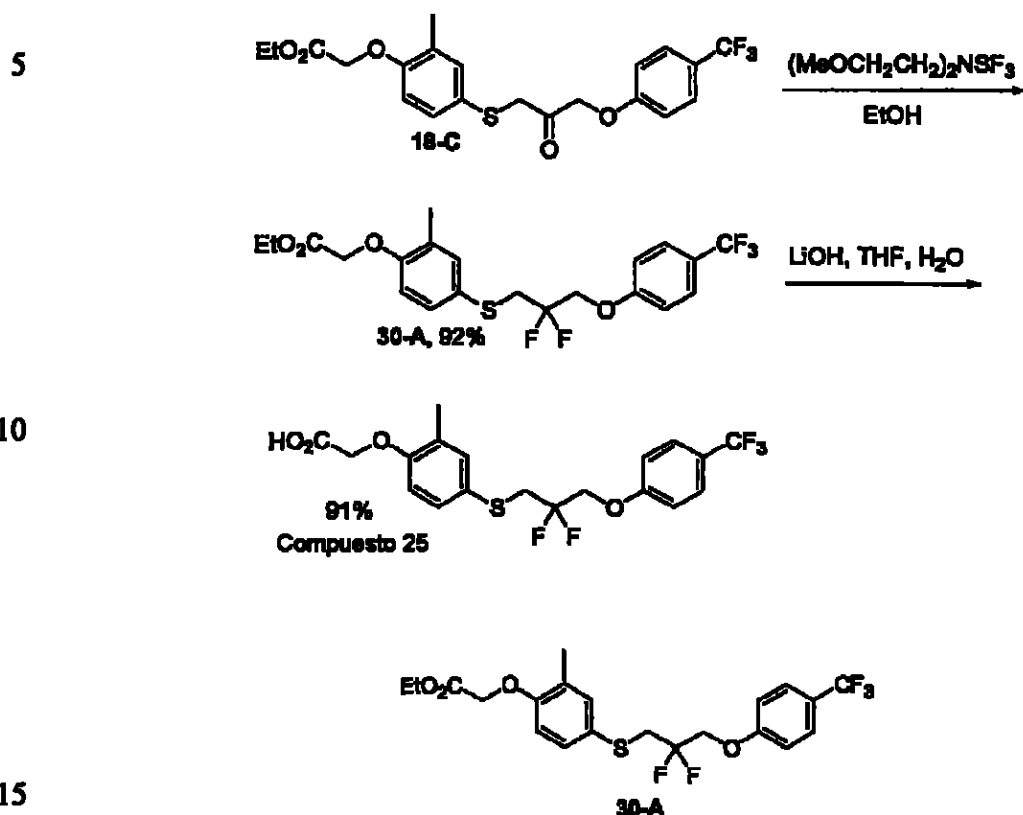
Siguiendo el procedimiento general 2 se obtuvo el compuesto 24

10

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.09 (s, 1 H), 7.06 (m, 1 H), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.44 (m, 1 H), 4.34 (s, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 2.97 (s, 2 H), 2.05 (s, 3 H), 1.41-1.38 (m, 3 H), 1.33-1.19 (m, 5 H), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 6 H);

EM (ES) m/z: 507 (M+Na⁺).

15

EJEMPL XXVESQUEMA 30

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

Una mezcla de reacción de 18-C (50 mg, 0.11 mmoles), trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (49 mg, 0.22 mmoles), y etanol (0.0012 ml, 0.022 mmoles) en CH_2Cl_2 (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 hr, después se diluyó con NaHCO_3 saturado hasta que cesó la evolución de CO_2 . La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 , y los extractos se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna

121
120

(EtOAc/hexano: 1/7) para proveer 47 mg (92%) de 30-A;

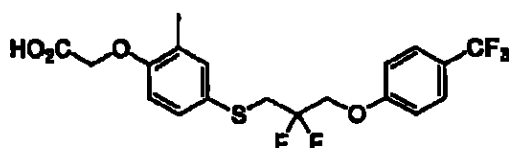
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.21 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1 H), 6.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 4.29–4.22 (m, 4 H), 3.42 (t, $J = 14.1$ Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H);

EM (ES) m/z : 487 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_5\text{O}_4\text{S}$: C, 54.31; H, 4.56.

Encontrado: C, 54.52; H, 4.55.

10



Compuesto 25

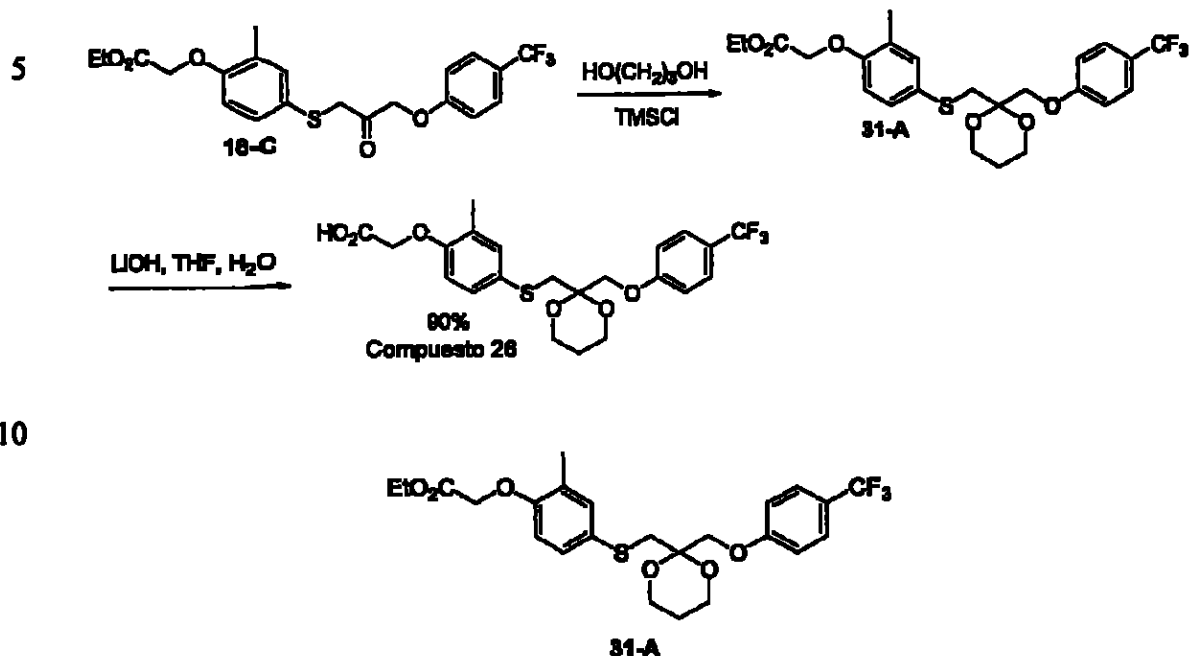
Acido {4-[2,2-difluoro-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

