

Q.F.



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

Division de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

06-52154

54 TÍTULO

DERIVADOS DE ACIDOS FENOXIACETICOS UTILES COMO AGONISTAS DOBLES DE
RECEPTOR ACTIVADO POR PROLIFERADOR DE PEROXISOMA

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/433, C07D285/08, A61P3/10

71 SOLICITANTE

JANSSEN PHARMACEUTICA N V

DOMICILIO

BEERSE, BELGICA

74 APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22 BOGOTÁ, D C , Mayo 31- 2006

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL

31 05 2006

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I

☐

Capítulo II

2

**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. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/036028 Fecha 28 de octubre de 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/041959 A1 Fecha 12 de mayo de 2005

6 TITULO (54) DERIVADOS DE ACIDOS FENOXIACETICOS UTILES COMO AGONISTAS DOBLES
DE RECEPTOR ACTIVADO POR PROLIFERADOR DE PEROXISOMA.

7 Clasificación Internacional (51)

A61K 31/433, C07D 285/108, A61P 3/10

8 Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

Estados Unidos de América

31 de octubre de 2003

60/516,561

SI

☒

NO

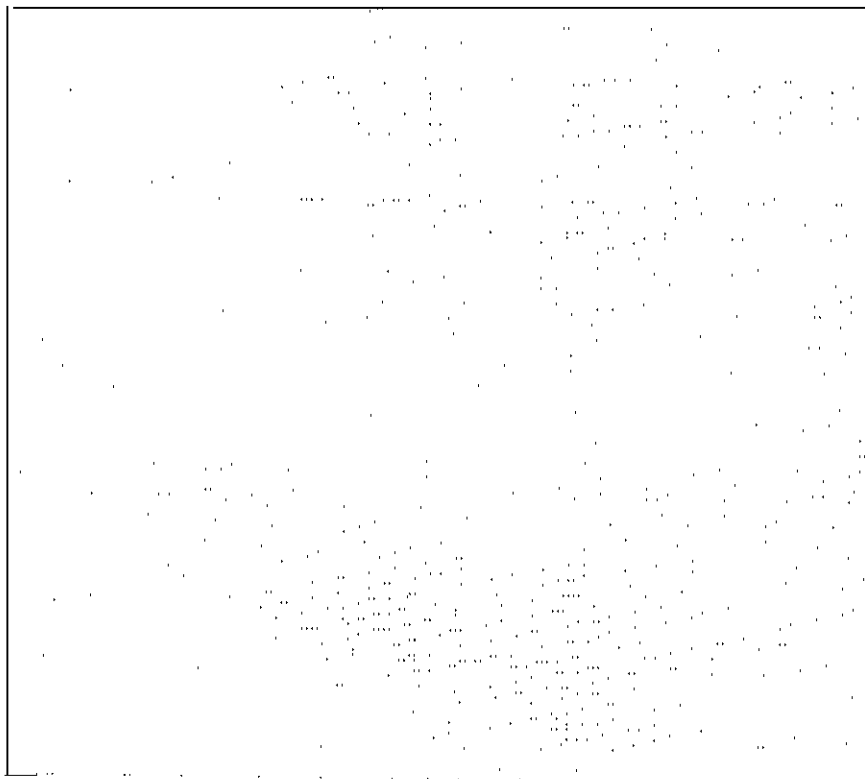
☐

9 Comprobante de pago No. 06 - 33.498

Fecha 05 de mayo de 2006

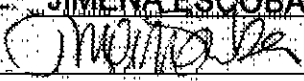
- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ Poderes si fuere el caso * Protocolo No. 17.154
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ 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 deposito 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: 

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

As. 2967/PCT

2962

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 33,498
FECHA : MAYO 5 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-052184-00000-0000
Fec: 2006.05.31 16:59:57 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTEYH
Evr: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 102

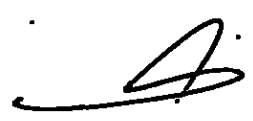
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48488883	04/05/2006	18,740,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

3

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 ()

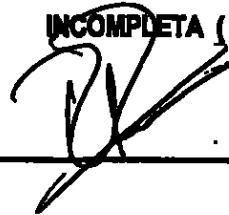
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:



ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **KUO, Gee-Hong**
(3 Traveller Way, Scotch Plains, New Jersey 07076, Estados Unidos de América);
- 2.) **SHEN, Lan**
(10 Cypress Court, Clinton, New Jersey 08809, Estados Unidos de América);
- 3.) **WANG, Aihua**
(1723 Foxwood Dr., Jamison, Pennsylvania 18929, Estados Unidos de América);
- 4.) **ZHANG, Yan**
(52 Campbell Road, Hillsborough, New Jersey 08844, Estados Unidos de América).

4
5

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 " **DERIVADOS DE ACIDOS
FENOXIACETICOS UTILES COMO AGONISTAS
DOBLES DE RECEPTOR ACTIVADO POR
PROLIFERADOR DE PEROXISOMA**".

Clase: A61K 31/433

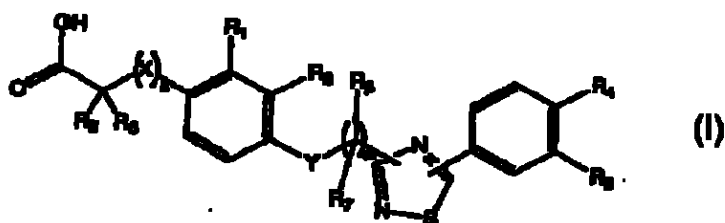

JIMENA ESCOBAR-URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

Extracto de p. folios

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se refiere a ácidos fenoxiacéticos y análogos de la fórmula (I).

5



composiciones que los contienen, y métodos para usarlos como moduladores de PPAR para tratar o inhibir la progresión de, por ejemplo, dislipidemia.

10

15

20

JJ

P06/678F

DERIVADOS DE ACIDOS FENOXIACETICOS UTILES COMO AGONISTAS
DOBLES DE RECEPTOR ACTIVADO POR PROLIFERADOR DE
PEROXISOMA

5 **REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS**

Esta solicitud reclama prioridad a la solicitud provisional de los Estados Unidos No. 60/516,561, presentada 31 de octubre de 2003.

10 **DECLARACION REFERENTE A INVESTIGACION Y DESARROLLO**
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 invención se refiere a ácidos 4-((fenoxialquil)tio)-fenoxiacéticos y análogos, composiciones que los contienen, y métodos para
20 usarlos.

Un miembro de la familia de receptor nuclear, un grupo de factores de transcripción activados por ligando, el receptor activado por proliferador de peroxisoma alfa (PPAR alfa o PPAR α) es un factor de

transcripción necesario que regula genes relacionados con el metabolismo de ácidos grasos y la acción de la insulina.

Los receptores PPAR alfa se encuentran predominantemente en el hígado. Los genes regulados por PPAR alfa incluyen enzimas implicadas en la beta-oxidación de ácidos grasos, la proteína de transporte de ácido grasos en el hígado, y apo A1, un componente importante de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los agonistas de PPAR alfa de alta afinidad selectivos incrementan la oxidación de ácidos grasos hepática, que a su vez reduce los triglicéridos y ácidos grasos libres circulantes. Conocidos como tratamientos para hiperlipidemia, los fibratos son los agonistas de PPAR alfa débiles.

Ejemplos de agonistas de PPAR alfa conocidos variadamente útiles para hiperlipidemia, diabetes o aterosclerosis incluyen fibratos tales como fenofibrato (Fournier), gemfibrozil (Parke-Davis/Pfizer, Mylan, Watson), clofibrato (Wyeth-Ayerst, Novopharm), bezafibrato y ciprofibrato, y ureidofibratos tales como GW 7647, GW 9578 y GW 9820 (GlaxoSmithKline).

La diabetes es una enfermedad causada por, o a la que contribuyen, múltiples factores y caracterizada porque puede estar asociada con mortalidad incrementada y prematura debido a un riesgo incrementado para enfermedades microvasculares y macrovasculares tales como nefropatía, neuropatía, retinopatía, aterosclerosis, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), hipertensión, isquemia, accidente vascular cerebral y enfermedad cardíaca. La diabetes de tipo I (IDDM) resulta de deficiencia genética de insulina, la hormona que regula el metabolismo de la glucosa. La

diabetes de tipo II se conoce como diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM), y se debe a una profunda resistencia al efecto regulador de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa y lípidos en los principales tejidos sensibles a la insulina, es decir, tejido muscular, hepático y adiposo.

- 5 Esta resistencia a la insulina o sensibilidad a la insulina reducida da por resultado la activación insuficiente de insulina de la absorción, oxidación y almacenamiento de glucosa, en músculo y la represión inadecuada de insulina de lipólisis en tejido adiposo así como producción y secreción de glucosa en el hígado. Muchos diabéticos de tipo I también son obesos, y se cree que la
- 10 obesidad causa y/o exacerba muchos problemas de salud y sociales tales como enfermedad cardíaca coronaria, accidente vascular cerebral, apnea de sueño obstructiva, gota, hiperlipidemia osteoartritis, fertilidad reducida, y función psicosocial alterada.

- Se ha sugerido que una clase de compuestos, tiazolidinodionas
- 15 (glitazonas), son capaces de aliviar muchos síntomas de NIDDM al unirse a la familia de receptores del receptor activado por proliferador de peroxisoma (PPAR). Estos incrementan la sensibilidad a la insulina en tejido muscular, hepático y adiposo en varios modelos animales de NIDDM dando por resultado la corrección de los niveles elevados de glucosa, triglicéridos y
- 20 ácidos grasos no esterificados en el plasma, sin ninguna ocurrencia de hipoglicemia. Sin embargo, han ocurrido efectos indeseables en estudios con animales y/o humanos incluyendo hipertrofia cardíaca, hemadilución y toxicidad hepática.

Muchos agonistas de PPAR γ actualmente en desarrollo tienen un anillo de tiazolidinodiona como un elemento estructural común. Se ha demostrado que los agonistas de PPAR γ son extremadamente útiles para el tratamiento de NIDDM y otros trastornos que implican resistencia a la insulina.

- 5 La troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona han sido aprobadas para tratamiento de diabetes de tipo II en los Estados Unidos. También hay alguna indicación de que los derivados de tiazolidinodiona que contienen bencimidazol se pueden usar para tratar trastorno de intestino irritable (IBD), inflamación y cataratas (JP 10195057).

- 10 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),
15 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 entre los más importantes. Actualmente, hay pocas terapias dirigidas a niveles bajos de HDL-C y triglicéridos.

- 20 Los receptores activados por proliferador de peroxisoma (PPARs) son sensores metabólicos que regulan la expresión de genes implicados en la homeostasis de glucosa y lípidos. Los agonistas del subtipo PPAR α , tales como LOPID[®] (gemfibrozil) y TRICOR[®] (fenofibrato), y agonistas del subtipo PPAR γ , tales como AVANDIA[®] (maleato de

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

Recientemente, se han publicado ligandos potentes para PPAR δ , que proveen una mejor comprensión de su función en el metabolismo de los lípidos. El efecto principal de estos compuestos en ratones db/db (Leibowitz et al., 2000, FEBS Lett. 473 (3): 333-336) y monos rhesus obesos (Oliver et al., 2001, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98 (9): 5306-5311) fue un incremento en colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL-C) y una disminución en triglicéridos, con poco efecto sobre la glucosa (aunque los niveles de insulina se redujeron en monos). HDL-C remueve colesterol de células periféricas a través de un proceso llamado transporte de colesterol inverso. El primer paso

y limitante de velocidad, una transferencia de colesterol celular y fosfolípidos al componente de apolipoproteína A-1 de HDL, es mediada por el transportador de casete de unión a ATP A1 (ABCA1) (Lawn et al., 1999, J. Clin. Investigation 104 (8): R25-R31). Se ha mostrado que la activación de

5 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 pueden incrementar los niveles de HDL-C en pacientes y remueven el exceso de colesterol de macrófagos cargados de lípidos,

10 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

15 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).

20 Ejemplos de agonistas de PPAR delta conocidos variadamente 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-

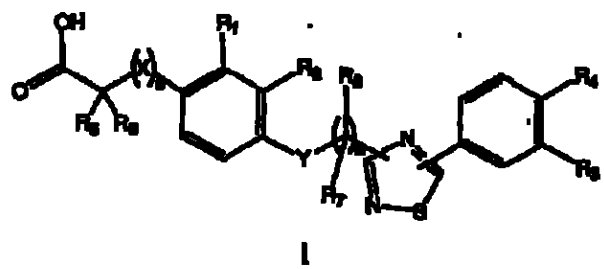
5311). El tratamiento de monocitos THP-1 diferenciados con GW501516 indujo la expresión del ARNm de ABCA1 e incrementó el flujo saliente de colesterol de estas células.

5

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) siguiente:

10



en donde

m es 1, 2 ó 3;

15

n es 0 ó 1;

X es S u O;

Y es S, CH₂ u O;

20

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₃, halógeno, y -NR_aR_b en donde R_a y R_b se seleccionan independientemente de H y alquilo de C₁₋₄;

cada uno de R₃ y R₄ se selecciona independientemente de H, halógeno, clano, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₃, y NR_cR_d en donde cada uno de R_c y R_d se selecciona independientemente de H y alquilo de C₁₋₄, y en donde

por lo menos uno de R_3 y R_4 no es H; y

5 cada uno de R_5 y R_6 se selecciona independientemente de H, alquilo de C_{1-5} , alcoxi de C_{1-5} , cicloalquilo de C_{3-5} , (cicloalquilo de C_{3-5})alquilo de C_{1-3} , y NR_6R_7 en donde cada uno de R_6 y R_7 se selecciona independientemente de H y alquilo de C_{1-4} ; o R_5 y R_6 juntos forman espiro-cicloalquilo de C_{3-6} , o espiro-heterociclolo de 5 ó 6 miembros que tienen 1 y 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; y

cada uno de R_7 y R_8 se selecciona independientemente de H, alquilo de C_{1-5} , y cicloalquilo de C_{3-5} ;

10 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.

15 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.

20 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, nefropatía, neuropatía, retinopatía, síndrome de ovario poliquístico, inflamación, cataratas, enfermedades cardiovasculares, síndrome X metabólico, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia (incluyendo

hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia mixta e hipo-HDL-colesterolemia), aterosclerosis, obesidad y otros trastornos relacionados con metabolismo de lípidos y complicaciones de hemostasis de energía de los mismos.

5 Una modalidad de la presente invención es un método para el tratamiento de una condición mediada por PPAR, tal como una condición mediada por PPAR delta y opcionalmente una o más una condiciones mediadas por PPAR alfa o PPAR gamma, dicha condición mediada por PPAR alfa o PPAR gamma puede ser la misma que o diferente de la condición
10 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-
15 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
20 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 ó 40 mg/dl), triglicéridos altos (> 200 mg/dl), y LDL alto (> 150 mg/dl).

Ejemplos de condiciones que se pueden tratar con un agonista de PPAR delta incluyen síndrome X metabólico (o síndrome metabólico),
5 dislipidemia, presión sanguínea alta, obesidad, resistencia a la glucosa en ayunas alterada, resistencia a la insulina, diabetes de tipo II, aterosclerosis, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y esteatohepatitis no alcohólica.

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

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La invención se refiere a composiciones que contienen
15 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
de las siguientes características cuando se administran a pacientes con
20 hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, HDL-C baja, obesidad, diabetes y/o síndrome X metabólico: 1) incrementando el nivel de HDL-C, 2) reduciendo los triglicéridos, 3) reduciendo los ácidos grasos libres, y 4) reduciendo los niveles de insulina. La mejora en los niveles de HDL-C y triglicéridos es benéfica para

la salud cardiovascular. Además, el nivel reducido de triglicéridos y ácidos grasos libres contribuye a reducir la obesidad y aliviar o prevenir la diabetes.

De conformidad con un aspecto de la invención, los compuestos de la invención son compuestos de PPAR dobles, en otras palabras, son tanto
5 agonistas de PPAR delta como agonistas de PPAR alfa, preferiblemente en donde la potencia de EC_{50} del compuesto en relación con PPAR delta es menor que $0.2 \mu M$ y la potencia en relación con PPAR alfa es menor que $3 \mu M$. Por ejemplo, los agonistas de PPAR alfa-delta dobles más preferidos son aquellos compuestos que tienen una potencia de EC_{50} en relación con PPAR
10 delta que es menor que $0.03 \mu M$; y en donde la potencia en relación con PPAR alfa es menor que $1 \mu M$.

De conformidad con otro aspecto de la invención, los compuestos de la invención son agonistas de pan-PPAR, a saber, compuestos que tienen actividad agonista de PPAR alfa, PPAR delta y PPAR
15 gamma, preferiblemente en donde la potencia de EC_{50} para PPAR delta es menor que $0.2 \mu M$; la potencia para PPAR alfa es menor que $3 \mu M$; y la potencia para PPAR gamma es menor que $1 \mu M$. Los agonistas de pan-PPAR más preferidos tienen una potencia de EC_{50} para PPAR delta que es menor que $0.03 \mu M$; una potencia para PPAR alfa que es menor que $1 \mu M$; y una
20 potencia para PPAR gamma que es menor que $0.7 \mu M$.

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 co-represores de receptor nuclear SMRT (mediador de silenciamiento para 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., 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 efectos colaterales, tales como edema, normalmente asociados con otras terapias existentes.

La invención se describe adicionalmente más adelante. La especificación está dispuesta de la siguiente manera: A) Términos; B) Compuestos; C) Síntesis; D) Formulación y Administración; E) Uso; F) Ejemplos Biológicos; G) Otras Modalidades; y Revindicaciones.

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.

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
5 o humano que está siendo buscado por un investigador, veterinario, médico u otro médico de clínica, que incluye el alivio, prevención, tratamiento, o el retraso del inicio o progresión de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

Las condiciones directamente o indirectamente mediadas por
10 PPAR delta incluyen, pero no se limitan a, diabetes, nefropatía, neuropatía, retinopatía, síndrome de ovario poliquístico, hipertensión, isquemia, accidente vascular cerebral, inflamación, cataratas, enfermedades cardiovasculares, síndrome X metabólico, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia (incluyendo hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia mixta e hipo-HDL-
15 colesterolemia), aterosclerosis, obesidad y otros trastornos relacionados con metabolismo de lípidos y complicaciones de homeostasis de energía de los mismos.

Para propósitos terapéuticos, el término "cantidad conjuntamente efectiva", como se usa aquí, significa aquella cantidad de cada compuesto
20 activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que induce la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico u otro médico de clínica, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que

está siendo tratado. Para propósitos profilácticos (es decir, inhibición del inicio o progresión de un trastorno), el término "cantidad conjuntamente efectiva" se 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.

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. 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 aminometilo-sustituidos). Ejemplos de alquilo sustituido incluyen halogenoalquilo (tal como fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, perclorometilo, 2-bromoetilo, trifluorometilo y 3-yodociclopentilo), hidroalquilo (tal como hidroximetilo, hidroxietilo, 2-hidroxipropilo), aminoalquilo (tal como aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo y 2-aminopropilo), alcoxilalquilo, nitroalquilo, alquilalquilo, cianoalquilo, fenilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo, fenoxilalquilo, heteroariloxyalquilo (tal como 2-piridiloxyalquilo), heterocicliloxi-alquilo (tal como 2-tetrahidropirranoxi-alquilo), tioalquilalquilo (tal como MeS-alquilo), tiofenilalquilo (tal como phS-alquilo), carboxilalquilo, etc. Un grupo di(alquilo de C₁₋₃)amino incluye grupos alquilo independientemente seleccionados, para formar, por ejemplo, metilpropilamino e isopropilmetilamino, además grupos dialquilamino que 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 doble enlace carbono-carbono (sp^2). Los alquenos incluyen etenilo (o vinilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (o alilo), 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-ino, se agrupan como alquinos aquí. El alquino incluye cicloalquino. Las formas *cis* y *trans* o (E) y (Z) se incluyen dentro de la invención. "Alquino" puede ser sustituido con una o más sustituciones
5 incluyendo, pero sin limitarse a, cianoalquino y tioalquino.

El término "alquino" incluye radicales hidrocarburo de cadena recta o ramificada opcionalmente sustituidos como antes con por lo menos un triple enlace carbono-carbono (sp). Los alquinos incluyen etino, propino, butino y pentino. Los radicales hidrocarburo que tienen una mezcla de
10 dobles enlaces y triples enlaces, tales como 2-penten-4-ino, se agrupan como alquinos aquí. El alquino no incluye cicloalquino.

El término "Ac", como se usa aquí, ya sea que se use solo o como parte de un grupo sustituyente, significa acetilo ($\text{CH}_3\text{CO}-$). El término "acilo", como se usa aquí, se refiere a un sustituyente que tiene un grupo
15 carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) y uno o más grupos alquilo o alqueno. Por ejemplo, acilo de 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
20 sistema de anillo de hidrocarburo aromático no sustituido o sustituido tal como 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

C₁-C₈ fluorado (v.gr., trifluorometoxi), halógeno, ciano, alquilcarbonilo de C₁-C₈ tal como acetilo, carboxil, hidroxí, 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 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, hidroxí, 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 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 heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzofuranilo, benzopirazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, furanilo, furazanilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolizinilo, indolinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, purinilo, pirazinilo, prazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, 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 ariilo.

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 aromático o fusionado. Ejemplos de heterociclilo incluyen ciclohexilimino, imdazolidinilo, imdazolinilo, 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 átomo de carbono, tal como 3-furilo o 2-imidazolilo, o a través de un heteroátomo, tal como N-piperidilo o 1-pirazolilo. Preferiblemente, un heterociclilo monocíclico tiene entre 5 y 7 átomos de anillo, o entre 5 y 8 átomos de anillo; puede haber entre 1 y 5 heteroátomos o porciones heteroátomo en el anillo, y preferiblemente entre 1 y 3, o entre 1 y 2 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 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.

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 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 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 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 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.

5

B. Compuestos

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, alquínilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, etc.) o
10 heterocarbilo (porción heterociclilo, heteroarilo, heteroátomo tal como sulfonilo, amino, amido, etc.) puede ser sustituido o no sustituido, por ejemplo, "alquilo" incluye alquilo sustituido y no sustituido y "heterociclilo" y "arilo" y "alcoxi", etc., también pueden ser sustituidos o no sustituidos. Por ejemplo, en donde R₄ es "metilo o metoxi", a menos que se indique otra cosa, estos
15 términos colectivamente incluyen: metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo, fluorometoxi, clorodifluorometilo, clorodifluorometoxi, diclorofluorometilo y diclorofluorometoxi, etc.

Ejemplos de compuestos la presente invención incluyen
20 compuestos de la fórmula (I) en donde: (a) es 1 ó 2; (b) m es 1; (c) n es 1; (d) X es O; Y es S u O; (e) Y es S; (f) R₁ se selecciona de H, alquilo de C₁₋₂ y halógeno; (g) R₁ se selecciona de halógeno, metilo y metoxi, y si es metilo o metoxi, R₁ puede ser sustituido o no sustituido; (h) R₂ es H, halógeno, metoxi

o metilo; (l) R_2 es H, flúor o cloro; (j) cada uno de R_3 y R_4 se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-3} , y NR_6R_4 ; (k) cada uno de R_3 y R_4 se selecciona independientemente de H, flúor, cloro, alquilo de C_{1-2} , y alcoxi de C_{1-2} ; (i) cada uno de R_3 y R_4 se selecciona independientemente de H, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo, fluorometoxi, trifluoroetilo y trifluoroetoxi; (m) cada uno de R_5 y R_6 se selecciona independientemente de H, alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} ; (n) por lo menos uno de R_5 y R_6 es metilo, metoxi, etilo y etoxi; y el otro se selecciona de H, metoxi, metilo, etilo y etoxi; (o) cada uno de R_7 y R_8 se selecciona independientemente de H y alquilo de C_{1-3} ; (p) uno de R_7 y R_8 es H y el otro es H, metilo o etilo; (q) cada uno de R_7 y R_8 es H; (r) X es O; Y es S u O; R_1 se selecciona de H, alquilo de C_{1-2} , alcoxi de C_{1-2} , y halógeno; cada uno de R_5 y R_6 se selecciona independientemente de H, alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} ; y cada uno de R_7 y R_8 se selecciona independientemente de H y alquilo de C_{1-3} ; (s) m es 1 ó 2 y n es 1; (t) cada uno de R_3 y R_4 se selecciona independientemente de H, flúor, cloro, alquilo de C_{1-2} , y alcoxi de C_{1-2} ; y R_1 se selecciona de H, alquilo de C_{1-2} , alcoxi de C_{1-2} y halógeno; (u) cada uno de R_3 y R_4 se selecciona independientemente de H, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluoroetilo y trifluoroetoxi; o combinaciones de los anteriores.

Ejemplos de compuestos de la fórmula (I) también incluyen aquellos en donde: (v) m es 1 ó 2; n es 0 ó 1; X es S u O; Y es S, CH_2 u O; R_1

y R_2 se seleccionan independientemente de H, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-3} , halógeno, y $-NR_aR_b$, en donde cada uno de R_a y R_b se selecciona independientemente de H y alquilo de C_{1-4} ; cada uno de R_3 y R_4 se selecciona independientemente de H, halógeno, ciano, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-3} , y

5 NR_cR_d , en donde cada uno de R_c y R_d se selecciona independientemente de H y alquilo de C_{1-4} ; y en donde por lo menos uno de R_3 y R_4 no es H; y cada uno de R_5 y R_6 se selecciona independientemente de H, alquilo de C_{1-5} , alcoxi de C_{1-5} , cicloalquilo de C_{3-5} , (cicloalquilo de C_{3-5})alquilo de C_{1-3} , y NR_eR_f en donde cada uno de R_e y R_f se selecciona independientemente de H y alquilo de C_{1-4} ;

10 o R_5 y R_6 juntos forman espiro- cicloalquilo de C_{3-6} ; y cada uno de R_7 y R_8 se selecciona independientemente de H y alquilo de C_{1-2} .

Ejemplos de compuestos de la fórmula (I) también incluyen aquellos compuestos en donde: (w) m es 1 ó 2; n es 0 ó 1; X es S u O; Y es S u O; R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de H, alquilo de C_{1-2} , alcoxi de C_{1-2} , halógeno, y $-NR_aR_b$, en donde cada uno de R_a y R_b se selecciona

15 independientemente de H y alquilo de C_{1-4} ; cada uno de R_3 y R_4 se selecciona independientemente de H, halógeno, ciano, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-3} , y NR_cR_d , en donde cada uno de R_c y R_d se selecciona independientemente de H y alquilo de C_{1-4} ; y en donde por lo menos uno de R_3 y R_4 no es H; y cada uno

20 de R_5 y R_6 se selecciona independientemente de H, alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-2} ; y cada uno de R_7 y R_8 es H.