15 Siguiendo el procedimiento general 2 se obtuvo el compuesto 25 (91%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10.47 (brs, 1 H), 7.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.21 (m, 2 H), 6.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 4.56 (s, 2H), 4.25 (t, $J = 11.1$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J = 14.1$ Hz, 2 H), 2.15 (s, 3 H);

20

EM (ES) m/z : 459 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

EJEMPLO XXVI**ESQUEMA 31**

Ester etílico de ácido {2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-[1,3]dioxan-2-ilmetilsulfanil]-fenoxi}-acético

15

Una mezcla de 18-C (270 mg, 0.611 mmoles) y cloruro de trimetilsililo (265 mg, 2.44 mmoles) en 1,3-propanodiol (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con 5% de NaHCO_3 y se extrajo con Et_2O . Los extractos se lavaron con NaHCO_3 al 5% y salmuera, se

20

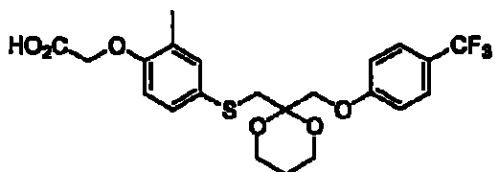
secaron y se concentraron para dar el 31-A crudo;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.19 (m, 2 H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 4.16 (s, 2 H), 3.94 (m, 4 H), 3.48 (s, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 1.90

123
122

(m, 1 H), 1.66 (m, 1 H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H);

EM (ES) m/z: 523 (M+Na⁺).



5

Compuesto 26

Acido {2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-[1,3]dioxan-2-ilmetilsulfanil]-
fenoxi]-acético

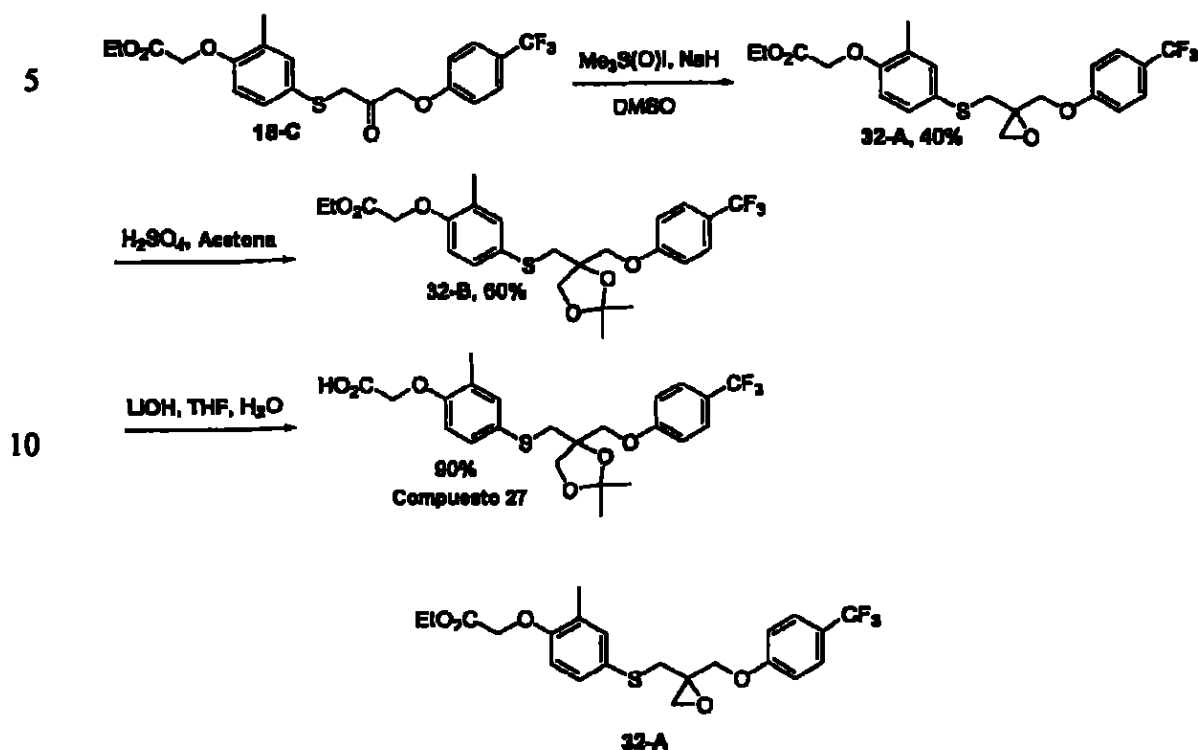
Siguiendo el procedimiento general 2 se obtuvo el compuesto 26

10 (90%);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.15 (m, 2 H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.43 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.36 (s, 2 H), 4.15 (s, 2 H), 3.91 (m, 4 H), 3.45 (s, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 1.86 (m, 1 H), 1.64 (m, 1 H);

EM (ES) m/z: 495 (M+Na⁺).

15

EJEMPL XXVIIESQUEMA 32

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

Una mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio (69 mg, 0.31 mmoles) y NaH (10 mg, 0.25 mmoles; 60% en aceite mineral) en DMSO (0.5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr, y después se añadió una solución de 18-C (100 mg, 0.226 mmoles) en DMSO (0.5 ml). La mezcla de reacción se calentó a ~60°C durante 2 hr, se extinguió con agua, y se extrajo con Et₂O. Los extractos se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/4) para dar 41 mg (40%) de 32-

20

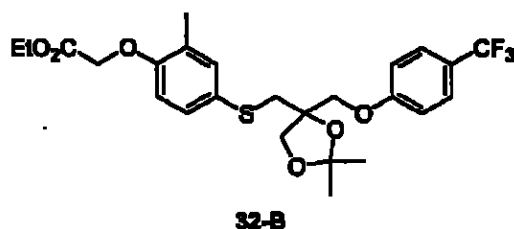
125
124

A;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.25 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.54 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 4.37 (d, J = 10.6 Hz, 1 H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.00 (d, J = 10.6 Hz, 1 H), 3.42 (d, J = 14.3 Hz, 1 H), 2.95 (d, J = 14.2 Hz, 1 H), 2.81 (dd, J = 5.4, 0.9 Hz, 1 H), 2.67 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H);

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

10



Ester etílico de ácido {4-[2,2-dimetil-4-(4-trifluorometil-fenoximetil)-[1,3]dioxolan-4-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

15 Una solución de 32-A (80 mg, 0.17 mmoles) en acetona (5 ml) se trató con H_2SO_4 5 N (0.1 ml) a temperatura ambiente durante 24 hr, y se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó, se concentró y se sometió a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1:7) para dar 55 mg (60%) de 32-B;

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.19 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.43 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.08-3.95 (m, 4 H), 3.35 (d, J = 13.8 Hz, 1 H), 3.19 (d, J = 13.8 Hz, 1 H), 2.14 (s, 3H), 1.44 (s, 3H),

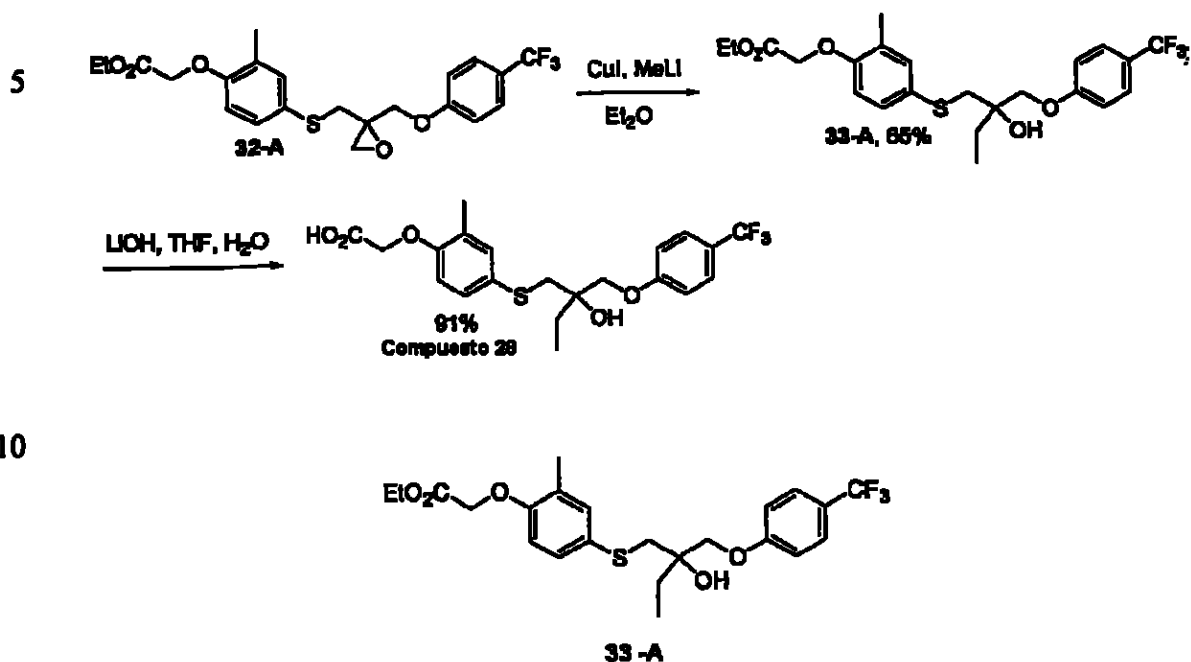
5

COc1ccc(cc1SCC2(C)OC(=O)C2OC3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)COC(=O)O

Acido {4-[2,2-dimetil-4-(4-trifluorometil-fenoximetil)-[1,3] dioxolan-4-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

15

EM (ES) m/z: 509 (M+Na⁺).

EJEMPL XXVIII**ESQUEMA 33**

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

15

A una suspensión de CuI (61 mg, 0.32 mmoles) en Et₂O (0.8 ml) a 0°C se añadió MeLi 1.4 M (0.457 ml, 0.640 mmoles) en THF. Después de que la mezcla se agitó durante 1 hr, se añadió una solución de 32-A (145 mg, 0.32 mmoles) en Et₂O (1 ml). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente en 2 hr y se dividió entre Et₂O y agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/7) para proveer 98 mg (65%) de 33-A;

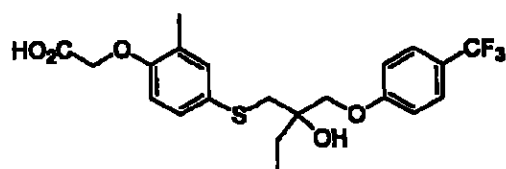
20

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.20 (s, 1

128
127

H), 7.16 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1 H), 6.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.47 (s, 2 H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.86 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 3.79 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 3.27 (d, $J = 13.8$ Hz, 1 H), 3.10 (d, $J = 13.8$ Hz, 1 H), 2.59 (s, 1 H), 2.13 (s, 3 H), 1.74 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H);