Ejemplos específicos de compuestos de la fórmula (I) incluyen:

ácido 2-metil-2-[2-metil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-

ilmetilsulfanil]-fenoxi]-propiónico;

ácido 2-Metil-2-{2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-ilmetoxi]-fenoxi]-propiónico;

5 ácido 2-{4-[3-(4-ter-butil-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-2-metil-propiónico;

ácido 2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-2-metil-propiónico;

ácido 2-{4-[3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-2-metil-propiónico;

10 ácido 2-{4-[3-(3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-2-metil-propiónico;

ácido 2-{4-[3-(2,4-dicloro-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-2-metil-propiónico;

15 ácido 2-{4-[3-(3,4-dimetil-fenil)-[1,2, 4] tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-2-metil-propiónico;

ácido 2-{4-[3-(3-cloro-4-metil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-2-metil-propiónico;

ácido 2-{4-[3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-2-metil-propiónico;

20 ácido 1-{2-metil-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenoxi]-ciclopentancarboxílico;

ácido 1-{4-[3-(3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-ciclopentancarboxílico;

ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-{1,2,4} tiadiazol-3-ilmetilsulfanil]-fenoxi}-propiónico;

ácido 2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-{1,2,4} tiadiazol-3-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico;

5 ácido 2-{4-[5-(4-isopropil-fenil)-{1,2,4} tiadiazol-3-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico;

ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[5-(4-trifluorometoxi-fenil)-{1,2,4} tiadiazol-3-ilmetilsulfanil]-fenoxi}-propiónico;

10 ácido 2-{4-[5-(4-ter-butil-fenil)-{1,2,4} tiadiazol-3-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico;

ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-{1,2,4} tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenoxi}-propiónico;

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

15 ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-{1,2,4} tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenoxi}-propiónico; y

ácido 2-metil-2-{4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-{1,2,4} tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenoxi}-propiónico.

20 De conformidad con un aspecto, los compuestos preferidos incluyen

ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-{1,2,4} tiadiazol-5-ilmetoxi]-fenoxi}-propiónico;

ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-{1,2,4}

tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenoxi)-propiónico;

ácido 2-{4-[3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico;

5 ácido 2-{4-[3-(3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico;

ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenilsulfanil]-propiónico;

ácido 2-{4-[3-(3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenilsulfanil]-2-metil-propiónico;

10 ácido 2-{4-[3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenilsulfanil]-2-metil-propiónico;

ácido 2-{4-[3-(4-ter-butil-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenilsulfanil]-2-metil-propiónico y

15 ácido 2-metil-2-(2-metil-4-[3-(3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-propi)-fenoxi)-propiónico

de conformidad con otro aspecto, compuestos preferidos incluyen:

ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenoxi)-propiónico;

20 ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{2-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etil]-fenoxi)-propiónico;

ácido 2-(4-{2-[3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-il]-etil}-2-metil-fenoxi)-2-metil-propiónico;

ácido 2-(4-{2-[3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-il]-etil}-2-metil-fenoxi)-2-metil-propiónico;

ácido 2-(4-{2-[3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etil}-2-metil-fenoxi)-2-metil-propiónico;

5 ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{2-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]-tiadiazol-5-il]-etilsulfanil}-fenoxi)-propiónico;

ácido 2-(4-{2-[3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-il]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxi)-2-metil-propiónico;

10 ácido 2-(4-{2-[3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-il]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxi)-2-metil-propiónico;

ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenilsulfanil}-propiónico;

ácido 2-{4-[3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenilsulfanil}-2-metil-propiónico;

15 ácido 2-{4-[3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenilsulfanil}-2-metil-propiónico

ácido 2-{4-[3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenilsulfanil}-2-metil-propiónico.

Ejemplos de los compuestos más preferidos incluyen:

20 ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-ilmetoxi]-fenoxi}-propiónico;

ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-ilmetoxi]-fenoxi}-propiónico;

ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-{1,2,4}tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenoxi}-propiónico;

ácido 2-{4-[3-(3,4-dicloro-fenil)-{1,2,4}tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico, y

5 ácido 2-{4-[3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-{1,2,4}tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico.

Compuestos preferidos adicionales incluyen

ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-{1,2,4}tiadiazol-5-ilmetoxi]-fenoxi}-propiónico;

10 ácido 2-{4-[3-(3,4-dicloro-fenil)-{1,2,4}tiadiazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico;

ácido 2-{4-[3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-{1,2,4}tiadiazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico;

15 ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{2-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-{1,2,4}tiadiazol-5-il]-etoxi}-fenoxi)-propiónico;

ácido 2-(4-{2-[3-(3,4-dicloro-fenil)-{1,2,4}tiadiazol-5-il]-etil}-2-metil-fenoxi)-2-metil-propiónico;

ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{2-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-{1,2,4}tiadiazol-5-il]-etil}-fenoxi)-propiónico;

20 ácido 2-(4-{2-[3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-{1,2,4}tiadiazol-5-il]-etil}-2-metil-fenoxi)-2-metil-propiónico;

ácido 2-(4-{2-[3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-{1,2,4}tiadiazol-5-il]-etoxi}-2-metil-fenoxi)-2-metil-propiónico;

ácido 2-(4-{2-[3-(3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etoxi}-2-metil-fenoxi)-2-metil-propiónico;

ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{2-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etoxi}-fenilsulfanil)-propiónico;

5 ácido 2-(4-{2-[3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-il]-etoxi}-2-metil-fenilsulfanil)-2-metil-propiónico;

ácido 2-(4-{2-[3-(3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etoxi}-2-metil-fenilsulfanil)-2-metil-propiónico;

10 ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{2-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etilsulfanil}-fenilsulfanil)-propiónico;

ácido 2-(4-{2-[3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etilsulfanil}-2-metil-fenilsulfanil)-2-metil-propiónico;

ácido 2-(4-{2-[3-(3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etilsulfanil}-2-metil-fenilsulfanil)-2-metil-propiónico.

15 Los compuestos farmacéuticos de la invención incluyen una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la reivindicación 1, 20, 22, 24, 25, 26, 27 ó 28 como se describe en las reivindicaciones anexas.

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

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

Las sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de carboxilato (v.gr., alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocíclico no aromático), sales de adición de aminoácido, ésteres y amidas que están dentro de una relación de riesgo/beneficio razonable, farmacológicamente efectivas y adecuadas para contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad, irritación o respuesta alérgica inadecuadas.

Las sales representativas incluyen bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactoblonato 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 fenilalquilo (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 éteres metílicos, éteres metílicos sustituidos, éteres etílicos sustituidos, éteres bencílicos

sustituídos y éteres silícicos.

Eteres metílicos sustituídos

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

Eteres etílicos sustituídos

Ejemplos de éteres etílicos sustituídos 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.

20

Eteres bencílicos sustituídos

Ejemplos de éteres bencílicos sustituídos 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'*-dinitrobenzohidrido, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo, α -naftiridifenilmetilo, *p*-metoxifenildifenilmetilo, di(*p*-metoxifenil)fenilmetilo, tri(*p*-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenacilo)fenildifenilmetilo, 4,4',4''-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4''-tris(levulinilo)fenilmetilo, 4,4',4''-tris(benzilo)fenilmetilo, 3-(imidazol-1-ilmetil)bis(4',4''-dimetoxifenil)metilo, 1,1-bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzoditiolan-2-ilo, y S,S-dióxido de bencisotiazolilo.

10

Eteres silícicos

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

15

Esteres

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*-fenilacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4,4-(etileneditio)pentanoato, pivaloato, adamantanoato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato,

20

p-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato)

Carbonatos

Ejemplos de carbonatos incluyen metilo, 9-fluorenilometilo, etilo,

5 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.

10

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.

15

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, 20 monosuccinato, (E)-2-metil-2-butenato (tigloato), *o*-(metoxycarbonil)benzoato, *p*-P-benzoato, α -naftoato, nitrato, alquil-N,N,N',N'-tetrametilfosforodiamidato, N-fenilcarbarnato, borato, dimetilfosfinotioilo y 2,4-dinitrofenilsulfenato

Sulfonatos

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

5

Grupos protectores de amino

La protección para el grupo amino incluye carbamatos, amidas y 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-butyl-[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-diciclohexilcarboxamido)etilo, t-butilo, 1-adamantilo,

20

vinilo, alilo, 1-isopropilalilo, cinamilo, 4-nitrocnamilo, 8-quinolilo, N-hidroxipiperidinilo, alquilidilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-bromobencilo, *p*-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 4-metilsulfinilbencilo, 9-antrilmetilo y difenilmetilo.

5

Segmentación asistida

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

Segmentación fotolítica

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

Derivados de tipo urea

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

Carbamatos diversos

Ejemplos de carbamatos diversos incluyen *t*-amilo, *S*-benciltiocarbamato, *p*-cianobencilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, *p*-decloxi**ben**cilo, diisopropilmetilo, 2,2-dimetoxicarbonilvinilo, 5 *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-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-1-10 (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:

Amidas

15 *N*-formilo, *N*-acetilo, *N*-cloroacetilo, *N*-tricloroacetilo, *N*-trifluoroacetilo, *N*-fenilacetilo, *N*-3-fenilpropionilo, *N*-picolinilo, *N*-3-piridilcarboxamida, derivado de *N*-benzoilfenilalanilo, *N*-benzoilo, *N*-*p*-fenilbenzolo.

20 Segmentación asistida

N-*o*-nitrofenilacetilo, *N*-*o*-nitrofenoxiacetilo, *N*-acetoacetilo, (*N'*-ditlobenciloxicarbonilamino)acetilo, *N*-3-(*p*-hidroxifenil)propionilo, *N*-3-(*o*-nitrofenil)propionilo, *N*-2-metil-2-(*o*-nitrofenoxi)propionilo, *N*-2-metil-2-(*o*-

fenilazofenoxi)propionilo, N-4-clorobutirilo, N-3-metil-3-nitrobutirilo, N-o-nitrocinaamoilo, derivado de N-acetilmationina, N-o-nitrobenzoilo, N-o-(benzoiloximetil)benzoilo y 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona.

5 Derivados de imida cíclica

N-ftalimida, N-ditiasuccinollo, N-2,3-difenilmaleoilo, N-2,5-dimetilpirrolilo, aducto de N-1,1,4,4-tetrametildisililazaclopentano, 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.

10

Grupos NH protectores especiales

Ejemplos de grupos NH protectores especiales Incluyen

N-alquil y N-aril aminas

15 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.

20

Derivados de imina

N-1,1-dimetiltiometileno, N-bencilideno, N-p-metoxibencilideno, N-difenilmetileno, N-[(2-piridil)metil]metileno y N-(N',N'-

dimetilaminometileno).

Protección para el grupo carboxilo

Esteres

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

Esteres metílicos sustituidos

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

15

Esteres etílicos 2-sustituidos

- Ejemplos de ésteres etílicos 2-sustituidos incluyen 2,2,2-tricloroetilo, 2-halogenoetilo, ω -cloroalquilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-metiltioetilo, 1,3-ditilanil-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 -metilcinamilo, fenilo, *p*-(metilmercapto)fenilo y bencilo.
- 20

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 silílicos

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

Esteres activados

Ejemplos de ésteres activados incluyen tioles.

15

Derivados diversos

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

20

Esteres estanílicos

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

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 1-28, un experto en la técnica puede desarrollar métodos análogos o similares para un compuesto dado, que están dentro de la invención. Estos métodos son representativos de los esquemas de síntesis preferidos, pero no deben considerarse limitantes del alcance de la invención.

10 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 20 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 preparar ya sea mediante síntesis enantioespecífica o por resolución. Los

5 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 separación cromatográfica y remoción del auxiliar quiral. Alternativamente, los

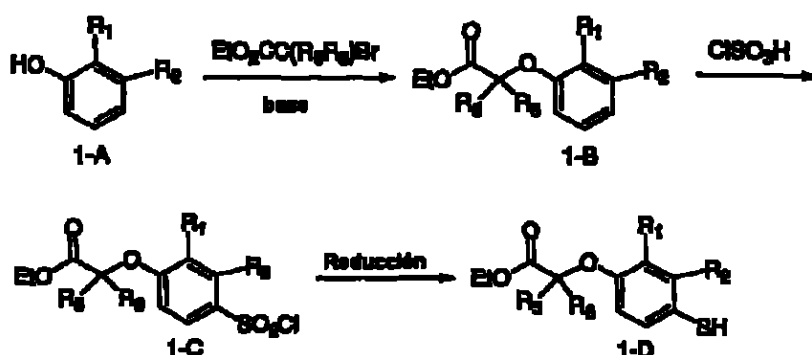
10 compuestos se pueden resolver usando una columna de CLAR quiral.

Ejemplos de las vías de síntesis descritas incluyen los ejemplos 1 a 38. Los compuestos análogos a los compuestos objetivo de estos ejemplos se pueden hacer de conformidad con vías similares. Los compuestos descritos son útiles en investigación básica y como agentes

15 farmacéuticos como se describe en la siguiente sección.

Gula generalESQUEMA 1Síntesis de Intermediario 1-D

5



10

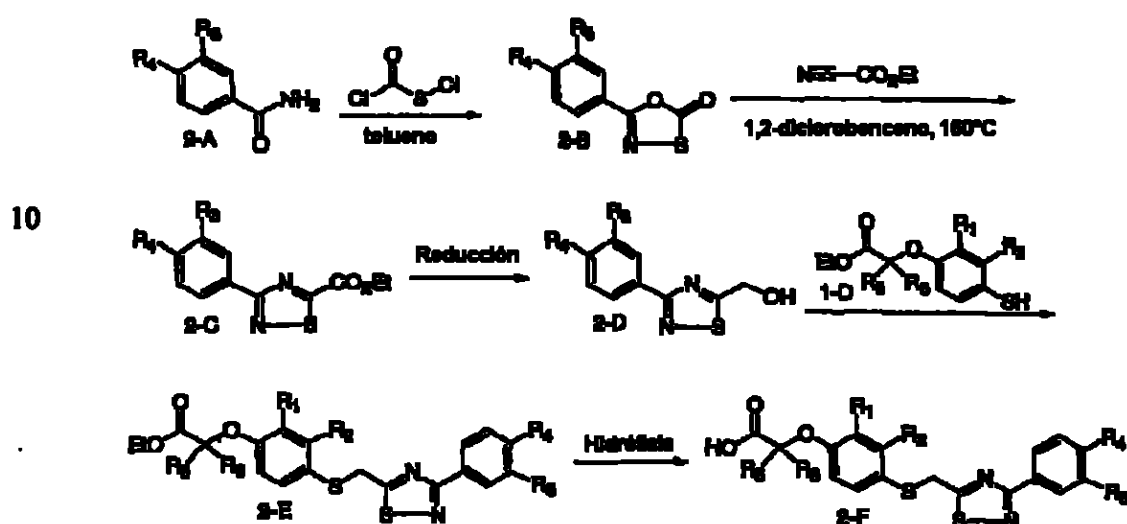
De conformidad con el esquema 1, en donde R₁, R₂, R₅ y R₆ son como se describió anteriormente (excepto que R₅ y R₆ no forman espirocicloalquilo de C₃₋₆ o espiro-heterociclillo de 5 ó 6 miembros), fenol 1-A, una variedad del cual están comercialmente disponibles (tal como 3-metilfenol, 2-etilfenol, 2-propilfenol, 2,3-dimetilfenol, 2-clorofenol, 2,3-diclorofenol, 2-bromofenol y 2-aminofenol), es alquilado para formar éster etílico de ácido fenoxiacético 1-B con un éster de ácido halogenoacético adecuado tal como éster etílico de ácido bromoacético o éster etílico de ácido 2-bromo-2-metilpropiónico, en presencia de una base apropiada tal como Ca₂CO₃, K₂CO₃, o NaH, en un solvente adecuado tal como CH₃CN o THF. La sulfonación del éster etílico de ácido fenoxiacético 1-B con un agente sulfonador apropiado, tal como ácido clorosulfónico, ocurre selectivamente en la posición *para* a fin de proveer éster etílico de ácido 4-

clorosulfonilfenoxiacético 1-C. La transformación de cloruro de sulfonilo 1-C a bencenotiol 1-D se logra usando un metal como un agente reductor, tal como estaño o zinc, en un medio ácido tal como etanol o dioxano.

5

ESQUEMA 2

Síntesis del compuesto 2-F

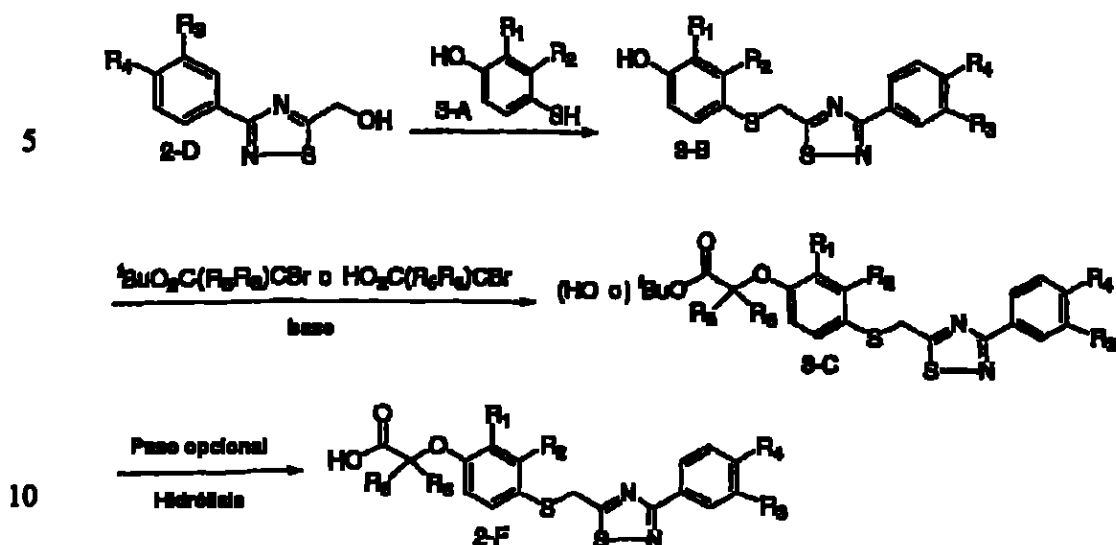


15

En el esquema 2, en donde R_1 , R_2 , R_5 y R_6 son como se describió anteriormente (excepto que R_5 y R_6 no forman espiro-cicloalquilo de C_{3-6} o espiro-heterociclilo de 5 ó 6 miembros), fenil oxatiazolona 2-B se forma mediante reacción de benzamida 2-A, muchas de las cuales están comercialmente disponibles (tal como $R_3 = CF_3$, o $R_4 = OCF_3$, CF_3 , OCH_3 , Cl , Br o I , o $R_3 = R_4 = Cl$), con cloruro de clorocarbonilsulfenilo en un solvente adecuado tal como tolueno. La termólisis de oxatiazolona 2-B y el atrapamiento del sulfuro de benzonitrilo generado con cianoformiato de etilo

20

en un solvente de punto de ebullición alto tal como clorobenceno o 1,2-diclorobenceno, da ésteres etílicos de ácido fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-carboxílico 2-C. El éster de tiadiazol 2-C se reduce al alcohol correspondiente 2-D usando un agente reductor tal como borhidruro de sodio, hidruro de litio-aluminio o hidruro de diisobutilaluminio. Ester etílico de ácido fenoxiacético 2-E se podría obtener en dos pasos: (1) conversión del alcohol 2-D a un mesilato bajo condiciones estándares utilizando cloruro de metansulfonilo y trietilamina en un solvente apropiado tal como CH_2Cl_2 , o conversión del alcohol 2-D a un bromuro o cloruro en presencia de trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono o tetracloruro de carbono, (2) alquilación de bencenotiol 1-D, preparado de acuerdo con el esquema 1 anterior, con el intermediario mesilato, bromuro o cloruro usando una base adecuada tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 o NaH , en un solvente apropiado tal como CH_3CN , DMF o THF, bajo nitrógeno. Alternativamente, la síntesis de ésteres etílicos de ácido fenoxiacético 2-E se puede lograr en un paso bajo condiciones de Mitsunobu. Las condiciones preferidas incluyen el uso de triarilfosfina tal como trifenilfosfina y reactivo de azodicarbonilo tal como azodicarboxilato de dietilo, en un solvente adecuado tal como THF. Bajo condiciones de saponificación estándares, el éster etílico de ácido fenoxiacético 2-E es convertido a ácido 2-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 más ligero de agua-THF.

ESQUEMA 3**Síntesis del compuesto 2-F**

Alternativamente, la síntesis de ácido [1,2,4]tiadiazol fenoxiacético 2-F se puede llevar a cabo como se muestra en el esquema 3, en donden R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son como se describió anteriormente

15 (excepto que R_5 y R_6 no forman espiro-cicloalquilo de C_{3-6} o espiro-heterociclilo de 5 ó 6 miembros), instalando la cadena lateral de ácido acético sustituido en un paso posterior de la síntesis. El compuesto 3-B se puede obtener en dos pasos: (1) conversión del alcohol 2-D a mesilato bajo condiciones estándares utilizando cloruro de metansulfonilo y trietilamina en

20 un solvente apropiado tal como CH_2Cl_2 , (2) selectivamente alquilación de 4-mercaptofenol 3-A con el intermediario mesilato usando una base adecuada tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 o NaH , en un solvente apropiado tal como CH_3CN o THF, bajo nitrógeno. Alternativamente, la síntesis de compuesto 3-B se puede

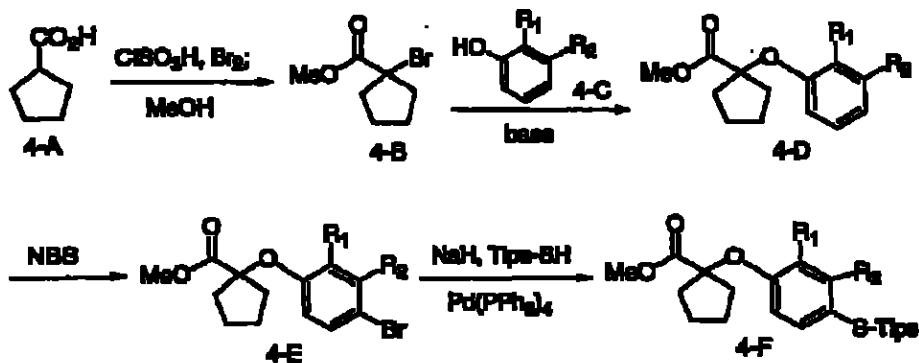
lograr en un paso bajo condiciones de Mitsunobu. Las condiciones preferidas incluyen el uso de triarilfosfina tal como trifenilfosfina y reactivo de azodicarbonilo tal como azodicarboxilato de dietilo, en un solvente adecuado tal como THF. En presencia de una base apropiada tal como Cs_2CO_3 o NaH , la cadena lateral de ácido acético sustituido se instala mediante alquilación del grupo fenilo en 3-B usando un ácido halogenoacético sustituido adecuado tal como ácido 2-bromoisobutírico o éster de ácido halogenoacético tal como 2-bromoisobutirato de ter-butilo para dar 3-C. Cuando la cadena lateral en 3-C es un éster de ácido acético, el grupo ácido carboxílico podría liberarse usando reacciones convencionales bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, el derivado de acetato de ter-butilo 3-C es convertido a ácido 2-F usando un ácido fuerte adecuado tal como ácido trifluoroacético, en un solvente apropiado tal como diclorometano.

15

ESQUEMA 4

Síntesis del compuesto 4-F

20



De conformidad con el esquema 4, en donde R_1 y R_2 son como

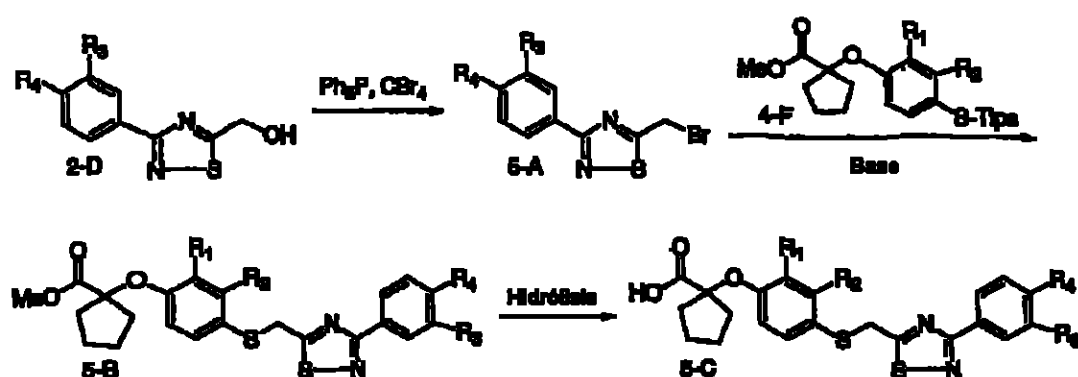
se describe en la fórmula (1), se prepara éster metílico de ácido 1-bromociclopentanocarboxílico 4-B por bromación de ácido ciclopentanocarboxílico 4-A con bromo en presencia de un ácido fuerte tal como ácido clorosulfónico seguido por metilación en metanol bajo reflujo. La
5 alquilación de fenol 4-C con éster metílico de ácido 1-bromociclopentanocarboxílico 4-B usando una base adecuada tal como Ca_2CO_3 provee éster metílico de ácido 1-fenoxyciclopentanocarboxílico 4-D. La bromación aromática de 4-D con N-bromosuccinimida en un solvente apropiado tal como CH_3CN ocurre para dar bromuro 4-E. Sulfuro de
10 trisopropilsilanilo 4-F se obtiene mediante reacción de bromuro 4-E con trisopropilsilanotiol en presencia de una base adecuada tal como NaH y un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio.

ESQUEMA 5

Síntesis del compuesto 5-C

15

20



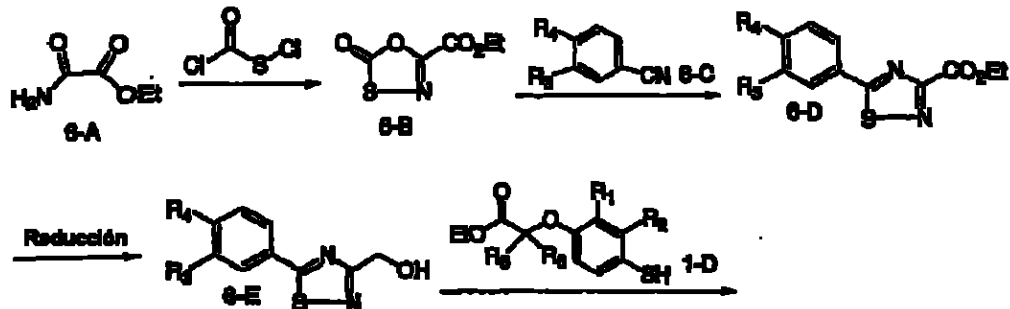
En el esquema 5, en donde R_1 , R_2 , y R_4 son como se describió

anteriormente en la fórmula (I), el alcohol 2-D es convertido a bromuro 5-A en presencia de trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono. Ester metílico de ácido fenoxiciclopentanocarboxílico 5-B se obtiene mediante reacción del bromuro 5-A con sulfuro de trisopropilsilanilo 4-F, preparado de acuerdo con el esquema 4 anterior, usando una base adecuada tal como Cs_2CO_3 o fluoruro de tetrabutilamonio, en un solvente apropiado tal como CH_3CN , DMF o THF. Bajo condiciones de saponificación estándares, el éster metílico 5-B es convertido a ácido carboxílico 5-C 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 más ligero de agua-THF.

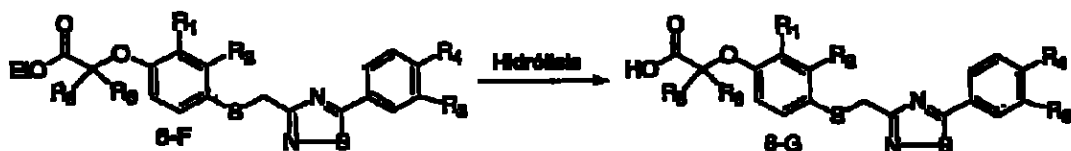
ESQUEMA 6

Síntesis del compuesto 6-G

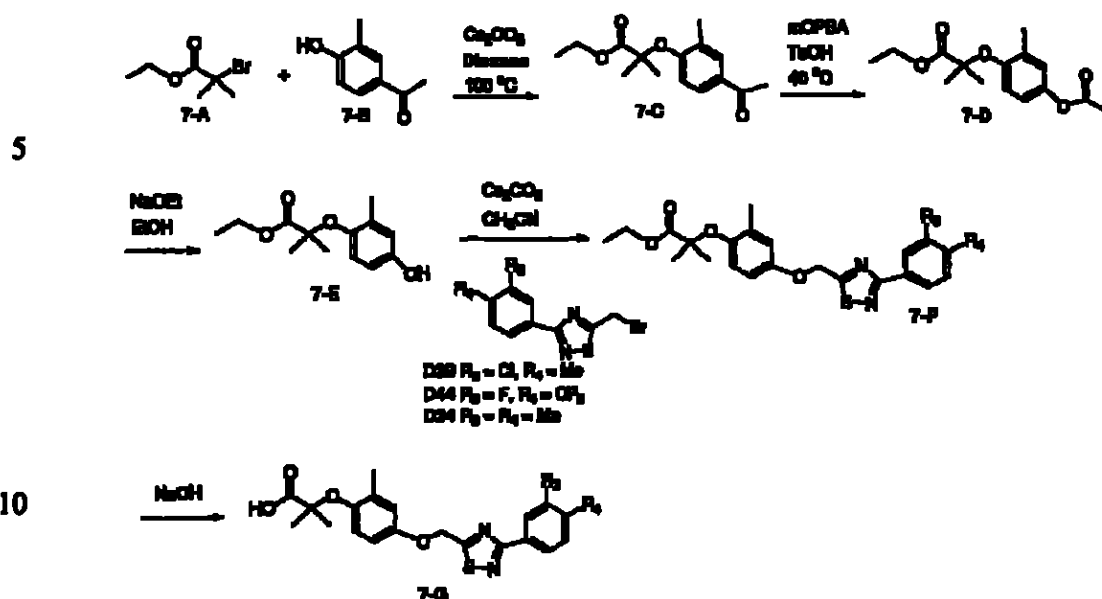
15



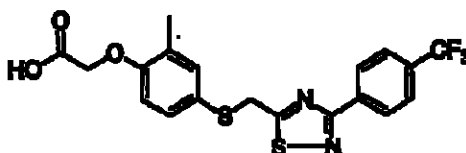
20



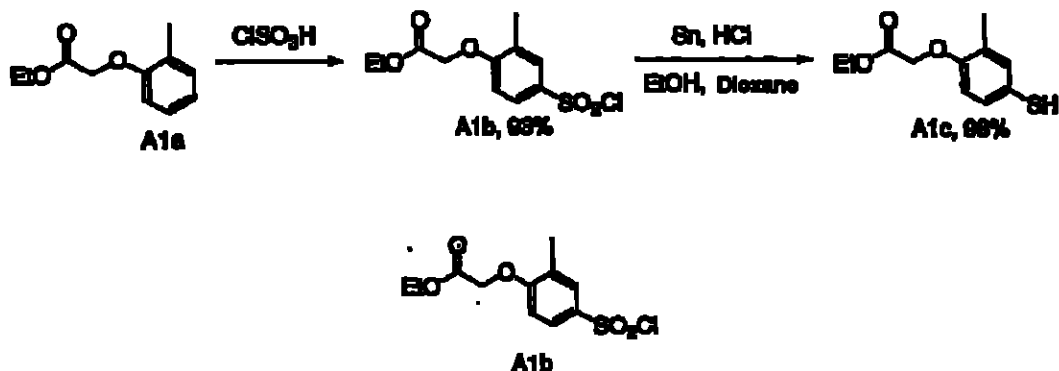
De conformidad con el esquema 6, en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son como se describió anteriormente en la fórmula (I), la oxatiazolona 6-B se forma mediante reacción de oxamato de etilo 6-A con cloruro de clorocarbonilsulfenilo en un solvente adecuado tal como tolueno. La termólisis de oxatiazolona 6-B y atrapamiento de sulfuro de nitrilo generado con benzonitrilo 6-C en un solvente de punto de ebullición alto tal como clorobenceno o 1,2-diclorobenceno, da ésteres etílicos de ácido fenil-[1,2,4]tiadiazol-3-carboxílico 6-D. El éster carboxílico de tiadiazol 6-D se reduce al alcohol correspondiente 6-E usando un agente reductor adecuado tal como borhidruro de sodio, hidruro de litio-aluminio o hidruro de diisobutilaluminio. Ester etílico de ácido fenoxiacético 6-F se puede preparar en dos pasos: (1) conversión del alcohol 6-E a un bromuro o cloruro en presencia de trifenilfosfina tetrabromuro de carbono o tetracloruro de carbono, (2) alquilación de benconitrol 1- D, preparado de conformidad con el esquema 1 anterior, con el intermediario bromuro o cloruro usando una base adecuada tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 o NaH , en un solvente apropiado tal como CH_3CN , DMF o THF, bajo nitrógeno. Bajo condiciones de saponificación estándares, el éster etílico de ácido fenoxiacético 6-F es convertido a ácido carboxílico 6-G. 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 más ligero de agua-THF.

ESQUEMA 7**Síntesis del compuesto 7-G**

De conformidad con el esquema 7, en donde R_3 y R_4 son como se describe en la fórmula (1), la reacción de 7-A y 7-B da 7-C, que bajo oxidación con mCPBA da 7-D. 7-D es hidrolizado para dar 7-E. El tratamiento con compuestos como D39, D44 y D34 conduce a 7-F y la hidrólisis posterior da compuestos de 7-G.

EJEMPLOS**EJEMPLO 1**

Acido {2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-
fenoxi}-acético

ESQUEMA A1

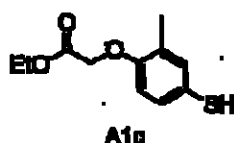
Ester etílico de ácido (4-clorosulfonil-2-metil-fenoxi)-acético

A un matraz que contenía ácido clorosulfónico (15.0 ml, 226 mmoles) a 4°C se añadió (2-metilfenoxi)acetato de etilo A1a (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 A1b 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 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

5

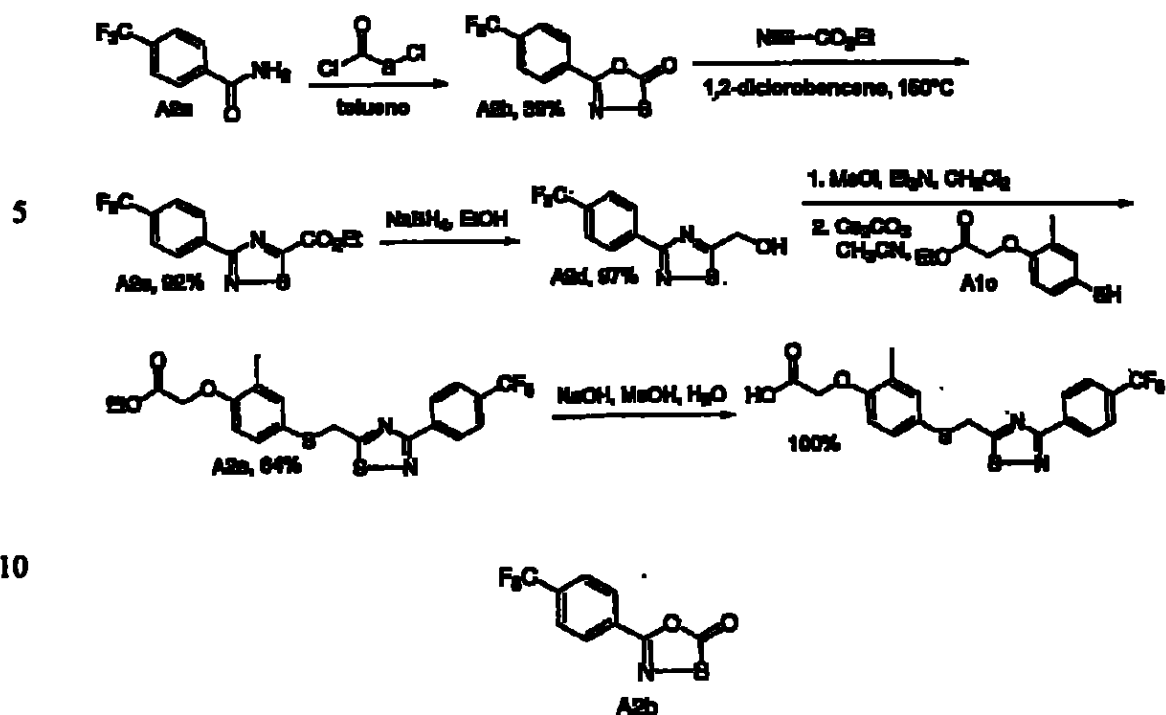


Ester etílico de ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi)-acético

A una solución de A1b (4.70 g, 16.1 mmoles) en EtOH (20 ml) se
 10 añadió 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 A1c como
 15 un aceite amarillo;

^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).

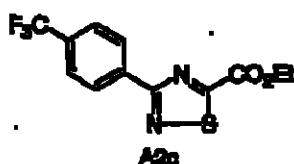
ESQUEMA A2



5-(4-Trifluorometil-fenil)-[1,3,4]oxatiazol-2-ona

La mezcla de reacción de 4-trifluorometilbenzamida A2a (2.57 g, 13.6 mmoles), cloruro de clorocarbonilsulfenilo (3.57 g, 27.2 mmoles) en tolueno (35 ml) se calentó a 60°C durante 15 hr y se concentró. CH₂Cl₂ se añadió y la mezcla se filtró. El sólido blanco se lavó con CH₂Cl₂ y se secó bajo alto vacío para dar 922 mg (36%) de 4-trifluorometilbenzamida A2a como material de partida recuperado. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna (EtOAc/hexano) para proveer 1.31 g (39%) de A2b como cristales blancos;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, J= 8.2 Hz, 2 H), 7.77 (d, J= 8.3 Hz, 2 H).

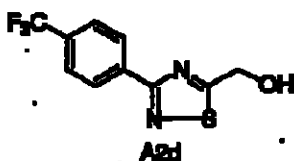


Ester etílico de ácido 3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-carboxílico

5 Una mezcla de reacción de A2b (448 mg, 1.81 mmoles) y cianoformiato de etilo (722 mg, 7.29 mmoles) en 1,2-diclorobenceno (7 ml) se calentó a 160°C durante 20 hr. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna para dar 505 mg (92%) de A2c como un sólido amarillo;

10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, J= 8.1 Hz, 2 H), 7.76 (d, J= 8.2 Hz, 2 H), 4.57 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 1.49 (t, J= 7.1 Hz, 3 H);

EM (ES) m/z: 303 (M+H⁺).



15

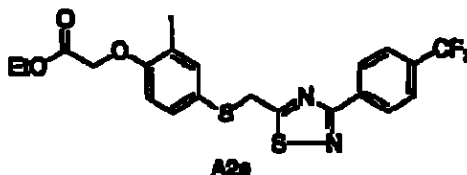
[3-(4-Trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-metanol

A una solución de A2c (200 mg, 0.662 mmoles) en EtOH (10 ml) a temperatura ambiente se añadió NaBH₄ (64 mg, 1.7 mmoles). Después de agitación durante 2 hr, se añadieron unas cuantas gotas de agua para
20 extinguir el exceso de hidruro. EtOH se evaporó, y el residuo se dividió entre CH₂Cl₂ y agua. La fase orgánica se secó y se concentró para proveer 167 mg (97%) de A2d como cristales blanquecinos;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (d, J= 8.1 Hz, 2 H), 7.74 (d, J =

8.2 Hz, 2 H), 5.20 (s, 2 H), 2.65 (brs, 1 H);

EM (ES) m/z : 261 ($M+H^+$).



5

Ester etílico de ácido {2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenoxi}-acético

Una mezcla de A2d (88 mg, 0.34 mmoles), cloruro de metansulfonilo (58 mg, 0.51 mmoles), y trietilamina (70 mg, 0.69 mmoles) en CH₂Cl₂ (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 hr. La mezcla se lavó con agua y la fase acuosa se extrajo nuevamente con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proveer 111 mg del mesilato como un sólido amarillo.

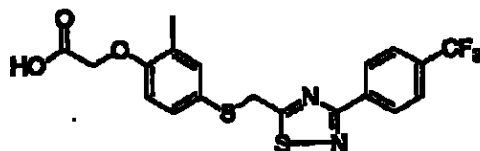
Una mezcla del mesilato crudo (111 mg) y éster etílico de ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi)acético A1c (111 mg, 0.491 mmoles) en CH₃CN (4 ml) se desgasificó bajo N₂ durante aproximadamente 15 min. Después de la adición de Ca₂CO₃ (214 mg, 0.656 mmoles), La mezcla se agitó durante la noche bajo N₂, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexano) para dar 102 mg (64%, 3 pasos) de A2e como un sólido blanco;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, J= 8.1 Hz, 2 H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.30 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1 H), 6.62 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 4.24 (q, J= 7.1 Hz, 2 H), 2.25 (s, 3

20

H), 1.27 (t, J= 7.1 Hz, 3 H);

EM (ES) m/z: 491 (M+Na⁺).



5

Acido {2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenoxi}-acético

Una mezcla de A2e (77 mg, 0.16 mmoles) y NaOH 2 M (0.30 ml, 0.60 mmoles) en MeOH (4 ml) se agitó bajo N₂ durante 30 min y se concentró.

10 Se añadieron EtOAc y agua, y la mezcla se acidificó con HCl concentrado. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar 70 mg (97%) de el compuesto objetivo, compuesto 1, como un sólido blanquecino;

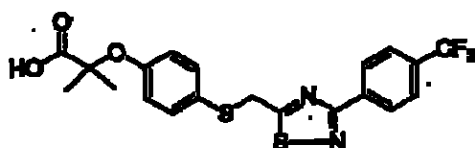
¹H RMN (300 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8.37 (d, J= 8.1 Hz, 2 H), 7.78 (d, J= 8.3 Hz, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.26 (m, 1 H), 6.76 (d, J= 8.3 Hz, 1 H), 4.66 (s, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 2.20 (s, 3 H);

15

EM (ES) m/z: 441 (M+H⁺);

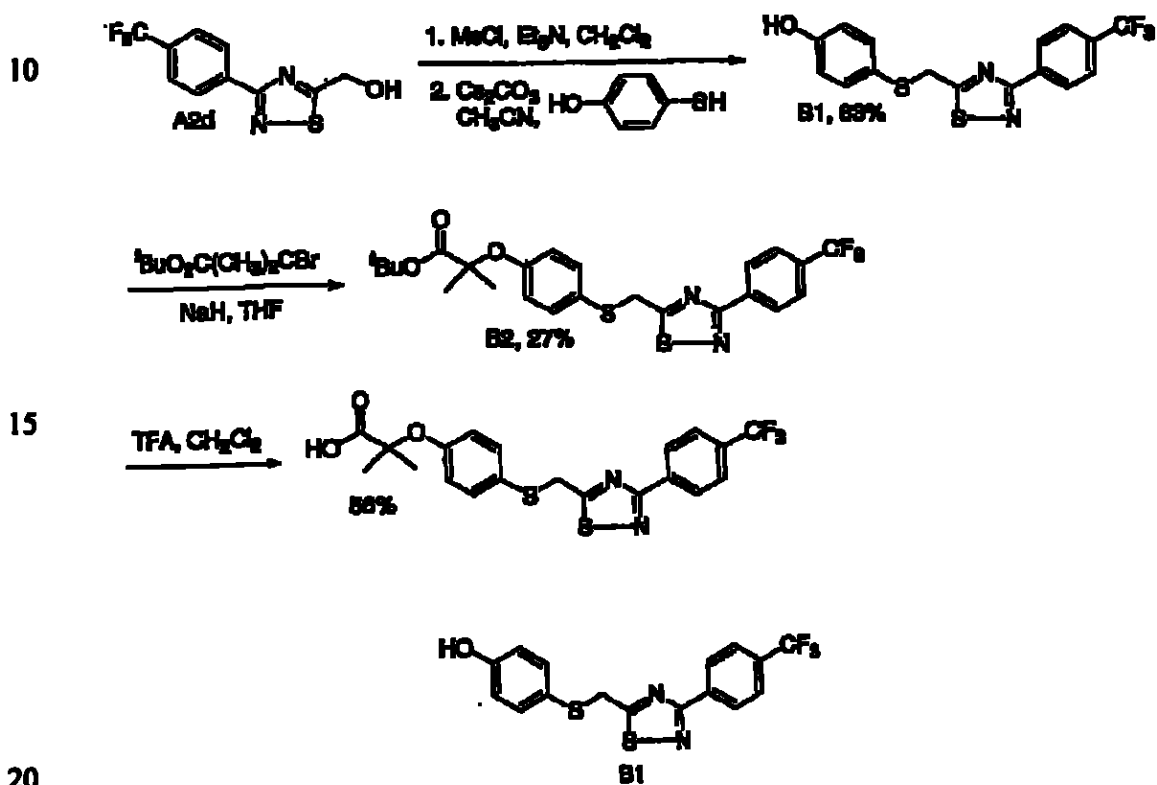
FAB-HRMS (M⁺). Calculado 440.0476, encontrado 440.0465.

EJEMPLO 2



5 **Acido 2-metil-2-[4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenoxi]-propiónico**

ESQUEMA B



4-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenol

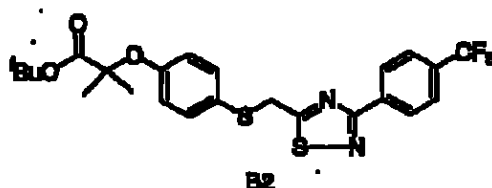
A una solución de A2d (795 mg, 3.06 mmoles) en CH₂Cl₂ (30 ml) a 0°C se añadieron cloruro de metansulfonilo (518 mg, 4.52 mmoles) y

triethylamina (617 mg, 6.11 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y después se dividió entre agua y CH_2Cl_2 (80 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se concentró, y se sometió a cromatografía en columna (EtOAc/hexano) para proveer 859 mg (83%) del mesilato como un sólido blanco.

Una mezcla del mesilato (210 mg, 0.621 mmoles) y 4-mercaptofenol (113 mg, 0.897 mmoles) en CH_3CN (8 ml) se desgasificó bajo N_2 durante aproximadamente 10 min. Después de la adición de Cs_2CO_3 (242 mg, 0.742 mmoles), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexano) para dar 228 mg (100%) de B1 como un sólido cristalino blanco;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.78 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 4.97 (s, 1 H), 4.40 (s, 2 H);

EM (ES) m/z : 369 ($\text{M}+\text{H}^+$).



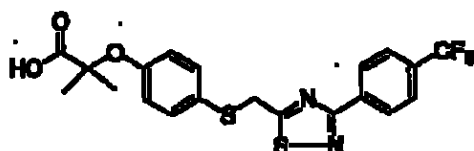
20 Ester *ter*-butilico de ácido 2-metil-2-{4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenoxi]-propiónico

A un matraz de tres cuellos que contenía NaH (36 mg, 0.90 mmoles; 80% en aceite mineral) se añadió una solución de B1 (220 mg, 0.598

mmoles) en THF. A la mezcla a 40°C se añadió 2-bromoisobutirato de *ter*-butilo (287 mg, 1.29 mmoles). Después de calentarse a 70°C durante 2 hr, más 2-bromoisobutirato de *ter*-butilo (215 mg, 0.970 mmoles) se añadió y el calentamiento se continuó durante la noche. La mezcla se extinguió con agua
 5 (0.1 ml), se concentró, y se sometió a cromatografía (EtOAc/hexano) para dar 81 mg (27%) de B2;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.78 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 4.42 (s, 2 H), 1.55 (s, 6 H), 1.38 (s, 9 H);

10 EM (ES) m/z: 511 (M+H⁺).



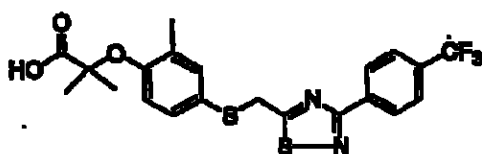
Acido 2-metil-2-{4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-
 15 fenoxil}-propiónico

La mezcla de B2 (80 mg, 0.16 mmoles) en CH₂Cl₂ (1.5 ml) y ácido trifluoroacético (0.5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 hr, se concentró, y se sometió a cromatografía en columna dos veces (EtOAc/hexano, CH₂Cl₂/MeOH) para dar 40 mg (56%) del compuesto objetivo,
 20 compuesto 2, como un sólido amarillo claro;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (d, J= 8.0 Hz, 2 H), 7.71 (d, J= 8.2 Hz, 2 H), 7.37 (d, J= 8.8 Hz, 2 H), 6.87 (d, J= 8.8 Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 1.59 (s, 6 H);

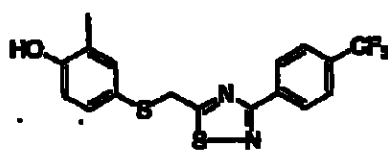
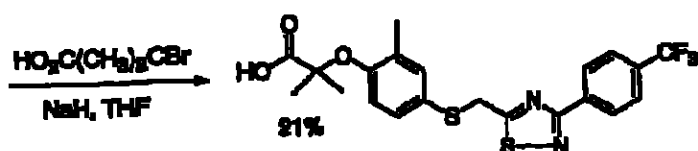
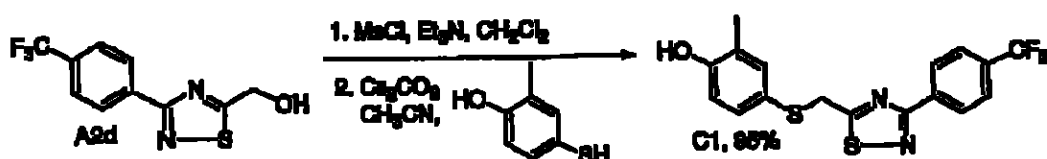
EM (ES) m/z : 453 ($M-H^+$).

EJEMPLO 3



Acido 2-metil-2-{2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenoxi}-propiónico

ESQUEMA C



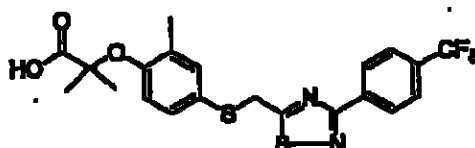
2-Metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenol

Reemplazando 4-mercaptofenol con 4-mercapto-2-metilfenol y
siguiendo el mismo procedimiento que en la preparación de B1 se obtuvo C1

(95%, sólido cristalino blanco);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.20 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1 H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.83 (s, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 2.21 (s, 3 H);

5 EM (ES) m/z : 383 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Acido 2-metil-2-{2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-

10 ilmetilsulfanil]-fenoxi]-propiónico

A una solución de C1 (39 mg, 0.10 mmoles) en THF (1 ml) se añadió NaH (20 mg, 0.50 mmoles; 60% en aceite mineral) y la mezcla se calentó a 60°C durante 30 min, durante lo cual la solución cambió de color azul a café. Acido 2-bromoisobutírico (34 mg, 0.20 mmoles) se añadió, y la mezcla se calentó a la misma temperatura durante 1 hr, se acidificó con HCl 1 N, y se diluyó con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó, se concentró, y se sometió a cromatografía en columna (EtOAc/hexano) para aislar 10 mg (21%) del compuesto objetivo, compuesto 3, como un aceite amarillo;

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.28 (m, 1 H), 7.18 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.61 (s, 6 H);

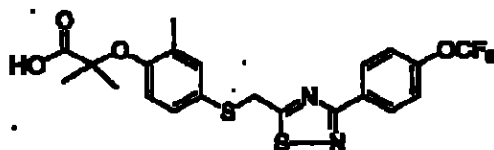
EM (ES) m/z : 469 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Análisis calculado para $C_{21}H_{19}F_3N_2O_3S_2 \cdot 0.30 H_2O$: C, 53.22; H, 4.17; N, 5.91.

Encontrado: C, 53.36; H, 3.88; N, 5.62.

5

EJEMPLO 4

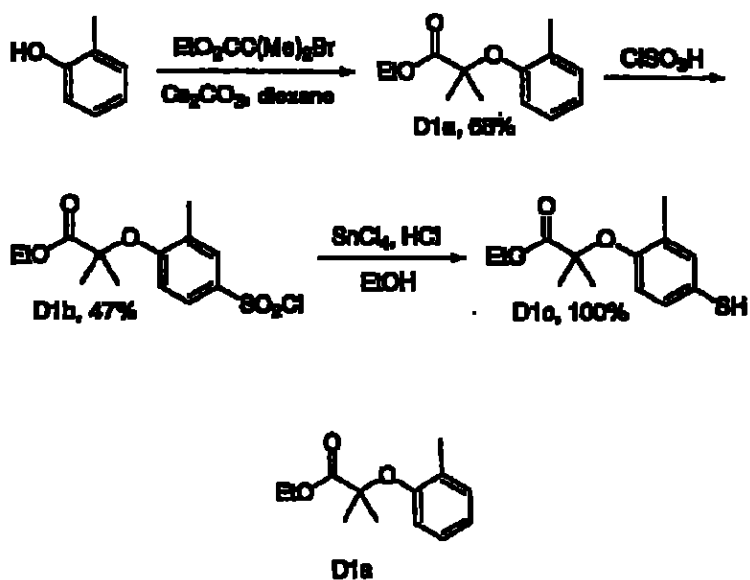


Acido 2-metil-2-{2-metil-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-

10

ilmetilsulfanil]-fenoxi}-propiónico

ESQUEMA D1



20

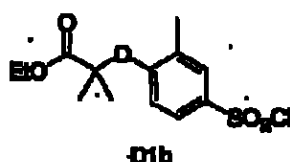
Ester etílico de ácido 2-metil-2-o-toliloxi-propiónico

A una mezcla de éster etílico de ácido 2-bromo-2-metilpropiónico

(8.27 ml, 64.0 mmoles) y 2-metilfenol (7.60 g, 70.2 mmoles) en dioxano (100 ml) se añadió Cs_2CO_3 (31.3 g, 96.0 mmoles). Después de que la mezcla se puso a reflujo a 100°C durante 4 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente, el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en Et_2O , se lavó con NaOH 1 N, se secó y se concentró para dar 9.69 g (68%) de D1a;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.03 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 6.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.59 (s, 6 H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz).