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



10

Compuesto 28

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

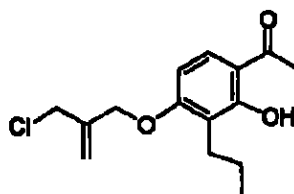
Siguiendo el procedimiento general 2 se obtuvo el compuesto 28 (91%);

15

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 7.17 (d, $J = 8.4$, 1 H), 6.77 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.52 (s, 2 H), 3.86 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 3.78 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 3.27 (d, $J = 13.8$ Hz, 1 H), 3.12 (d, $J = 13.8$ Hz, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 1.75 (q, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 0.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H);

20

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

EJEMPL XXIX**35-A**

5

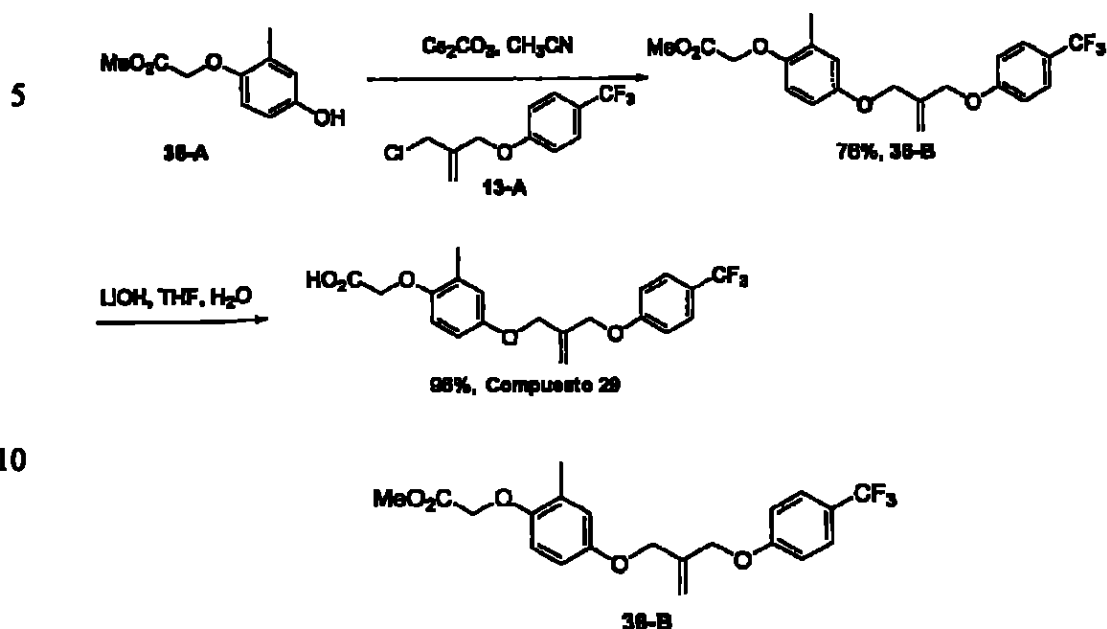
1-[4-(2-Clorometil-aliloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona

Una mezcla de 1-(2,4-dihidroxi-3-propil-fenil)-etanona (158 mg, 0.814 mmoles), éster 2-clorometil-alílico de ácido metansulfónico 5-A (750 mg, 4.06 mmoles), y Cs_2CO_3 (662 mg, 2.03 mmoles) en 2-butanona (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 hr, se acidificó con HCl 1 N, y se extrajo con Et_2O . Los extractos se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/7) para proveer 190 mg (83%) de el compuesto del título 35-A;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.46 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 5.41 (s, 1 H), 5.37 (s, 1 H), 4.70 (s, 2 H), 4.20 (s, 2 H), 2.66 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 1.55 (m, 2 H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3 H);

15

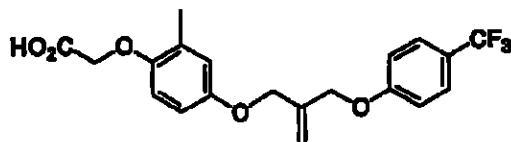
EM (ES) m/z: 305 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

EJEMPL XXX**ESQUEMA 36**

Reemplazando éster etílico de ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi)-acético 1-C por éster metílico de ácido (4-hidroxi-2-metil-fenoxi)-acético 36-A, que se puede hacer fácilmente de conformidad con, por ejemplo, Sznaidman et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13 (2003) 1517-1521, y siguiendo el procedimiento general 3 se obtuvo el compuesto del título 36-B (76%);

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.76 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 6.66 (m, 2 H), 5.41 (s, 1 H), 5.39 (s, 1 H), 4.67 (s, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H);

EM (ES) m/z : 433 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

121
130

Compuesto 29

5 Siguiendo el procedimiento general 2 se obtuvo el compuesto 29 (96%);

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.78 (s, 1 H), 6.69 (m, 2 H), 5.42 (s, 1 H), 5.40 (s, 1 H), 4.67 (s, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 4.58 (s, 2 H), 2.26 (s, 3 H);

10 EM (ES) m/z : 419 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

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 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.

20 La invención se refiere a un método para tratar a un sujeto con 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 comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención.

5 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 particular, en forma de sal básica o ácida de adición, como el ingrediente activo es intimamente mezclada con un vehículo farmacéuticamente
10 acceptable.

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.

15 Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosis oral, se puede 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,
20 agentes disintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y 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 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 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 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 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 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.

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, pero 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.

20

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.

5 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: hiperlipidemia de fase I, hiperlipidemia preclínica, hiperlipidemia de fase II, hipertensión, CAD (enfermedad de arteria coronaria), enfermedad cardíaca
10 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
15 cardiovasculares. Los compuestos preferidos también son útiles para elevar 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
20 que incluyen, sin limitación, uno o más de los compuestos descritos, y un 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 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 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; agentes prolongadores de absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina; y agentes incrementadores de absorción.

20 3. Terapia de combinación

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en 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 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 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 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 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 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.

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 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-benzopiran-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-BTSD.

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

15 (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-((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-
20 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)thiazolin-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/γ);

(5) Tularik (agonista de PPARγ);

10 (6) CLX-0921 (agonista de PPARγ);

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

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

(9) GW-7845 (agonista de PPAR);

(10) L-764406 (agonista de PPAR);

15 (11) LG-101280 (agonista de PPAR);

(12) LM-4156 (agonista de PPAR);

(13) Risarestat (CT-112);

(14) YM 440 (agonista de PPAR);

(15) AR-H049020 (agonista de PPAR);

20 (16) GW 0072 ácido (4-(4-((2S,5S)-5-(2-(bis(fenilmetil)amino)-2-oxoetil)-2-heptil-4-oxo-3-tiazolidinil)butil)benzoico);

(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);
- (22) GW 1929 (N-(2-benzoilfenil)-O-(2-(metil-2-piridinilamino)etil)-
- 5 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
ácido bencenepropanoico, 4-(2-(2-benzoxazolilmetilamino)etoxi)- α -(2,2,2-
- 10 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-
clorobenzoil)fenoxi]-2-metil-,1-metilo, conocido como TRICOR, LIPCOR,
LIPANTIL, LIPIDIL MICRO agonista de PPAR α);
- 15 (26) GW-9578 (agonista de PPAR α);
- (27) GW-2433 (agonista de PPAR α/γ);
- (28) GW-0207 (agnista de PPAR γ);
- (29) LG-100641 (agnista de PPAR γ);
- (30) LY-300512 (agnista de PPAR γ);
- 20 (31) NID525-209 (NID-525);
- (32) VDO-52 (VDO-52);
- (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, 5 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:

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

(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 15 de ((R)-N-(2-(4-(carboximetil)fenoxi)etil)-N-(2-hidroxi-2-fenetil)ammonio, también conocido como ICI D 2079) o AZ 40140;

(5) inhibidores de glucógeno fosforilasa;

(6) inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa;

(7) picolinato crómico, sulfato de vanadilo (oxisulfato de vanadio);

20 (8) KP 102 (compuesto de organo-vanadio);

(9) polinicotinato crómico;

(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);

5 (14) SDZ PGU 693 ((+)-trans-2 (S-((4-clorofenoxi)metil)-7alfa-(3,4-diclorofenil)tetrahidropirroló(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-(trifluorometil)fenil)etil)amino));

10 (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;

15 (21) NC 2100 (5-((7-(fenilmetoxi)-3-quinolinil)metil)-2,4-tiazolidinodiona;

(22) MXC 3255;

(23) MBX 102;

(24) ALT 4037;

20 (25) AM 454;

(26) JTP 20993 diéster dimetilico de ácido (2-(4-(2-(5-metil-2-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-il)etoxi)benzotien-7-ilmetil)tiazolidino-2,4-diona);

5 (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)fenil)-2(S)-(propilamino)propiónico);

10 (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;

15 (37) Inhibidores de IkappaB cinasa (IKK B)

(38) Inhibidores de proteína activada por mitógeno (MAPK)
estimuladores de p38 MAPK

(39) trifosfato de fosfatidil-inosítido

(40) Inhibidores de receptor de reciclaje de insulina

20 (41) moduladores de transportador de glucosa 4

(42) antagonistas de FNT-a

(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

(46) Galparan;

5 (47) Receptron;

(48) factor de maduración de células del islote;

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

(50) somatomedin C acoplado con proteína de unión (también
10 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,

15 (54) antagonistas de receptor de glucocorticoide; y

(55) moduladores de glutamina:fructose-6-fosfato
amidotransferasa (GFAT).

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

(1) 1,1-dimetilbiguanida (v.gr., Metformin-DepoMed, Metformin-
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.

(D) Inhibidores de alfa-glucosidasa, que inhiben alfa-glucosidasa.

- 5 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:

(1) acarbosa (D-glucosa, O-4,6-dideoxi-4-(((1S-(1alfa, 4alfa, 10 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)-, 15 (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 1099, BAY-m-1099, BAYGLITOL, DIATABOL, GLYSET, MIGLIBAY, MITOLBAY, PLUMAROL);

(3) CKD-711 (0-4-desoxi-4-((2,3-epoxi-3-hidroximetil-4,5,6- 20 trihidroxiciclohexano-1-il)amino)-alfa-b-glucopiranosil-(1-4)-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-D-glucopiranososa);

(4) emiglitalato, éster etílico de ácido (4-(2-((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)-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-metildeoxinojirimicina o N-metilmoranolina); y

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

(E) Las insulinas incluyen insulinas regulares o de corta acción,
10 de acción intermedia y de larga acción, insulina no inyectable o inhalada, insulina selectiva de tejido, glucofosfocinina (D-quirosinosa), 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
15 ejemplos incluyen, pero no se limitan a:

(1) Biota;

(2) LP 100;

(3) (SP-5-21)-oxobis(1-pirrolidincarboditioato-S,S')vanadio,

(4) insulina aspart (insulina humana (28B-L-ácido aspártico) o
20 B28-Asp-insulina, también conocido como insulina X14, INA-X14, NOVORAPID, NOVOMIX o NOVOLOG);

(5) insulina detemir (Human 29B-(N6-(1-oxotetradecil)-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 50/50);

5 (7) insulina glargine (human (A21-glicina, B31-arginina, B32-arginina) insulina HOE 901, también conocida como LANTUS, OPTISULIN);

(8) Suspensión de insulina-zinc, extendida (Ultralente), también conocida como HUMULIN U o ULTRALENTE;

(9) Suspensión de insulina-zinc (Lente), una suspensión de
10 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 inyección de insulina);

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

(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,
20 NOVOLIN R, VELOSULIN BR, NOVOLIN R PenFill, NOVOLIN R Prefilled, HUMULIN R o Regular U-500 (Concentrada);

(14) ARIAD;

(15) LY 197535;

(16) L-783281; y

(17) TE-17411.