10



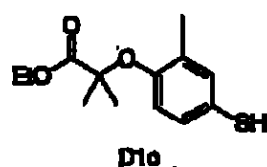
Ester etílico de ácido 2-(4-clorosulfonil-2-metil-fenoxi)-2-metil-propiónico

A un matraz que contenía D1a (11.3 g, 0.0510 moles) a 0°C se añadió lentamente ClSO_3H (15.2 ml, 0.229 moles). La temperatura se dejó calentar hasta temperatura ambiente y la solución se agitó durante 1 hora. Bajo agitación, la mezcla de reacción se vació en hielo. El sólido se filtró, se lavó con agua, y se secó bajo vacío para dar 7.7 g (47%) de D1b;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 7.75 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1 H), 6.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 1.70 (s, 6 H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz);

20

EM (ES) m/z : 343 ($\text{M} + \text{Na}^+$).



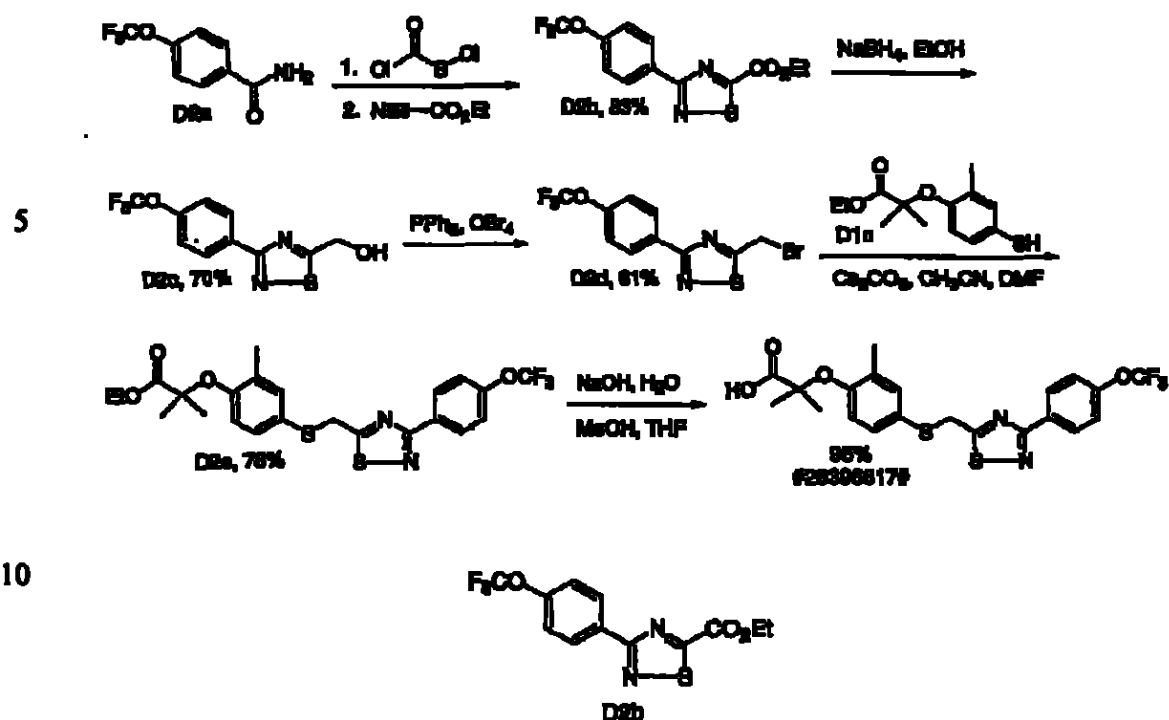
Ester etílico de ácido 2-(4-mercapto-2-metil-fenoxi)-2-metil-propiónico

5 A una solución de D1b (2.00 g, 6.25 mmoles) en EtOH (7.8 ml) se añadieron HCl en dioxano (4.0 M, 7.8 ml, 31 mmoles) y polvo de estaño (3.70 g, 31.2 mmoles). La mezcla se puso a reflujo durante 3 horas, se vació en hielo, se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de filtración, el filtrado se

10 concentró para dar 3.37 g (100%) de D1c;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.12 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.00 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1 H), 6.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.31 (s, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 1.57 (s, 6 H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz);

EM (ES) m/z : 255 ($\text{M} + \text{H}^+$).

ESQUEMA D2

Ester etílico de ácido 3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-carboxílico

Seguendo el mismo procedimiento que en la preparación de A2c

15 se obtuvo D2b (sólido blanco, 97%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (m, 2 H), 7.33 (dd, $J = 8.9, 0.8$ Hz, 2 H), 4.56 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.49 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H).



[3-(4-Trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-metanol

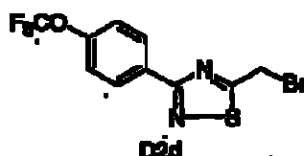
Seguendo el mismo procedimiento que en la preparación de A2d

se obtuvo D2c (sólido blanco, 70%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (m, 2 H), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 5.17 (d, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 1 H);

EM (ES) m/z : 277 ($\text{M} + \text{H}^+$).

5



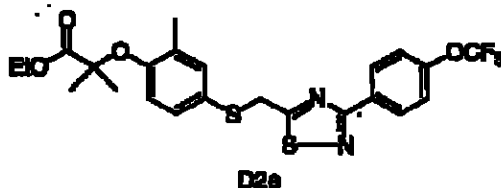
5-Bromometil-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol

A una solución de D2c (679 mg, 2.46 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadieron tetrabromuro de carbono (896 mg, 2.70 mmoles) y trifenilfosfina (707 mg, 2.70 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hr y temperatura ambiente durante 1 hr, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna para dar 678 mg (81 %) de D2d como un sólido blanco;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (m, 2 H), 7.31 (dd, $J = 8.9, 0.8$ Hz, 2 H), 4.82 (s, 2 H);

15

EM (ES) m/z : 339 ($\text{M} + \text{H}^+$).



20 Ester etílico de ácido 2-metil-2-[2-metil-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenoxi]-propiónico

A una mezcla de D2d (73 mg, 0.22 mmoles) y éster etílico de ácido 2-(4-mercapto-2-metil-fenoxi)-2-metil-propiónico D1c (52 mg, 0.21

mmoles) en CH_3CN (1.5 ml) y DMF (0.1 ml) se añadió Ca_2CO_3 (100 mg, 0.31 mmoles). Después de agitación a temperatura ambiente durante 15 min, la mezcla se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó, se concentró, y se sometió a cromatografía en columna
5 para dar 82 mg (78%) de D2e;

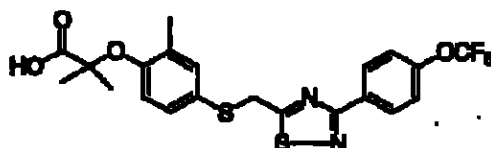
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.29 (dd, J = 8.9, 0.9 Hz, 1 H), 7.26 (m, 2 H), 7.13 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1 H), 6.56 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.58 (s, 6 H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3 H);

10 EM (ES) m/z : 513 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$: C, 53.90; H, 4.52; N, 5.47.

Encontrado: C, 54.25; H, 4.37; N, 5.40.

15



Acido 2-metil-2-[2-metil-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenoxi]-propiónico

Una solución de D2e (80 mg, 0.16 mmoles) en MeOH (1.0 ml) y
20 THF (1.0 ml) se trató con NaOH 2 N (1.0 ml, 2.0 mmoles) durante 4 hr y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y agua y se acidificó con HCl concentrado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron,

se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna para proveer 71 mg (95%) del compuesto 4.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.30-7.23 (m, 3 H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.60 (s, 6 H);

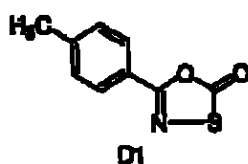
EM (ES) m/z : 507 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$: C, 52.06; H, 3.95; N, 5.78.

Encontrado: C, 52.38; H, 3.74; N, 5.52.

10

EJEMPLO 5



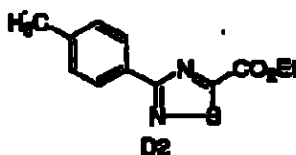
15

5-*p*-Tolil-[1,3,4] oxatiazol-2-ona

Siguiendo el mismo procedimiento que en la preparación de A2b se obtuvo D1;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H).

20

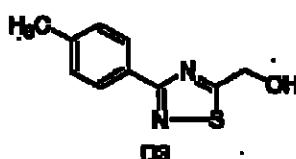


Ester etílico de ácido 3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-carboxílico

Siguiendo el mismo procedimiento que en la preparación de A2c se obtuvo D2;

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.55 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 1.49 (t, J = 7.1 Hz, 3 H).

5



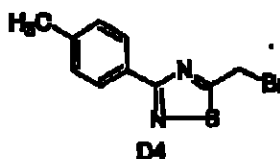
(3-*p*-Tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-metanol

Siguiendo el mismo procedimiento que en la preparación de A2d se obtuvo D3;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 5.16 (s, 2 H), 2.69 (brs, 1 H), 2.41 (s, 3 H);

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

15



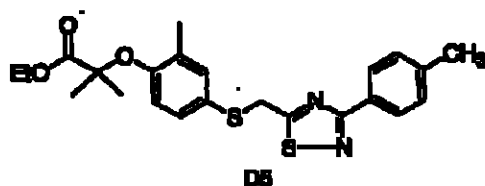
5-Bromometil-3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol

Siguiendo el mismo procedimiento que en la preparación de D2d se obtuvo D4;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 4.82 (s, 2 H), 2.42 (s, 3 H);

EM (ES) m/z : 271 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20



Ester etílico de ácido 2-metil-2-[2-metil-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil)-fenoxi]-propiónico

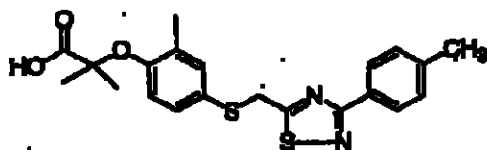
5

Siguiendo el mismo procedimiento que en la preparación de D2e se obtuvo D5;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.27-7.24 (m, 3 H), 7.14 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1 H); 6.58 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 1.58 (s, 6 H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3 H);

10

EM (ES) m/z : 443 ($M+H^+$).



15

Acido 2-metil-2-[2-metil-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil)-fenoxi]-propiónico

Siguiendo el mismo procedimiento que en la preparación de compuesto 4 se obtuvo compuesto 5;

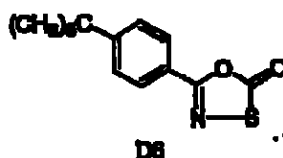
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.28-7.24 (m, 3 H), 7.17 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 1.59 (s, 6 H);

20

EM (ES) m/z : 415 ($M+H^+$).



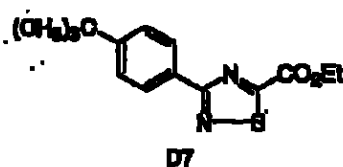
EJEMPLO 6



5 **5-(4-*ter*-Butil-fenil)-[1,3,4] oxatiazol-2-ona**

D6 (aceite claro, 70%);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (m, 2 H), 7.50 (m, 2 H), 1.35 (s, 9 H).

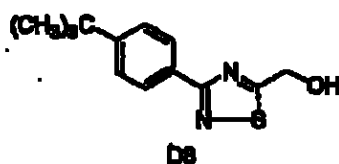


10

Ester etílico de ácido 3-(4-*ter*-butil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-carboxílico

D7 (cristal amarillo, 81%);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (m, 2 H), 7.51 (m, 2 H), 4.55 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 1.48 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.37 (s, 9 H);
EM (ES) m/z: 291 (M+H⁺).

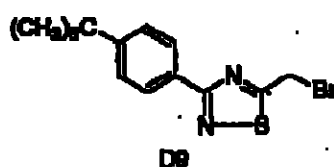


20 **[3-(4-*ter*-butil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-Il]-metanol**

D8 (100%);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (m, 2 H), 7.50 (m, 2 H), 5.16 (s, 2 H), 1.36 (s, 9 H);

EM (ES) m/z : 249 ($M+H^+$).



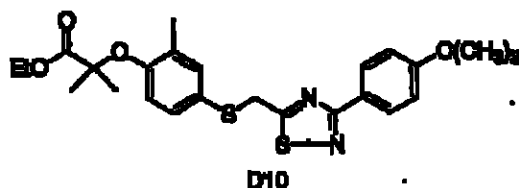
5 **5-Bromometil-3-(4-*ter*-butil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol**

D9 (cristal blanco, 55%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (m, 2 H), 7.49 (m, 2 H), 4.82 (s, 2 H), 1.36 (s, 9 H);

EM (ES) m/z : 313 ($M+H^+$).

10



Ester etílico de ácido 2-[4-[3-(4-*ter*-butil-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-Ilmetilsulfanil]-

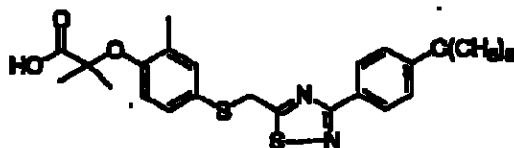
15 **2-metil-fenoxi]-2-metil-proplónico**

D10 (aceite amarillo claro, 58%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (m, 2 H), 7.47 (m, 2 H), 7.26 (m, 1 H), 7.13 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1 H), 6.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.57 (s, 6 H), 1.35 (s, 9 H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H);

20

EM (ES) m/z : 485 ($M+H^+$).



Acido 2-{4-[3-(4-*ter*-butil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-

5

2-metil-propiónico

Compuesto 6 (material gomoso amarillo, 81%);

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (m, 2 H), 7.47 (m, 2 H), 7.28 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 7.17 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1 H), 6.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.60 (s, 6 H), 1.35 (s, 9 H);

10

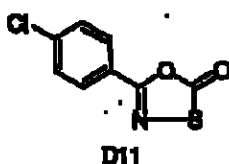
EM (ES) m/z : 457 ($M+H^+$)

Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$: C, 62.27; H, 6.25; N, 6.05.

Encontrado: C, 62.48; H, 6.11; N, 5.83.

EJEMPLO 7

15



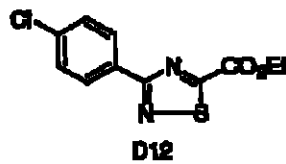
5-(4-Cloro-fenil)-[1,3,4]oxatiazol-2-ona

D11 (sólido cristalino color beige pálido, 63%);

20

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H).

74



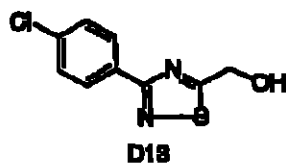
Ester etílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-carboxílico

5 **D12 (sólido blanco, 94%);**

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (m, 2 H), 7.47 (m, 2 H), 4.55 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.48 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H);

EM (ES) m/z : 269 ($\text{M} + \text{H}^+$).

10

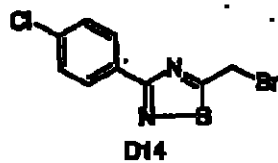


[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-il]-metanol

D13 (sólido blanquecino, 87%);

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (m, 2 H), 7.45 (m, 2 H), 5.17 (s, 2 H);

EM (ES) m/z : 227 ($\text{M} + \text{H}^+$).

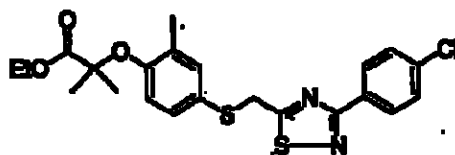


20

5-Bromometil-3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4] tiadiazol

D14 (sólido blanco, 65%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (m, 2 H), 7.45 (m, 2 H), 4.81 (s, 2 H).



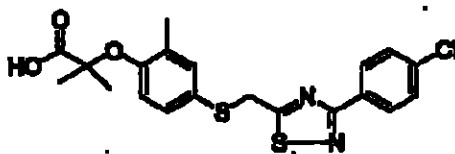
D15

- 5 Ester etílico de ácido 2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico

D15 (aceite amarillo claro, 92%);

- ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (m, 2 H), 7.42 (m, 2 H), 7.26 (m, 1 H), 7.14 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1 H), 6.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.39 (s, 2 H),
10 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.58 (s, 6 H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H);

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



- 15 Acido 2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico

Compuesto 7 (sólido amarillo claro, 70%);

- ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (m, 2 H), 7.42 (m, 2 H), 7.28 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1 H), 6.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H),
20 4.42 (s, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.61 (s, 6 H);

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

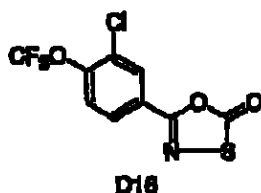
Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}_2$: C, 55.23; H, 4.40; N,

6.44.

Encontrado: C, 54.87; H, 4.20; N, 6.24.

EJEMPLO 8

5



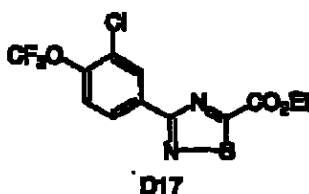
5-(3-Cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-[1,3,4]oxatiazol-2-ona

D16 (sólido color beige, 88%);

10

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.92 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1 H), 7.45 (dd, $J = 8.6, 1.1$, 1 H).

15



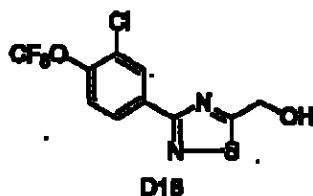
Ester etílico de ácido 3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-carboxílico

D17 (cristal blanco, 36%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 8.31 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1 H), 7.44 (dd, $J = 8.6, 1.4$, 1 H), 4.56 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.49 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H);

20

EM (ES) m/z : 375 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

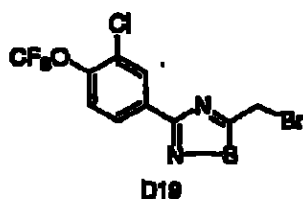


5 **[3-(3-Cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-metanol**

D18 (sólido color beige, 93%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 8.21 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1 H), 7.42 (dd, $J = 8.6, 1.4$, 1 H), 5.18 (s, 2 H).

10

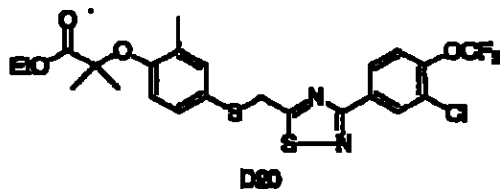


5-Bromometil-3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4] tiadiazol

D19 (65%);

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 8.21 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1 H), 7.42 (dd, $J = 8.6, 1.5$, 1 H), 4.81 (s, 2 H).

20



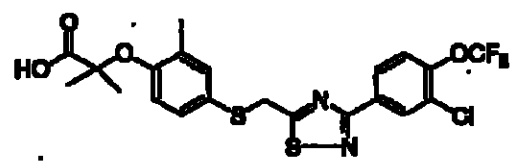
Ester etílico de ácido 2-{4-[3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-

ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico

D20 (aceite amarillo pálido, 90%);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, J= 2.0 Hz, 1 H), 8.16 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J= 8.6, 1.4 Hz, 1 H), 7.26 (m, 1 H), 7.13 (dd, J= 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 6.56 (d, J= 8.5 Hz, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.58 (s, 6 H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3 H);

5 EM (ES) m/z: 547 (M+H⁺).



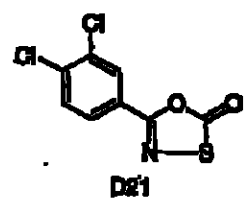
Acido 2-{4-[3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-
10 metil-fenoxi}-2-metil-propiónico

Compuesto 8 (material gomoso amarillo pálido, 34%);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, J= 2.1 Hz, 1 H), 8.16 (dd, J= 8.6, 2.1 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J= 8.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J= 8.4, 2.3 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 2.20 (s, 3
15 H), 1.61 (s, 6 H);

EM (ES) m/z: 519 (M+H⁺).

EJEMPLO 9

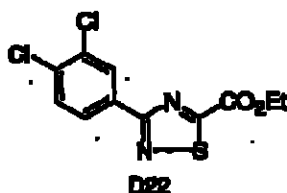


5-(3,4-Dicloro-fenil)-[1,3,4] oxatiazol-2-ona

D21 (sólido blanquecino, 94%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.80 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1 H), 7.58 (d, $J = 8.4, 1$ H).

5



Ester etílico de ácido 3-(3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-carboxílico

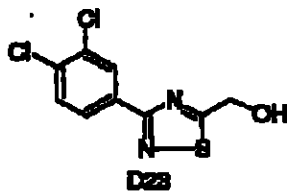
D22 (sólido amarillo, 91%);

10

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.20 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 8.4, 1$ H), 4.56 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.49 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H);

EM (ES) m/z : 303 ($\text{M} + \text{H}^+$).

15

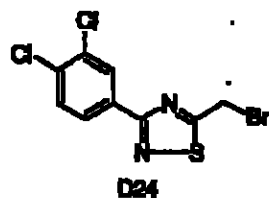


[3-(3,4-Dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-metanol

D23 (sólido amarillo pálido, 86%);

20

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.33 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 8.15 (m, 1 H), 7.82 (d, $J = 8.4, 1$ H), 4.99 (s, 2 H).

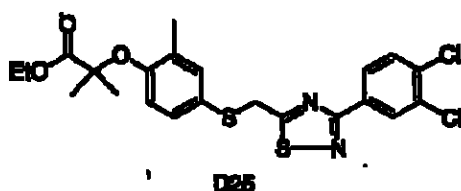


5 **5-Bromometil-3-(3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4] tiadiazol**

D24 (sólido blanco, 57%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.11 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1 H), 7.55 (d, $J = 8.4$, 1 H), 4.81 (s, 2 H).

10

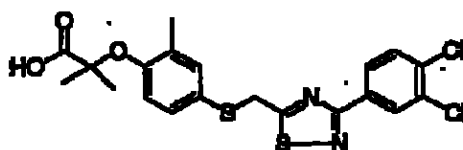


Ester etílico de ácido 2-[4-[3-(3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-2-metil-propiónico

15 **D25 (aceite amarillo claro, 99%);**

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.06 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 7.13 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1 H), 6.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.58 (s, 6 H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H);

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



**Acido 2-{4-[3-(3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-
2-metil-propiónico**

Compuesto 9 (sólido amarillo claro, 82%);

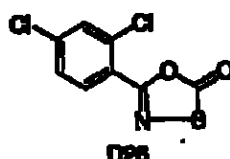
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.06 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1 H), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.28 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.17 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1 H), 6.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.61 (s, 6 H);

EM (ES) m/z : 469 ($M+H^+$).

Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 0.10 \text{ H}_2\text{O}$: C, 50.98; H, 3.89; N, 5.94.

Encontrado: C, 50.60; H, 3.53; N, 5.71.

EJEMPLO 10

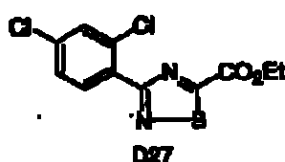


5-(2,4-Dicloro-fenil)-[1,3,4] oxatiazol-2-ona

D26 (sólido blanquecino, 54%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.56 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.39 (m, 1 H).

82



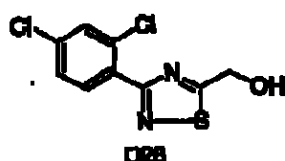
Ester etílico de ácido 3-(2,4-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-carboxílico

5 D27 (sólido color beige, 55%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 4.56 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 1.48 (t, J = 7.1 Hz, 3 H);

EM (ES) m/z : 303 ($M+H^+$).

10



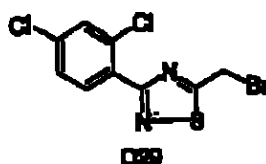
[3-(2,4-Dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-Il]-metanol

D28 (sólido blanco, 56%);

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 5.20 (s, 2 H);

EM (ES) m/z : 261 ($M+H^+$).

20



5-Bromometil-3-(2,4-dicloro-fenil)-[1,2,4] tiadiazol

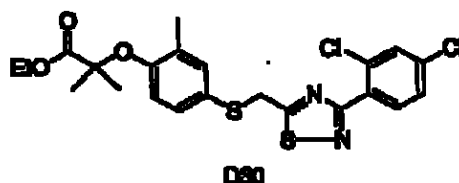
D29 (sólido blanco, 87%);

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.55 (d, J =

2.1 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J= 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 4.84 (s, 2 H);

EM (ES) m/z: 325 (M+H⁺).

5



Ester etílico de ácido 2-[4-[3-(2,4-dicloro-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-2-metil-propiónico

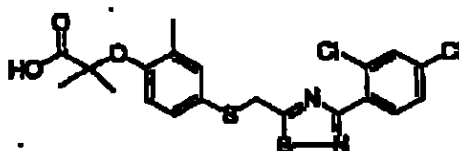
D30 (aceite claro, 88%);

10

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.52 (d, J= 2.1 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J= 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.15 (dd, J= 8.5, 2.4 Hz, 1 H), 6.57 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.59 (s, 6 H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3 H);

EM (ES) m/z : 497 (M+H⁺).

15



Acido 2-[4-[3-(2,4-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-2-metil-propiónico

20

Compuesto 10 (sólido amarillo pálido, 81%);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.52 (d, J= 2.0 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J= 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J= 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 6.73 (d, J= 8.5 Hz, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.61

(s, 6 H);

EM (ES) m/z : 469 ($M+H^+$).

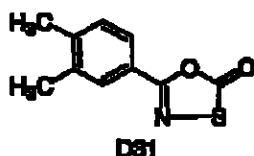
Análisis calculado para $C_{20}H_{18}Cl_2N_2O_3S_2$: C, 51.17; H, 3.87; N,

5.97.

5

Encontrado: C, 50.80; H, 3.53; N, 5.72.

EJEMPLO 11



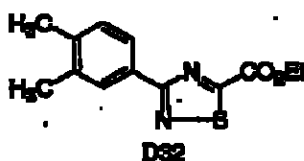
10

5-(3,4-Dimetil-fenil)-[1,3,4] oxatiazol-2-ona

D31 (sólido blanco, 47%);

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (s, 1 H), 7.69 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H), 7.24 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 2.33 (s, 6 H).

15



Ester etílico de ácido 3-(3,4-dimetil-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-carboxílico

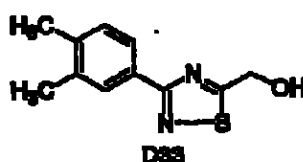
D32 (cristal café, 47%);

20

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (s, 1 H), 8.09 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 4.55 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 1.48 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H);

EM (ES) m/z : 263 ($M+H^+$).

85



[3-(3,4-Dimetil-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-il]-metanol

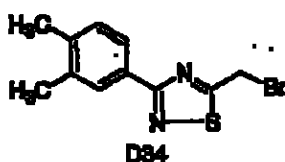
5

D33 (sólido blanco, 85%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 1 H), 8.00 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.24 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 2.62 (brs, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H);

EM (ES) m/z : 221 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10



5-Bromometil-3-(3,4-dimetil-fenil)-[1,2,4] tiadiazol

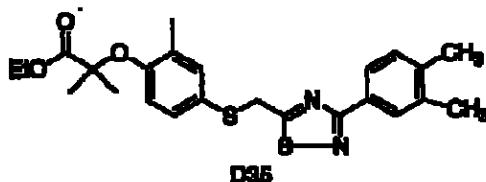
D34 (sólido blanco, 91%);

15

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1 H), 7.99 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.23 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H), 4.82 (s, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H);

EM (ES) m/z : 285 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20

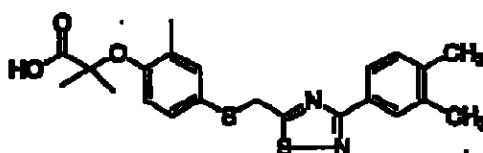


Ester etílico de ácido 2-{4-[3-(3,4-dimetil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico

D35 (aceite claro, 97%);

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1 H), 7.96 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.15 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1 H), 6.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 1.58 (s, 6 H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H);

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



10 Acido 2-{4-[3-(3,4-dimetil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-
2-metil-propiónico

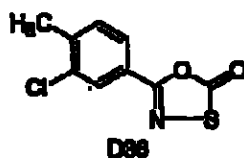
Compuesto 11 (sólido amarillo claro, 76%);

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (s, 1 H), 7.94 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1 H), 7.28 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.21 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.17 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1 H), 6.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 1.59 (s, 6 H);

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

EJEMPLO 12

20

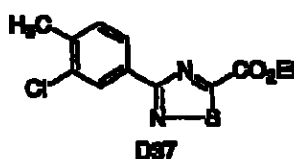


5-(3-Cloro-4-metil-fenil)-[1,3,4] oxatiazol-2-ona

D36 (sólido café claro, 57%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 7.75 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H).

5



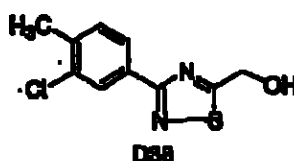
Ester etílico de ácido 3-(3-cloro-4-metil-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-carboxílico

D37 (sólido blanco, 87%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 8.15 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 4.55 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 1.49 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H);

10

EM (ES) m/z : 283 ($\text{M} + \text{H}^+$).



15

[3-(3-Cloro-4-metil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-metanol

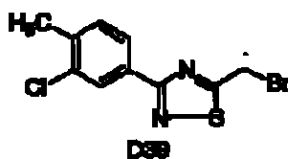
D38 (sólido blanco, 90%);

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 8.06 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 2.44 (s, 3 H);

20

EM (ES) m/z : 241 ($\text{M} + \text{H}^+$).

88



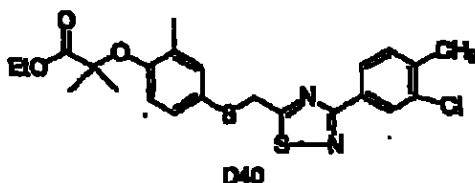
5-Bromometil-3-(3-cloro-4-metil-fenil)-[1,2,4] tiadiazol

5 D39 (sólido blanco, 75%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 8.05 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 4.81 (s, 2 H), 2.44 (s, 3 H);

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

10

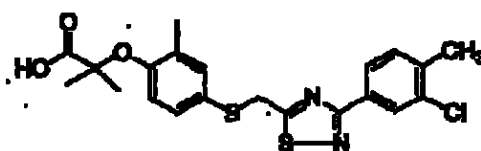


Ester etílico de ácido 2-{4-[3-(3-cloro-4-metil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxil}-2-metil-propiónico

15 D40 (sólido blanco, 98%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 8.01 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.14 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1 H), 6.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 1.58 (s, 6 H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H);

20 EM (ES) m/z : 477 ($\text{M} + \text{H}^+$).



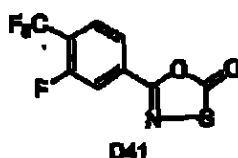
Acido 2-{4-[3-(3-cloro-4-metil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-
fenoxi}-2-metil-propiónico

Compuesto 12 (sólido amarillo claro, 75%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 8.01 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.17 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1 H), 6.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H),

1.59 (s, 6 H).

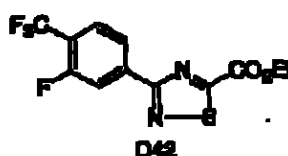
EJEMPLO 13



5-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-[1,3,4] oxatiazol-2-ona

D41 (sólido blanquecino, 96%);

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.83 (d, $J = 10.6$ Hz, 1 H), 7.77 (m, 1 H).

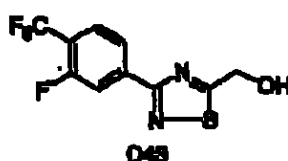


Ester etílico de ácido 3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-

carboxílico

D42 (cristal café, 69%);

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 7.74 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.57 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 1.50 (t, J = 7.1 Hz, 3 H);

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

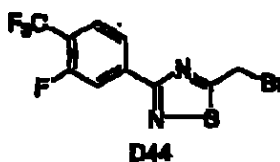
10 [3-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-il]-metanol

D43 (aceite amarillo, 88%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 7.71 (m, 1 H), 5.19 (s, 2 H);

EM (ES) m/z : 279 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15

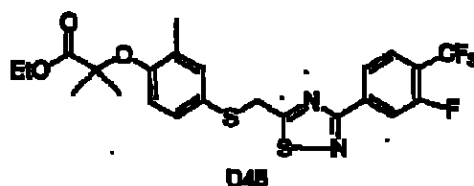


5-Bromometil-3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4] tiadiazol

D44 (sólido blanco, 66%);

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 7.72 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.82 (s, 2 H);

EM (ES) m/z : 343 ($\text{M}+\text{H}^+$).

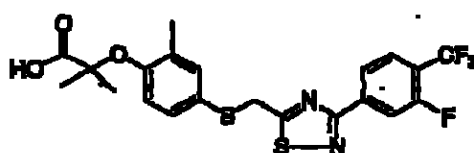


5 Ester etílico de ácido 2-[4-[3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-2-metil-propiónico

D45 (aceite claro, 79%);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 8.07 (d, J= 11.3 Hz, 1 H), 7.69 (t, J=7.7 Hz, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 7.14 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1 H), 6.57 (d, J= 8.5 Hz, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 4.20 (q, J= 7.1 Hz, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.58 (s, 6 H), 1.20 (t, J=7.1 Hz, 3 H);

EM (ES) m/z: 515 (M+H⁺).



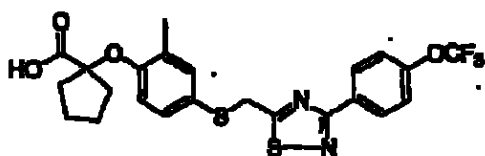
15

Acido 2-[4-[3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-2-metil-propiónico

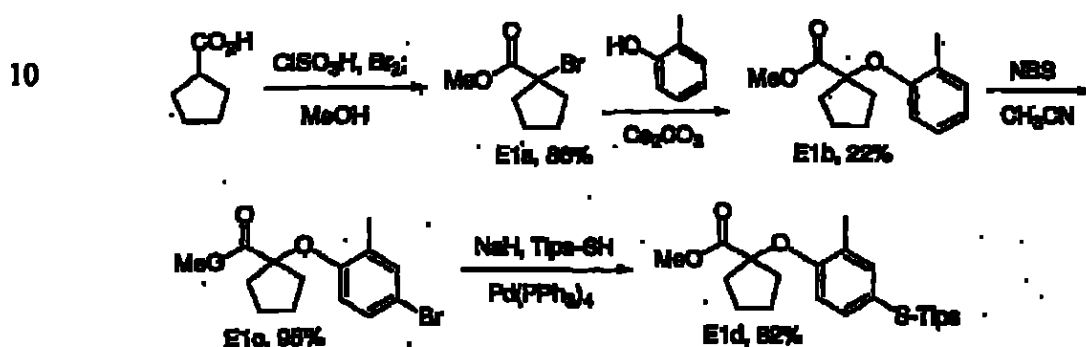
Compuesto 13 (aceite amarillo, 99%);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, J= 8.1 Hz, 1 H), 8.06 (d, J= 11.3 Hz, 1 H), 7.69 (t, J= 7.6 Hz, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 7.17 (dd, J= 8.6, 2.5 Hz, 1 H), 6.72 (d, J= 8.5 Hz, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.61 (s, 6 H);

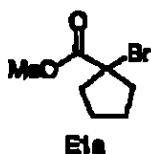
EM (ES) m/z: 487 (M+H⁺).

EJEMPLO 14

- 5 **Acido 1-[2-metil-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenoxi]-ciclopentanocarboxílico**

ESQUEMA E1

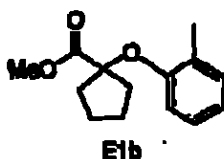
15

**Ester metílico de ácido 1-bromo-ciclopentanocarboxílico**

- 20 A una solución de ácido ciclopentanocarboxílico (1.14 g, 10.0 mmoles) en 1,2-dicloroetano (50 ml) se añadieron bromo (1.60 g, 10.0 mmoles) y ácido clorosulfónico (1.17 g, 10.0 mmoles). La mezcla de reacción se puso a refluxo durante 2 hr y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH

(30 ml) y la mezcla se puso a reflujo durante la noche. Después de la remoción del solvente, el residuo se diluyó con Et₂O, se lavó con agua (x 2) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 1.79 g (86%) de E1a;

5 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.80 (s, 3 H), 2.33-2.28 (m, 4 H), 2.03-1.95 (m, 2 H), 1.85-1.75 (m, 2 H).

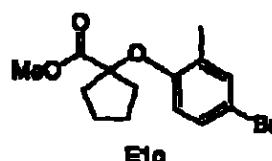


10 Ester metílico de ácido 1-o-toliloxi-ciclopentanocarboxílico

A una solución de 2-metilfenol (90 mg, 0.83 mmoles) en CH₃CN (2 ml) se añadió Cs₂CO₃ (678 mg, 2.08 mmoles) seguido por E1a (207 mg, 1.00 mmoles). La mezcla se calentó a 70°C durante 4.5 hr, se diluyó con agua y se extrajo con Et₂O. Los extractos se secaron, se concentraron y se
15 sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/12) para dar 52 mg (22%) de E1b;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 7.03 (m, 1 H), 6.83 (td, J= 7.4, 0.7 Hz, 1 H), 6.45 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 2.29-2.17 (m, 4 H), 2.23 (s, 3 H), 1.84-1.76 (m, 4 H);

20 EM (ES) m/z: 235 (M+H⁺).



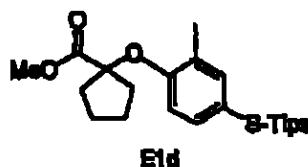
Ester metílico de ácido 1-(4-bromo-2-metil-fenoxi)-ciclopentanocarboxílico

5 A una solución de E1b (76 mg, 0.32 mmoles) en CH₃CN (1.5 ml) se añadió N-bromosuccinimida (63 mg, 0.35 mmoles). Después de agitación a temperatura ambiente durante 1.5 hr, N-bromosuccinimida adicional (29 mg, 0.16 mmoles) se añadió y la mezcla se agitó durante 1 hr más. Después de la remoción del solvente bajo presión reducida, el residuo se purificó por

10 cromatografía en columna (CH₂Cl₂/hexano: 1/1) para proveer 95 mg (95%) de E1c;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, J= 0.5 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J= 8.6, 2.4 Hz, 1 H), 6.32 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 2.28-2.12 (m, 4 H), 2.19 (s, 3 H), 1.82-1.77 (m, 4 H);

15 EM (ES) m/z: 314 (M+H⁺).



Ester metílico de ácido 1-(2-metil-4-trisopropilsilanilsulfanil-fenoxi)-ciclopentanocarboxílico

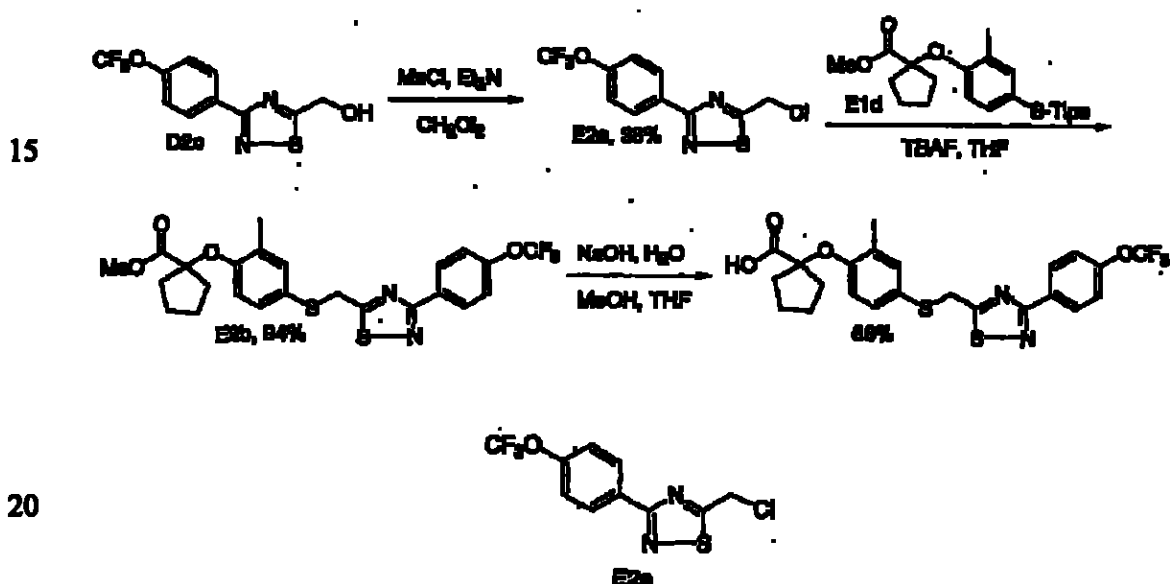
20 A una suspensión de NaH (17 mg, 0.43 mmoles; 60% en aceite mineral) en tolueno (1.5 ml) se añadió trisopropilsilanotiol (82 mg, 0.43 mmoles). Después de agitación a temperatura ambiente durante 30 min, se

añadieron a la mezcla una solución de E1c (122 mg, 0.390 mmoles) en THF (1 ml) y tetrakis (trifenilfosfina)paladio (45 mg, 0.039 mmoles) y la mezcla se desgasificó bajo N₂. Después de calentarse a 90°C durante 4 hr, los solventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/8) para dar 135 mg (82%) de E1d;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, J= 1.8 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J= 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 6.32 (d, J= 8.5 Hz, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 2.25-2.13 (m, 4 H), 2.16 (s, 3 H), 1.82-1.77 (m, 4 H), 1.27-1.19 (m, 3 H), 1.07 (s, 9 H), 1.04 (s, 9 H);

EM (ES) m/z: 423 (M+H⁺).

ESQUEMA E2



5-Clorometil-3- (4-trifluorometoxi-fenil)- [1, 2,4] triadiazol

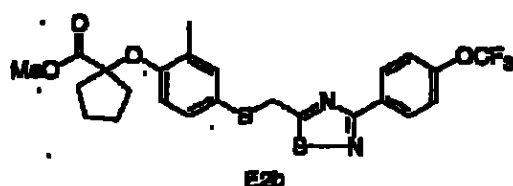
A una solución de D2c (483 mg, 1.75 mmoles) en CH₂Cl₂ (6 ml) a

0°C se añadieron cloruro de metansulfonilo (607 mg, 5.30 mmoles) y trietilamina (886 mg, 8.77 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 hr y se dividió entre agua y CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se concentró, y se sometió a cromatografía en
5 columna para proveer 197 mg (38%) de E2a como un sólido amarillo claro;

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (m, 2 H), 7.32 (dd, J= 8.9, 0.9 Hz, 2 H), 4.99 (s, 2 H);

EM (ES) m/z: 295 (M+H⁺).

10

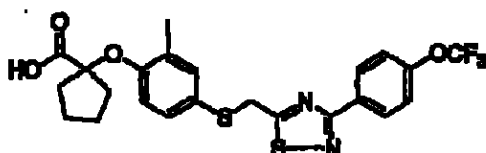


Ester metílico de ácido 1-{2-metil-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenoxi}-ciclopentanocarboxílico

15 A una mezcla de E2a (53 mg, 0.18 mmoles) y E1d (76 mg, 0.18 mmoles) en THF (0.5 ml) a 0°C se añadió fluoruro de tetrabutlamonio 1.0 M (0.18 ml, 0.18 mmoles) en THF gota a gota. Después de agitación a la misma temperatura durante 15 min, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 88 mg (94%) de E2b como un aceite
20 claro;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.30-7.26 (m, 3 H), 7.14 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1 H), 6.37 (d, J= 8.5 Hz, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 2.27-2.12 (m, 4 H), 2.18 (s, 3 H), 1.80-1.76 (m, 4 H);

EM (ES) m/z: 525 (M+H⁺).



5 **Acido 1-[2-metil-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenoxi]-ciclopentanocarboxílico**

Compuesto 14 (68%);

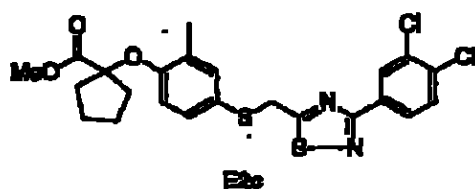
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (m, 2 H), 7.30-7.27 (m, 3 H),
7.17 (dd, J= 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 6.50 (d, J= 8.5 Hz, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 2.36-2.27
10 (m, 2 H), 2.21-2.15 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.82-1.78 (m, 4 H).

Análisis calculado para C₂₃H₂₁F₃N₂O₄S₂: C, 54.11; H, 4.15; N, 5.49.

Encontrado: C, 53.98; H, 4.15; N, 5.29.

15

EJEMPLO 15



20 **Ester metílico de ácido 1-[4-[3-(3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-ciclopentanocarboxílico**

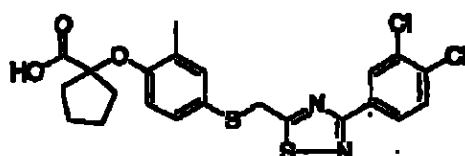
E2c (aceite amarillo pálido, 93%);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, J= 2.0 Hz, 1 H), 8.07 (dd,

J= 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.13 (dd, J= 8.5, 2.4 Hz, 1 H), 6.37 (d, J= 8.5 Hz, 1 H), 4.38 (s, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 2.28-2.12 (m, 4 H), 2.18 (s, 3 H), 1.81-1.76 (m, 4 H);

EM (ES) m/z: 509 (M+H⁺).

5



Acido 1-{4-[3-(3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfani]-2-metil-fenoxi}-ciclopentanocarboxílico

10

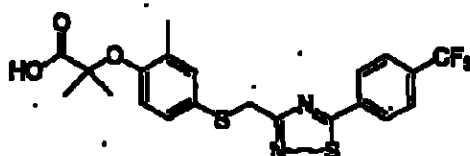
Compuesto 15 (aceite amarillo claro, 35%);

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (d, J= 2.0 Hz, 1 H), 8.08 (dd, J= 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.52 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.28-7.26 (m, 1 H), 7.17 (dd, J= 8.4, 2.3 Hz, 1 H), 6.50 (d, J= 8.5 Hz, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 2.36-2.27 (m, 2 H), 2.21-2.15 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.82-1.79 (m, 4 H);

15

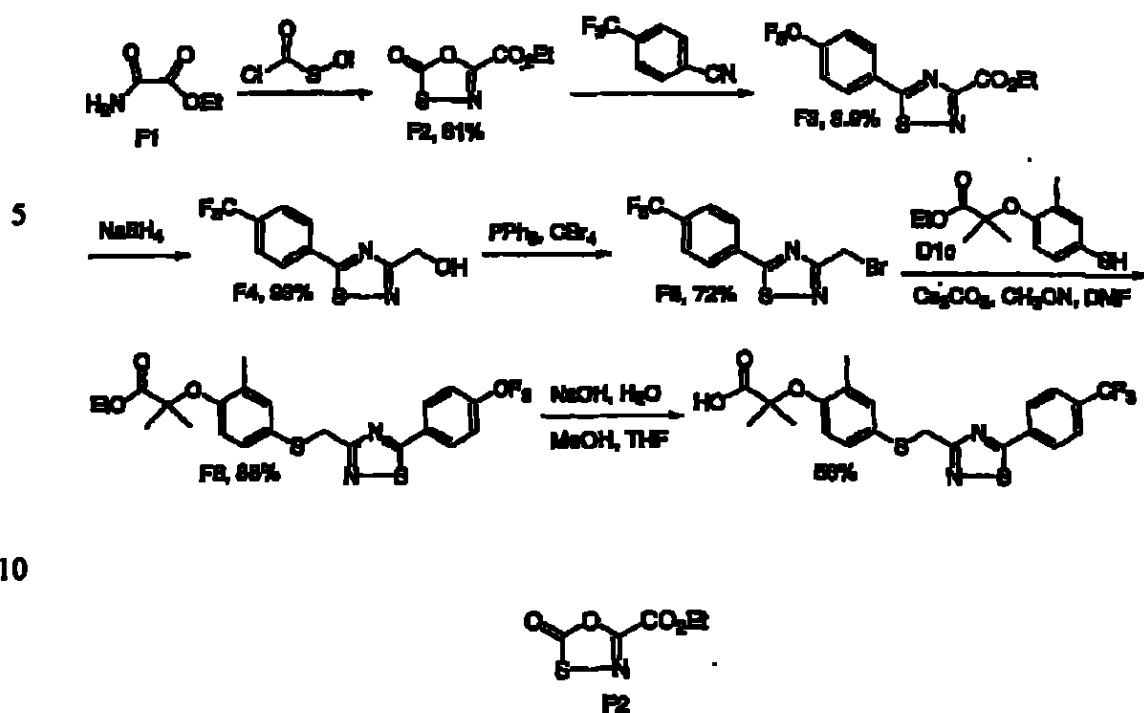
EM (ES) m/z: 495 (M+H⁺).

EJEMPLO 16



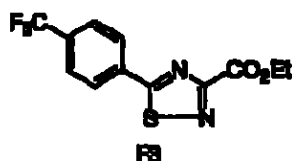
20

Acido 2-metil-2-{2-metil-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ilmetilsulfani]-fenoxi}-propiónico

ESQUEMA F**Ester etílico de ácido 2-oxo-[1,3,4]oxatiazol-5-carboxílico**

A una suspensión de oxamato de etilo (8.80 g, 75.2 mmoles) en
 15 tolueno (75 ml) se añadió cloruro de clorocarbonilsulfenilo (8.85 g, 67.5
 mmoles). La mezcla se puso a refluxo durante 7 hr y después se agitó a
 temperatura ambiente durante la noche. El oxamato de etilo sin reaccionar
 como precipitado blanco se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se
 disolvió en tolueno, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre
 20 MgSO₄ y se concentró para dar 8.02 g (61%) de F2 como un aceite café claro;

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.47 (q, J= 7.1 Hz, 2 H), 1.43 (t, J= 7.1 Hz, 3 H).

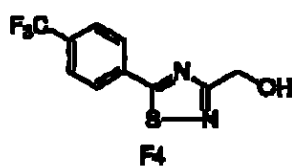


Ester etílico de ácido 5-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-3-carboxílico

5 Una mezcla de F2 (1.77 g, 10.1 mmoles) y 4-trifluorometilbenzonitrilo (8.63 g, 50.5 mmoles) en 1,2-diclorobenceno (10 ml) se calentó a 160°C durante 4 días. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se purificó por cromatografía en columna para proveer 120 mg (3.9%) de F3 como cristales café claro;

10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, J= 8.1 Hz, 2 H), 7.80 (d, J= 8.2 Hz, 2 H), 4.56 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 1.50 (t, J= 7.1 Hz, 3 H);

EM (ES) m/z: 303 (M+H⁺).



15

[5-(4-Trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-3-il]-metanol

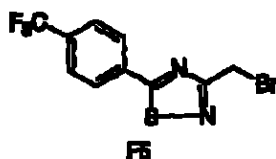
 Siguiendo el mismo procedimiento que en la preparación de A2d se obtuvo F4 (sólido amarillo, 93%);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (d, J= 8.1 Hz, 2 H), 7.78 (d, J= 8.2 Hz, 2 H), 5.01 (s, 2 H);

20

EM (ES) m/z: 261 (M+H⁺).

101



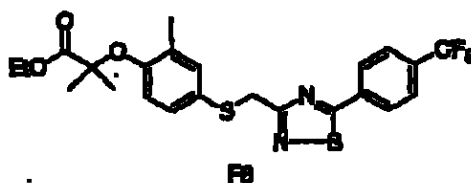
3-Bromometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4] tiadiazol

5 Siguiendo el mismo procedimiento que en la preparación de D2d se obtuvo F5 (aceite amarillo claro, 72%);

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 4.71 (s, 2 H);

EM (ES) m/z : 323 ($\text{M} + \text{H}^+$).

10



Ester etílico de ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-3-ilmetilsulfanil]-fenoxi}-propiónico

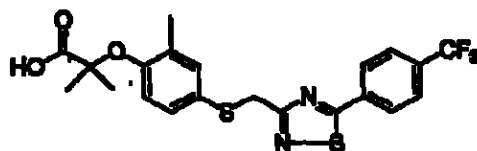
15

Siguiendo el mismo procedimiento que en la preparación de D2e se obtuvo F6 (aceite claro, 88%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.24 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.11 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1 H), 6.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.34 (s, 2 H), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.58 (s, 6 H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H);

20

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



Acido 2-metil-2-[2-metil-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ilmetilsulfanil]-fenoxil]-propiónico

Compuesto 16 (56%);

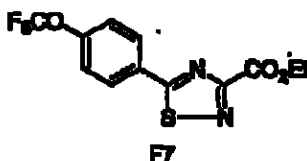
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.28 (d, J =2.3 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.37 (s, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.60 (s, 6 H);

EM (ES) m/z : 469 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$: C, 53.84; H, 4.09; N, 5.98.