(F) Moduladores de secreción de insulina tales como:

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

5 (2) péptido innsulínico-glucosa (GIP) y sus miméticos;

(3) exendin y sus miméticos;

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

10 (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);

15 (4d) Pirrolidida de valina (valpir);

(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;

20 (4h) Nitrilos de dipéptido (2-cianopirrolodas);

(4i) inhibidores de CD26; y

(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, Symlin, tripro-amilina o acetato de pramlintida).

Los presentes compuestos también pueden incrementar la sensibilidad a la insulina con poco o ningún incremento en peso corporal que
5 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.

Los presentes compuestos también pueden incrementar el
10 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
15 ácido fibríco, ácido nicotínico, e inhibidores de HMGCoA reductasa. Ejemplos específicos incluyen estatinas tales como LIPITOR®, ZOCOR®, 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
20 como Colestid, Locholest, Questran, Atromid, Lopid y Tricor.

Ejemplos de agentes reductores de presión sanguínea incluyen 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, Dibenzyliline, Hylorel, Hytrin, Minipress y Minizide) bloqueadores alfa/beta adrenérgicos (tal como Coreg, Normodyne y Trandate), 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, 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).

15

F. Ejemplos biológicos

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 (PPAR α , γ o δ) y reportero de Gal4-Luciferasa usando el reactivo DMRIE-C. Al día 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

20

155
154

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 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 DMR1E-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 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 EC₅₀'s, se tomaron mediciones múltiples. Naturalmente, diferentes compuestos en la fórmula (I) pueden no tener actividades idénticas a cualquiera de los compuestos siguientes.

CUADRO 2

Datos *in vitro*

Número de compuesto	EC ₅₀ (PPAR delta) nM
1	13.2, 18.7, 17.8, 34.1, 14.7
2	26.4, 27.1
3	711
4	29, 27.8
5	79.2, 51.8
6	56.6, 42.9
7	138

186
155

5

10

8	>500
9	216
10	238
11	45.1, 48.3
12	>1000
13	>500
14	>1000
15	22.7, 22.1
16	87.8, 51.4
17	32.1, 38.7
18	59.1, 31.9
19	67.7, 49.7
20	194
21	>1000
22	28.9, 68.3
23	27.8, 22.9, 19.3
24	9.7, 7.4
25	147
26	43.8, 47.3
27	119
28	122
29	249

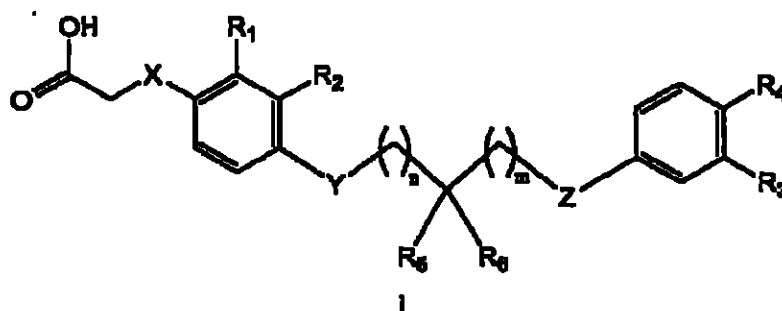
G. Otras modalidades

15

Las características y principios de la invención se ilustran en la discusión, ejemplos y reivindicaciones aquí. Varias adaptaciones y 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 UVIDAD DE LA INVENCI NREIVINDICACIONES

5 1.- Un compuesto de la fórmula (I):



10

en donde X se selecciona de un enlace covalente, S y O; Y es S u O; Z es O o 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 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, alquilo de C₁₋₅, hidroxilo, acilo de C₂₋₄, 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; R₅ y R₆ se seleccionan independientemente de halógeno, fenilo, alquilo de C₁₋₉, alcoxi de C₁₋₈, alqueno de C₂₋₉, alqueno de C₂₋₉, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalcoxi de C₃₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₈, y cicloalquilo de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇, o R₅ y R₆ juntos forman alquidenilo de C₁₋₉ o alquidenilo de C₃₋₉, o R₅ y R₆ y el átomo de carbono al cual están unidos forman cicloalquilo

15

20

de C₃₋₇ o heterociclo de 5 ó 6 miembros; n es 0, 1 ó 2; y m es 0, 1 ó 2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

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

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

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

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

15 8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque m es 1.

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque m es 2.

20 10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque n es 1.

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, F, Cl y Br.

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de H, metilo, metoxi, F y Cl.

13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
5 caracterizado además porque R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de H, halógeno, ciano, acetilo, alquilo de C_{1-2} y alcoxi de C_{1-2} .

14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado además porque R_3 se selecciona independientemente de H, F, Cl, hidroxilo, metilo y metoxi.

10 15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado además porque R_4 se selecciona independientemente de F, Cl, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo, fluorometoxi, clorodifluorometilo, clorodifluorometoxi, diclorofluorometilo y diclorofluorometoxi.

15 16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, 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.

17.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
20 caracterizado además porque R_5 y R_6 juntos forman alquidenilo de C_{1-9} o alquidenilo de C_{3-9} , o R_5 , R_6 y el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman cicloalquilo de C_{3-7} .