Encontrado: C, 54.26; H, 4.12; N, 5.68.

EJEMPLO 17

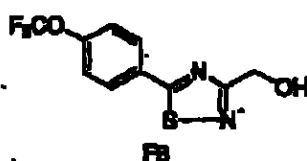


Ester etílico de ácido 5-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-3-carboxílico

F7 (sólido blanco, 34%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (m, 2 H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.55 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 1.49 (t, J = 7.1 Hz, 3 H);

EM (ES) m/z : 319 ($\text{M}+\text{H}^+$).

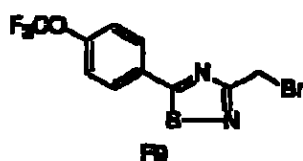


[5-(4-Trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-3-il]-metanol

5

F8 (sólido blanco, 94%);

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (m, 2 H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 4.99 (s, 2 H), 2.70 (brs, 1 H).



10

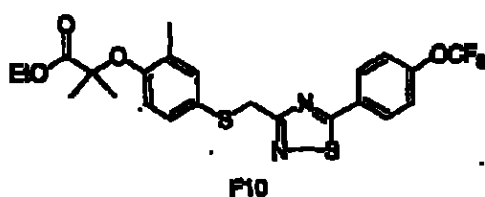
3-Bromometil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4] tiadiazol

F9 (aceite claro, 87%);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (m, 2 H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 4.69 (s, 2 H);

15

EM (ES) m/z: 341 (M+H⁺).



20

Ester etílico de ácido 2-metil-2-[2-metil-4-[5-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-3-ilmetilsulfanil]-fenoxil]-propiónico

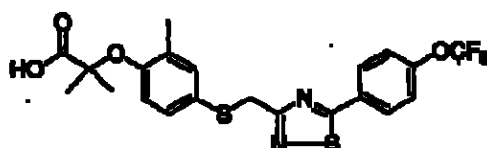
F10 (aceite claro, 92%);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (m, 2 H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2

H), 7.24 (d, J= 2.1 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J= 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 6.55 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.32 (s, 2 H), 4.22 (q, J= 7.1 Hz, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.57 (s, 6 H), 1.23 (t, J= 7.1 Hz, 3 H);

EM (ES) m/z: 513 (M+H⁺).

5



Acido 2-metil-2-[2-metil-4-[5-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ilmetilsulfanil]-fenoxi]-propiónico

10

Compuesto 17 (material gomoso claro, 80%);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (m, 2 H), 7.33 (d, J= 8.1 Hz, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 7.17 (dd, J= 8.5, 2.4 Hz, 1 H), 6.73 (d, J= 8.5 Hz, 1 H), 4.35 (s, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.60 (s, 6 H);

EM (ES) m/z: 485 (M+H⁺).

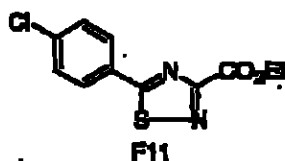
15

Análisis calculado para C₂₁H₁₉F₃N₂O₄S₂: C, 52.06; H, 3.95; N, 5.78.

Encontrado: C, 52.16; H, 3.70; N, 5.63.

20

EJEMPLO 18



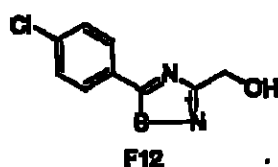
Ester etílico de ácido 5-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-3-carboxílico

F11 (sólido color beige, 13%);

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.55 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 1.49 (t, J = 7.1 Hz, 3 H);

EM (ES) m/z : 269 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5



[5-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-3-il]-metanol

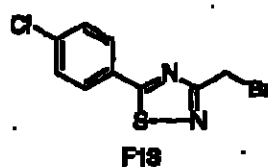
F12 (97%);

10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.98 (s, 2 H);

EM (ES) m/z : 227 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15



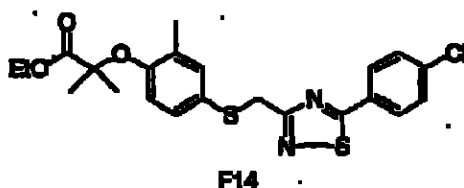
3-Bromometil-5-(4-cloro-fenil)-[1,2,4] tiadiazol

F13 (sólido blanco, 84%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.68 (s, 2 H);

20

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

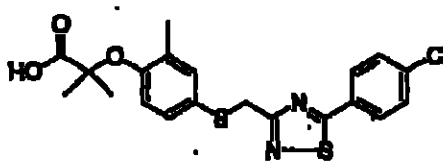


5 **Ester etílico de ácido 2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico**

F14 (aceite claro, 83%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (m, 2 H), 7.47 (m, 2 H), 7.24 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.11 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1 H), 6.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H),
10 4.32 (s, 2 H), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.58 (s, 6 H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H);

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



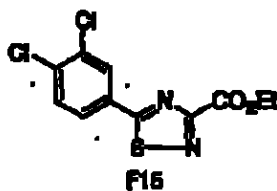
15

Acido 2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico

Compuesto 18 (material gomoso claro, 55%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (m, 2 H), 7.47 (m, 2 H), 7.27 (m, 1 H), 7.18 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1 H), 6.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.34 (s, 2 H),
20 2.19 (s, 3 H), 1.60 (s, 6 H);

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

EJEMPLO 19

5

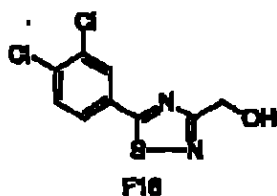
Ester etílico de ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-3-carboxílico

F15 (sólido blanquecino, 31%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.85 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1 H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.55 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.49 (t,

10 $J = 7.1$ Hz, 3 H);

EM (ES) m/z : 305 ($M+H^+$).



15

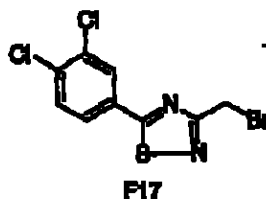
[5-(3,4-Dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-3-il]-metanol

F16 (sólido blanco, 84%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.78 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1 H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.99 (s, 2 H);

20

EM (ES) m/z : 261 ($M+H^+$).



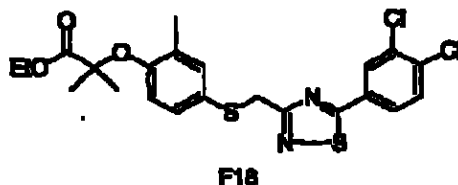
5 **3-Bromometil-5-(3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol**

F17 (sólido blanco, 83%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.71 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1 H), 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 4.61 (s, 2 H);

EM (ES) m/z : 349 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

10



Ester etílico de ácido 2-{4-[5-(3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-3-yl]metilsulfani]-

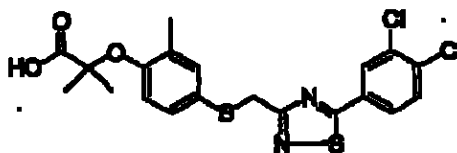
15 **2-metil-fenoxi]-2-metil- propiónico**

F18 (aceite claro, 79%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.74 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.24 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.10 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1 H), 6.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.32 (s, 2 H), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.58 (s, 6 H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H);

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

20



**Acido 2-{4-[5-(3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ilmetilsulfani]-2-metil-fenoxi}-
2-metil-propiónico**

Compuesto 19 (material gomoso blanco, 86%);

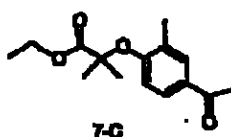
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.73 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.26 (m, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 6.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.34 (s, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.60 (s, 6 H);

EM (ES) m/z : 469 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$: C, 51.17; H, 3.87; N, 5.97.

Encontrado: C, 51.06; H, 3.68; N, 5.63.

EJEMPLO 20



Ester etílico de ácido 2-(4-acetil-2-metil-fenoxi)-2-metil-propiónico

Como se mostró en el esquema 7 anterior, una mezcla del compuesto 7-A (7.93 g, 40.65 mmoles), 7-B (6.10 g, 40.65 mmoles) y carbonato de cesio (13.2 g, 40.65 mmoles) se puso a reflujo en dioxano (100 ml) durante 18 hr. Después de enfriarse, la mezcla se dividió entre acetato de

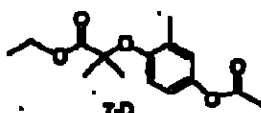
etilo y agua. Las capas orgánicas se secaron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc/hexano) dio el compuesto 7-C (6.169 g, 57%) como un aceite incoloro:

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.67-7.70 (dd, J = 2.1, 8.6 Hz, 1 H), 6.60-6.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.19-4.26 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.66 (s, 6H), 1.24 (t, J= 7.1 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 265 (M+H⁺).

EJEMPLO 21

10



Ester etílico de ácido 2-(4-acetoxi-2-metil-fenoxi)-2-metil-propiónico

El compuesto 7-C (2.14 g, 8.10 mmoles) se disolvió en CH₂Cl₂ (25 ml). Se añadieron *m*CPBA (77% en peso, 3.18 g, 14.17 mmoles) y TsOH monohidratado (154 mg, 0.81 mmoles). La mezcla se agitó a reflujo durante 4 hr y se enfrió. Se añadió Na₂S₂O₃ sólido, seguido por Na₂S₂O₃ acuoso saturado, NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc/Hexano dio el compuesto 7-D (1.858 g, 82%) acomo un aceite amarillo claro:

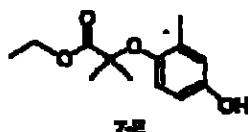
20

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6.88 (d, J= 2.8 Hz, 1 H), 6.74-6.78 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1 H), 6.66 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.20-4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.58 (s, 6H), 1.23-1.27 (t, J= 7.1 Hz, 3H);

EM (ES) m/z : 298 ($M+H^+$).

EJEMPLO 22

5



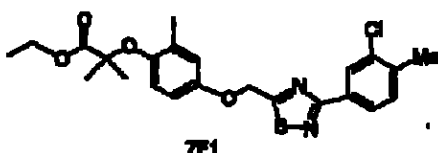
Ester etílico de ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenoxi)-2-metil-propiónico

El compuesto 7-D (1.858 g, 6.63 mmoles) se mezcló con THF (10 ml). Se añadió NaOEt en EtOH (2.68 M, 6.63 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr y se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y H₂O. La fase orgánica se secó y se concentró. La purificación por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc/Hexano dio el compuesto 7-E (1.28 g, 81%) como un aceite amarillo claro:

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6.62-6.65 (m, 2H), 6.48-6.52 (dd, J = 3.0, 8.7 Hz, 1 H), 4.51 (s, 1 H), 4.22-4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 1.26-1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H);

EM (ES) m/z : 261 ($M+Na$)



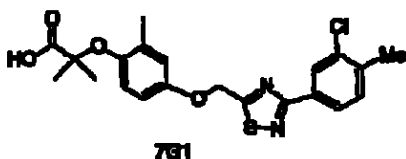
EJEMPLO 23

5 Ester etílico de ácido 2-(4-[3-(3-cloro-4-metil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenoxi)-2-metil-propiónico

El compuesto 7-E (124 mg, 0.521 mmoles) y el compuesto D39 (157 mg, 0.521 mmoles) se mezclaron con MeCN. Después de la adición de carbonato de cesio (340 mg, 1.04 mmoles), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr y después se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc/Hexano para dar el compuesto 7F1 (198 mg, 83%) como un sólido blanco:

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, J= 1.6 Hz, 1 H), 8.06-8.08 (dd, J = 1.6, 7.9 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.71 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.23-4.28 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.55 (s, 6H), 1.26-1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 461 (M+H⁺).

EJEMPLO 24

5 Acido 2-{4-[3-(3-cloro-4-metil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico

A una solución del compuesto 7F1 (183 mg, 0.398 mmoles) en THF (2.0 ml) y MeOH (1.0 ml) se añadió NaOH 2N. La solución roja resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5.5 hr y después se acidificó con HCl

10 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos se secaron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH dio el compuesto 7G1 (compuesto 20, 71 mg, 41%) como un sólido amarillo claro:

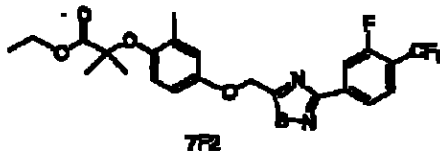
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 6.72 (s, 1 H), 6.57 (d, J= 7.9 Hz, 1 H), 5.89 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 5.40 (s, 1 H), 5.26-5.33 (m, 2H); 4.0 (d, J= 1.5 Hz, 2H), 1.77 (s, 6H), 0.90 (s, 3H), 0.70 (s, 3H);

EM (ES) m/z: 433 (M+H⁺).

Análisis calculado para C₂₁H₂₁ClN₂O₄S: C, 58.26; H, 4.89; N, 6.47;

20 Encontrado: C, 57.85; H, 4.86; N, 6.46.

EJEMPLO 25



5 **Ester etílico de ácido 2-{4-[3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico**

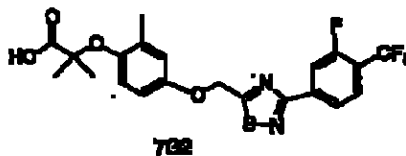
El compuesto 7F2 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para el compuesto 7F1 (78%) como un aceite incoloro.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.12-8.20 (m, 2H), 7.69-7.75 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.86 (s, 1 H), 6.71 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.22-4.29 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.56 (s, 6H), 1.25-1.30 (t, J= 7.1 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 499 (M+H⁺).

EJEMPLO 26

15



Acido 2-{4-[3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico

20 El compuesto 7G2 (compuesto 21) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para el compuesto 7G1 (78%) como un aceite incoloro:

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.18-8.26 (m, 2H), 7.99-8.03 (t,

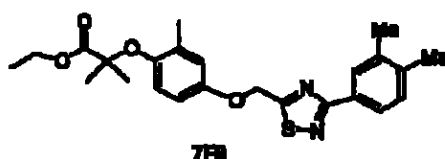
J= 7.9 Hz, 1 H), 7.00 (d, J= 3.0 Hz, 1 H), 6.87-6.90 (m, 1 H), 6.74 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 5.66 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.46 (s, 6H);

EM (ES) m/z: 471 (M+H⁺), 469 (M-H⁺);

HRMS para C₂₁H₁₈F₄N₂O₄S:

Encontrado 470.0914 (Calculado. 470.0923).

EJEMPLO 27

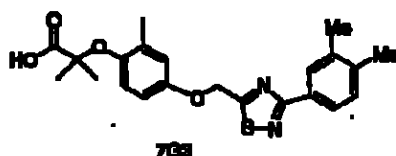


Ester etílico de ácido 2-[4-[3-(3,4-dimetil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenoxi]-2-metil-propiónico

El compuesto 7F3 se preparó de conformidad con el procedimiento usado para el compuesto 7F1 (77%) como un sólido blanco:

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 8.01 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 7.23 (s, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.70 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.22-4.29 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 2.34 (d, J= 7.1 Hz, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 1.25-1.30 (t, J= 7.1 Hz, 3H);

EM (ES) m/z: 441 (M+H⁺).

EJEMPLO 28

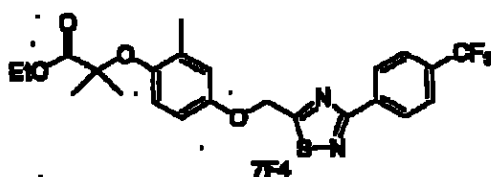
5 **Acido 2-{4-[3-(3,4-dimetil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico**

El compuesto 7G3 (compuesto 22) se preparó de conformidad con el procedimiento usado para el compuesto 7G1 (24%) como un sólido blanco:

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (s, 1 H), 8.02 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.85-6.91 (m, 2H), 6.75-6.79 (dd, $J = 3.2, 8.7$ Hz, 1 H), 5.48 (s, 2H), 2.34 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 2.26 (s, 3H), 1.57 (s, 6H);

EM (ES) m/z : 411 ($\text{M}-\text{H}^+$), 413 ($\text{M}+\text{H}^+$);

HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 413.1533 (calculado.
15 413.1535).

EJEMPLO 29

20 **Ester etílico de ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetoxi]-fenoxi}-propiónico**

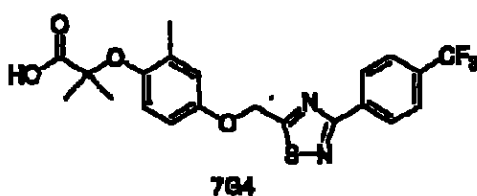
El compuesto 7F4 se preparó siguiendo el mismo procedimiento

que el descrito para el compuesto 7F1 (72%) como un sólido blanco;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 6.88 (s, 1 H), 6.70 (s, 2 H), 5.45 (s, 2 H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.56 (s, 6 H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H);

5 EM (ES) m/z : 481 ($\text{M} + \text{H}^+$).

EJEMPLO 30



Acido 2-metil-2-{2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetoxi]-fenoxi}-propiónico

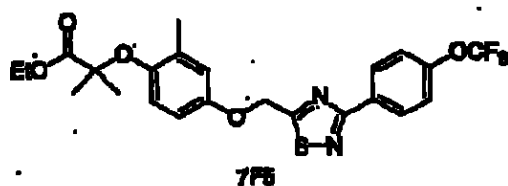
El compuesto 7G4 (compuesto 23) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para el compuesto 7G1 (99%) como un sólido blanco;

^1H RMN (300 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 6.95 (s, 1 H), 6.83 (s, 2 H), 5.56 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.54 (s, 6 H);

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

Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 55.75; H, 4.23; N, 6.19.

Encontrado: C, 55.57; H, 4.00; N, 6.03.

EJEMPLO 31

5

Ester etílico de ácido 2-metil-2-[2-metil-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetoxi]-fenoxi]-propiónico

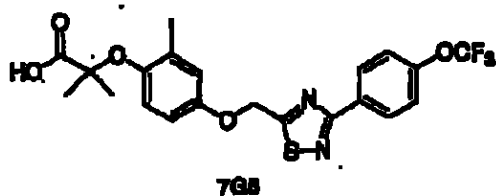
El compuesto 7F5 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para el compuesto 7F1 (92%, sólido cristalino blanco);

10

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 6.85 (s, 1 H), 6.71 (s, 2 H), 5.45 (s, 2 H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.56 (s, 6 H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H);

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

15

EJEMPLO 32

Acido 2-metil-2-[2-metil-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetoxi]-fenoxi]-propiónico

El compuesto 7G5 (compuesto 24) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para el compuesto 7G1 (78%, sólido

cristalino blanco);

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 6.94 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 6.83 (m, 2 H), 5.54 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.53 (s, 6 H);

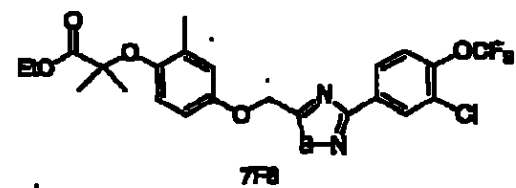
5 EM (ES) m/z : 469 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C, 53.84; H, 4.09; N, 5.98.

Encontrado: C, 53.69; H, 3.91; N, 5.82.

10

EJEMPLO 33



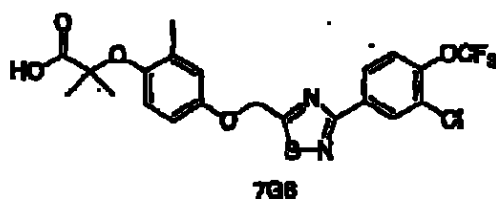
15 Ester etílico de ácido 2-{4-[3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico

El compuesto 7F6 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para el compuesto 7F1 (90%, sólido cristalino blanco);

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.19 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J = 8.6$, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.70 (s, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.55 (s, 6 H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H);

EM (ES) m/z : 531 ($\text{M} + \text{H}^+$).

EJEMPLO 34



5

Acido 2-metil-2-{2-metil-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetoxi]-fenoxi}-propiónico

El compuesto 7G6 (compuesto 25) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para el compuesto 7G1 (88%, sólido cristalino blanco);

10

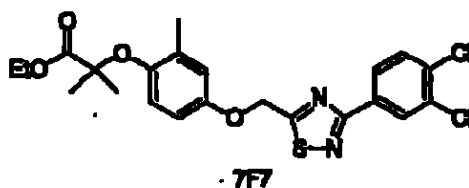
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8.47 (d, J= 2.0 Hz, 1 H), 8.32 (dd, J= 8.6, 2.1 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.83-6.82 (m, 2 H), 5.55 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.53 (s, 6 H);

EM (ES) m/z: 503 (M+H⁺).

15

Análisis calculado para C₂₁H₁₈ClF₃N₂O₆S: C, 50.16; H, 3.61; N, 5.57.

Encontrado: C, 50.16; H, 3.33; N, 5.43.

EJEMPLO 35

5

Ester etílico de ácido 2-{4-[3-(3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico

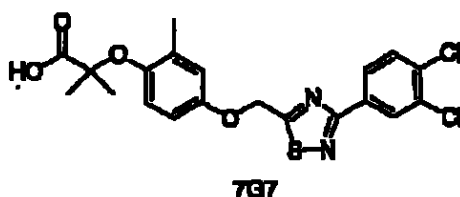
El compuesto 7F7 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para el compuesto 7F1 (76%, sólido cristalino blanco);

10

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.11 (dd, $J=8.4$, 2.1 Hz, 1 H), 7.53 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.71 (m, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 4.22 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.55 (s, 6 H);

EM (ES) m/z : 481 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15

EJEMPLO 36

20

Acido 2-{4-[3-(3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico

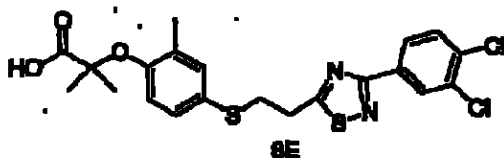
El compuesto 7G7 (compuesto 27) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para el compuesto 7G1 (35%, sólido

cristalino blanco);

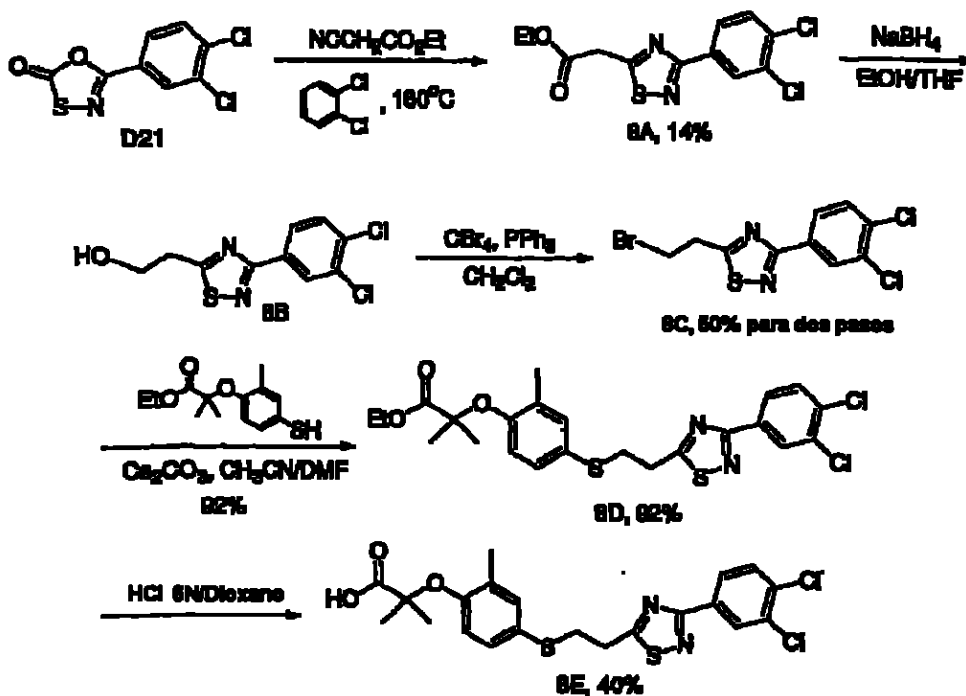
^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8.40 (s, 1 H), 8.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 6.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 5.53 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.52 (s, 6 H);

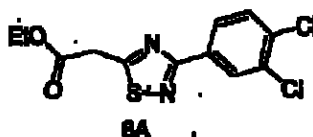
5 EM (ES) m/z : 453 ($\text{M} + \text{H}^+$).

EJEMPLO 37



Acido 2-(4-[2-[3-(3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etilsulfanil]-2-metil-fenoxi)-2-metil-propiónico



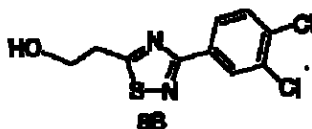


Ester etílico de ácido [3-(3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-acético

5 Una mezcla de reacción de D21 (1 g, 4.03 mmoles) y clanoacetato de etilo (1.8 g, 16.1 mmoles) en 1,2-diclorobenceno (18 ml) se calentó a 160°C durante 20 hr. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna para dar 180 mg (14%) de 8A como un sólido blanco;

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 8.11 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 4.25 (s, 2H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H);

EM (ES) m/z : 317 ($\text{M} + \text{H}^+$).



15

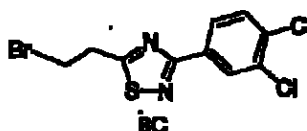
2-[3-(3,4-Dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-ethanol

A una solución de 8A (180 mg, 0.57 mmoles) en EtOH-THF (8 ml-2 ml) a temperatura ambiente se añadió NaBH_4 (136 mg, 3.6 mmoles).
 20 Después de agitación durante 20 hr, se añadieron una cuantas gotas de agua para extinguir el exceso de hidruro. El solvente se evaporó, y el residuo se dividió entre CH_2Cl_2 y agua. La fase orgánica se secó y se concentró. La mezcla cruda se purificó por cromatografía en columna para proveer 100 mg

(64%) de 8B como un sólido blanco;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, J= 2.0 Hz, 1 H), 8.11 (dd, J= 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 4.11 (t, J= 5.6 Hz, 2 H), 3.41 (t, J= 5.6 Hz, 2 H).

5



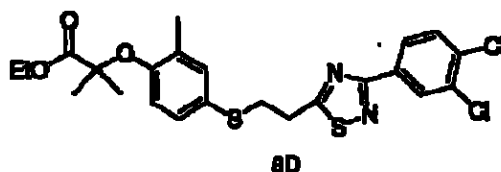
5-(2-Bromo-etil)-3-(3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol

A una solución de 8B (100 mg, 0.36 mmoles) en CH₂Cl₂ (4 ml) a 0°C se añadió CBr₄ (157, mg, 0.47 mmoles) y PPh₄ (124 mg, 0.47 mmoles).

10 Después de agitación a temperatura ambiente durante 20 hr, el solvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proveer 106 mg (86%) de 8C como un sólido blanco;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, J= 2.0 Hz, 1 H), 8.11 (dd, J= 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 3.83-3.78 (m, 2 H), 3.73-3.69 (m, 2 H).

15



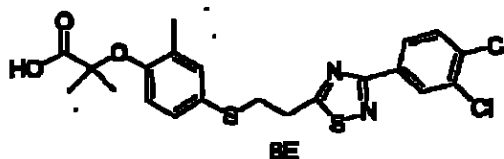
Ester etílico de ácido 2-(4-{2-[3-(3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-il]-etil-sulfanil}-2-metil-fenoxi)-2-metil-propiónico

20 A una mezcla de 8C (106 mg, 0.314 mmoles) y éster etílico de ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi)acético A1c (84 mg, 0.330 mmoles) en CH₃CN (4 ml) se añadió Cs₂CO₃ (154 mg, 0.472 mmoles), la mezcla se agitó 1 hr bajo N₂, se concentró y se purificó por cromatografía en columna

(EtOAc/hexano) para dar 140 mg (87%) de 8D como un sólido blanco;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.10 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.15 (dd, $J = 8.5$ Hz, 2.1 Hz, 1 H), 6.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.23 (q, $J = 7.1$, 2 H), 3.37 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 3.26 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 1.60 (s, 6 H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H);

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



10

Acido 2-(4-{2-[3-(3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etil-sulfanil}-2-metil-fenoxi)-2-metil-propiónico

Una mezcla de 8D (37 mg, 0.072 mmoles) y HCl 6 N (2 ml) en 1,4-dioxano (1 ml) se calentó a 100°C durante 24 hr. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se extrajo con éter (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para dar 20 mg (40%) del compuesto objetivo 8E (compuesto 27) como un sólido blanco;

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8.29 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 8.07 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1.9 Hz, 1 H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.23 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.15 (dd, $J = 8.3$ Hz, 1.9 Hz, 1 H), 6.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 3.38 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 3.31 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 1.56 (s, 6 H);

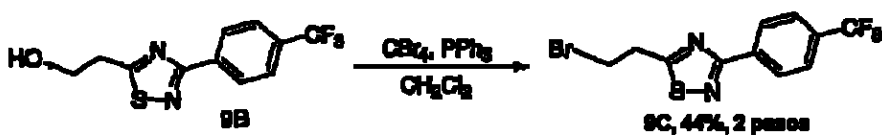
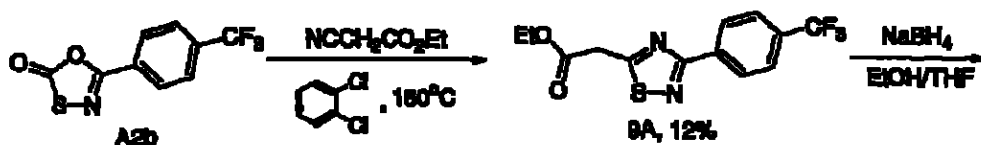
20

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

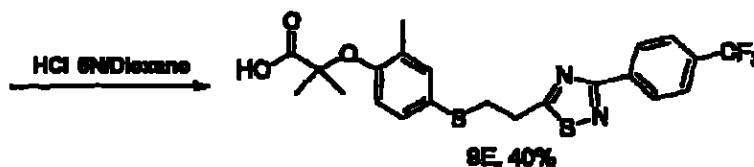
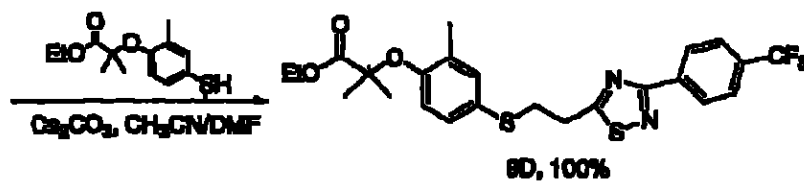
HRMS m/z calculado para $C_{21}H_{20}Cl_2N_2O_3S_2$: 482.0292;
encontrado: 482.0302.

EJEMPLO 38

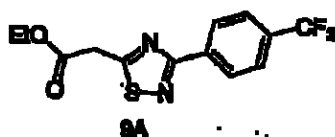
5



10



15



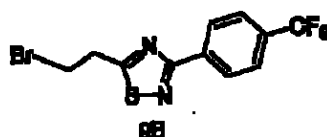
Ester etílico de ácido [3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-acético

20

Reemplazando D21 con A2b y siguiendo el mismo procedimiento que en la preparación de 8A se obtuvo 9A (12%, sólido cristalino blanco);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 4.34 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 4.27 (s, 2H), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H);

EM (ES) m/z: 317 (M+H⁺).

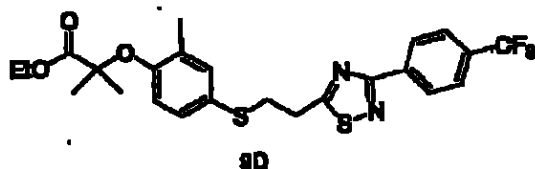


5 **5-(2-Bromo-etil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4] tiadiazol**

A una solución de 8A (220 mg, 0.696 mmoles) en EtOH-THF (3 ml-2 ml) a temperatura ambiente se añadió NaBH₄ (136 mg, 3.6 mmoles). Después de agitación durante 20 hr, se añadieron unas cuantas gotas de agua para extinguir el exceso de hidruro. El solvente se evaporó, y el residuo se dividió entre CH₂Cl₂ y agua. La fase orgánica se secó y se concentró para proveer 190 mg de alcohol crudo.

A una solución del intermediario crudo anterior en CH₂Cl₂ (4 ml) a 0°C se añadió CBr₄ (299 mg, 0.901 mmoles) y PPh₄ (236 mg, 0.901 mmoles). Después de agitación a temperatura ambiente durante 20 hr, el solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proveer 100 mg (44%, 2 pasos) 9C como un sólido blanco;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (d, J= 8.1 Hz, 2 H), 7.74 (d, J= 8.2 Hz, 2 H), 3.84-3.80 (m, 2 H), 3.76-3.71 (m, 2 H).

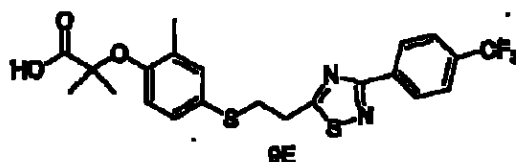


Ester etílico de ácido 2-metil-2-(2-metil-4-[2-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-il]-etilsulfanil]-fenoxi)-proplónico

Reemplazando 8D con 9C y siguiendo el mismo procedimiento que en la preparación de 8E se obtuvo 9D (100%, sólido blanco);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.16 (dd, J = 8.5 Hz, 2.1 Hz, 1 H), 6.59 (d, J =8.5 Hz, 1 H), 4.23 (q, J = 7.1, 2 H), 3.40 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.28 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.59 (s, 6 H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3 H);

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



Acido 2-metil-2-(2-metil-4-[2-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etilsufanil]-fenoxi)-proplónico

Reemplazando 8D con 9D y siguiendo el mismo procedimiento que en la preparación de 8E se obtuvo 9E (compuesto 28, 40%, sólido blanco);

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.43 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.30 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.54 (s, 6 H);

EM (ES) m/z : 481 ($\text{M}-\text{H}^+$).

HRMS m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$: 482.0946; encontrado: 482.0952.

D. Formulación y administración

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

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

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

Un vehículo puede adoptar una amplia variedad de formas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

E. Uso

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

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), aterosclerosis,

enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad cardiovascular, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, diabetes de tipo II, resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa alterada, dislipidemia y HDL-C bajo. Los compuestos preferidos de la invención son útiles para reducir los niveles en el

5 suero de lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteína de densidad intermedia (IDL), y/o LDL de densidad pequeña y otras moléculas aterogénicas, o moléculas que causan complicaciones ateroscleróticas, reduciendo así las complicaciones cardiovasculares. Los compuestos preferidos también son útiles para elevar los niveles en el suero de

10 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.

Las enfermedades mediadas por PPAR alfa incluyen síndrome X metabólico (o síndrome metabólico), dislipidemia, presión sanguínea alta,

15 obesidad, resistencia a la insulina, glucosa en ayunas alterada, diabetes de tipo II, aterosclerosis, esteatohepatitis no alcohólica, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, y HDL-C baja.

De conformidad con un aspecto de la invención, los compuestos descritos se pueden usar en un método para tratar o inhibir la progresión de

20 condición mediada por PPAR-delta y, opcionalmente, una condición mediada por PPAR-alfa, dicho método comprende administrar a un paciente que necesita tratamiento una cantidad farmacéuticamente efectiva de una composición de la invención.

Otro aspecto de la invención es un método de uso en donde la condición mediada por PPAR-delta se selecciona de hiperlipidemia, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, hipercolesterolemia, diabetes de tipo II, resistencia a la insulina y tolerancia a la glucosa alterada, y otras
5 condiciones descritas aquí; y una condición mediada por PPAR-alfa se selecciona de síndrome X (o síndrome metabólico), dislipidemia, presión sanguínea alta, obesidad y glucosa en ayunas alterada, resistencia a la insulina, diabetes de tipo II, y otras condiciones descritas aquí.

Un aspecto adicional de la invención es un método para tratar
10 por lo menos una condición mediada por PPAR-alfa y por lo menos una condición mediada por PPAR-delta en un paciente, dicho método comprende administrar a un paciente que necesita tratamiento una cantidad farmacéuticamente efectiva de una composición de la invención.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas
15 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
20 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, pomadas, geles o crema), y por inhalación (una aspersión 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) adsorbedores, (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.

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.

Se conocen en la técnica 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 activado por proliferador de peroxisoma-gamma (PPAR γ), que incrementa la transcripción de genes de respuesta a la insulina
5 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;
10 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)-, monohidrato, (+-) - o 5-((4-(2-(5-etil-2-piridinil)etoxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidinodiona, conocido como ACTOS, ZACTOS,
15 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-benzopirran-2-il)metoxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidinodiona, conocido como NOSCAL, REZULIN, ROMOZIN o PRELAY; también conocido como CI 991,
20 CS 045, GR 92132, GR 92132X);

(4) isaglitazona ((+)-5-[[6-[(2-fluorofenil)metoxi]-2-naftalenilo]metil]-2,4-tiazolidinodiona o 5-((6-[(2-fluorofenil)metoxi]-2-naftalenilo)metil)-2,4-tiazolidinodiona o 5-(6-(2-fluorobenciloxi)naftalen-2-

ilmetil)tiazolidino-2,4-diona, también conocido como MCC-555 o neoglitazona);

y

(5) 5-BTZD.

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

(1) JT-501 (JTT 501, PNU-1827, PNU-716-MET-0096, or PNU
182716: isoxazolidino-3,5-diona, 4-((4-(2-fenil-5-metil)-1,3-oxazolil)etilfenil-
4)metil-);

(2) KRP-297 (5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-
10 (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-
tirosina, o GW2570 o GI-262570).

15 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-
20 bencimidazol-2-ilmetoxi)bencil)tiazolin-2,4-diona, o CI 1037 o CS 011);

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

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

(5) Tularik (agonista de PPARγ);

(6) CLX-0921 (agonista de PPARγ);

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

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

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

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

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

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

(13) Risarestat (CT-112);

(14) YM 440 (agonista de PPAR);

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

15 (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);

20 (21) GW 9820 (fibrato);

(22) GW 1929 (N-(2-benzoilfenil)-O-(2-(metil-2-piridinilamino)etil)-

L-tirosina, conocido como GW 2331, agonista de PPAR alfa/γ);

(23) SB 219994 ácido ((S)-4-(2-(2-benzoxazolilmetilamino)etoxi)-

alfa-(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)-alfa-(2,2,2-trifluoroetoxi)-, (alfaS)-, agonista de PPARalfa/γ);

5 (24) L-796449 (agonista de PPARalfa/γ);

(25) Fenofibrato (Acido propanoico, éster metílico de 2-[4-(4-clorobenzolil)fenoxi]-2-metil-,1-metilo, conocido como TRICOR, LIPCOR, LIPANTIL, LIPIDIL MICRO agonista de PPAR alfa);

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

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

(28) GW-0207 (agonista de PPARγ);

(29) LG-100641 (agonista de PPARγ);

(30) LY-300512 (agonista de PPARγ);

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

15 (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);

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

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

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

- (1) INS-1 (D-quiro inositol o D-1,2,3,4,5,6-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 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);
- (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) T174((+)-5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-(2-naftilmetil)benzoxazol);
- (14) SDZ PGU 693 ((+)-trans-2 (S-((4-clorofenoxi)metil)-7alfa-(3,4-diclorofenil)tetrahidropirrol-2,1-b)oxazol-5(6H)-ona);

- (15) S15261 ácido ((-)-4-(2-((9H-fluoren-9-ilacetil)amino)etil)benzoico éster etílico de 2-((2-metoxi-2-(3-(trifluorometil)fenil)etil)amino));
- (16) AZM 134 (Alizyme);
- 5 (17) ARIAD;
- (18) R 102380;
- (19) PNU 140975 ácido (1-(hidrazinoiminometil)hidrazino)acético;
- (20) PNU 108817 ácido (2-(hidrazinoiminometil)hidrazino)acético;
- (21) NC2100 (5-((7-(fenilmetoxi)-3-quinolinil)metil)-2,4-
- 10 tiazolidinodiona;
- (22) MXC 3255;
- (23) MBX 102;
- (24) ALT 4037;
- (25) AM 454;
- 15 (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);
- 20 (29) BM 152054 (5-(4-(2-(5-metil-2-(2-tienilo)oxazol-4-il)etoxi)benzotien-7-ilmetil)tiazolidino-2,4-diona);
- (30) BM 131258 (5-(4-(2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi)benzotien-7-ilmetil)tiazolidino-2,4-diona);

- (31) CRE 16336 (EML 16336);
- (32) HQL975 ácido (3-(4-(2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi) fenil)-2(S)-(propilamino)propiónico);
- (33) DRF 2189 (5-((4-(2-(1-Indolil)etoxi)fenil)metil)tiazolidino-2,4-diona);
- (34) DRF 554158;
- (35) DRF-NPCC;
- (36) CLX 0100, CLX 0101, CLX 0900 o CLX 0901;
- (37) Inhibidores de IkappaB cinasa (IKK B)
- 10 (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
- (41) moduladores de transportador de glucosa 4
- 15 (42) antagonistas de FNT- α
- (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)
- 20 (45) fosfoglicanos
- (46) Galparan;
- (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 conocido como IGF-BP3, IGF-BP3, SomatoKine);

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

(52) Inhibidores de glucosa-6 fosfatasa;

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

(54) antagonistas de receptor de glucocorticoide; y

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

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

15 (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,
20 GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR.

(D) Inhibidores de alfa-glucosidasa, que inhiben alfa-glucosidasa. La alfa-glucosidasa convierte la fructosa a glucosa, retardando así la digestión de carbohidratos. Los carbohidratos no digeridos son subsecuentemente

desdoblados en el intestino, reduciendo el pico de glucosa post-prandial.

Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a:

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

(2) Miglitol (3,4,5-piperidinetriol, 1-(2-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)-, (2R (2alfa, 3beta, 4alfa, 5beta)) -o (2R,3R,4R,5S)-1-(2-hidroxi-etil)-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 (O-4-desoxi-4-((2,3-epoxi-3-hidroximetil)-4,5,6-trihidroxiciclohexano-1-il)amino)-alfa-b-glucopiranosil-(1-4)-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-D-glucopiranosil);

(4) emiglitato, 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-metil-deoxinojirimicina o N-metilmoranolina); y

(6) Voglibose (3,4-dideoxi-4-((2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil)amino)-2-C-(hidroximetil)-D-epl-inositol o D-epl-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, de acción intermedia y de larga acción, insulina no inyectable o inhalada, 5 insulina selectiva de tejido, glucofosfocinina (D-quiroinositol), análogos de insulina tales como moléculas de insulina con diferencias menores en la secuencia de aminoácidos natural y simuladores de molécula pequeña de insulina (miméticos de insulina), y moduladores de endosoma. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a:

10

(1) Biota;

(2) LP 100;

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

15

(4) insulina aspart (insulina humana (28B-L-ácido aspártico) o 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);

20

(6) insulina lispro ("28B-L-lisina-29B-L-prolina insulina humana, o Lys (B28), Pro (B29) análogo de insulina humana, también conocido como lyp-pro insulina, LY 275585, HUMALOG, HUMALOG MIX 75/25 o HUMALOG MIX 50/50);

(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 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 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, 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;

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

(3) exendin y sus miméticos;

- (4) Inhibidores de dipeptil proteasa (DPP o DPPIV) tales como
- (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);
- 5 (4b) P 3298 o P32/98 fumarato de (di-(3N-((2S,3S)-2-amino-3-metil-pentanoil)-1,3-tiazolidin));
- (4c) TSL 225 ácido (triptofil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico);
- (4d) Pirrolidida de valina (valpyr);
- 10 (4e) 1-aminoalquilisoquinolinon-4-carboxilatos y análogos del mismo;
- (4f) SDZ 272-070 (1-(L-Valyl)pirrolidina);
- (4g) TMC-2A, TMC-2B o TMC-2C;
- (4h) Nitrilos de dipéptido (2-clanopirrolodas);
- 15 (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).
- 20 Los compuestos de la presente también pueden incrementar la sensibilidad a la insulina con poco o ningún incremento en peso corporal que aquel encontrado con el uso de agonistas de PPAR gamma existentes. Los agentes antidiabéticos orales pueden incluir insulina, sulfonilureas,

biguanidas, meglitinidas, AGI's, agonistas de PPAR alfa, y agonistas de PPAR gamma, y agonistas dobles de PPAR alfa/gamma.

Los presentes compuestos también pueden incrementar el metabolismo de las grasas y/o lípidos, proveyendo un método para pérdida de peso, pérdida de peso de grasa, reducción de índice de masa corporal, reducción de lípidos (tal como reducción de triglicéridos), o tratamiento de obesidad o la condición de estar excedido de peso. Ejemplos de agentes reductores de lípidos incluyen secuestradores de ácido biliar, derivados de ácido 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 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, Dibenzyline, 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, Tenomin, 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).

10

F. Ejemplos biológicos

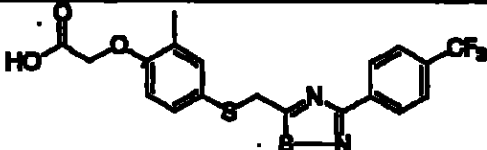
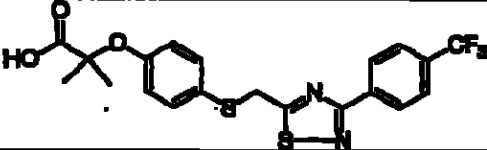
Método de prueba de transfección para receptores de PPAR

Células HEK293 se hicieron crecer en medio DMEM/F-12 complementado con 10% de FBS y glutamina (Invitrogen) y se incubaron en una incubadora con 5% de CO₂ a 37°C. Las células fueron co-transfectadas usando reactivo de DMRIE-C (Invitrogen) en medio libre de suero (Opti-MEM, 15 invitrogen) con dos plásmidos de expresión de mamíferos, uno que contenía la secuencia de ADN que codifica para los dominios de unión a ligando ya sea de PPARα, γ o δ fusionado al dominio de unión de ADN de la levadura GAL4 y el otro que contenía otra secuencia de promotor de la levadura GAL4 (UAS) 20 fusionada al reportero de ADNc de luciferasa de luciérnaga. El día siguiente, el medio se cambió a medio DMEM/F12 complementado con 5% de suero tratado con carbón (Hyclone) y glutamina. Después de 6 hr, las células se tripsinizaron y se sembraron a una densidad de 50,000 células/pozo en placas

de 96 pozos y se incubaron durante la noche igual que antes. Las células después se trataron con compuestos de prueba o vehículo y se incubaron durante 18-24 hr igual que antes. La actividad de reportero de luciferasa se midió usando el equipo de prueba de luciferasa Steady-Glo de Promega. El reactivo DMRIE-C se compró de GIBCO Cat. No. 10459-014. El medio de suero reducido OPTI-MEM I se compró de GIBCO (Cat. No. 31985). El equipo de prueba de luciferasa Steady-Glo 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 1
Datos *in vitro*

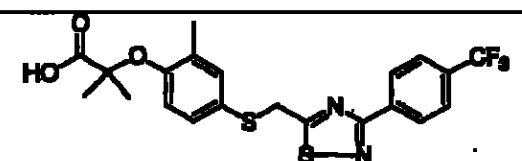
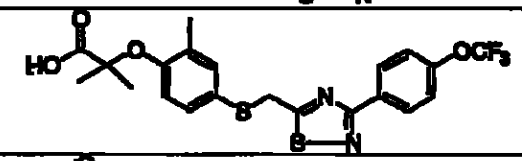
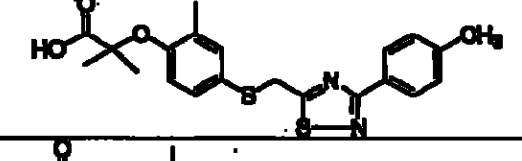
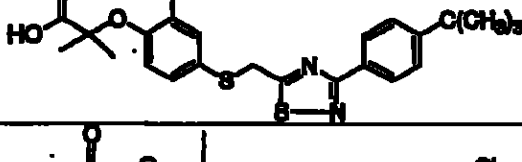
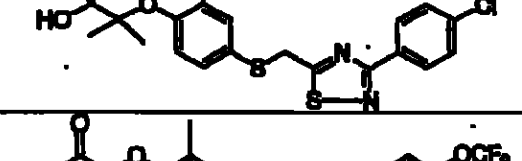
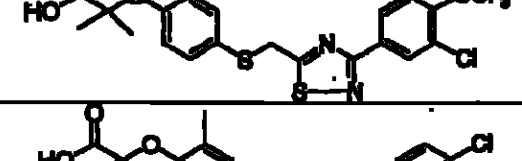
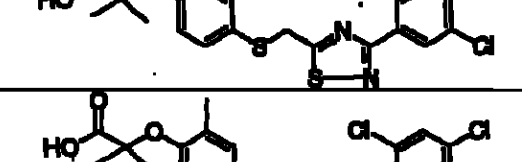
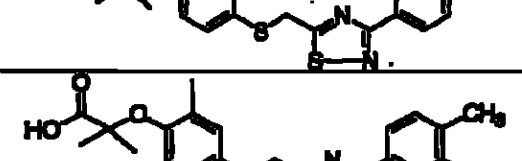
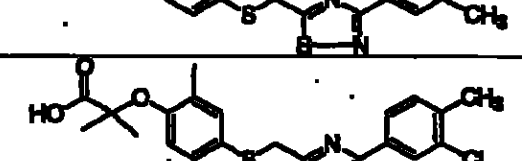
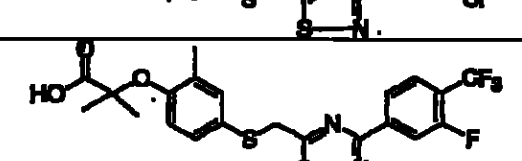
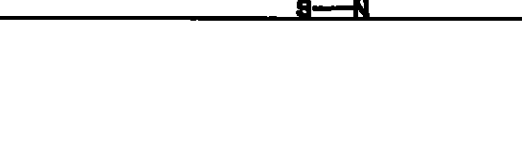
No. de com- puesto	Estructura	EC ₅₀ (delta) nM	EC ₅₀ (alfa) nM	EC ₅₀ (gamma) nM
1		10	488	
2		20	155	

5

10

15

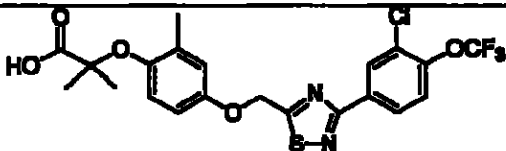
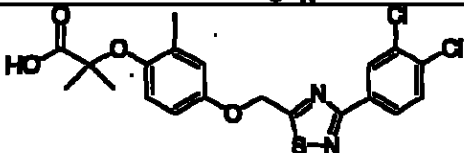
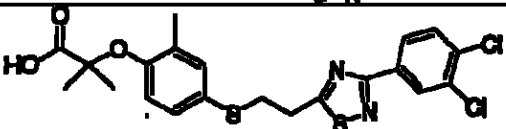
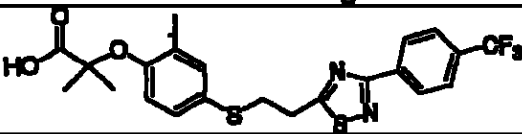
20

3		7.5	87	448
4		3.2	33	11643
5		47	222	>3000
6		93	64	>3000
7		18	186	>3000
8		2.8	28	>3000
9		13	104	>3000
10		102	476	>3000
11		93	115	>3000
12		27	68	669
13		5.2	34	640

5
10
15
20

14		>1000	736	>3000
15		>1000	>3000	>3000
16		26	425	>3000
17		58	656	>3000
18		237	>3000	>3000
19		229	>3000	>3000
20		148	297	>3000
21		3	85	>3000
22		534	643	>3000
23		3.05	94	>3000
24		12.3	93.5	>3000

5

25		13	96.8	>3000
26		113.8	503.7	>3000
27		9.3	123	>1000
28		1.7	37.3	465

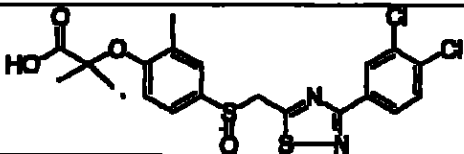
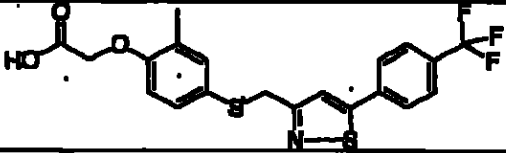
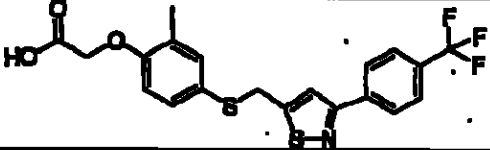
10

Los compuestos en el cuadro 2 también son de interés, los cuales se han hecho y probado

CUADRO 2

Datos *in vitro* para compuestos de interés

15

Compues- to de interés	Estructura	EC ₅₀ (delta) nM	EC ₅₀ (alfa) nM	EC ₅₀ (gamma) nM
a		412	>3000	>3000
b		1.6	>3000	>3000
c		4.5	>1000	>3000

20

5

10

CC(C)(C(=O)O)c1ccc(cc1)C(=O)Cn2cnc(c2)c3ccc(O)cc3

15

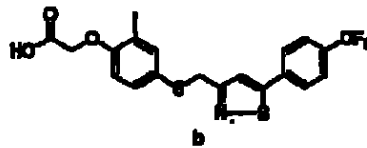
20

EM (ES) m/z: 484 (M+H⁺);

Análisis calculado para $C_{20}H_{18}Cl_2N_2O_4S_2 \cdot 0.40H_2O$: C, 48.76; H, 3.85; N, 5.69;

Encontrado: C, 48.62; H, 3.58; N, 5.58.