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

160
159

caracterizado además porque R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de halógeno, fenilo, alquilo de C_{1-8} , alcoxi de C_{1-8} , alquenilo de C_{2-8} , alquenilo de C_{2-8} , cicloalquilo de C_{3-7} , cicloalcoxi de C_{3-7} , cicloalquilo de C_{3-7} -alquilo de C_{1-7} , cicloalquilo de C_{3-7} -alcoxi de C_{1-7} , cicloalquilo de C_{3-7} -alcoxi de C_{1-7} , cicloalquilo de C_{3-7} -alcoxi de C_{1-7} , y

5 cicloalquilo de C_{3-7} -alcoxi de C_{1-7} .

19.- 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, acetilo, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo, fluorometoxi,

10 clorodifluorometilo, clorodifluorometoxi, diclorofluorometilo y diclorofluorometoxi.

20.- 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.

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

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

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

24.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es un enlace covalente y Y es S.

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

161
160

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 y metoxi.

26.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
5 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, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo y fluorometoxi.

27.- 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,
10 metilo y metoxi; y R_4 se selecciona de F, Cl, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo y fluorometoxi.

28.- 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, metoxi, metilo, metoxi,
15 trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo y fluorometoxi.

29.- 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 methyl; R_3 se selecciona de H, F, Cl, metilo y
20 metoxi; R_4 se selecciona de F, Cl, metilo, metoxi y metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo y fluorometoxi; y R_5 y R_6 juntos forman alquidenilo de C_{1-9} o alquenildenilo de C_{3-9} , o R_5 y R_6 y el átomo de carbono al cual están unidos forman cicloalquilo

de C₃₋₇.

30.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque X es O; Y es O o S; y Z es O.

31.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 25,
5 caracterizado además porque R₅ y R₆ juntos forman alquildenilo de C₁₋₉ o alquenildenilo de C₃₋₉, o R₅, R₆ y el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman cicloalquilo de C₃₋₇.

32.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 25,
caracterizado además porque R₅ y R₆ se seleccionan independientemente de
10 halógeno, fenilo, alquilo de C₁₋₉, alcoxi de C₁₋₉, alquenilo de C₂₋₉, alquenilo de C₂₋₉, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalcoxi de C₃₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇, cicloalquiloxi de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₉, y cicloalquiloxi de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇.

33.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 25,
15 caracterizado además porque m es 1 y n es 1.

34.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque Y es S.

35.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque se selecciona de: ácido {2-metil-4-[2-(4-
20 trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético; ácido (2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-alilsulfanil)-fenoxi)-acético; ácido {2-metil-4-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético; ácido {2-cloro-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético; ácido {2-metil-4-[3-metil-

- 2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-but-2-enilsulfanil]-fenoxi]-acético; ácido {4-[3,3-difluoro-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-acético; ácido {3-cloro-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenil]-acético; ácido {2-metil-4-[1-(4-trifluorometil-fenoximetil)-ciclopropilmetilsulfanil]-fenoxi]-acético;
- 5 ácido {2-metil-4-[2-propil-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-pentilsulfanil]-fenoxi]-acético; ácido {4-[2-(4-cloro-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-acético; ácido {4-[2-(3,4-dicloro-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-acético; ácido {4-[2-(2,4-dicloro-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-acético; ácido {4-[3-ciano-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-acético; ácido
- 10 {2-metil-4-[3-fenil-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi]-acético; ácido {2-metil-4-[3-naftalen-1-il-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi]-acético; ácido {4-[2,2-difluoro-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-acético; ácido {2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-[1,3]dioxan-2-ilmetilsulfanil]-fenoxi]-acético; ácido {4-[2,2-dimetil-4-(4-
- 15 trifluorometil-fenoximetil)-[1,3]dioxolan-4-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-acético; ácido [2-metil-4-(2-fenoximetil-alilsulfanil)-fenoxi]-acético; ácido {4-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-acético; ácido {4-[2-(4-metoxi-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-acético; ácido {4-[2-(4-dimetilamino-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-acético; ácido {2-
- 20 trifluorometil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi]-acético; ácido {3-cloro-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi]-acético; ácido {2-metoxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi]-acético; ácido {2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenoxi)-but-3-enilsulfanil]-fenoxi]-acético; ácido {2-

metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoxi)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético; ácido {4-[2-hidroxi-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético; ácido {4-[2-(4-tert-butil-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético; ácido {4-[2-(4-isopropil-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético; ácido {2-cloro-4-[2-(3,4-dicloro-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético; ácido {2-cloro-4-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético; ácido {4-[2,2-dimetil-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético; ácido {2-cloro-4-[2,2-dimetil-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-fenoxi}-acético; ácido {2-cloro-4-[1-(4-trifluorometil-fenoximetil)-ciclopropilmetilsulfanil]-fenoxi}-acético; ácido {3-cloro-4-[2,2-dimetil-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-fenil}-acético; ácido {3-cloro-4-[2,2-dimetil-3-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-propilsulfanil]-fenil}-acético; y ácido {3-cloro-4-[3-metil-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-but-2-enilsulfanil]-fenil}-acético.

36.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado además porque es ácido [2-metil-4-[[2-[[4-(trifluorometil)fenoxi]metil]-2-propenil]tio]fenoxi]-acético.

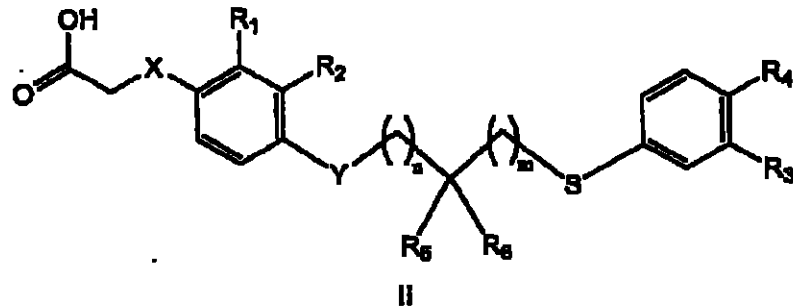
37.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 16, 17, 19, 25, 26, 29, 35 y 36.

38.- Un método de tratamiento o inhibición de la progression de una condición mediada por PPAR-delta, el método comprende administrar a un paciente que necesita tratamiento una cantidad farmacéuticamente efectiva de la composición de la reivindicación 37.

39.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado además porque es ácido {2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético.

40.- Un compuesto de la fórmula (II):

5



- 10 en donde X se selecciona de un enlace covalente, S y O; Y es S u 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, alquilo de C₁₋₅, hidroxilo, acilo de C₂₋₄, alcoxi de C₁₋₄, y NR_cR_d en donde R_c y R_d
- 15 son independientemente H o alquilo de C₁₋₃, siempre que R₃ y R₄ no sean ambos H; R₅ y R₆ se seleccionan independientemente de halógeno, fenilo, alquilo de C₁₋₉, alcoxi de C₁₋₈, alqueno de C₂₋₉, alquenoilo de C₂₋₉, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalcoxi de C₃₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇, cicloalquiloilo de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₈, y cicloalquiloilo de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇, o R₅ y R₆ juntos forman alquidenilo de C₁₋₉ o alquenoildenilo de C₃₋₉, o R₅ y R₆ y el átomo de carbono al cual están unidos forman cicloalquilo de C₃₋₇ o heterociclo de 5 ó 6 miembros; n es 0, 1 ó 2; y m es 0, 1 ó 2; o una
- 20 sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

41.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque X es S u O.

42.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado además porque X es O.

5 43.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque Y es O.

44.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque Y es S.

10 45.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque m es 1.

46.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque m es 2.

47.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque n es 1.

15 48.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, F, Cl y Br.

20 49.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 48, caracterizado además porque R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H, metilo, metoxi, F y Cl.

50.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, halógeno, ciano, acetilo, alquilo de C₁₋₂ y alcoxi de C₁₋₂.

51.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 50, caracterizado además porque R_3 se selecciona independientemente de H, F, Cl, hidroxilo, metilo y metoxi.

52.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 50,
5 caracterizado además porque R_4 se selecciona independientemente de F, Cl, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo, fluorometoxi, clorodifluorometilo, clorodifluorometoxi, diclorofluorometilo y diclorofluorometoxi.

53.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 40,
10 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.

54.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque R_5 y R_6 juntos forman alquidenilo de C_{1-9} o
15 alquendilenilo de C_{3-9} , o R_5 , R_6 y el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman cicloalquilo de C_{3-7} .

55.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de halógeno, fenilo, alquilo de C_{1-9} , alcoxi de C_{1-9} , alqueno de C_{2-9} , alqueno de C_{2-9} , cicloalquilo de C_{3-7} , cicloalcoxi de C_{3-7} , cicloalquilo de C_{3-7} -alquilo de C_{1-7} ,
20 cicloalquilo de C_{3-7} -alcoxi de C_{1-7} , cicloalquilo de C_{3-7} -alquilo de C_{1-9} , y cicloalquilo de C_{3-7} -alcoxi de C_{1-7} .

56.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 40,

168
167

caracterizado además porque R_3 se selecciona de H, F, Cl, metilo, y metoxi, y R_4 se selecciona de F, Cl, acetilo, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo, fluorometoxi, clorodifluorometilo, clorodifluorometoxi, diclorofluorometilo y

5 diclorofluorometoxi.

57.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 40, 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.

58.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 40,

10 caracterizado además porque X es O y Y es O.

59.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque X es O y Y es S.

60.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque X es un enlace covalente y Y es S.

15 61.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 40 caracterizado además porque es ácido [2-metil-4-[[2-[[[4-(trifluorometil)fenil]tio]metil]-2-propenil]tio]fenoxi]-acético.

169
168

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 DEANGELIS, 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. 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

170
169

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 2112- 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)	KUQ 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

IV-2-1	Name(s)	first named agent Zi SK, Mat t hew 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, 089	
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	119	-
IX-3	Claims	12	-
IX-4	Abstract	1	.
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	136	

171
170

	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)	ZISK, Matthew B.	
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	
------	--	--

172
171

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	106
12-5	Additional amount (X)	11
12-6	Total additional amount I2	1166
12-7	I1 + I2 = I	2201
12-12	EASY Filing reduction R	0
12-13	Total international filing fee (I-R) I	2201
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)	4339
12-19	Mode of payment	
12-20	Deposit account instructions	
	The receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/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.	
12-22	Date	
12-23	Name and signature	

10-0750

16 September 2004 (16.09.2004)

MATTHEW B. ZISK, PROXY HOLDER

132
172

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

(43) International Publication Date
07 April 2005 (07.04.2005)

(10) International Publication Number
PCT WO 2005/030694 A1

(51) International Patent Classification⁷:
C07C 59/70, , , , , , , ,

(21) International Application Number:
PCT/US2004/030188

(22) International Filing Date:
16 September 2004 (16.09.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language:

(30) Priority Data
60/504,089 19 September 2003 US
(19.09.2003)

**(71) Applicant (for all designated States except
US):** JANSSEN PHARMACEUTICA,
N.V. [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340
Beerse (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 Matthews Farm Road, Belle
Mead, NJ 08502 (US). WANG, Aihua
[US/US]; 1723 Foxwood Dr., Jamison, PA
18929 (US). DEANGELIS, Alan, R.
[US/US]; 108 Route 31 South, Pennington,
NJ 08534 (US).

(74) Agents: JOHNSON, Philip, S., et al; One
Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick,
NJ 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 patent (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG, BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

For information on time limits for entry into the national phase please click here

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

(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.

Description Claims



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

174 177
Radicacion 06801467 00000000
Fecha (d/m/a) 2006-03-20 13:59 13
Tramite 011 PCI-PATENT 3/8 FASE NUC 411 PRESENTA
Dependencia 2008 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 1/6

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-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 al 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 ()	()