5



Acido {2-metil-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-isotiazol-3-ilmetilsulfanil]-fenoxi}-acético

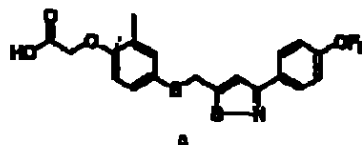
Compuesto b: ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 6.64 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.66 (s, 2 H), 4.17 (s, 2 H), 2.22 (s, 3 H);

EM (ES) m/z : 440 ($M+H^+$).

Análisis calculado para $C_{20}H_{18}F_3NO_3S_2 \cdot 0.6 H_2O$: C, 53.35; H, 3.85; N, 3.11.

15

Encontrado: C, 53.20 ; H, 3.51; N, 2.91.



Acido {2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-isotiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenoxi}-acético

20

Compuesto c: ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 7.24 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.67 (s, 2 H), 4.26 (s, 2 H), 2.23

(s, 3 H);

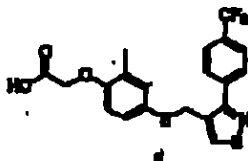
EM (ES) m/z: 440 (M+H⁺).

Análisis calculado para C₂₀H₁₈F₃NO₃S₂: C, 54.66; H, 3.67; N,

3.19.

5

Encontrado: C, 54.30; H, 3.52; N, 3.06.



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

10

Compuesto d: ¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄) δ 8.56 (s, 1 H), 7.75 (s, 4 H), 7.01 (s, 1 H), 6.99 (m, 1 H), 6.66 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 4.67 (s, 2 H), 4.10 (s, 2 H), 2.14 (s, 3 H);

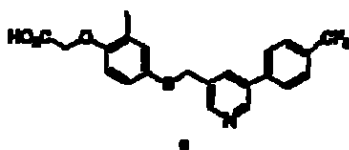
EM (ES) m/z: 440 (M+H⁺).

15

Análisis calculado para C₂₀H₁₈F₃NO₃S₂: C, 54.66; H, 3.67; N,

3.19.

Encontrado: C, 54.54; H, 3.53; N, 3.01.



20

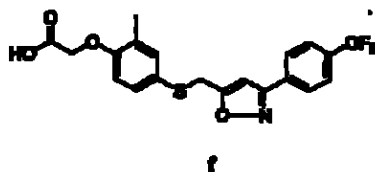
Acido {2-metil-4[5-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ilmetilsulfanil]-fenoxi}-acético

Compuesto e: ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.67 (brs, 1 H), 8.35 (brs, 1 H), 7.78 (d, J= 8.3 Hz, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 7.69 (d, J=8. 0 Hz, 2 H),

7.14 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 4.08 (s, 2 H), 2.15 (s, 3 H);

EM (ES) m/z : 434 (M+H⁺).

5



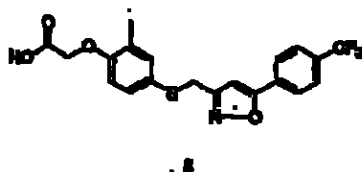
Acido {2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-isoxazol-5-ilmetilsulfanil]-fenoxil}-
acético

Compuesto f: como un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)

10 δ 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.20 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1 H), 6.65 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 4.10 (s, 2 H), 2.24 (s, 3 H);

EM (ES) m/z : 446 (M+Na⁺).

15



Acido {2-metil-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-ilmetilsulfanil]-fenoxil}-
acético

Compuesto g: como un sólido blanquecino; ¹H RMN (300 MHz,

20 CDCl₃) δ 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.22 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 4.05 (s, 2 H), 2.22 (s, 3 H);

EM (ES) m/z : 446 (M+Na⁺).

Análisis calculado para $C_{20}H_{16}F_3NO_4S$: C, 56.73; H, 3.81; N,
3.31.

Encontrado: C, 56.76; H, 3.46; N, 3.20.

5

G. Otras modalidades

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

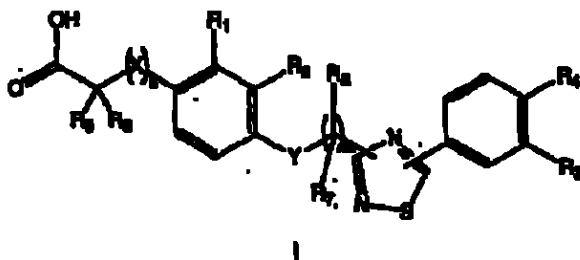
10

publicaciones citadas aquí se incorporan por referencia en su totalidad.

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

5

1.- Un compuesto de la fórmula (I):



10

en donde m es 1, 2 ó 3; n es 0 ó 1; X es S u O; Y es S, CH₂ u O; R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₃, halógeno, y -NR_aR_b en donde R_a y R_b se seleccionan independientemente de H y alquilo de C₁₋₄; cada uno de R₃ y R₄ se selecciona independientemente de H, halógeno, clano, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₃, y NR_cR_d en donde cada uno de R_c y R_d se selecciona independientemente de H y alquilo de C₁₋₄, y en donde por lo menos uno de R₃ y R₄ no es H; y cada uno de R₅ y R₆ se selecciona independientemente de H, alquilo de C₁₋₅, alcoxi de C₁₋₅, cicloalquilo de C₃₋₅, (cicloalquilo de C₃₋₅)alquilo de C₁₋₃, y NR_eR_f en donde cada uno de R_e y R_f se selecciona independientemente de H y alquilo de C₁₋₄; o R₅ y R₆ juntos forman espiro- cicloalquilo de C₃₋₆, o espiro-heterociclolo de 5 ó 6 miembros que tienen 1 y 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; y cada uno de R₇ y R₈ se selecciona independientemente de H, alquilo de C₁₋₅, y

cicloalquilo de C₃₋₅; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

3.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque m es 1.

4.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque n es 1.

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

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

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

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

9.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R₁ se selecciona de H, alquilo de C₁₋₂, alcoxi de C₁₋₂ y halógeno.

10.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R₁ se selecciona de halógeno, metilo y metoxi, y si es metilo o metoxi, R₁ puede ser sustituido o no sustituido.

11.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R₂ es H, halógeno, metoxi o metilo.

12.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_2 es H, flúor o cloro.

13.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque cada uno de R_3 y R_4 se selecciona
5 independientemente de H, halógeno, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-3} , y NR_6R_4 .

14.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque cada uno de R_3 y R_4 se selecciona independientemente de H, flúor, cloro, alquilo de C_{1-2} , y alcoxi de C_{1-2} .

15.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
10 caracterizado además porque cada uno de R_3 y R_4 se selecciona independientemente de H, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo, fluorometoxi, trifluoroetilo y trifluoroetoxi.

16.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
15 caracterizado además porque cada uno de R_5 y R_6 se selecciona Independientemente de H, alquilo de C_{1-3} y alcoxi de C_{1-3} .

17.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque por lo menos uno de R_5 y R_6 es metilo, metoxi, etilo y etoxi; y el otro se selecciona de H, metoxi, metilo, etilo y etoxi.

20 18.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque cada uno de R_7 y R_8 se selecciona independientemente de H y alquilo de C_{1-3} .

19.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque uno de R_7 y R_8 es H y el otro es H, metilo o etilo.

20.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
5 caracterizado además porque cada uno de R_7 y R_8 es H.

21.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es O; Y es S u O; R_1 se selecciona de H, alquilo de C_{1-2} , alcoxi de C_{1-2} , y halógeno; cada uno de R_5 y R_6 se selecciona independientemente de H, alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} ; y cada uno de R_7 y
10 R_8 se selecciona independientemente de H y alquilo de C_{1-3} .

22.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque m es 1 ó 2 y n es 1.

23.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque cada uno de R_3 y R_4 se selecciona
15 independientemente de H, flúor, cloro, alquilo de C_{1-2} , y alcoxi de C_{1-2} ; y R_1 se selecciona de H, alquilo de C_{1-2} , alcoxi de C_{1-2} y halógeno.

24.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque cada uno de R_3 y R_4 se selecciona independientemente de H, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo,
20 trifluorometoxi, trifluoroetilo y trifluoroetoxi.

25.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque m es 1 ó 2; n es 0 ó 1; X es S u O; Y es S, CH_2 u O; R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de H, alquilo de C_{1-4} , alcoxi

de C₁₋₃, halógeno, y -NR_aR_b, en donde cada uno de R_a y R_b se selecciona independientemente de H y alquilo de C₁₋₄; cada uno de R₃ y R₄ se selecciona independientemente de H, halógeno, ciano, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₃, y NR_cR_d, en donde cada uno de R_c y R_d se selecciona independientemente de H y alquilo de C₁₋₄; y en donde por lo menos uno de R₃ y R₄ no es H; y cada uno de R₅ y R₆ se selecciona independientemente de H, alquilo de C₁₋₅, alcoxi de C₁₋₅, cicloalquilo de C₃₋₅, (cicloalquilo de C₃₋₅)alquilo de C₁₋₃, y NR_eR_f en donde cada uno de R_e y R_f se selecciona independientemente de H y alquilo de C₁₋₄; o R₅ y R₆ juntos forman espiro- cicloalquilo de C₃₋₅; y cada uno de R₇ y R₈ se selecciona independientemente de H y alquilo de C₁₋₂.

26.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque m es 1 ó 2; n es 0 ó 1; X es S u O; Y es S u O; R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁₋₂, alcoxi de C₁₋₂, halógeno, y -NR_aR_b, en donde cada uno de R_a y R_b se selecciona independientemente de H y alquilo de C₁₋₄; cada uno de R₃ y R₄ se selecciona independientemente de H, halógeno, ciano, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₃, y NR_cR_d, en donde cada uno de R_c y R_d se selecciona independientemente de H y alquilo de C₁₋₄; y en donde por lo menos uno de R₃ y R₄ no es H; y cada uno de R₅ y R₆ se selecciona independientemente de H, alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₂; y cada uno de R₇ y R₈ es H.

27.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, seleccionado de ácido 2-metil-2-[2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetoxi]-fenoxi]-propiónico, ácido 2-metil-2-[2-metil-4-[3-(4-

trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetoxi]-fenoxi]-propiónico, ácido 2-
 metil-2-[2-metil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenoxi]-propiónico,
 ácido 2-{4-[3-(4-ter-butil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-
 metil-propiónico, ácido 2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-
 5 metil-fenoxi}-2-metil-propiónico, ácido 2-{4-[3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-
 [1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico, ácido 2-{4-
 [3-(3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-metil-
 propiónico, ácido 2-{4-[3-(2,4-dicloro-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-
 metil-fenoxi}-2-metil-propiónico, ácido 2-{4-[3-(3,4-dimetil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-
 10 5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico, ácido 2-{4-[3-(3-cloro-4-
 metil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico,
 ácido 2-{4-[3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-
 metil-fenoxi}-2-metil-propiónico, ácido 1-{2-metil-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-
 [1,2,4] tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenoxi]-ciclopentanocarboxílico, ácido 1-{4-[3-
 15 (3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-
 ciclopentanocarboxílico, ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-
 [1,2,4]tiadiazol-3-ilmetilsulfanil]-fenoxi]-propiónico, ácido 2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-
 [1,2,4]tiadiazol-3-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico, ácido 2-{4-
 [5-(4-isopropil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-metil-
 20 propiónico, ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[5-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]
 tiadiazol-3-ilmetilsulfanil]-fenoxi]-propiónico, ácido 2-{4-[5-(4-ter-butil-fenil)-
 [1,2,4]tiadiazol-3-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico, ácido 2-
 metil-2-{2-metil-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-

fenoxi]-propiónico, ácido {2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenoxi]-acético, ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenoxi]-propiónico, y ácido 2-metil-2-{4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenoxi]-propiónico.

5 28.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, seleccionado de: ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenoxi]-propiónico, ácido 2-{4-[3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-2-metil-propiónico, ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-ilmetoxi]-fenoxi]-propiónico, ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetoxi]-fenoxi]-propiónico, ácido 2-{4-[3-(3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-2-metil-propiónico, ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenilsulfanil]-propiónico, ácido 2-{4-[3-(3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenilsulfanil]-2-metil-propiónico, ácido 2-{4-[3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenilsulfanil]-2-metil-propiónico, ácido 2-{4-[3-(4-ter-butil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenilsulfanil]-2-metil-propiónico, y ácido 2-metil-2-(2-metil-4-[3-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-il]-propil]-fenoxi)-propiónico.

20 29.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, seleccionado de ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenoxi]-propiónico, ácido 2-metil-2-(2-metil-4-[2-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-il]-etil]-fenoxi)-propiónico, ácido 2-{4-[2-[3-

(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etil]-2-metil-fenoxi)-2-metil-propiónico, ácido 2-metil-2-[2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetoxi]-fenoxi]-propiónico, ácido 2-metil-2-[2-metil-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetoxi]-fenoxi]-propiónico, ácido 2-(4-[2-[3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etil]-2-metil-fenoxi)-2-metil-propiónico, ácido 2-(4-[2-[3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-il]-etil]-2-metil-fenoxi)-2-metil-propiónico, ácido 2-metil-2-(2-metil-4-[2-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]-tiadiazol-5-il]-etilsulfanil]-fenoxi)-propiónico, ácido 2-(4-[2-[3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etilsulfanil]-2-metil-fenoxi)-2-metil-propiónico, ácido 2-(4-[2-[3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-il]-etilsulfanil]-2-metil-fenoxi)-2-metil-propiónico, ácido 2-metil-2-[2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenilsulfanil]-propiónico, ácido 2-(4-[3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-il-metilsulfanil]-2-metil-fenilsulfanil)-2-metil-propiónico, ácido 2-(4-[3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenilsulfanil)-2-metil-propiónico, y ácido 2-(4-[3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenilsulfanil)-2-metil-propiónico.

30.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, seleccionado de ácido 2-metil-2-[2-metil-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenoxi]-propiónico, ácido 2-metil-2-[2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetoxi]-fenoxi]-propiónico, ácido 2-metil-2-[2-metil-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetoxi]-fenoxi]-propiónico, ácido 2-(4-[3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-

ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-2-metil-propiónico, y ácido 2-{4-[3-(3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-2-metil-propiónico.

- 31.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, seleccionado de ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-ilmetoxi]-fenoxi]-propiónico, ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetoxi]-fenoxi]-propiónico, ácido 2-{4-[3-(3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenoxi]-2-metil-propiónico, ácido 2-{4-[3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenoxi]-2-metil-propiónico, ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{2-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etoxi]-fenoxi)-propiónico, ácido 2-(4-{2-[3-(3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etil}-2-metil-fenoxi)-2-metil-propiónico, ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{2-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etil}-fenoxi)-propiónico, ácido 2-(4-{2-[3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etil}-2-metil-fenoxi)-2-metil-propiónico, ácido 2-(4-{2-[3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etoxi}-2-metil-fenoxi)-2-metil-propiónico, ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{2-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etoxi]-fenilsulfanil)-propiónico, ácido 2-(4-{2-[3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etoxi}-2-metil-fenilsulfanil)-2-metil-propiónico, ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{2-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etilsulfanil)-fenilsulfanil)-propiónico, ácido 2-(4-{2-[3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]

tiadiazol-5-il]-etilsulfanil)-2-metil-fenilsulfanil)-2-metil-propiónico y ácido 2-(4-{2-[3-(3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etilsulfanil)-2-metil-fenilsulfanil)-2-metil-propiónico.

32.- Una composición farmacéutica que comprende un vehículo
5 farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula 1.

33.- Una composición farmacéutica que comprende un vehículo
farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula 21.

34.- Una composición farmacéutica que comprende un vehículo
farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula 23.

10 35.- Una composición farmacéutica que comprende un vehículo
farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula 25.

36.- Una composición farmacéutica que comprende un vehículo
farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula 26.

15 37.- Una composición farmacéutica que comprende un vehículo
farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula 27.

38.- Una composición farmacéutica que comprende un vehículo
farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula 28.

39.- Una composición farmacéutica que comprende un vehículo
farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula 29.

20 40.- Una composición farmacéutica que comprende un vehículo
farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula 30.

41.- Un método de tratamiento o inhibición de la progresión de
una condición mediada por PPAR-delta o una condición mediada por PPAR-

alfa, o ambas, dicho método comprende administrar a un paciente que necesita tratamiento una cantidad farmacéuticamente efectiva de una composición de la reivindicación 31.

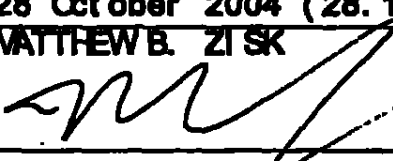
42.- El método de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado además porque una condición mediada por PPAR-delta se selecciona de hiperlipidemia, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, hipercolesterolemia, diabetes de tipo II, resistencia a la insulina y tolerancia a la glucosa alterada, dislipidemia, HDL-C baja, hipertrigliceridemia y una condición mediada por PPAR-alfa se selecciona de síndrome X (o síndrome metabólico), dislipidemia, presión sanguínea alta, obesidad, y glucosa en ayunas alterada, resistencia a la insulina, diabetes de tipo II, aterosclerosis, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, y HDL-C baja.

43.- Un método de tratamiento de por lo menos una condición mediada por PPAR-delta y por lo menos una condición mediada por PPAR-alfa en un paciente, dicho método comprende administrar a un paciente que necesita tratamiento una cantidad farmacéuticamente efectiva de una composición de la reivindicación 32.

44.- El método de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado además porque dicho método comprende el tratamiento de por lo menos una condición mediada por PPAR-gamma.

45.- El método de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado además porque dicho método comprende el tratamiento de por lo menos una condición mediada por PPAR-gamma.

140

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	Date stamp of the receiving Office	
0-4	Form PCT/RO/101 (Annex)	
0-4-1	PCT Fee Calculation Sheet Prepared Using	PCT- SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002..163)
0-9	Applicant's or agent's file reference	
2	Applicant	
12	Calculation of prescribed fees	
12-1	Transmittal fee T	300
12-2-1	Search fee S	1920
12-2-2	International search to be carried out by EP	
12-3	International filing fee (first 30 sheets) I1	1134
12-4	Remaining sheets	115
12-5	Additional amount (A) 12	
12-6	Total additional amount I2	1380
12-7	I1 + I2 = I	2514
12-12	EASY Filing-reduction R	- 81
12-13	Total international filing fee (I-R) I	2433
12-14	Fee for priority document	
	Number of priority documents requested	1
12-15	Fee per document (A) 20	
12-16	Total priority document fee: P	20
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)	4673
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.	10/ 0750/ PRD2148/ MBZ
12-22	Date	28 October 2004 (28. 10. 2004)
12-23	Name and signature	MATTHEW B. ZISK 

181

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/RQ/101 PCT Request Prepared Using	PCT- SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.163)
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) (RQ/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	PRD 2148 PCT
I	Title of Invention	4-((PHENOXYALKYL)THIO)-PHENOXYACETIC ACIDS 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	mzlsk@or.us.jnj.com
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	KUO, Gae-Hong
III-1-5	Address	3 Traveller Way Scotch Plains, New Jersey 07076 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

142

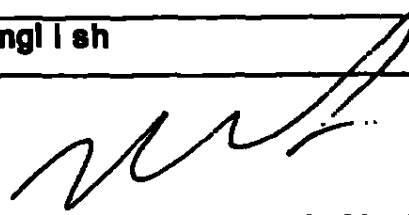
III-2	Applicant and/or Inventor	applicant and inventor US only SHEN, Lan 10 Cypress Court Clinton, New Jersey 08809 United States of America US US
III-2-1	This person is	
III-2-2	Applicant for	
III-2-4	Name (LAST, First)	
III-2-5	Address	
III-2-6	State of nationality	
III-2-7	State of residence	
III-3	Applicant and/or Inventor	applicant and inventor US only WANG, Al hua 1723 Foxwood Dr. Jarlson, Pennsylvania 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 ZHANG, Yan 52 Campbell Road Hillsborough, NJ 08844 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, Phillips S., One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jersey 08933 United States of America 732-524-1287 732-524-2808 mzlsk@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

IV-2-1	Name(s)	first named agent ZI SK, Matthew B. (45, 257)	
V	DESIGNATIONS		
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.		
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	31 October 2003 (31. 10. 2003)	
VI-1-2	Number	60/ 516, 581	
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	128	-
IX-3	Claims	12	-
IX-4	Abstract	1	.
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	145	

148

144

	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
DX-6	Fee calculation sheet	-	-
DX-17	PCT-SAFE physical media	-	-
DX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
DX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	
X-1-2	Name of signatory	MATTHEW B. ZISK	
X-1-3	Capacity	PROXY HOLDER	

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	
------	--	--

188

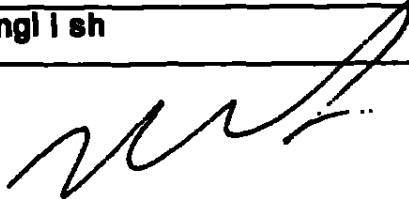
0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request Prepared Using	PCT- SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.163)
0-5	Petition The undersigned requests 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 2148 PCT
I	Title of invention	4-((PHENOXYALKYL)THIO)-PHENOXYACETIC ACIDS 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	mzisk@or.us.nj.com
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	KUO, Gae-Hong
III-1-5	Address	3 Traveller Way Scotch Plains, New Jersey 07076 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

186

III-2	Applicant and/or inventor	applicant and inventor US only SHEN, Lan 10 Cypress Court Clinton, New Jersey 08809 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, Al hua 1723 Foxwood Dr. Jamison, Pennsylvania 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 ZHANG, Yan 52 Campbell Road Hillsborough, NJ 08844 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, Phillips S., One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jersey 08933 United States of America 732-524-1287 732-524-2808 mzlsk@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-1-8	Agent's registration No.	
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as

IV-2-1	Name(s)	first named agent ZI SK, Matthew B. (45, 257)	
V	DESIGNATIONS		
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.		
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	31 October 2003 (31. 10. 2003)	
VI-1-2	Number	80/ 518, 561	
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	128	-
IX-3	Claims	12	-
IX-4	Abstract	1	.
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	145	

186

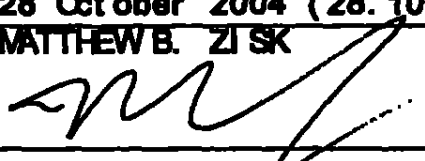
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	-	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	-
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	
X-1-2	Name of signatory	MATTHEW B. ZISK	
X-1-3	Capacity	PROXY HOLDER	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	Date stamp of the receiving Office	
0-4	Form PCT/RO/101 (Annex)	
0-4-1	PCT Fee Calculation Sheet Prepared Using	PCT- SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.163)
0-8	Applicant's or agent's file reference	PRD 2148 PCT
2	Applicant	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier Total amount (USD)
12-1	Transmittal fee T	• 300
12-2-1	Search fee S	• 1920
12-2-2	International search to be carried out by	EP
12-3	International filing fee (first 30 sheets) I1	1134
12-4	Remaining sheets	115
12-5	Additional amount (X)12	12
12-6	Total additional amount I2	1380
12-7	I1 + I2 = I	2514
12-12	EASY Filing reduction R	- 81
12-13	Total international filing fee (I-R) I	2433
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)	4673
12-19	Mode of payment	authorization to charge deposit account
12-20	Deposit account instructions	
	The receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (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.	10/ 0750/ PRD2148/ MBZ
12-22	Date	28 October 2004 (28.10.2004)
12-23	Name and signature	MATTHEW B. ZISK 

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 May 2005 (12.05.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/041959 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/433, C07D 283/08, A61P 3/10

(21) International Application Number: PCT/US2004/036028

(22) International Filing Date: 28 October 2004 (28.10.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/516,561 31 October 2003 (31.10.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BH]; Turnhoutseweg 30, B2340, B-Belgium Beersel (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KUO, Gee-Hong [US/US]; 3 Traveller Way, Scotch Plains, NJ 07076 (US). SHEN, Len [US/US]; 10 Cypress Court, Clinton, NJ 08809 (US). WANG, Alhua [US/US]; 1723 Foxwood Dr., Jamison, PA 18929 (US). ZHANG, Yan [US/US]; 52 Campbell Road, Hillsborough, NJ 08844 (US).

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

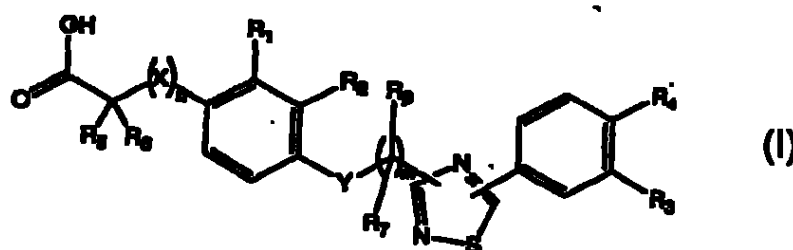
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,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

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

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

(54) Title: PHENOXYACETIC ACIDS DERIVATIVES USEFUL AS PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR (PPAR) DUAL AGONISTS



(57) Abstract: The invention features phenoxyacetic acids and analogs of formula (I), compositions containing them, and methods of using them as PPAR modulators to treat or inhibit the progression of, for example, dyslipidemia.

WO 2005/041959 A1

792
191

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 06-52154

Fecha: 3 de agosto de 2.006

Se certifica que:

Desde fecha 10 de Febrero de 1.997
del folio 88986 al folio 88991 del
libro de Protocolo No. 306, obra el poder No.
17154 conferido por JANSSEN PHARMACEUTICA
N.V. domiciliado(a) en BEERSE, · BÉLGICA
a el (la) dr(a) JIMENA ESCOBAR URIBE Y/O
IGNACIO ESCOBAR URIBE.

Representante legal: los mismos

Facultad para desistir SI

Facultad para desistir: SI

Revisado; jramos

43
192

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

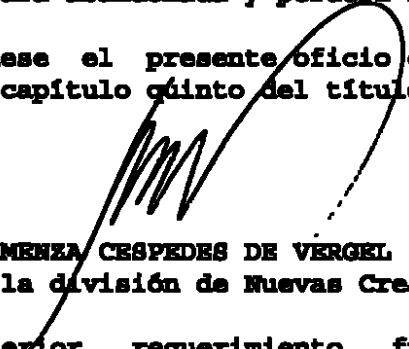
REFERENCIA	Radicación No.	6 52154
	Solicitud internacional	US2004/036028
	Fecha inicio fase nacional	31/05/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	883?

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 1.1 AGO. 2006
adpa11